

Животные жиры по своему составу отличаются от растительных большим разнообразием жирных кислот. Многие животные жиры включают в себя помимо таких кислот, как пальмитиновая, стеариновая и олеиновая, имеющих 16 и 18 атомов углерода, и более высокомолекулярные жирные кислоты с $C_{20}-C_{24}$.¹ В отличие от растительных жиров животные жиры содержат меньше количество линоленовой кислоты. Содержание этой кислоты в тканях животных увеличивается одновременно с повышением ее содержания в рационе.

У различных видов растений состав жира более однообразен, чем состав животных жиров. В растительных жирах также преобладают пальмитиновая и олеиновая кислоты, но в растениях одной из основных жирных кислот является линоленовая кислота, которая у животных представлена в весьма малых количествах. Однако стеариновая кислота, являющаяся важной составной частью жира животных, в растительных жирах либо отсутствует, либо находится в небольших количествах. Лишь только в жирах тропических растений содержатся заметные количества стеариновой кислоты [124].

8.2. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ГИДРОЛИЗА И ВСАСЫВАНИЯ ЖИРОВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ

8.2.1. ПЕРЕВАРИВАНИЕ ПИЩЕВЫХ ЖИРОВ В ЖЕЛУДКЕ

Считается, что начальные отделы желудочно-кишечного тракта (ротовая полость, желудок) не принимают активного участия в переваривании пищевых жиров. Однако в литературе имеются указания, что у некоторых животных (крыс, телят, козлят и ягнят) железы языка секретируют липазу, которая гидролизует длинноцепочные триглицериды до парциальных глицеридов и жирных кислот при pH 4.5—5.5 (в больших слюнных железах рта липолитической активности не обнаружено) [89, 114, 115, 120]. Железы языка секретируют липазу, которая, попадая с пищей в желудок, является основной причиной его липолитической активности. Но показано также, что у человека натощак [64, 95, 183, 185] желудочный сок, свободный от желчных кислот, содержит желудочную липазу, отличную от панкреатической [123].

¹ В дальнейшем для удобства изложения мы будем пользоваться термином «короткоцепочные триглицериды» в тех случаях, когда длина цепи входящих в их состав жирных кислот колеблется от C_2 до C_6 ; «среднецепочные триглицериды» — при длине цепи жирных кислот C_{14} и выше. Такое разграничение триглицеридов представляется целесообразным для настоящего изложения, ибо, как будет показано, длина цепи жирных кислот в молекуле триглицеридов оказывает существенное влияние на особенности их гидролиза и всасывания в желудочно-кишечном тракте.

По Самнеру и Сомерсу [9], оптимум pH для желудочной липазы варьирует у разных видов животных. Он равен 6.3 у собаки, 5.5 — у кошки, 6.3 — у кролика, 8.6 — у лошади и 7.9 — у свиньи. Следует, однако, учитывать, что эти величины относятся к неочищенным экстрактам.

Имеются данные, полученные в опытах in vivo [46, 95, 123], о том, что в незначительной степени (до 10%) имеет место желудочное переваривание триглицеридов с насыщенными жирными кислотами. Бэнк и соавт. [23] нашли, что желудочный сок, полученный от людей, содержит термолabileный жирорасщепляющий фермент, отличный от панкреатической липазы.

Некоторые исследователи считают, что липаза желудка может действовать только на мелко раздробленные жиры [40]. В этом случае можно было бы думать о значительном гидролизе под влиянием желудочной липазы таких тонко эмульгированных жиров, как жиры молока и яичного желтка. Действительно, гидролиз этих жиров в желудке обнаружен у детей, у которых реакция желудочного содержимого более нейтральна, чем у взрослых. Показано, что у детей с врожденным отсутствием панкреатической липазы всасывается $1/3-1/2$ введенного жира в результате компенсации этого врожденного дефекта желудочной липазой [219, 253]. Коэн и соавт. [73] провели сравнительное изучение панкреатической и желудочной липазы. Данные, полученные этими авторами, приведены в табл. 8.1.

Таблица 8.1

Сравнительная характеристика желудочной и панкреатической липазы человека [75]

Свойство фермента	Желудочная липаза	Панкреатическая липаза
Молекулярный вес	40 000—50 000	Макромолекула
Инактивация кислотой	Малая	Заметная
Устойчивость к действию трипсина	»	Умеренная
Торможение октапоиновой кислотой	Умеренное	Малое
Специфичность к длине цепи	$4 > 6 > 8 \geq 18$	$4 > 6 > 8 > 18$
Специфичность к положению жирной кислоты	$1 > 2$	$1 \geq 2$
pH-оптимум в присутствии желчных солей	4—8	6—9
Способность к эстерификации	Умеренная	Значительная
Гидролиз триглицеридов молока	Умеренный	Фактически отсутствует в отсутствие желчных солей

Эти данные совпадают с уже упоминавшимися результатами других исследователей и подтверждают существование в желудочном соке липолитической активности, которая расщепляет введенные в желудок триглицериды даже при исключении панкреати-

ческой секреции. Существование липазы в желудке подтверждено и гистохимически [15, 25, 261].

Важная роль желудочного этапа пищеварения в последующем переваривании жира в кишечнике подтверждается рядом клинических и экспериментальных данных о значительном нарушении процессов переваривания и всасывания жиров в кишечнике после гастроэктомии. Значение этого этапа особенно может возрастать при недостаточности панкреатической липазы (первичной или вторичной) [167], снижении активности поджелудочной липазы у грудных детей с врожденным дефектом поджелудочной железы, а также при возрастании ее концентрации в желудочном содержимом (гиперсекреция желудочного сока). Существенными для последующего гидролиза пищевых жиров являются также такие свойства желудочного сока, как способность растворять соединительнотканые оболочки жировой ткани и разрушать протоплазматические оболочки жировых клеток, что способствует появлению жира в свободном виде. Наконец, даже незначительное количество свободных жирных кислот, образующихся в желудке при переваривании жира, ускоряет процессы эмульгирования жиров, как только они переходят в тонкую кишку [89].

