

ФИЗИОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Лекция 2

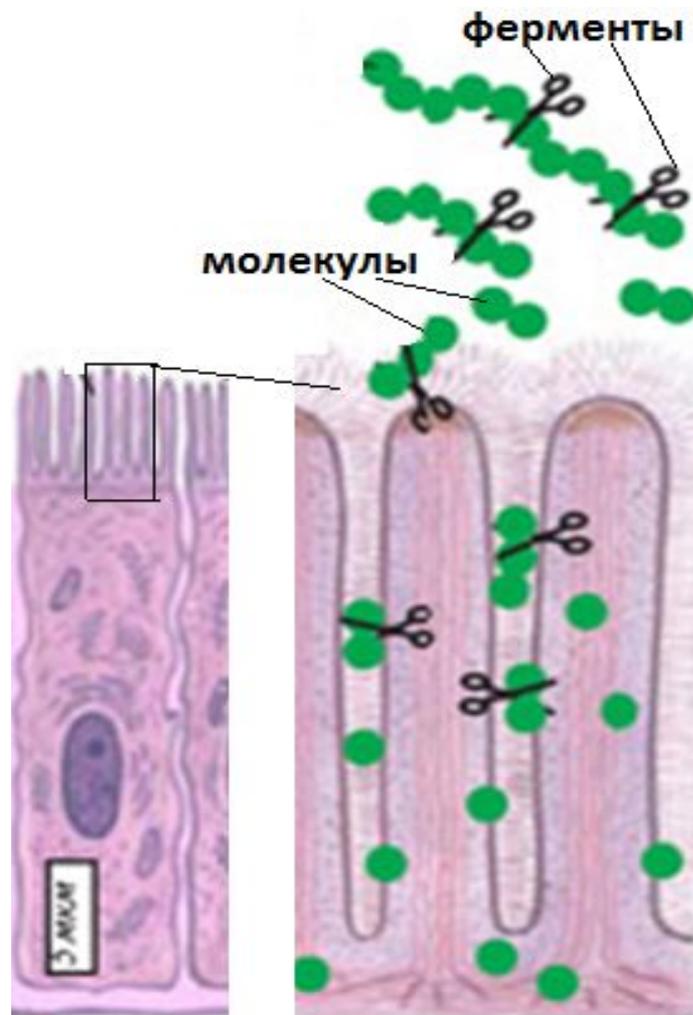
ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ СТЕНКУ КИШЕЧНИКА

Переваривание и всасывание на микроворсинках в гликокаликсе

С стороны просвета кишечника энтероциты образуют **микроворсинки** (щеточную каемку).

В тонком кишечнике микроворсинки покрыты **гликокаликсом**. Это дополнительный волокнистый слой, который **синтезируется и секретируется** самим энтероцитом.

В гликокаликсе расположены адсорбированные из просвета кишечника или секретлируемые энтероцитом **ферменты**.

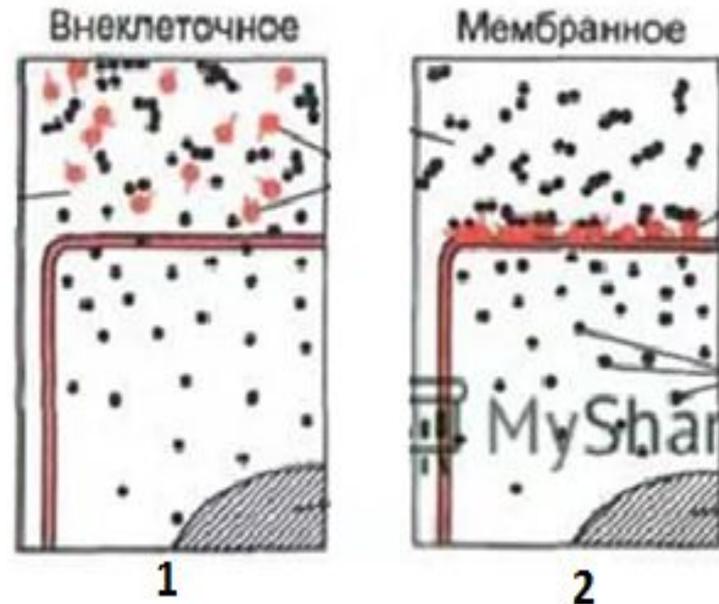


Классификация процессов пищеварения по локализации ферментативной обработки пищи (гидролиза)

Внеклеточное пищеварение – переваривание химуса ферментами, которые выделяются в просвет ЖКТ
(1)

- **Полостное (дистантное):** действующие ферменты смешаны с химусом и находятся в полости ЖКТ
- **Пристеночное (контактное):** действующие ферменты адсорбированы на поверхности гликокаликса, покрывающего микроворсинки щеточной каемки кишечника

Мембранное пищеварение – переваривание ферментами, которые располагаются в порах апикальных мембран энтероцитов на поверхности микроворсинок (2)



Классификация процессов пищеварения по локализации ферментативной обработки пищи (гидролиза)

Внутриклеточное пищеварение – переваривание пищевых частиц **лизосомальными ферментами** после эндоцитоза

- **Цитоплазматическое** - в цитоплазме энтероцита (левая часть рисунка)
- **Вакуолярное** – в вакуолях энтероцита (правая часть рисунка)



Транспорт веществ через кишечный эпителий

Существует **два пути транспорта** веществ через эпителий кишечника:

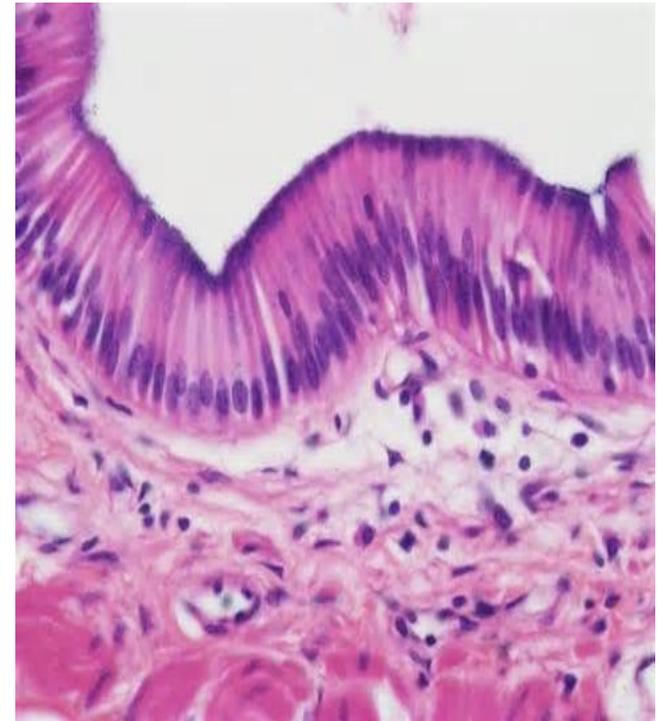
- через эпителиальные клетки
- через межклеточное пространство

90% транспорта веществ через эпителий кишечника происходит через **межклеточное пространство**.

Перенос веществ через межклеточное пространство (плотные контакты) всегда **пассивный процесс**, не требующий затрат энергии. Он основан на

- **Диффузии**: перенос в направлении **электрохимического или химического градиента**
- **Конвекции**: трансэпителиальный ток воды под действием **осмотических или гидростатических сил**.

Пассивный перенос частиц через эпителий зависит от **размера пор плотных контактов**. Размер и количество пор уменьшается в направлении от проксимальных к дистальным отделам ЖКТ.



