

© Коллектив авторов, 2013

УДК 612.232+616.3-008.1-07-08

В.В. Чернин¹, В.М. Бондаренко², А.И. Парфенов³

УЧАСТИЕ ПРОСВЕТНОЙ И МУКОЗНОЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА В СИМБИОНТНОМ ПИЩЕВАРЕНИИ

¹ Тверская государственная медицинская академия, Тверь, Россия

² НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

³ Центральный НИИ гастроэнтерологии, Москва, Россия

Симбионтное пищеварение занимает важное место в пищеварительном конвейере кишечника человека. Оно осуществляется многочисленной просветной и мукозной микрофлорой, обеспечивающей оптимальное пищеварение. Симбионтное пищеварение, как и собственное пищеварение, начинается в ротовой полости. Наиболее важное значение этот тип пищеварения имеет в тонкокишечном и, особенно, толстокишечном пищеварении, поскольку в толстой кишке практически отсутствует собственное пищеварение. Симбионтное пищеварение у человека включается в механизмы собственного пищеварения, дополняя и расширяя процессы переваривания и всасывания пищевых субстратов. Результаты исследования расширяют представления о пищеварительном процессе в организме человека и позволяют выделить четыре этапа в его механизмах: полостное симбионтное пищеварение – пристеночное симбионтное пищеварение - мембранное пищеварение – всасывание. Предложена схема пищеварительного конвейера человека с учетом собственного и симбионтного пищеварения и намечены новые пути в изучении этой проблемы.

Ключевые слова: кишечник, симбионтное пищеварение, просветная и мукозная микробиота, физиология.

V.V. Chernin¹, V.M. Bondarenko², A.I. Parfenov³

THE PARTICIPATE OF HUMAN LUMEN AND MUCOSAL GUT MICROBIOTA IN SIMBIOTIC DIGESTION

¹Tver state medical academy, Tver, Russia

²Gamaleya Research Institute of epidemiology and microbiology, Moscow, Russia

³Central Research Institute of gastroenerology, Moscow, Russia

Simbiotic digestion takes the important place in the digestive conveyor of the of human gut. It is carried out numerous lumen and mucosal microflora providing variety nutrients. Simbiotic digestion as well as own digestion, begins in a mouth. Most the great value has this type of digestion in small gut and, especially, large gutdigestion as in ileum to a bowel practically there is no own digestion. Simbiotic digestion at the human joins in mechanisms of own digestion, supplementing and expanding processes of digestion and absorb food substances. Results of research expand representations about digestive process in a human body and allow to allocate 4 stages in its mechanisms: lumen simbiotic digestion – mucosal simbiotic digestion - membrane digestion - absorbtion. The scheme of the digestive conveyor of the human gut taking into account own and simbiotic digestion is offered and new ways to studying of this problem are planned.

Key words: gut, simbiotic digestion, lumen and mucosal microbiota, physiology.

Введение.

Начало прошлого столетия характеризуется выдающимися исследованиями Лауреата Нобелевской премии И.П. Павлова. Его работы стали основой современного учения о физиологии пищеварения. В этот же период другой великий русский ученый, лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников, открывший фагоцитоз и разработавший фагоцитарную теорию иммунитета, указывал, что многочисленные микроорганизмы, находящиеся в кишечнике, в значительной мере определяют физическое и душевное здоровье человека. С целью оздоровления и продления активной жизни он рекомендовал употреблять молочнокислые продукты, которые в своей основе являются прообразом лактосодержащих пробиотиков [1,15].

С того времени прошло более 100 лет. За этот период мы много узнали о механизмах и регуляции функционирования желудочно-кишечного тракта и процессов пищеварения, о качественных и количественных параметрах симбионтной микрофлоры пищеварительного тракта и ее функциях, необходимых для нормальной жизнедеятельности организма человека [2, 3, 9].