Приведенный материал свидетельствует об определенной роли желудочного липолиза как первого этапа в переваривании жира в желудочно-кишечном тракте.

8.2.2. РОЛЬ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЛИПАЗЫ И ЖЕЛЧИ В ПЕРЕВАРИВАНИИ ПИЩЕВЫХ ЖИРОВ

Сразу же после эвакуации из желудка жиры входят в контакт с желчью и панкреатическим соком и начинается активная фаза их переваривания. Значение панкреатического сока и желчи для переваривания и всасывания жиров установлено очень давно — с классических исследований Бернара [30]. В простом эксперименте Бернар показал, что после кормления кролика липидами наблюдалось помутнение лимфы в лимфатических сосудах двенадцатиперстной кишки на 30—40 см ниже вхождения желчного протока и дистальнее впадения панкреатического протока. Отсюда был сделан вывод о необходимости наличия этих двух секретов для всасывания жира.

Огромное число экспериментов на животных и клинических наблюдений подтвердили в дальнейшем исключительно важную роль внешней секреции поджелудочной железы в полостной фазе переваривания липидов. Об этом свидетельствуют исследования на панкреатэктомированных животных и животных с паружной фистулой поджелудочной железы, опыты с заместительной терапией панкреатическими ферментами, наблюдения над животными, а также больными с недостаточностью внешней секреции поджелудочной железы, вызванной различными причинами [69, 118, 125, 229]. Следует отметить, что недостаточность панкреатической

секреции всегда ведет к более или менее выраженному снижению всасывания жира в тонкой кишке и, как следствие этого пониженного всасывания, к увеличению выделения жира с калом — стеаторее [142].

Важная роль поджелудочной железы в переваривании и всасывании жиров обусловлена наличием в составе секрета железы липолитического фермента, ответственного за переваривание жиров в просвете кишки, — панкреатической липазы. Панкреатическая липаза секретируется экзокринными панкреоцитами железы и выделяется в просвет кишечника вместе с другими пищеварительными ферментами — трипсином, химотрипсином и амилазой. Панкреатическая липаза секретируется железой в неактивной форме, активация фермента происходит в полости тонкой кишки в результате контакта с желчными солями. Этот принципиально важный факт был установлен в лаборатории И. П. Павлова.

Панкреатическая липаза — термолabileный белок. Хотя она и растворима в воде, но водные растворы фермента нестабильны. Более стабильна липаза в растворах глицерина. Она частично разрушается при нагревании в течение 10 мин. при 45° и полностью инактивируется при 55°. Температурный оптимум фермента 40°, но некоторую активность липаза сохраняет и при 0°. Оптимум pH для панкреатической липазы варьирует в зависимости от используемых субстратов и буферных систем, но, как правило, находится в пределах 7—9. Так, оптимум pH фермента повышался от 7.7 для триацетина до 8.8 для тристеарина; для оливкового масла оптимум pH липазы находится выше 8.0 [159]. Значения оптимума pH для панкреатической липазы также зависят от видовых различий. Так, Боргстрем [37, 38], используя в качестве субстрата триолеин, нашел, что значения оптимума pH для панкреатической липазы крысы, свиньи и человека составляли 8.7, 9.0—9.1 и 9.1—9.2 соответственно. Интересно, что величины оптимума pH для растительных и дрожжевых липаз значительно ниже, чем для липаз животного происхождения [159].

Известен ряд веществ, способных активировать панкреатическую липазу. Так, яичный альбумин, олеат Са и другие мыла сыровотка крови, сапонин и спирты вызывают активацию фермента. Имеются данные [89], что некоторые аминокислоты также повышают активность панкреатической липазы. Однако результаты, полученные разными авторами, неоднозначны.

Активаторами липазы являются гистамин, гистидин, тирозин, янтарная кислота [89]. Гистидин, в частности, более чем в 2 раза повышал расщепление оливкового масла под влиянием панкреатической липазы. Существует общее положение, что активируют панкреатическую липазу те вещества, которые понижают ее поверхностное натяжение, причем активирующий эффект таких веществ на липазу пропорционален величине понижения поверхностного натяжения. Интересно наблюдение, что вещества, по-

вышающие активность панкреатической липазы, оказывали угнетающее действие на эстеразу печени [89].

Известны также ингибиторы панкреатической липазы. Одним из таких ингибиторов является твин (полиоксэтилен сорбитан), причем это угнетение активности липазы является обратимым и снимается при добавлении желчных солей [191].

По современной классификации ферментов, панкреатическая липаза относится к группе гидролаз и по механизму своего ферментативного действия очень сходна с эстеразами. Одной из основных особенностей липазы, отличающей ее от эстераз, является то, что, как показали Сарда и Денъюэль [239, 240], панкреатическая липаза действует только на сложные эфиры эмульгированные в воде, и не действует на водные растворы тех же эфиров. Именно это свойство липазы легло в основу определения, данного этому ферменту французским исследователем Денъюэлем [84], крупным авторитетом в этой области: «Панкреатическая липаза — это фермент, который действует преимущественно на эмульгированные длинноцепочные триглицериды. Это сразу отличает панкреатическую липазу от эстераз, действующих на водорастворимые субстраты». Таким образом, два основных момента отличают панкреатическую липазу от эстераз: 1) действие на эмульгированные субстраты и 2) действие преимущественно на длинноцепочные триглицериды, тогда как эстеразы легче расщепляют эфиры жирных кислот с короткой цепью (C_2-C_4).