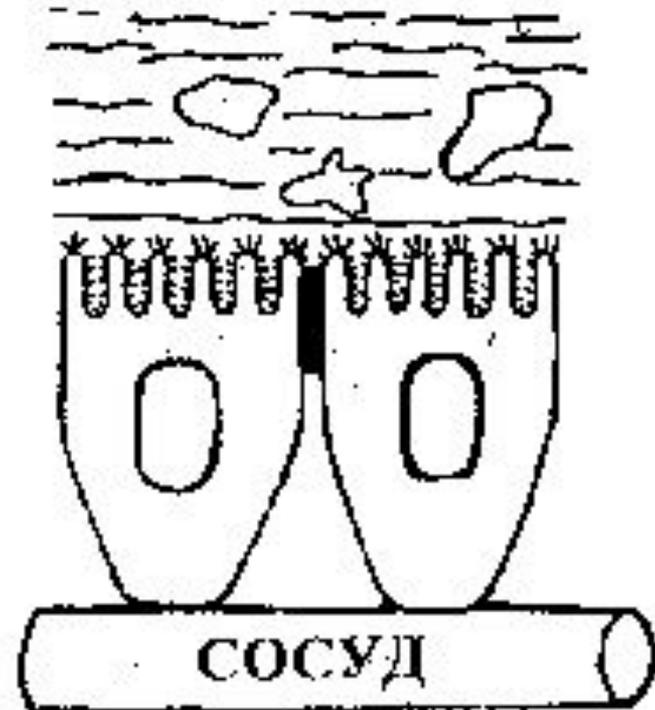
Роль межклеточного пространства в транспорте

Два соседних энтероцита и заключенное между ними межклеточное пространство составляют **функциональную единицу**.

В покое, **при отсутствии пищи** в просвете кишечника, энтероциты плотно примыкают друг к другу, так, что щель между ними практически не заметна.

Во время процесса пищеварения объем энтероцитов уменьшается, а межклеточное пространство увеличивается.

Возникающее в процессе переваривания **межклеточное гидростатическое давление** служит движущей силой для транспорта минеральных солей и воды.



	Тощая кишка	Подвздошная кишка	Толстая кишка
Размер пор в плотных контактах	0,75-0,8 нм	0,3-0,35 нм	0,2-0,25 нм
Проницаемость	высокая	средняя	низкая
Электрическое сопротивление мембраны	низкое	среднее	высокое
Разность потенциалов	0-3 мв	1-5 мв	20-40 мв

Проницаемость кишечного эпителия в зоне плотных контактов уменьшается в направлении от проксимального к дистальному отделу. При этом электрическое сопротивление мембраны энтероцитов повышается; серозная поверхность эпителия приобретает положительный заряд по отношению к слизистой поверхности (разность потенциалов слизистой и мерозной).

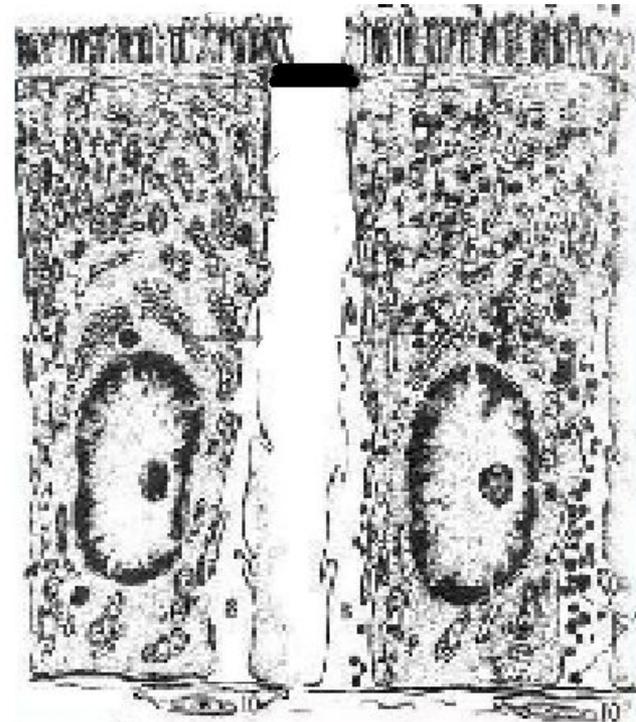
Пассивный транспорт веществ через кишечный эпителий

Со стороны щеточной каемки (апикальной мембраны) энтероциты скреплены плотными контактами. Согласно данным электронной микроскопии зона плотных контактов заполнена нитями; плотность контактов зависит не только от количества, но также от состава нитей.

Со стороны серозной оболочки энтероциты обладают **базальной мембраной**, проницаемой даже для крупных молекул.

Частицы размером **0,8 нм** беспрепятственно проникают через кишечный эпителий.

Однако пассивная проницаемость **полярных частиц** зависит не только от диаметра каналов, но и от **заряда частиц**. Диаметр ионов зависит также от их **конфигурации, гидратной оболочки и атомного веса**.



Активный транспорт веществ через кишечный эпителий

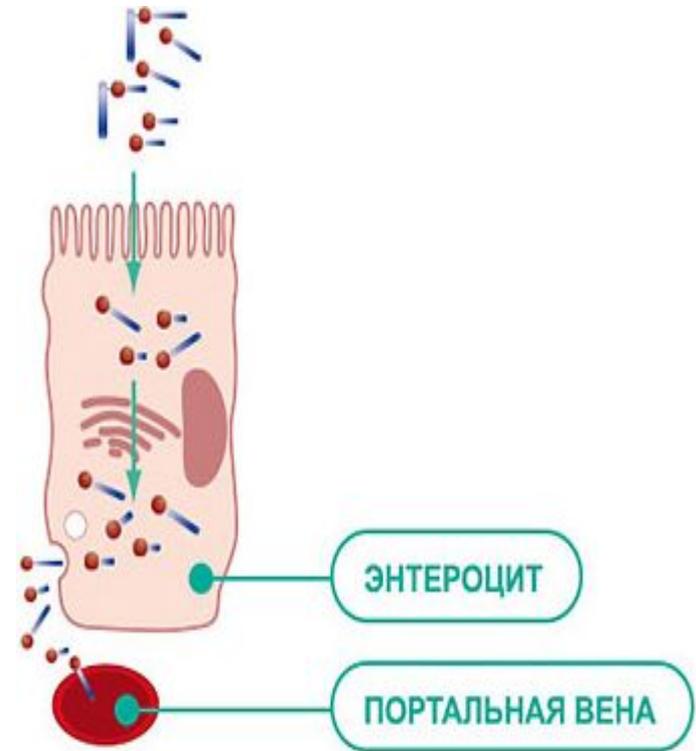
Важная функция эпителиальной клетки состоит в **активном транспорте** веществ из **просвета кишечника в субэпителиальные капилляры и лимфатические сосуды**.

Чтобы вещество могло всосаться через эпителий ЖКТ, оно должно

1. проникнуть в эпителиальную клетку (энтероцит) через плазматическую мембрану, обращенную в просвет кишечника,
2. пройти через цитоплазму
3. выйти через базолатеральную мембрану в межклеточное пространство.

Очевидно, что этот ряд барьеров значительно тормозит перенос веществ через энтероцит. В частности, для **гидрофильных и отрицательно заряженных** веществ липидная мембрана служит главным препятствием.

Характерная особенность активного переноса заключается в том, что вещество **перемещается против градиента концентрации даже при низкой концентрации его в просвете кишечника**.



Участие белков переносчиков в активном транспорте

Для увеличения скорости (потока) переноса активный транспорт осуществляется при участии

- **переносчика** и **требует затраты энергии**.

Кроме того процесс активного транспорта характеризуется

- **кинетикой насыщения**, т.е. скорость переноса не может быть выше определенного уровня.

Механизм активного транспорта обладает

- **высокой степенью субстратной специфичности**.

Это означает, что перенос веществ может угнетаться веществами, имеющими химическое сходство с субстратами.

Нередко система активного транспорта работает только при

- **мобилизации переносчика другим веществом** - **сопряженный транспорт**.