Установлено, что заселяющие кишечник человека различные аэробные и анаэробные, грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы заключены в экзополисахаридно-муциновый матрикс – биопленку [10, 11]. Имобилизованная в составе биопленок кишечная микрофлора является сложной метаболической системой симбионтного пищеварения, выполняющей многие взаимопользные функции, обусловленные ее ферментативной активностью и способностью активировать реакции врожденного иммунитета. Для обозначения всего генетического материала, содержащегося в микробиоте кишечника человека, лауреат Нобелевской премии J. Lederberg предложил термин «микробиом». Численность генов «микробиома» на 3 порядка выше, чем собственных генов организма человека, что послужило основанием рассматривать совокупность всех микроорганизмов в качестве «суперорганизма» или «надорганизма» [16-19]. Однако изучению вопросов симбионтного бактериального пищеварения, значения и места его у человека, незаслуженно уделялось мало внимания, а те патологические состояния, которые возникали при нарушениях состава микробиоты, связывали в основном с токсическим воздействием условно патогенных микроорганизмов.

Цель настоящего исследования – выявить качественный и количественный состав просветной и мукозной микрофлоры в функциональных отде-

лах пищеварительного тракта, определить участие ее в ферментации пищеварительных ингредиентов и место симбионтного пищеварения в пищеварительном конвейере человека.

Материалы и методы.

Исследование проводилось в течение более десяти лет, и в нем принимали участие Е.Н. Егорова, В.М. Червинц, С.Н. Базлов, О.А. Гаврилова и О.В. Рыбальченко. Обследовано 97 здоровых добровольцев в возрасте 18-36 лет, поименованных в недавно опубликованной монографии [15]. Помимо общего клинического обследования у добровольцев изучали состояние полости рта, анализировали данные эзофагогастроскопии, у части из них – результаты интестино- и колоноскопии. Качественный и количественный состав микрофлоры изучали в образцах ротовой жидкости, на поверхности щек и языка, зубодесневом желобке, содержанием и биоптатах слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной, тощей, подвздошной и толстой кишок. Выделение и идентификацию микроорганизмов, определение у них ферментативной активности проводили по общепринятым методикам с использованием стандартных систем идентификации микроорганизмов, метода газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Особое внимание уделяли оценке пищеварительной, синтетической, метаболической, детоксикационной и протективной функции микрофлоры [14, 15].

Результаты и обсуждение.

В настоящее время в зависимости от механизмов пищеварения выделяют 3 его типа – *собственное, аутолитическое и симбиотное* [6, 13, 15]. *Собственное пищеварение* осуществляется ферментами организма. У человека оно начинается в полости рта, где принятая пища подвергается физической (измельчение, смачивание, ослизнение слюной, формирование пищевого комка, пригодного для проглатывания) и химической обработке ферментами слюны и языка (частичный гидролиз углеводов α -амилазой и мальтазой, действие липазы).

В желудке, по данным Г.Ф. Коротько [4, 5], пищеварительный процесс происходит на поверхности пищевого комка, главным образом, под действием соляной кислоты и протеаз до образования химуса, который порциями поступает в двенадцатиперстную кишку (начальный отдел тонкой кишки), а затем в тощую и подвздошную.

В тонкой кишке активно протекает и практически завершается тонко-

кишечное пищеварение и всасывание. По данным А.М. Уголева (1985), открывшего мембранное пищеварение, оно осуществляется посредством трех последовательно протекающих этапов: *полостное пищеварение – мембранное пищеварение – всасывание* [13].

Полостное пищеварение происходит в просвете кишки под действием желчных кислот и панкреатических гидролаз. *Мембранное пищеварение* осуществляется собственно кишечными ферментами, синтезируемыми энтероцитами, встроенными в апикальную мембрану и расположенными в гликокаликсе ворсинок.

В *толстой кишке* собственное пищеварение практически отсутствует. Оно может выявляться только за счет поступления в нее непереваренных пищевых ингредиентов, остатков неиспользованных желчных кислот, панкреатических и, возможно, кишечных ферментов. *Основной процесс толстокишечного пищеварения происходит за счет ферментативной активности многочисленной микрофлоры.*

Аутолитическое пищеварение осуществляется ферментами пищевых продуктов. Аутолитическое пищеварение имеет существенное значение при грудном вскармливании детей, особенно, в первые дни, недели и месяцы жизни, когда еще несовершенно собственное пищеварение. В этот период переваривание пищевых ингредиентов молока происходит в основном за счет содержания в нем эндогенных гидролаз матери.