Бензонана и Денъюэль [28], изучая кинетику ферментативного действия панкреатической липазы на триглицериды, эмульгированные в водных растворах в присутствии желчных солей, показали наличие отчетливой корреляции между активностью липазы и ее адсорбцией эмульгированными триглицеридами. Авторы нашли, что существует прямая зависимость между активностью липазы и количеством молекул фермента, адсорбированных на поверхности раздела жир—вода. Отсюда вытекает важный вывод, что для осуществления панкреатической липазой ее липолитического действия на триглицериды и другие жиры необходимо эмульгирование последних. Желчь, понижая поверхностное натяжение в системе жир—вода, т. е. способствуя эмульгированию жиров, создает таким образом необходимые условия для осуществления панкреатической липазой ее липолитического действия.

В последнее десятилетие появились указания на более активное участие желчных солей во взаимоотношениях панкреатической липазы и гидролизующих жиров [42, 43, 129—132]. Так, Гофман и Боргстрем [130] показали роль желчных солей в изменении физико-химических свойств комплекса фермент—субстрат. Эти наблюдения были подтверждены в лаборатории Клемана [72], где было найдено, что смешанные мицеллы, а именно комплексы желчных солей и триглицеридов, становятся более доступными для действия панкреатической липазы.

Детальные исследования, проведенные Денъюэлем и соавт. [85—88, 158], показали, что гидролиз триглицеридов в полости тонкой кишки под влиянием панкреатической липазы происходит поэтапно, т. е. раньше и легче всего образуются диглицериды, моноглицериды образуются значительно труднее, и с наибольшим трудом отщепляется последняя жирная кислота. Выяснению вопросов о действии панкреатической липазы посвящено большое число исследований, выполненных как *in vivo*, так и *in vitro* с применением самых современных физиологических и биохимических (хроматографических, изотопных) методов [34, 41, 74, 117, 182—184]. Результаты этих исследований привели к постулированию следующих основных положений.

1. Наиболее легко и быстро отщепляются в триглицеридах под влиянием панкреатической липазы жирные кислоты, находящиеся в крайних положениях в молекуле триглицерида, т. е. в положениях 1 и 3. Отсюда очевидно, что основным продуктом панкреатического липолиза триглицеридов должен быть 2-моноглицерид. Это действительно подтверждается анализом среды липолиза в опытах *in vitro* и анализом кишечного содержимого в опытах *in vivo* [182, 35, 166].

2. Панкреатическая липаза обладает более выраженным сродством к насыщенным жирным кислотам, чем к ненасыщенным, хотя данные по этому вопросу противоречивы [27, 70, 79].

3. Из определения панкреатической липазы следует, что одной из ее особенностей является преимущественное действие на длинноцепочные триглицериды, причем скорость гидролиза этих триглицеридов не зависит от длины цепи жирных кислот в пределах $C_{12}-C_{18}$ [241].

8.2.3. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПЕРЕВРАЩЕНИЯ ЖИРОВ ПРИ ВСАСЫВАНИИ

В настоящем разделе будут рассмотрены те физико-химические превращения, которые претерпевают продукты гидролиза триглицеридов в полости тонкой кишки, прежде чем проникнуть в клетку через мембрану кишечного эпителиоцита.

В основе современных представлений по этому вопросу лежит концепция Фрезера о том, что панкреатический липолиз является всегда частичным [100]. Обнаружив в просвете кишки наряду со свободными жирными кислотами смесь в различной степени гидролизованных глицеридов, Фрезер возродил концепцию старых физиологов, выдвинув идею о том, что пищевые жиры всасываются в форме эмульсии. Испробовав огромное количество различных сочетаний желчных кислот, олеиновой кислоты, мыла, холестерина и моностеарата, Фрезер [101] показал, что единственно эффективной спонтанно эмульгирующей системой была система, состоящая из компонентов: желчные соли, свободная жирная кислота и моноглицерид. Эта система образовывала тон-

кую эмульсию, устойчивую при всех значениях pH в диапазоне 6—8,5, т. е. при тех условиях, которые имеют место в полости. В такой эмульгирующей системе моноглицерид и свободные жирные кислоты способствуют уменьшению поверхностного натяжения и стабилизации эмульсии, тогда как желчные соли действуют на заряд частиц.

Теория Фрезера является доминирующей в течение двух последних десятилетий, она подтверждена многочисленными экспериментальными фактами и клиническими наблюдениями и удовлетворительно объясняет, как в результате тонкого внутриполостного эмульгирования жир может проникать в исчерченную каемку кишечного эпителиоцита и получать доступ к всасывающей поверхности.

В последнее время было показано, что жиры кишечного содержания находятся в значительно более тонко диспергированном состоянии, чем это предполагал Фрезер, и что в момент всасывания они находятся в молекулярной форме. В одной из работ Гофман и Боргстрем [130] показали, что моноглицериды и жирные кислоты, освобождающиеся при липолизе, способны образовывать *in vitro* смешанные мицеллы с желчными кислотами.

Согласно современным представлениям [39, 126, 129, 133, 148, 152, 193, 249, 291, 300], в процессе внутриполостного переваривания пищевые жиры и продукты их гидролиза избирательно распределяются в тонкой кишке между двумя фазами. В верхней части тонкой кишки устанавливается равновесие между эмульгированными жирами масляной фазы (главным образом триглицеридами и жирными кислотами), липидами мицеллярной фазы (преимущественно моноглицеридами и жирными кислотами) и стабилизирующими мицеллу желчными кислотами [102, 210, 220, 271]. Считают, что собственно мицеллы (жирные кислоты и моноглицериды) всасываются слизистой оболочкой из мицеллярной фазы в виде мицелл с максимальным диаметром в 10 нм, тогда как третий компонент мицеллярной фазы — желчные кислоты — остается в просвете кишечника и затем всасывается на уровне нижних отделов подвздошной кишки [45, 134, 164, 265, 293]. Пройдя через печень, желчные кислоты снова секретируются с желчью в верхние отделы тонкой кишки и принимают участие в переваривании новых порций пищевого жира [41, 134, 169, 175].