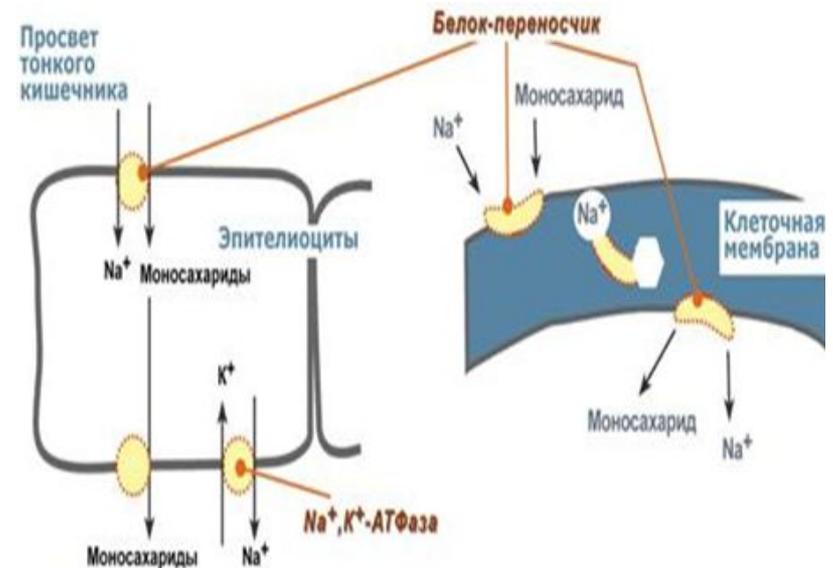
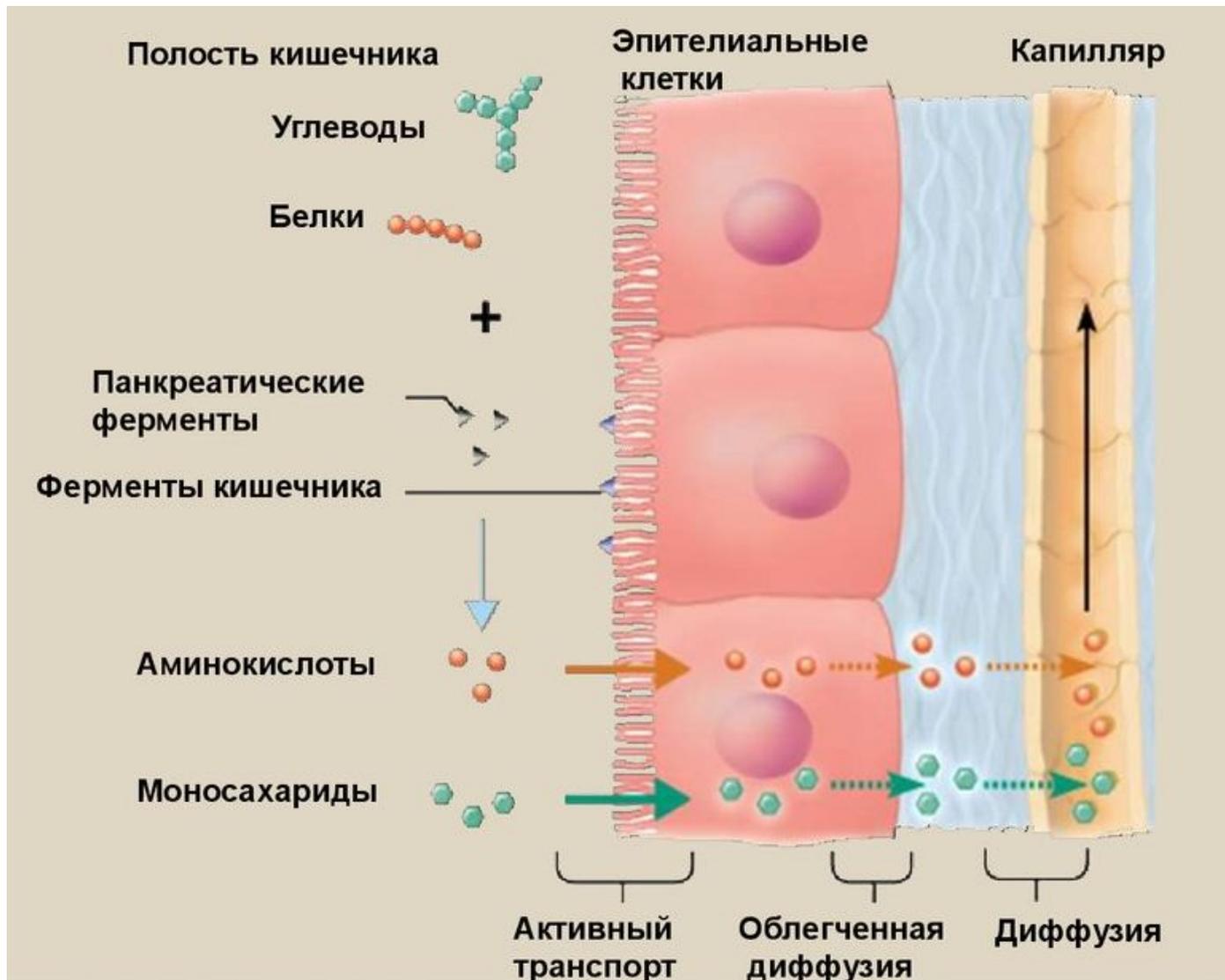


Схема одновременного переноса моносахаридов и натрия через апикальную мембрану (правая часть схемы). Взаимодействие транспортеров на апикальной и базальной мембранах энтероцита (левая часть схемы).



Пищеварение - превращение пищи в такие молекулы, которые могут всасываться в кровь и транспортироваться в другие органы.

При этом вода, минеральные соли и продукты переваривания пищи продвигаются **в двух направлениях:**

- от орального к анальному концу ЖКТ
- от слизистой поверхности к серозной.

Направление потока (скорость транспорта), т.е. перемещение веществ **из просвета кишечника** через апикальную и базолатеральную мембраны энтероцита **в субэпителиальные капилляры и лимфатические сосуды** является

□ **всасывание.**

перемещение веществ и жидкостей в просвет кишечника является процессом

□ **секреции.**

- **Вода**
- **K⁺**
- **Na⁺**
- **Ca⁺⁺**
- **Cl⁻**
- **Fe⁺⁺**
- **Прочие минералы**
- **Углеводы**
- **Белки**
- **Жиры**
- **Витамины**