Экспериментально-клиническими исследованиями показано, что механизмы ферментации женского молока связаны с рециркуляцией ферментов пищеварительных желез, рекрецией их glanduloцитами грудных желез из крови, которая подготавливается в ходе беременности [4, 5].

Касаясь *симбионтного пищеварения*, следует подчеркнуть, что оно широко распространено в природе и имеет место у человека, млекопитающих животных, птиц, рыб, насекомых и червей, пищеварительный тракт которых заселен бактериями и простейшими. Необходимо отметить, что симбионтное пищеварение приобретает важное значение в тех случаях, когда симбионты продуцируют ферменты, недостающие организму хозяина для переваривания поступающей пищи. В процессе эволюции оно особое место заняло у растительноядных жвачных животных со сложным желудком, который состоит из преджелудка, включающего рубец, книжку и сетку, и собственно желудка – сычуга. Известно, что у этих жвачных секреты слюнных желез и преджелуд-

ка не содержат ферментов и хлористоводородной кислоты, что создает благоприятные условия для колонизации желудка и кишечника бактериями и простейшими, которые осуществляют симбионтное пищеварение [6, 7, 15].

У растительноядных жвачных животных симбионтное пищеварение является ведущим в усвоении корма. Их пищеварительный тракт, особенно рубец, заселен огромным количеством бактерий и простейших, составляющих до 15% массы тела животных. Под влиянием симбионтов в рубце переваривается до 95% сахаров и крахмала, а также 54,4% клетчатки корма. В бактериях рубца содержится 65% белка, 40% углеводов, 3% липидов от общего количества его содержимого. Это свидетельствует о том, что и сами бактерии являются важным источником поступающих в организм нутриентов [7].

Что касается физиологии, механизмов и места симбионтного бактериального пищеварения у человека, то эти вопросы находятся только на начальных этапах изучения. Тем не менее, анализ литературы позволяет считать, что *симбионтное пищеварение у человека осуществляется бактериальной микрофлорой, населяющей все отделы пищеварительного тракта.*

Известно, что микрофлора кишечника может включать до 5000 видов микроорганизмов, общей массой 2,5-3 кг [8, 9]. Как нами отмечено выше, общий геном микробиоты на 3 порядка превышает геном человека, включающий 26000 генов. На основании этого А.М. О'Нара и F. Shamahan [19] отнесли микробиоту к отдельному органу. Метаболом, отражающий всю совокупность метаболической активности микробиоты, R. Goodacre [16] предложил рассматривать в качестве «суперорганизма», функции которого во многом еще не изучены.

Микрофлору пищеварительного тракта здоровых людей принято делить на *облигатную или основную* (бактероиды, бифидобактерии, лактобациллы, эшерихии, энтерококки и др.), *факультативную*, включающую условно-патогенные микроорганизмы (стафилококки, стрептококки, хеликобактерии, кандиды и др.) и *транзиторную или случайную флору* (микрококки, коринебактерии, бациллы и др.), попадающую в организм из окружающей среды с пищей и водой. Соотношение анаэробов к аэробам составляет 100-1000:1.

В сформированной микробиоте 80-90% составляют облигатные представители нормофлоры, около 10-15% – факультативные и до 0,5-1% – тран-

зиторные бактерии. Около 20% представителей микробиоты человека обитает в полости рта, 15-16% – в ротоглотке, 40% – в эзофагогастродуоденальной зоне и кишечнике, 18-20% – на кожных покровах и 2-10% – в урогенитальном тракте [1].

Микрофлору пищеварительного тракта также подразделяют на *просветную* и *мукозную* (пристеночную). Просветная микрофлора обитает и функционирует в полостной среде пищеварительного тракта, а мукозная – на поверхности слизистых оболочек в составе бактериальных биопленок. *Бактериальная биопленка* – сложное структурное образование, располагающееся на надэпителиальной слизи слизистых оболочек пищеварительного тракта, в которой изолировано функционирует мукозная микрофлора [10, 11].

Просветная микрофлора обеспечивает *полостное* симбионтное пищеварение, а мукозная – *пристеночное*.