Итак, в результате действия панкреатической липазы эмульгированные жиры постепенно переходят в форму моноглицеридов и жирных кислот в мицеллярное состояние (рис. 8.1). Незаменимая функция желчных кислот заключается в обеспечении транспорта жирных кислот и моноглицеридов в форме мицеллы от кишечной эмульсии до клеток слизистой оболочки, где они всасываются путем пассивной диффузии [59, 60, 93, 110, 126, 130, 135, 177, 210, 235, 236, 280, 299].

Как показал Гофман [128], жирная кислота и моноглицерид отличаются от триглицерида тем, что они обладают полярными

группами, но нерастворимы в отсутствие желчных солей. В растворах желчных солей жирные кислоты и моноглицериды хорошо растворяются и этим отличаются от ди- и триглицеридов, которые в присутствии желчных солей не растворяются. Химическая форма, в которой жир всасывается, определяется, таким образом,

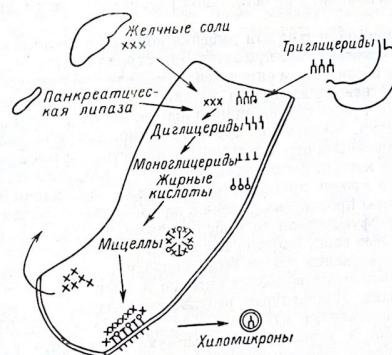


Рис. 8.1. Схема внутриполостного гидролиза триглицеридов. (По [142]).

его физико-химическими свойствами — растворимостью продуктов гидролиза в мицелле желчной соли. Следовательно, желчные соли принимают активное участие во всех этапах переваривания и всасывания жира: эмульгировании, гидролитическом расщеплении, солюбилизации продуктов гидролиза, транспорте их к кишечному эпителиоциту — в просвете кишки, а также внутриклеточно, стимулируя реэстерификацию [2, 6, 7, 165, 172, 194, 210, 214, 256, 279].

8.2.4. МЕСТО ВСАСЫВАНИЯ ЖИРОВ В ТОНКОЙ КИШКЕ

В каких же отделах тонкой кишки происходит всасывание жиров в нормальных физиологических условиях? Считается, что жиры, как правило, всасываются в верхней ее части [32, 36, 47, 63, 65, 102, 147, 287, 294]. В то же время ряд работ показывает, что не все авторы единодушны в оценке относительной активности различных сегментов тонкой кишки во время всасывания [16, 156, 168]. В исследованиях, выполненных с применением триолеина и оливкового масла, меченных ¹³¹I, Тур-

нер [285] показал, что у человека наиболее активными в отношении всасывания являются двенадцатиперстная и тощая кишки, тогда как по Бенсону и соавт. [26] наибольшая активность наблюдается в дистальной части тощей кишки. Однако подобные исследования малоубедительны, так как они дают представление не о самом всасывании, а об остаточной радиоактивности в слизистой оболочке.

Более прямой подход для решения вопроса о месте всасывания липидов у человека был применен Боргстремом и соавт. [38, 47]. Они давали обследуемым определенное количество липидов в пище, содержащей невсасывающийся метчик — полиэтиленгликоль, затем брались пробы содержимого кишечника на разных уровнях тонкой кишки. Авторы обнаружили очень быстрое всасывание липидов в конечном отрезке двенадцатиперстной и проксимальной части тощей кишки. Фактически все количество липидов всасывалось уже на уровне проксимального отдела подвздошной кишки. Эти же авторы производили дренаж на различных уровнях тонкой кишки и перфузировали ее мицеллярными растворами, содержащими желчные соли, жирные кислоты и меченые моноглицериды. В этом исследовании также было показано, что у человека всасывание происходит наиболее активно в проксимальных отделах тонкой кишки. Аналогичные результаты получены на различных видах экспериментальных животных [5, 8, 13, 14, 63, 102].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у человека главным местом всасывания жира является верхний отдел тонкой кишки. Необходимо отметить, что место всасывания жира зависит от пищевой нагрузки. Несмотря на то что проксимальный отдел тонкой кишки является основным местом всасывания липидов при нормальной жировой нагрузке, при введении больших количеств липидов происходит эффективное всасывание также и в подвздошной кишке [32]. По этому вопросу интересна работа Ховинга и Валкема [136], исследовавших способность кишечной стенки различных отделов тонкой кишки включать меченую олеиновую кислоту в нейтральные жиры при небольших (2%) и больших (20%) липидных нагрузках. Авторы показали, что при сильных жировых нагрузках большая часть подвздошной кишки обладала такой же способностью к всасыванию липидов, как и тощая кишка. Был сделан вывод, что при введении больших количеств жира возможна адаптация дистальных отделов тонкой кишки к более интенсивному всасыванию липидов.

8.2.5. ДАЛЬНЕЙШИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ВСОСАННОГО ЖИРА

При рассмотрении дальнейшей переработки всосанного жира особый интерес представляют два момента: ресинтез триглицеридов внутри кишечных эпителиоцитов и транспорт ресинтезированных жиров в лимфу и кровь.

356

О том, что в кишечных эпителиоцитах происходят интенсивные процессы синтеза триглицеридов, убедительно свидетельствует факт наличия липидов в лимфе преимущественно в форме триглицеридов. Следовательно, если в просвете тонкой кишки происходит гидролиз вводимых триглицеридов до моноглицеридов и свободных жирных кислот, а в лимфе жиры обнаруживаются снова в виде триглицеридов, то необходимо допустить, что в слизистой оболочке тонкой кишки происходит ресинтез триглицеридов из всосавшихся продуктов гидролиза.