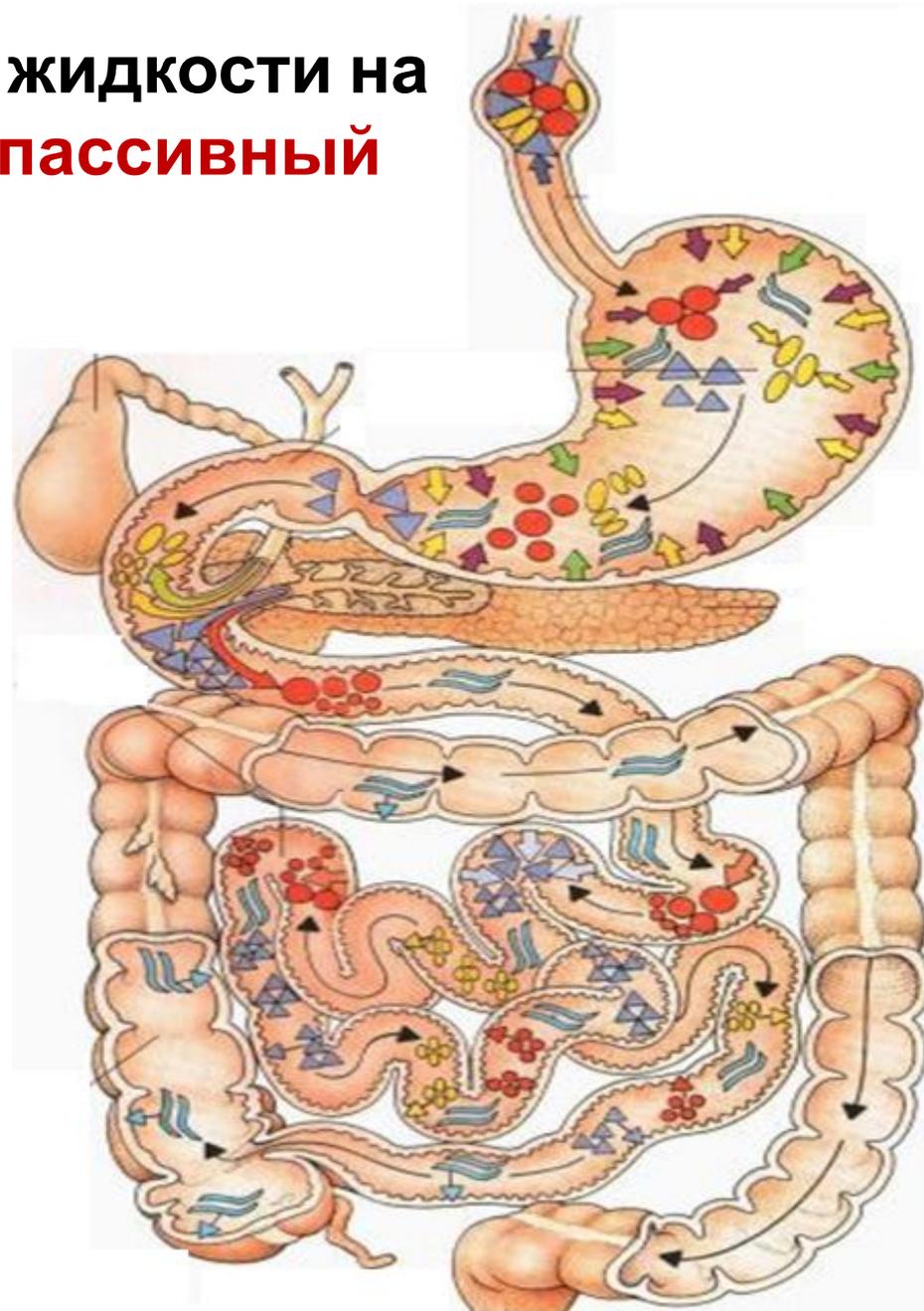
Секреция и всасывание жидкости на всем протяжении ЖКТ – **пассивный процесс**



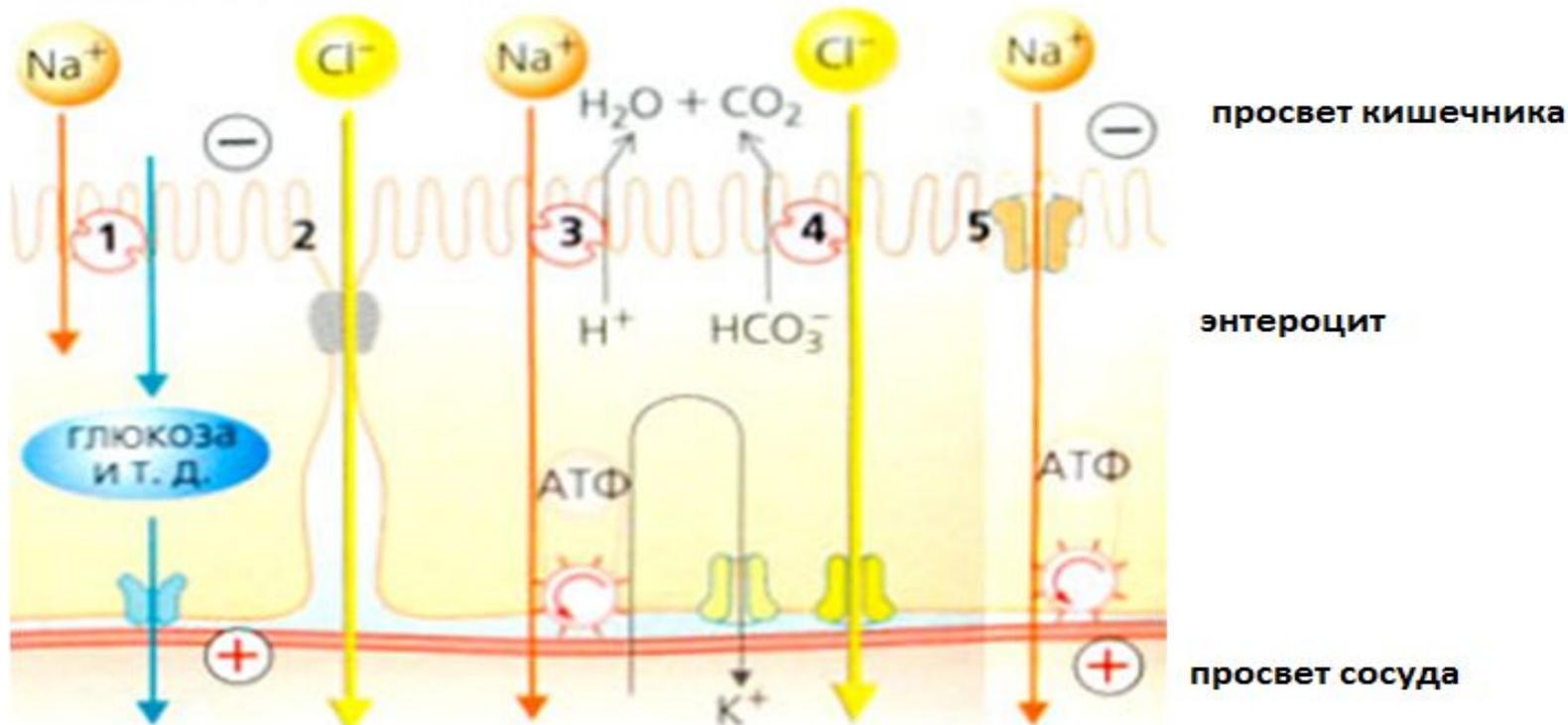
Секреция пищеварительных соков (слюны, жидкостей с растворенными ферментами) способствует разжижению химуса в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке.

Осмотическое давление, создаваемое поступающим химусом, вызывает **секрецию воды**.

В тощей и подвздошной кишке **всасывание хлорида натрия** способствует **реабсорбции воды**



Всасывание Na^+ и Cl^- в кишечнике



Na^+ из просвета кишечника в энтероцит поступает **пассивно по градиенту концентрации** (145 /10 мМ) через каналы (5). Из клетки Na^+ выкачивается **активно K^+ / Na^+ АТФ-азой** (5),

1. Поступление 30% Na^+ в клетку по концентрационному градиенту обеспечивает **котранспортное** поступление глюкозы, аминокислот, ди- и три-пептидов по механизму **облегченной диффузии** (1).

2. Примерно 30% Na^+ поступает через **Na^+ / Cl^- котранспортную систему** (3,4),

3. Cl^- из просвета кишечника в интерстиций следует **пассивно** по градиенту, создаваемому активным выкачиванием Na^+ из клетки.

движение заряженных частиц обеспечивает разность потенциалов между наружной поверхности слизистой оболочкой кишки (-) и серозной оболочкой (+).

Суточное поступление **жидкости с пищей** составляет примерно **2 литра**.

Эндогенные секреты желез и слизистой, содержащиеся в слюне, желудочном соке, желчи, панкреатическом соке, кишечном соке, составляют примерно **7 литров**.

С каловыми массами выводится лишь **100 мл** жидкости.