Микрофлора пищеварительного тракта выполняет множество функций, необходимых для нормальной жизнедеятельности организма человека. Главными из них являются:

- Колонизационная резистентность;
- Иммуномодулирующая;
- Трофическая;
- Антимутагенная и антиканцерогенная;
- Синтетическая;
- Пищеварительная;
- Метаболическая;
- Энергетическая;
- Детоксикационная.

Здесь особое место следует уделить пищевой функции микробиоты, осуществляющей симбионтное бактериальное пищеварение.

Организм человека воспринимает микробиоту как собственную систему, имея с ней в процессах пищеварения прямые и обратные связи (рис.1).

Учитывая, что в настоящее время микробиоту пищеварительного тракта расценивают как единое целое, сбалансированную экосистему, «суперорганизм» или «дискретный орган», следует считать, что *симбионтное пищеварение у человека осуществляется всеми ее многочисленными представителями*. Это подтверждается участием в данном процессе практически всех вы-

деленных и изученных микроорганизмов пищеварительного тракта, таких как бактероиды, бифидобактерии, лактобациллы, эубактерии, фузобактерии, стрептококки, стафилококки, аэромонады, эшерихии, энтеробактер, цитробактер, клебсиеллы, хеликобактерии, бациллы, клостридии, актиномицеты, кандиды и другие, которые в отдельности и совместно ферментируют практически все пищевые углеводы, белки и липиды.

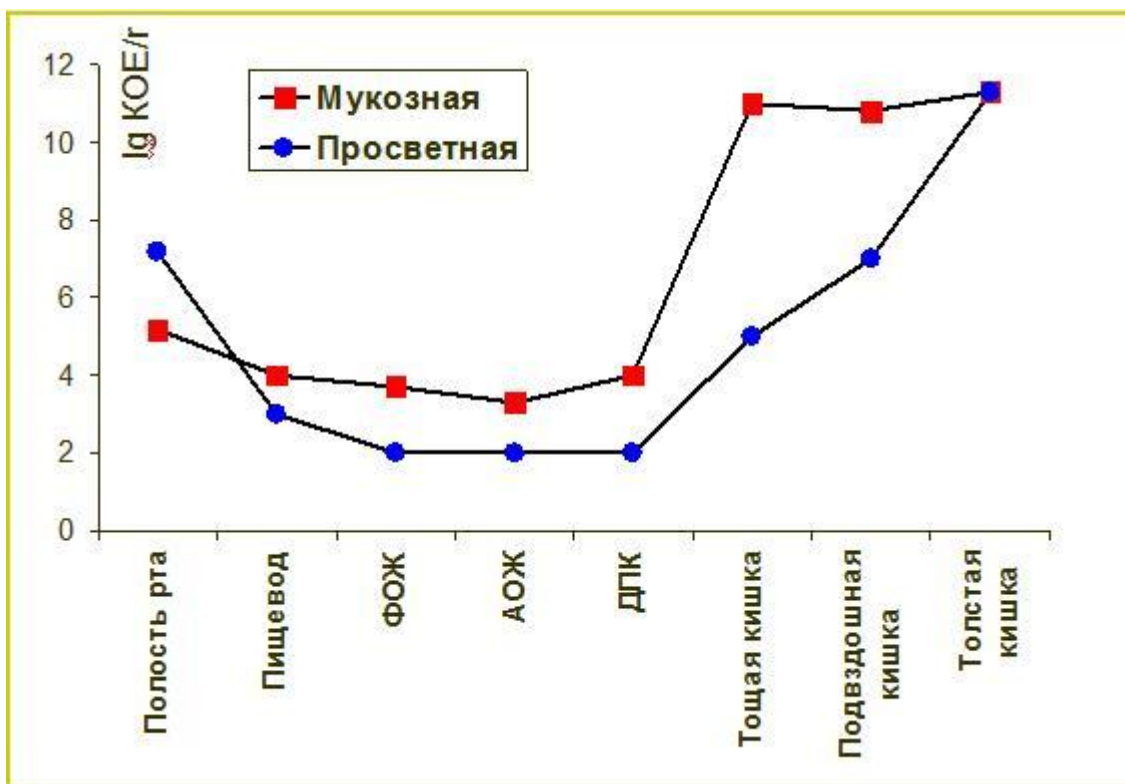


Примечание: прямые связи —————>; обратные связи - - - - ->

Рис. 1. Схема взаимосвязи макроорганизма и симбионтной микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека.