Теоретически ресинтез триглицеридов может осуществляться одним из двух механизмов. Первый представляет собой обратную реакцию гидролиза, катализируемую липазой; эта реакция не связана с использованием энергии. Другой механизм ресинтеза триглицеридов связан с участием более сложных реакций и требует доставки энергии в форме АТФ.

Современные исследования показывают, что синтез триглицеридов это не просто обратная реакция гидролиза, катализируемая липазой, хотя в принципе имеются данные [34] о способности липазы синтезировать новые эфирные связи. Но этот синтез осуществляется в очень незначительных количествах, и концентрация жирных кислот и глицерина никогда не бывает достаточно высокой, чтобы вызвать чистый синтез в физиологических условиях. Кроме того, как уже упоминалось, глицерин, освобождаемый при гидролизе триглицеридов, не участвует в ресинтезе триглицерида внутри кишечного эпителиоцита. Таким образом, в физиологических условиях равновесие реакции, катализируемой липазой, всегда сдвинуто в сторону гидролиза, а не синтеза.

В результате многочисленных исследований показано, что ресинтез глицеридов в слизистой оболочке тонкой кишки происходит так же, как и в других тканях [3, 97, 116, 137, 154, 155, 161, 176, 184, 208, 252, 295, 296]. Известны два основных пути ресинтеза триглицеридов: первый — из свободных жирных кислот с участием фосфорилированных продуктов, в частности глицерофосфата; второй — из моноглицеридов путем их ступенчатого ацилирования до триглицеридов. И в том, и в другом случаях в качестве исходных предшественников используются именно те компоненты, которые в больших количествах образуются в ходе пищевого гидролиза.

Первый путь ресинтеза триглицеридов детально изучен многими исследователями [17, 57, 76—78, 149—151, 216, 246]. Этот путь биосинтеза триглицеридов в клетках слизистой оболочки тонкой кишки составляют следующие этапы:

- 1) активация длинноцепочных жирных кислот ферментом тиокиназой в присутствии АТФ и кофермента А(КоА) по реакции: жирная кислота + КоА + АТФ → ацил-КоА + АМФ + пирофосфат;
- 2) активированная жирная кислота реагирует с α-глицерофосфатом (здесь возможны два варианта: или одна молекула активированной жирной кислоты реагирует с глицерофосфатом

357

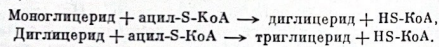
до образования моноглицерид-фосфата, или с глицерофосфатом реагируют две активированные молекулы жирных кислот и тогда образуется диглицерид-фосфат или фосфатидная кислота);

3) дефосфорилирование фосфатидной кислоты с помощью фермента фосфатазы, наличие которого показано в клетках слизистой оболочки, и образование диглицерида;

4) ацилирование диглицерида до триглицерида по реакции $\text{ацил-KoA} + \text{диглицерид} \rightarrow \text{триглицерид} + \text{KoA}$.

Следовательно, этот путь синтеза триглицеридов включает обязательное участие фосфолипидов как промежуточных продуктов синтеза [71, 203, 218].

Второй путь синтеза триглицеридов — из моноглицеридов — предполагает прямую эстерификацию моноглицеридов активированными жирными кислотами [17, 18, 51, 53, 66—68, 153, 244, 247, 248]. Этот путь биосинтеза триглицеридов в слизистой оболочке тонкой кишки также требует присутствия АТФ и КоА, но реакции синтеза идут без участия фосфорилированных соединений [67], а именно:



Таким образом, в настоящее время допускается существование двух путей синтеза триглицеридов в слизистой оболочке тонкой кишки, однако количественная значимость каждого из них в нормальных физиологических условиях, а также факторы, определяющие выбор того или иного пути синтеза, остаются пока невыясненными.

В последнее время в ряде лабораторий получены данные в пользу того, что биосинтез триглицеридов в слизистой оболочке тонкой кишки осуществляется путем ступенчатого ацилирования моноглицеридов до триглицеридов, тогда как реакции с участием фосфолипидов не имеют существенного значения в биосинтезе триглицеридов в слизистой оболочке тонкой кишки [160, 163, 198, 203, 191]. Что касается субклеточной локализации эстерифицирующих ферментов, то, по данным ряда авторов [31, 60, 225, 260, 263], синтез триглицеридов происходит в микросомах, имеются также указания на локализацию этих процессов в исчерченной каемке кишечных эпителиоцитов [98, 103, 221, 272]. При исследовании эстерифицирующей способности различных отделов тонкой кишки найдено, что она максимальна в проксимальных ее отделах (при нормальной жировой нагрузке). Большие липидные нагрузки вызывают возрастание эстерифицирующей способности ее в дистальных отделах. По-видимому, этот адаптивный механизм способствует перевариванию больших количеств липидов за счет увеличения активности дистальных отделов тонкой кишки [136, 227, 259]. Снижение эстерифицирующей способности тонкой кишки может вызываться недостатком желчных солей [194, 214].

Данные о влиянии гормонов на эстерифицирующую способность тонкой кишки очень скудны. Показано, что при адrenaлэктомии снижается активность эстерифицирующих ферментов [226]. При введении гидрокортизона активность этих ферментов восстанавливается до нормы [142]. При гипофиз- и тиреоэктомии, напротив, эстерифицирующая способность тонкой кишки повышается [94, 105, 106, 180]. Имеются данные [286] о прямом влиянии половых гормонов на триглицеридный синтез.