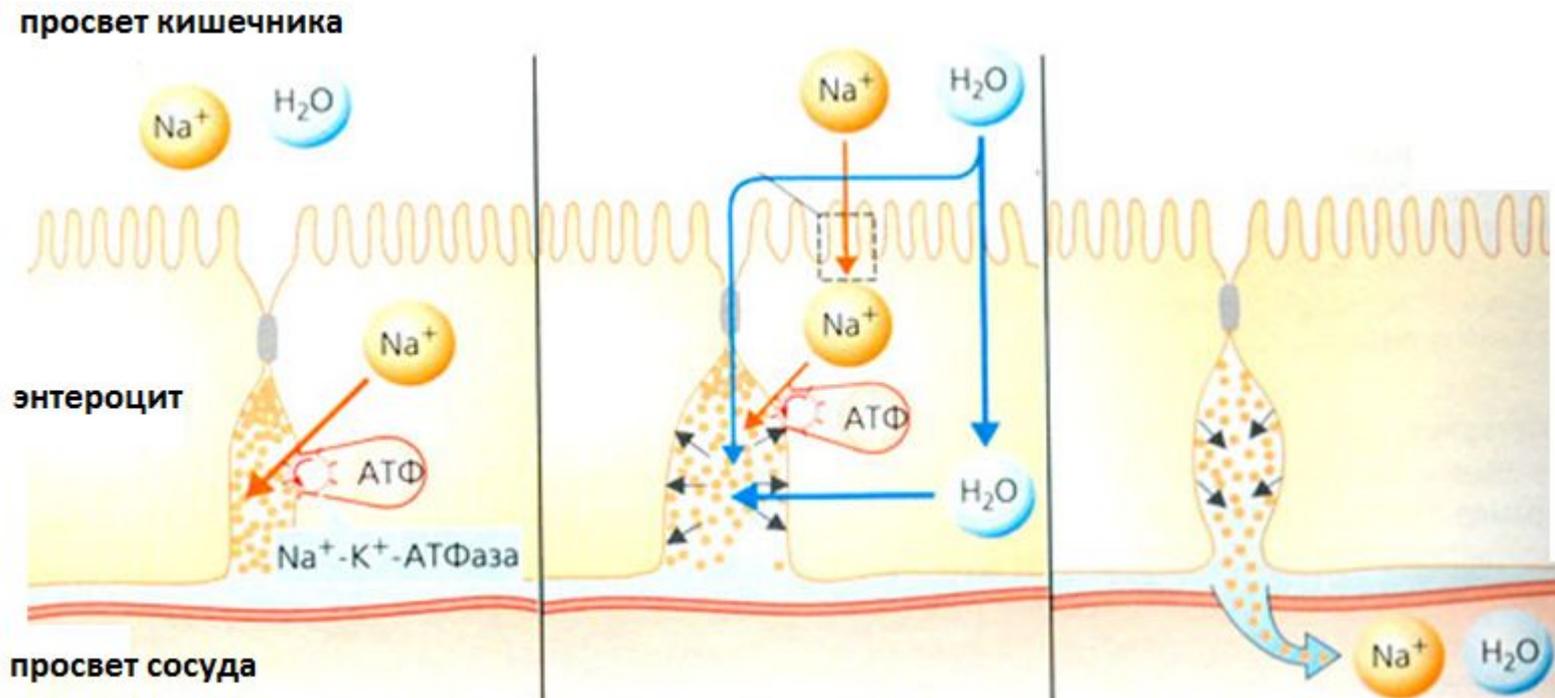
Следовательно, в тонком кишечнике всасывается 80% жидкости:

- в двенадцатиперстной кишке – 60%
- в подвздошной кишке – 20%

Неспособность к всасыванию воды из кишечника может привести к быстрой **дегидратации и циркуляторному коллапсу**.

Поскольку при реабсорбции воды быстро достигается осмотическое равновесие, **жидкость в просвете тонкого кишечника всегда изоосмотична плазме крови**.

Модель всасывания воды в кишечнике



В результате **активного выведения Na^+** из клетки **$\text{K}^+/\text{Na}^+\text{-АТФ}$ -азой** через базолатеральную мембрану межклеточная жидкость становится **гипертонической (1)**. Создающийся устойчивый **осмотический и гидростатический градиент** обеспечивает ток **воды** из просвета кишечника в межклеточное пространство через плотные контакты или эпителиальную клетку (2).

Если гидростатическое давление в межклеточном пространстве становится выше фильтрационного давления в капиллярах, передвижение воды происходит в сторону сосудов (3).

Всасывание кальция

Поддержание **гомеостаза Ca^{2+}** в организме жизненно необходимо (синаптическая передача, электро-хемо-механический капплинг мышц).

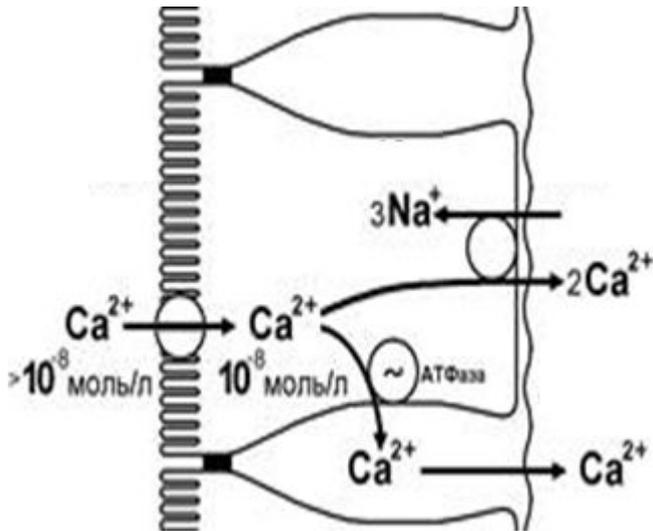
В норме ежедневно всасывается **около 1000мг** кальция, что составляет 25-80% от поглощаемого с пищей.

При низких концентрациях всасывание кальция **в энтероцит** происходит **активным транспортом** в присутствии **кальциевого переносчика - 1,25-дигидроксивитамина D3**. Белок-переносчик встраивается в мембрану на люминальной поверхности энтероцита.

При высоких концентрациях **Ca^{2+}** включается механизм **пассивного транспорта**.

Из клетки кальций транспортируется

- **АТФ-азной системой активного транспорта** кальция
- системой натрий-кальциевого обменника: Na^+ входит в клетку по электрическому градиенту (внутри клетки -40мв), выводя **Ca^{2+}** в интерстиций.