Представленные данные позволяют считать, что *симбионтное пищеварение должно зависеть от характера биотопа* в различных функциональных отделах пищеварительного тракта, в которых осуществляется собственное пищеварение. В связи с этим мы выделили такие отделы пищеварительного тракта как ротовая полость, пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая и подвздошная кишки, толстая кишка.

Изучение микрофлоры, осуществляющей в этих отделах пищеварительного тракта *полостное и пристеночное пищеварение*, выявило ряд особенностей (рис. 2).



Примечание: ФОЖ – фундальный отдел желудка, АОЖ – антральный отдел желудка, ДПК – двенадцатиперстная кишка

Рис. 2. Количество микроорганизмов мукозной и просветной микрофлоры в разных отделах пищеварительного тракта.

Так, полость рта здоровых людей обильно заселена микроорганизмами с преобладанием просветной микрофлоры над мукозной. В пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке количество микроорганизмов вследствие бактерицидных свойств секретов этих отделов уменьшается с преобладанием мукозной микрофлоры, защищенной от их воздействия биопленкой. В тощей и подвздошной кишке, где активно протекает и завершается собственное пищеварение, по сравнению с предыдущими отделами пищеварительного тракта, численность микроорганизмов отчетливо возрастает с существенным преобладанием мукозной микрофлоры. В толстой кишке, где практически отсутствует собственное пищеварение, выявляется наибольшее количество микроорганизмов, без преобладания просветной или мукозной микрофлоры [1, 8, 15].

Эти данные, с учетом характера собственного пищеварения в различных отделах пищеварительного тракта, позволили нам считать, что и симбионтное пищеварение в указанных отделах имеет свои особенности (рис.3).

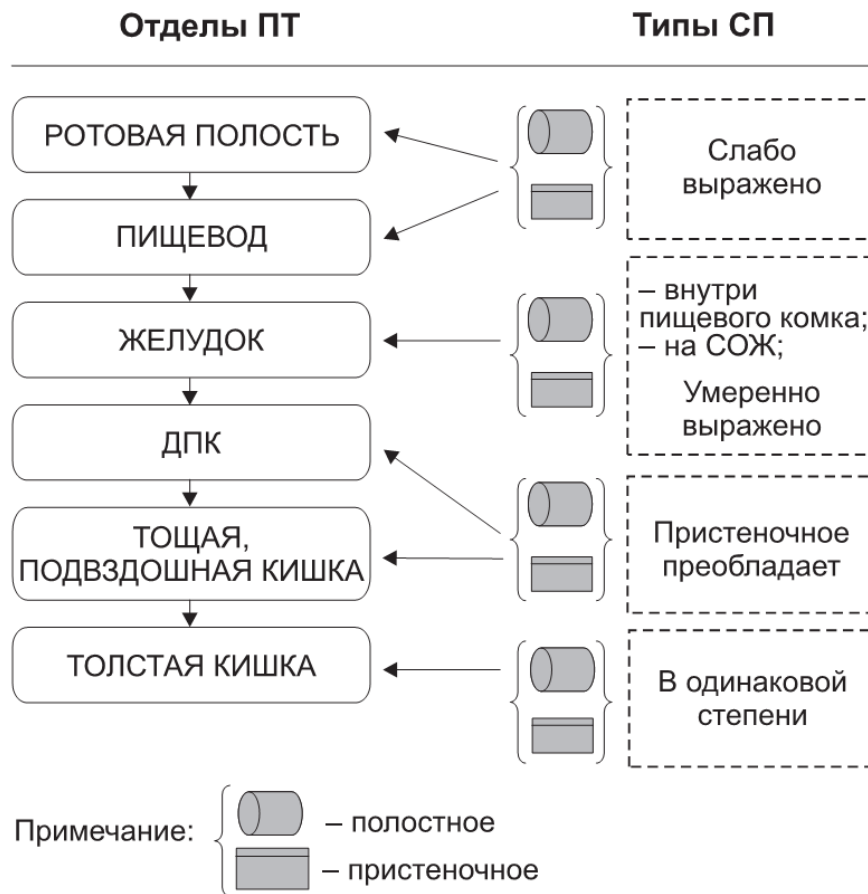


Рис. 3. Особенности симбионтного пищеварения (СП) в различных отделах пищеварительного тракта (ПТ).