После того как жирные кислоты или моноглицериды уже эстерифицированы до триглицеридов, следующим важным этапом

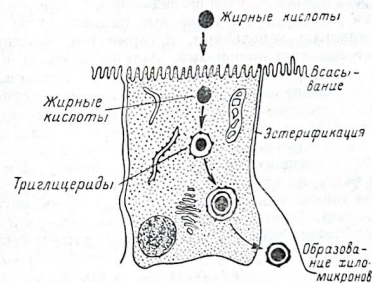


Рис. 8.2. Схема основных этапов всасывания и транспорта триглицеридов. (По [142]).

является их транспорт из кишечного эпителиоцита в виде хиломикронов (рис. 8.2).

Термин «хиломикрон» был впервые предложен Гейджем в 1920 г. Этим термином он обозначил большие частицы, видимые при световой микроскопии и обнаруживаемые в лимфе и крови в ходе всасывания жиров. По современным представлениям, основными компонентами хиломикронов являются триглицериды — они составляют от 85 до 90%. В значительно меньших количествах в хиломикронах содержатся фосфолипиды, холестерин и белки [1, 50, 58, 62, 100, 119, 170, 171, 192, 223, 224, 266, 302].

Лорел [170, 171] установил следующий состав хиломикронов: нейтральных липидов 86%, холестерина 3—4%, фосфолипидов 8%, белков 2%. Данные о содержании белков довольно противоречивы [49, 222].

Предполагают, что белки, как незаменимые компоненты хиломикронов, располагаются на поверхности, обеспечивая таким образом вместе с фосфолипидами и холестерином стабильность частиц. Кроме того, белки определяют электрофоретическую под-

вижность хиломикрон лимфы и крови. Учитывая роль белка в образовании хиломикрон, остановимся несколько подробнее на дискуссии, связанной с ролью белкового синтеза в образовании и транспорте хиломикрон.

В одной из серий опытов Сабесия и Иссельбахер [233] показали, что при введении крысам некоторых веществ, известных как ингибиторы белкового синтеза (пурамицин, этноин и др.), наблюдалось выраженное нарушение всасывания длинноцепочных жирных кислот. Об этом свидетельствовал чрезвычайно низкий уровень триглицеридов в крови у таких животных после орального введения жира. Гистологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки показало, что кишечные эпителиоциты были нагружены липидными капельками, которые при биохимическом анализе оказались триглицеридами. Авторы пришли к выводу, что в основе нарушений всасывания жиров при введении крысам ингибиторов белкового синтеза лежит нарушение транспорта уже образовавшихся триглицеридов в результате подавления синтеза хиломикрон. Они полагали, что нормальный синтез белков необходим для образования хиломикрон и транспорта триглицеридов из кишечного эпителиоцита в лимфу. Интересным оказался тот факт, что изменения, наблюдаемые в клетках слизистой оболочки тонкой кишки крыс при введении им ингибиторов белкового синтеза, были сходны с теми, которые имеют место в слизистой оболочке при врожденной недостаточности β -липопротеидов в плазме. Кроме того, было отмечено, что нарушения всасывания жира у крыс при угнетении белкового синтеза отсутствовали, если крысам вводили не длинноцепочные, а среднецепочные триглицериды.

Противоположный взгляд на роль белкового синтеза в формировании хиломикрон был предложен Редгрейвом [217]. Он показал, что всасывание жира нарушается при введении только больших доз ингибиторов белкового синтеза. Этот эффект он связал с резким замедлением тока лимфы. Наблюдаемое предположительно авторами внутриклеточное скопление жира было объяснено снижением лимфообразования под влиянием ингибиторов протеидного синтеза, а не нарушением формирования хиломикрон. Отсутствие нарушения во всасывании липидов при введении среднецепочных триглицеридов, наблюдаемое Сабесием и Иссельбахером, стало понятно: триглицериды всасываются прямо в портальную вену, минуя этап образования хиломикрон. В последних работах Иссельбахер и соавт. [108, 109] соглашались с тем, что протеиновый синтез играет важную роль не только в формировании, но и в транспорте хиломикрон из кишечного эпителиоцита в лимфу. Доерти и соавт. [200] связывают влияние ингибиторов белкового синтеза как с секрецией хиломикрон, так и с биосинтезом фосфолипидов клетками слизистой оболочки тонкой кишки. Размер и композиция хиломикрон зависят от качества и количества вводимого жира. Так, у кроликов, находившихся

на диете, содержащей 5 и 30% жира, диаметр хиломикрон был соответственно 96 и 143,5 нм, у крыс — 109,4 и 210,5 нм [99].

Дальнейшие превращения всосавшихся жиров и продуктов их гидролиза существенно зависят от длины цепи входящих в их состав жирных кислот. Исследования в этом направлении проводятся в ряде лабораторий [138—141, 143, 207, 232, 233]. Различное поведение средне- и длинноцепочных триглицеридов наблюдается на всех этапах переваривания и всасывания [111, 112, 189]. Так, Гринбергер и соавт. [111, 112] показали, что в просвете тонкой кишки среднецепочные триглицериды гидролизуются панкреатической липазой быстрее, чем длинноцепочные. Было показано также, что всасывание среднецепочных триглицеридов происходит гораздо быстрее, чем длинноцепочных. Этот факт наблюдался даже в тех случаях, когда панкреатическая липаза практически отсутствовала в просвете тонкой кишки.

И, наконец, после всасывания жиры поступают в циркуляцию в различных формах в зависимости от длины цепи составляющих их жирных кислот. Жирные кислоты с длинной цепью переходят в лимфу в виде триглицеридов. Этот факт установлен давно, но количественная сторона этого процесса изучена только в 50-х годах благодаря введению метода сбора лимфы из грудного протока у неанестезированных животных.