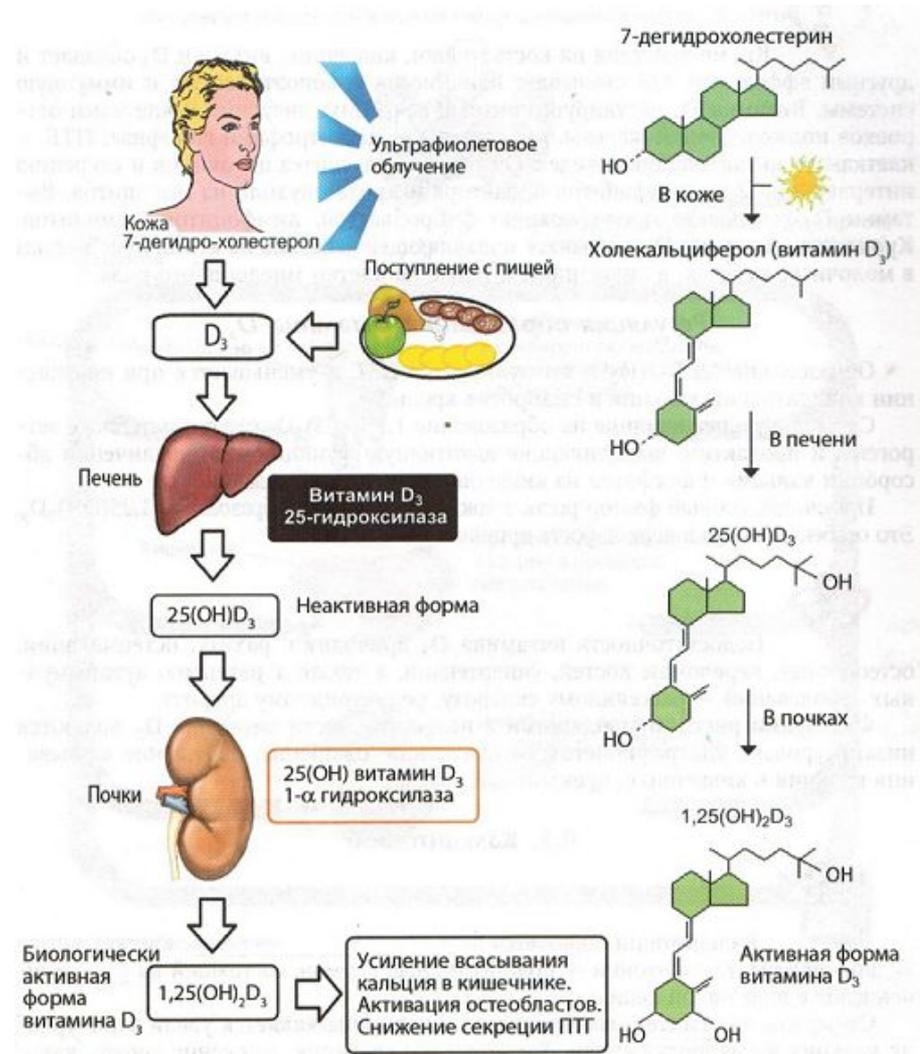
Формирование переносчика кальция 1,25-дигидроксивитамина D3

Всасывание кальция происходит через связанный с мембраной переносчик, который активируется **витамином D**.

В печени витамин D3 конвертируется в 25-гидроксивитамин D3 (неактивная форма).

В почках паратгормон превращает 25-гидроксивитамин D3 в 1, 25-дигидроксивитамин D3.

1,25-дигидроксивитамин D3 является активной формой витамина, которая усиливает **всасывание кальция в кишечнике**.



Всасывание железа

Для сохранения гомеостаза ежедневно из 15-25 мг железа, поступающего с пищей, **всасывается** только 10%:

0,75 мг у мужчин и 1,5 мг у женщин.

При дефиците железа его поглощение увеличивается в 2 и более раз.

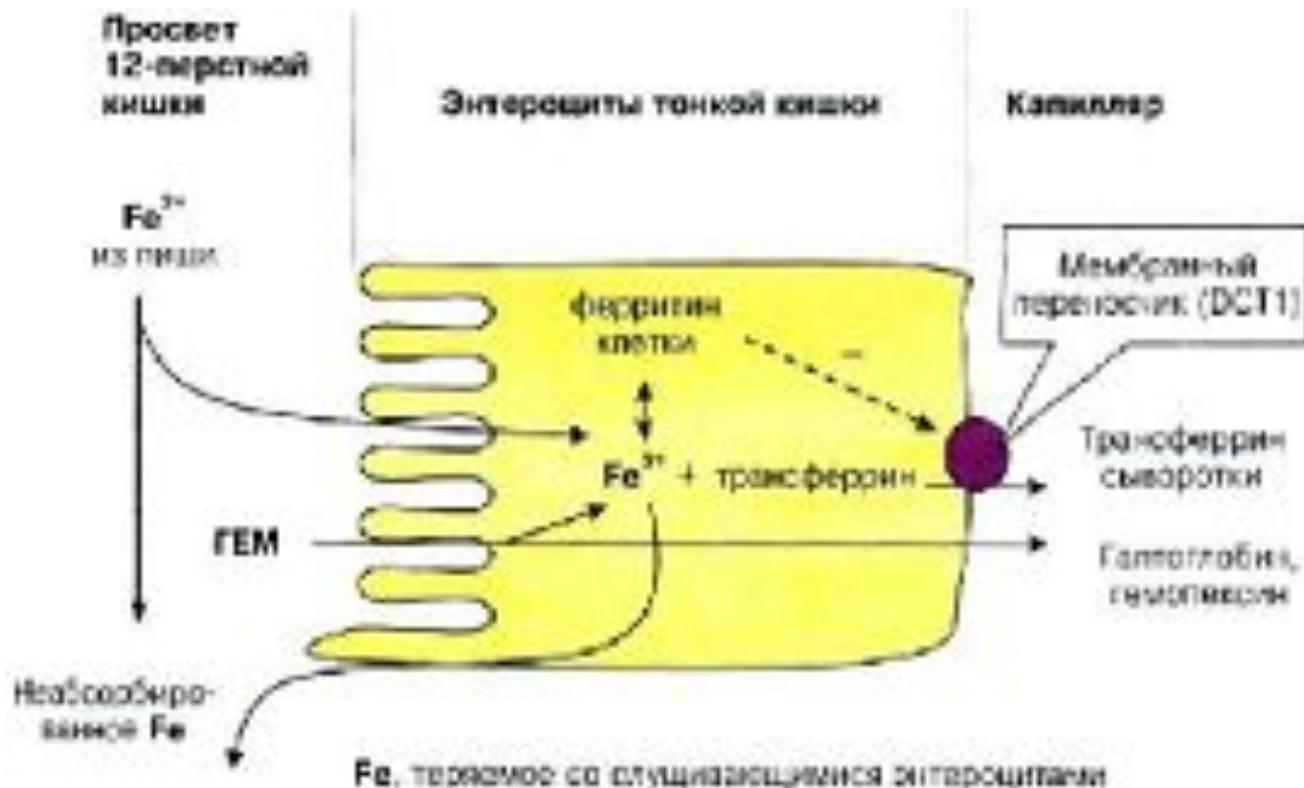
Железо в составе **гемоглобина** (получаемого из мяса) всасывается легче, чем в составе растительных остатков так как оно присутствует в последних в виде нерастворимых соединений.

В форме **свободных ионов двухвалентное железо** всасывается более эффективно, чем трехвалентное. Аскорбиновая кислота (**витамин С**) способствует всасыванию железа, переводя трехвалентное железо в двухвалентное и предотвращая формирование нерастворимых комплексов железа с химусом.

Кислота желудочного сока имеет тенденцию разрушать нерастворимые комплексы железа, и, таким образом, облегчает всасывание железа.

Железо всасывается **активным транспортом** преимущественно **в двенадцатиперстной и тощей кишке.**