В ротовой полости и пищеводе в связи с кратковременным пребыванием пищевых масс, *полостное и пристеночное симбионтное пищеварение* слабо выражено. В *желудке полостное симбионтное пищеварение* осуществляется внутри пищевого комка в течение 3-5 часов под действием микроорганизмов пищи до полного его растворения желудочным соком и гибели большей части просветной микрофлоры под действием кислотно-пептического фактора и бактерицидных свойств химуса. *Пристеночное симбионтное пищеварение* продолжается длительно и происходит на поверхности складок слизистой оболочки под влиянием мукозной микрофлоры.

В двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишах, где активно действуют ферменты собственного пищеварения, существенно *преобладает пристеночное симбионтное пищеварение*. В толстой кишке, в которой практически отсутствует собственное пищеварение, *в равной степени выражено полостное и пристеночное симбионтное пищеварение*.

Полученные данные показывают, что симбионтное пищеварение, как и собственное, имеет свои особенности в различных отделах пищеварительно-

го тракта, связанные с характером их биотопа, соотношением просветной и мукозной микрофлоры.

Учитывая пищеварительную, синтетическую и метаболическую функции микрофлоры, можно считать, что микробиота пищеварительного тракта участвует в переваривании всех групп углеводов, белков и липидов, гидролизе холестерина, деконъюгации желчных кислот, трансформации билирубина, синтезе и всасывании витаминов и аминокислот, продукции уреазы и гидролизе мочевины, регуляции водно-солевого баланса, образовании короткоцепочечных жирных кислот, аминов, гормонов и других биологически активных веществ, пополняющих организм необходимыми энергетическими и пластическими веществами.

Не исключено, что в процессе скоротечной жизнедеятельности микробиоты пищеварительного тракта массой 2,5-3 кг, генетически запрограммированная гибель (апоптоз) микроорганизмов будет дополнительным источником пищевых ингредиентов. Этот источник симбионтного пищеварения хорошо известен у растительноядных жвачных животных и практически не изучен у человека.

Из изложенного следует, что *симбионтное пищеварение у человека протекает параллельно с собственным*, совершенствует и существенно расширяет пищеварительные процессы путем увеличения *потоков поступающих в организм нутриентов* [9, 12, 15].

Потоки нутриентов включают:

1. Нутриенты собственного пищеварения;
2. Нутриенты, модифицированные микрофлорой;
3. Модифицированные микрофлорой балластные вещества;
4. Продукты жизнедеятельности бактерий;
5. Сами бактерии как источник пищевых ингредиентов.

Полученные нами данные о характере и процессах симбионтного пищеварения позволили пересмотреть и дополнить теорию А.М. Уголева об этапах тонкокишечного пищеварения в организме человека.

По А.М. Уголеву собственное пищеварение происходит в 3 этапа и включает полостное пищеварение – мембранное пищеварение – всасывание. По нашим данным *симбионтное пищеварение осуществляется в 4 этапа*: полостное симбионтное пищеварение – пристеночное симбионтное пищеварение – мембранное пищеварение – всасывание.

Сопоставляя полученные нами данные о процессах симбионтного пищеварения с механизмами собственного пищеварения, пищеварительный конвейер человека можно представить следующей схемой (рис. 4).



Рис. 4 . Схема пищеварительного конвейера человека.

Обозначения: Слева: ингредиенты пищи - ● - пищевой комок; □□□ - полимеры, □□ - олигомеры, □ - мономеры; ФС – ферменты слюны; ФЯ – ферменты языка; СК – соляная кислота; ПС – пепсин; ○ - панкреатические ферменты и желчные кислоты; ⊙ - ферменты просветной микрофлоры; ⊕ - ферменты мукозной микрофлоры; ⊗ - кишечные ферменты; + - интенсивность пищеварения.