Жирные кислоты с длиной цепи от C_{16} и выше всасываются исключительно в лимфу [29]. Жирные кислоты с короткой цепью не переходят в лимфу, хотя они очень быстро всасываются. Эти жирные кислоты поступают в портальную кровь, где обнаруживаются в свободном виде [36]. Жирные кислоты с длинной цепью, которые транспортировались в лимфу, находятся там в виде триглицеридов [46, 69]. Интересен факт, что эстерифицирующие ферменты тонкой кишки специфичны к жирным кислотам с длинной цепью и неактивны по отношению к жирным кислотам с короткой цепью [19]. Таким образом, было установлено, что для среднецепочных жиров, как и для короткоцепочных, необязательно эстерификация в слизистой оболочке кишечника и образование хиломикрон. Отсюда вытекают два важных следствия: 1) при введении среднецепочных жирных кислот их находят преимущественно в форме свободных жирных кислот, а не триглицеридов; 2) в отличие от длинноцепочных среднецепочные жирные кислоты всасываются из кишечного эпителиоцита прямо в кровь воротной вены, а не в лимфу [69, 300].

Благодаря указанным свойствам, среднецепочные триглицериды имеют определенную терапевтическую ценность и могут быть успешно использованы при лечении таких патологических состояний, как синдром короткой кишки, энтериты, закупорка желчного протока, атрезия его, желчные фистулы, передозировка антибиотиков, недостаточность экскреторной функции поджелудочной железы различной этиологии и др., когда нормальное

всасывание длинноцепочных жиров невозможно [107, 132, 173, 206, 242, 245, 264].

Необходимо отметить, что путь всасывания липидов может быть нарушен у животных с желчной фистулой и у больных с нарушением энтерогепатической циркуляции желчных кислот. При этом вводимые триглицериды с длинной цепью жирных кислот обнаруживаются в виде свободных жирных кислот как в лимфе, так и в портальной вене (минуя этап эстерификации) [194, 214].

8.2.6. ВЛИЯНИЕ СВОЙСТВ ПИЩЕВЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ИХ ВСАСЫВАНИЕ

Известно, что жирные кислоты с длинной цепью, такие как пальмитиновая и особенно стеариновая, очень плохо всасываются. Ранее это объяснялось различиями точек плавления этих кислот. Однако такое простое объяснение этого феномена в настоящее время не может считаться удовлетворительным.

Действительно, эллаидиновая кислота всасывается у крыс так же хорошо, как и олеиновая, несмотря на большие различия точек их плавления. С другой стороны, эруковая кислота, имеющая C_{22} , избирательно не всасывается, хотя она находится в жидком состоянии при температуре тела. Очевидно, что другие факторы, помимо точки плавления, имеют значение во всасывании жирных кислот [69, 113]. Так, показано, что ненасыщенные жирные кислоты всасываются лучше, чем насыщенные [89, 199]. Известно также, что стеариновая и пальмитиновая кислоты, трипальмитин всасываются значительно лучше, если они растворены в небольшом объеме кукурузного масла. Показано также, что всасывание некоторых жирных кислот происходит лучше, если их вводить с другими жирными кислотами, плохо всасываемыми [113]. Всасываемость некоторых кислот (например, стеариновой) зависит также от структуры глицеридов, с которыми эта кислота вводится. Так, в составе 10%-го тристеарина и 5%-го триолеина стеариновая кислота всасывалась хуже, чем в составе 15%-го дистеароолеина [181].

Недавно показано [174], что всасывание олеиновой кислоты в тонкой кишке человека снижалось на 90% при добавлении к перфузату β -глицерофосфата и α -фенилаланина. Из изложенного выше видно, что избирательность всасывания определяется тонкими механизмами. Существует явление конкуренции между различными жирными кислотами и, по-видимому, другими пищевыми веществами в момент всасывания. Количество каждой кислоты, всасывающейся в данный момент, определяется природой смеси жирных кислот и структурой глицеридов, в которых эти кислоты попадают в кишечник, а также влиянием и других пищевых веществ [69, 11].

8.2.7. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВСАСЫВАНИЮ ЖИРА В ТОНКОЙ КИШКЕ

Уже давно морфологами было замечено, что клетки слизистой оболочки тонкой кишки наполняются капельками жира в процессе всасывания жиров. Этот факт был подтвержден многочисленными микроскопическими исследованиями после окрашивания препаратов жирорастворимыми красками. Было отмечено, что более мелкие жировые капельки обнаруживаются в апикальной или средней части клетки, а крупные жировые капли локализируются несколько ниже, над ядром. И всегда наблюдалась узкая полоса, которая не содержала жира. Эта зона непосредственно прилегала к просвету кишки и еще старыми гистологами была названа зоной «щеточной каймы». Эволюция морфологических представлений связана с появлением концепции Фрейзера [100], согласно которой всасывание жиров осуществляется не путем переноса продуктов их полного гидролиза, а посредством всасывания частиц жиров, эмульгированных до определенных размеров. Вопросу всасывания этих эмульгированных частиц жира посвящается ряд морфологических исследований, позволивших сформулировать концепцию о том, что всасывание эмульгированных жиров осуществляется с помощью механизма, известного под названием пиноцитоза [24, 201, 202, 238]. Наиболее полное отражение эта концепция нашла в работе Пелея и Карлина [201], выполненной с помощью электронномикроскопической техники. Данное исследование в течение ряда лет являлось основным морфологическим подтверждением всасывания жиров путем пиноцитоза. Авторы вводили кукурузное масло в желудок крысы и через различные интервалы времени исследовали под электронным микроскопом срезы слизистой оболочки тонкой кишки. В ходе этого исследования Пелей и Карлин наблюдали следующие интересные факты: присутствие небольших капелек жира (средний диаметр 50—60 мкм) в межворсинчатых пространствах кишечных эпителиоцитов тощей кишки через 20 мин. после введения масла и прохождение этих частиц через поверхность слизистой оболочки. Некоторые частицы жира проникали в клетки между микроворсинками и обнаруживались в виде пиноцитозных пузырьков в апикальной части клеток, наполненных каплями жира. Эти липидные гранулы были окружены типичной трехслойной липопротеидной мембраной. Затем поглощенные путем пиноцитоза липидные гранулы не транспортировались прямо от апикальной мембраны в базальную часть через всю клетку, а, увеличиваясь в размерах, теряли окружающую их мембрану и выходили из клеток на уровне ядра в межклеточные пространства, из которых затем переходили в лимфатические капилляры и далее транспортировались в виде хиломикровов.