Всасывание железа

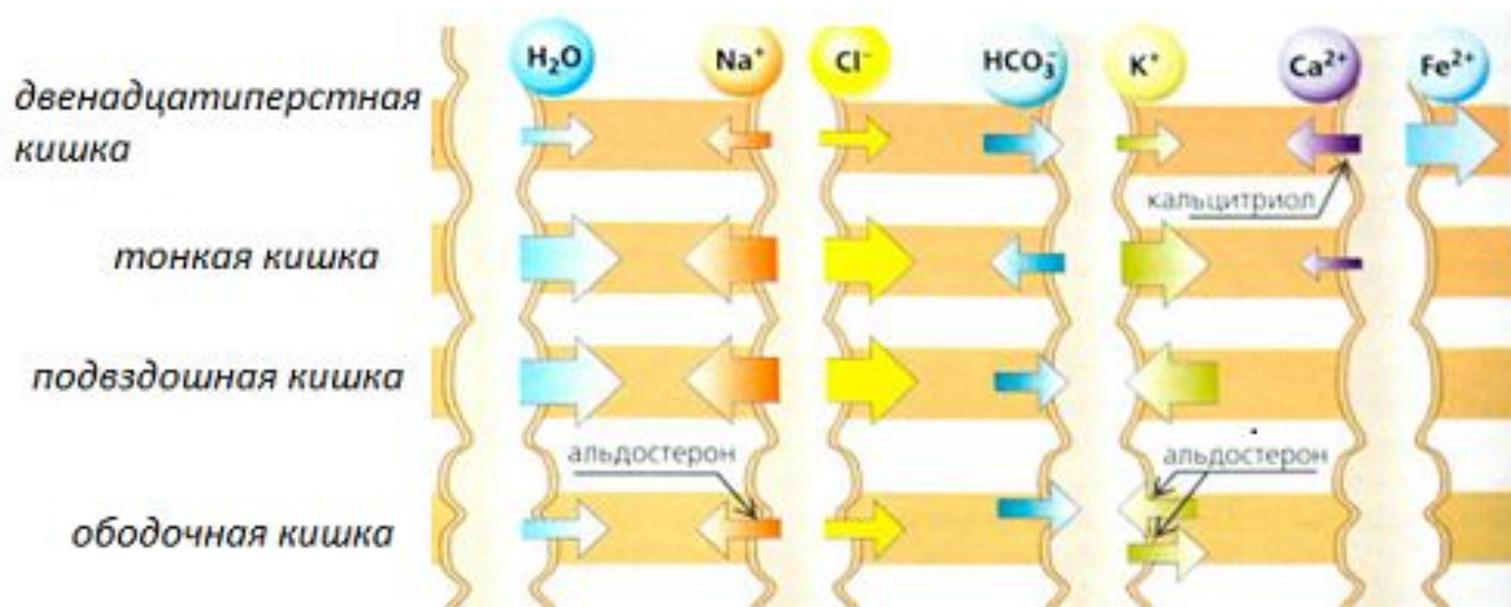


Железо переносится через **апикальную мембрану энтероцита** специфической системой переносчика железа - **апоферритином** (железо-связывающий белок в слизистой оболочке кишечника).

Для того, чтобы покинуть энтероцит, железо должно диссоциировать от ферритина и связаться с внутриклеточным белком-переносчиком, который переносит его к базолатеральной мембране. **Выведение железа из энтероцита** происходит медленно и является **лимитирующей стадией** поглощения железа. После перемещения железа в интерстициальное пространство, оно транспортируется в плазму крови посредством бета-глобулина **трансферрина**.

Избыток железа в энтероците связывается с **ферритином** и при слущивании состарившихся клеток поступает вместе с ними в просвет кишечника и выводится.

Всасывание и секреция воды и электролитов в кишечнике



Вертикальные светлые пробелы – просвет кишки; поля оранжевого цвета – интерстиций.

Значимые процессы (широкие стрелки):

- В двенадцатиперстной кишке – всасывание **Fe²⁺** и **Ca²⁺** в присутствии **кальцитриола**;
- В тонкой кишке – всасывание **воды, Na⁺, K⁺ и Cl⁻** ;
- В подвздошной кишке – всасывание воды, Na⁺, и Cl⁻ и **секреция K⁺**
- В ободочной кишке – всасывание **Na⁺** и всасывание или секреция **K⁺** в присутствии **альдостерона**.

Всасывание витаминов

Жирорастворимые витамины (А, D, Е, К) становятся частью мицелл, формируемых желчными солями, и всасываются **вместе с другими липидами в проксимальном отделе тонкой кишки.**

Водорастворимые витамины (С и В биотин, фолиевая кислота, никотиновая кислота, В6 или пиридоксин, В2 или рибофлавин, В1 или тиамин) всасываются **облегченным транспортом или натрий-зависимой системой активного транспорта** в проксимальном отделе тонкой кишки.



Всасывание витамина В12

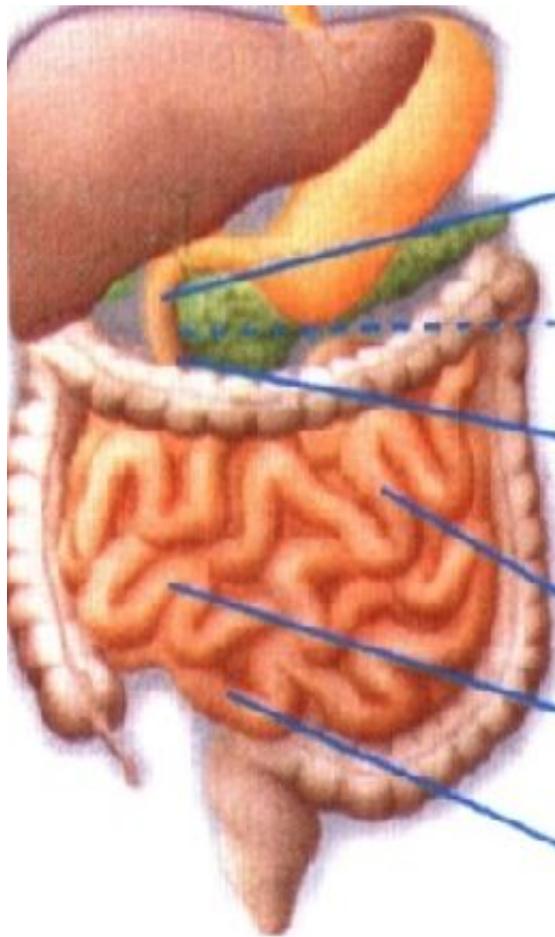
В желудке витамин В₁₂ связывается с **R-белком**, который является специфическим связывающим белком.

Кроме того париетальные клетки желудка секретируют другой белок, связывающий витамин В₁₂, который называется **«внутренний фактор Кастла»**. Однако сродство внутреннего фактора к витамину В₁₂ меньше, чем у R-белка, таким образом, большая часть витамина В₁₂ связывается в желудке с R-белком.

В кишечнике панкреатические протеазы отщепляют витамин В₁₂ от R-белка, позволяя витамину связаться с внутренним фактором.

Комплекс витамина В₁₂ с внутренним фактором связывается с рецептором на энтероцитах подвздошной кишки.

Всасывание веществ в пищеварительном тракте



Проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки:
моносахариды

**Область впадения желчного
и панкреатического протоков**

Дистальный отдел двенадцатиперстной кишки:
дисахариды, жирорастворимые витамины, Fe, Ca²⁺

Тощая кишка:
белки (в виде аминокислот), крахмал (в виде глюкозы),
водорастворимые витамины

Подвздошная кишка: жиры

Терминальный отдел подвздошной кишки:
соли желчных кислот, кобаламины

Секреция в толстом кишечнике

Суточное выделение **сока толстой кишки** составляет **0,05-0,06 л.**

pH 8.5-9.0

Плотная компонента сока: слущенные энтероциты, лимфоидные клетки, слизь

Жидкая компонента: электролиты, ферменты: пептидазы, липаза, нуклеаза, катепсины, щелочная фосфатаза

- Небольшое количество **сока** выделяется вне раздражения кишки
- Местное механическое раздражение слизистой увеличивает секрецию в **8-10 раз**
- **Слизь** секретруется бокаловидными клетками
- **Ферменты** выделяются из слущенных эпителиоцитов (**голокриновая секреция**)
- **Калий секретруется** в толстой кишке. В просвете толстой кишки его концентрация, как правило, повышается по сравнению с содержанием этого иона в подвздошной кишке примерно **в 7 раз** к тому времени, когда химус достигает конечного отдела толстого кишечника.

Всасывание в толстом кишечнике

Всасывание в толстом кишечнике происходит в **обход воротной системы печени**.

В толстом кишечнике всасывается большая часть Na^+ и Cl^- , не всосавшихся в тонком кишечнике.