Справа: РП – ротовая полость; П - пищевод; Ж – желудок; Т.К. – тонкая кишка; ТЛ - толстая кишка; ПР – прямая кишка 1 - просвет кишки – полостное пищеварение; 2 - бактериальная биопленка – пристеночное пищеварение; 3 - надэпителиальный слой слизи – слизистая пленка; 4 - гликокаликс – мембранное пищеварение; 5 - энтероциты – всасывание; 6 - кровеносные и лимфатические микрососуды в собственной пластинке слизистой оболочки

Поскольку собственное и симбионтное пищеварение единый, взаимосвязанный и взаимопротекающий процесс, можно считать, что усвоение пищи организмом человека в тонкой кишке осуществляется в 4 этапа (полостное пищеварение - пристеночное пищеварение – мембранное пищеварение –

всасывание). Полостное тонкокишечное пищеварение происходит под действием панкреатических ферментов, желчи и ферментов просветной микрофлоры, пристеночное – преимущественно под влиянием ферментов мукозной микрофлоры, а мембранное – в основном с участием кишечных ферментов.

Таким образом, симбионтное пищеварение занимает важное место в пищеварительном конвейере человека. Оно осуществляется многочисленной просветной и мукозной микрофлорой, и как собственное пищеварение, начинается в полости рта. Этот тип пищеварения имеет существенное значение в тонкокишечном и, особенно, толстокишечном пищеварении, поскольку в ободочной кишке практически отсутствует собственное пищеварение. Симбионтное пищеварение у человека включается в механизмы собственного пищеварения, дополняя и расширяя процессы переваривания и всасывания пищевых субстратов. Результаты настоящего исследования углубляют наши представления о пищеварительном процессе в организме человека и позволяют выделить 4 этапа в его механизмах: полостное симбионтное пищеварение – пристеночное симбионтное пищеварение – мембранное пищеварение – всасывание.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. 308 с.
2. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В., Ерофеев Н.П. Роль кишечной микробиоты в обмене холестерина и рециркуляции желчных кислот. Лечение и профилактика. 2013. 3: 67-76.
3. Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л., Лиходед В.Г. Микробный фактор и врожденный иммунитет в патогенезе атеросклероза. Тверь: Издательство «Триада», 2013. 96 с.
4. Коротько Г.Ф. Физиология органов пищеварения. Краснодар, 2009. 607 с.
5. Коротько Г.Ф. Рециркуляция ферментов пищеварительных желез. Краснодар, 2011. 143 с.
6. Кромин А.А. Начала физиологии. Часть 2. Тверь, 2005. 190 с.
7. Курилов Н.В., Короткова А.П. Физиология и биохимия пищеварения жвачных. М.: «Колос», 1971. 482 с.
8. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. Регуляция соотношения между нормальной и патологической микрофлорой кишечника. Гастроэнтерология. Приложение к Consilium Medicum. 2009. 2: 67-70.
9. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. Что нам дал вековой опыт познания симбионтной кишечной микрофлоры. Архив патологии. 2012. 2: 21-25.
10. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М. Образование биопленок симбионтными представителями микробиоты кишечника как форма существования бактерий. Вестник СПбГУ. 2013. 11 (1): 179-186.
11. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М., Добрица В.П. Атлас ультраструктуры микробиоты кишечника человека. Изд. СПб. ИИЦ ВМА, 2008. 102 с.
12. Уголев А.М. Мембранное пищеварение. Полисубстратные процессы, организация и

- регуляция. Л.: «Наука», 1972. 358 с.
13. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Л.: «Наука», 1985. 544 с.
 14. Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Базлов С.Н. Дисбактериоз мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны, его диагностика и лечение. М.: МИА, 2011. 144 с.
 15. Чернин В.В., Парфенов А.И., Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В., Червинец В.М. Симбионтное пищеварение человека. Физиология, клиника, диагностика и лечение его нарушений. Тверь: ООО издательство «Триада». 2013. 232 с.
 16. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. J. Nutr. 2007. 137(1 Suppl): 259S-266S.
 17. Gordon J.I., Klaenhammer T.R. A rendezvous with our microbes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011; 108 (Suppl. 1): 4513-4515.
 18. Lederberg J. Infectious history. Science. 2000. 444: 287-293.
 19. O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO. 2006. 7: 688-693.

Поступила 30.12.2013

*(Контактная информация: **Бондаренко Виктор Михайлович** - академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; E-mail: bvmz@yandex.ru)*