В то время как **обмен натрия и калия** в тонком кишечнике не регулируется, в **толстом кишечнике** этот процесс контролируется гормоном **альдостероном**. Альдостерон позволяет всасывать весь **натрий**, содержащийся в каловой жидкости, однако при этом теряется значительное количество **калия** (K^+/Na^+ -АТФ-аза).

В толстом кишечнике всасываются некоторые вещества и большая часть жидкости, поступающей в этот отдел из тонкого кишечника. В норме **не всасывается** лишь **50-100мл** из 1500 мл жидкости, поступающей из тонкого кишечника.

Вещества и жидкости, которые не могут всосаться, **выводятся с калом**.

При задержке каловых масс всасыванию подвергаются биологически активные и **токсические продукты** жизнедеятельности бактерий: кадаверин, октамин, терамин, пиперидин, диметиламин, гистамин

Моторика толстого кишечника

- **Ритмическая сегментация** – характерна только для проксимальных отделов толстой кишки, происходит там, где химус еще жидкий (не каловые массы).
- **Маятникообразные сокращения** – в целом характерны для толстого кишечника. Различают: малые и большие маятникообразные движения.
- **Перистальтика** в толстом кишечнике осуществляется в форме волн гаустрации и масс-сокращений.
- **Антиперистальтика**
- **Тонические сокращения**



Маятникообразные сокращения и перистальтика толстого кишечника

- **Малые маятникообразные** движения: происходят в начальных отделах толстой кишки; очень медленные; способствуют перемешиванию химуса, что ускоряет всасывание воды.
- **Большие маятникообразные** движения: происходят в поперечной ободочной и сигмовидной кишке; вызываются возбуждением большого количества продольных и циркулярных мышечных пучков; способствуют лучшему контакту каловых масс со стенками кишечника, что ускоряет всасывание.
- **Волны гаустрации** – около 2,5 см продольной мускулатуры сокращается, при этом сокращаются продольные мышцы, образующие 3 ленты. В участках, лишенных продольных мышц, образуются вздутья – гаустры. Движения способствуют перемешиванию содержимого толстой кишки, его контакту со слизистой оболочкой и медленному перемещению в аборальном направлении.
- **Масс-сокращения** – мощные рефлекторные пропульсивные *сокращения поперечной ободочной кишки*, возникающие в ответ на ее заполнение каловыми массами и приводящие к эвакуации ее содержимого в сигмовидную и прямую кишку

Антиперистальтика:

- Нормальная составляющая моторики толстой кишки. перемещают содержимое в ретроградном направлении
- способствуя его задержке и увеличивая эффективность всасывания воды.

Тонические сокращения

- Представляют собой повышение тонуса циркулярной и продольной мускулатуры
- На их фоне происходят все перечисленные формы сокращений толстой кишки
- Обеспечивают тонус сфинктеров
- Продолжаются от 15 с до 5 мин.

Регуляция моторики и дефекации толстого кишечника

- **Общий эффект нервной регуляции толстого кишечника – тормозный.**

Поэтому отсутствие энтеральной нервной системы, как это бывает при болезни Гиршпрунга, приводит к повышению тонуса толстого кишечника.

- **В регуляцию дефекации вовлечена как произвольная, так и непроизвольная рефлекторная активность.**
 - Когда каловые массы растягивают прямую кишку, ректосфинктерный рефлекс расслабляет анальные сфинктеры и генерирует потуги к дефекации
 - Однако дефекацию можно произвольно предотвратить сокращением наружного анального сфинктера (который образован скелетной мускулатурой и иннервируется срамным нервом)
 - Если дефекации не происходит, внутренний анальный сфинктер закрывается, и прямая кишка растягивается в соответствии с объемом каловых масс

Микрофлора толстого кишечника

- **Главная группа микроорганизмов** - (90%) составляют бифидобактерии и бактероиды
- **Сопутствующая микрофлора** (около 10%) - составляют лактобактерии, эшерихии, энтерококки
- **Остаточная микрофлора** – (менее 1%) составляют цитробактер, энтеробактер, протеи, дрожжи, клостридии, стафилококки, аэробные бациллы



Особенности микрофлоры толстого кишечника:

- **Анаэробная микрофлора** преобладает над **аэробной**
- **Соотношения** между М- и П-микрофлорой **динамичны**
- Преобладают **бифидо- и лактобактерии**
- **Общее число** М-форм микрофлоры толстой кишки составляет 10^6 на грамм
- **Максимальное число** микроорганизмов в фекалиях 10^{10} - 10^{13} на грамм

По местообитанию микроорганизмы кишечника делятся на две группы :

М-микрофлора (мукозная)

- Связана со слизистой оболочкой кишечника
- Более устойчива к внешним воздействиям

П-микрофлора (полостная)

- Микроорганизмы, обитающие в полости кишки
- Менее устойчива к внешним воздействиям

Функции микрофлоры толстого кишечника

Создание иммунологического барьера для болезнетворных микроорганизмов

Подавление развития патогенной микрофлоры за счет:

- утилизации ресурсов, пригодных для жизни микроорганизмов,
- выделения веществ, препятствующих росту патогенной микрофлоры

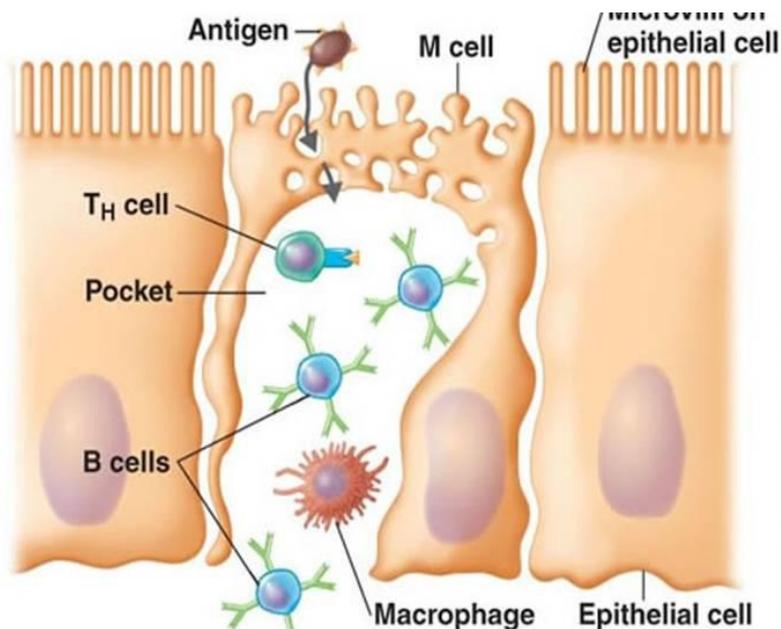
Конечное разложение

- компонентов пищеварительных секретов
- разложение непереваренных остатков пищи

Синтез

- собственных ферментов
- витаминов К и В
- биологически активных веществ

До 70% всех наших иммунокомпетентных клеток находится в ЖКТ



Очевидно, что здесь эволюция ожидала «направление главного удара» со стороны инфекций.

Эпителиальные клетки кишечника (*энтероциты*) играют ключевую роль в захвате патогенных микроорганизмов с поверхности слизистой и презентации их иммунокомпетентным клеткам. Эти свойства особенно развиты у специальных энтероцитов, которые называют М-клетки (*от слова microfold – микроскладчатая*).

Эти клетки отличаются от своих соседей – энтероцитов. Они лишены ворсинок на апикальной (*верхней*) поверхности, но обладают хорошей способностью к **эндоцитозу и трансцитозу**, то есть они могут захватывать инфекционный агент на поверхности слизистой ЖКТ (*intestinal lumen*) и проводить его сквозь свою цитоплазму «вниз» в сторону *lamina propria*, где его уже поджидают Т- и В-лимфоциты, макрофаги и [дендритные клетки](#).