Таким образом, электронномикроскопические наблюдения Пелея и Карлина, а также и других исследователей [21, 190, 301]

явились морфологическим доказательством того, что часть липидов может всасываться путем пиноцитоза.

Однако теория всасывания путем пиноцитоза разделяется не всеми морфологами. Следует отметить, что Пелей и Карлин сами подчеркивали, что их исследования ничего не говорят о количественной выраженности всасывания путем пиноцитоза. Вольрат и Сеуреманс [288], изучая электронномикроскопически количественную сторону этого процесса, показали, что после введения жира количество инвагинаций на 100 микроворсинках в 1 сек. возрастало с 4.78 до 9.25. Разница сохранялась только в течение первых 5 мин. На этом основании авторы предполагают, что пиноцитоз может играть известную роль на ранних стадиях всасывания жира, когда жир еще недостаточно эмульгирован.

Шестранд [262] при электронномикроскопическом изучении всасывания липидов никогда не наблюдал жировых частиц в зоне непосредственно под микроворсинками. По его мнению, пиноцитоз это явление случайное, наблюдаемое только в поврежденных клетках. Автор считает, что всасывание продуктов гидролиза триглицеридов из полости через исчерченную каемку должно происходить, только когда эти продукты находятся в молекулярном или мицеллярном состоянии. Эти морфологические наблюдения Шестранда отражают новый этап современных представлений о всасывании липидов, согласно которым всасывание их осуществляется не в форме жировых частиц, эмульгированных до определенных размеров (как это предполагал Фрезер), а в более тонко диспергированной форме — в виде молекулярных или мицеллярных растворов.

Действительно, появился ряд электронномикроскопических исследований, подтверждающих эти представления о всасывании жиров в тонкой кишке и ставящих под сомнение концепцию о всасывании путем пиноцитоза [22, 146, 205, 230, 231, 254, 255, 269, 270].

Интересные данные были получены Шивер [254, 255], изучавшей методом электронной микроскопии срезы тонкой кишки крысы через различные сроки после внутридуоденального введения льняного масла. Ею было показано, что всасывание жира осуществляется не столько в пространствах между микроворсинками, как считали Пелей и Карлин, а на поверхности самих микроворсинок. Шивер наблюдала, что на поверхности микроворсинок липиды перед всасыванием «расползались», образуя своеобразный монослой, и затем проникали внутрь клетки через тело микроворсинки. Всосавшиеся таким путем липидные капли не имели пиноцитозной мембраны. Основной вывод, к которому приходит Шивер, состоит в том, что всасывание осуществляется не в пространствах между микроворсинками путем пиноцитоза, а резорбирующей является вся поверхность микроворсинки. Этот вывод очень важен, так как подобный механизм всасывания делает понятным известные факты о быстром всасывании липидов в тон-

кой кишке. Естественно, что такое всасывание липидов не могло бы быть понятным, если бы оно осуществлялось только путем пиноцитоза.

Убедительные данные в пользу того, что всасывание жира в тонкой кишке осуществляется не путем пиноцитоза, приводит Рубин [231], проводивший электронномикроскопические исследования всасывания жира у здоровых людей. В качестве материала служили аспирационные биоптаты, взятые из проксимальных отделов тощей кишки в голодном состоянии и через различные промежутки времени после дуоденального введения механически эмульгированного кукурузного масла. На основании изучения электронограмм, отражающих динамику всасывания жира, сделан вывод, что у человека жир всасывается с помощью механизма, отличного от пиноцитоза [212].

Морфологическим подтверждением современных представлений о всасывании жира в тонкой кишке являются электронномикроскопические исследования по всасыванию жиров в системах *in vitro*. Так, Штраус [270, 271], Карделл и соавт. [59] изучали электронномикроскопическим методом препараты вывернутого кишечного «мешочка» и мицеллярную систему. Авторы нашли, что всасывание жиров *in vitro* происходит главным образом путем образования смешанных мицелл. К подобным выводам приходят и другие исследователи [21, 187, 196, 292], которые в свое время были сторонниками концепции всасывания путем пиноцитоза. В одной из работ Апворт и Лоуренс [22], изучая *in vitro* всасывание мицеллярных растворов олеиновой кислоты, моноолеина и таурохолата, наблюдали частицы мицелл, которые проникали в клетку путем молекулярной диффузии, а не путем пиноцитоза [187, 196].

Интересные электронномикроскопические данные были получены Дермером [80—83], который исследовал *in vivo* и *in vitro* ультраструктурные изменения в плазматической мембране микроворсинок во время всасывания жира. Автор наблюдал конформационные изменения плазматической мембраны исчерченной каемки, в результате которых диспергированный материал плотно облегающей поверхности плазматической мембраны микроворсинок включается в поверхность последней. Однако исследования *in vitro*, проведенные при 0° (инкубация срезов тонкой кишки в мицеллярных растворах жирных кислот и моноглицеридов), показали, что в этих условиях липиды не могут проникать через плазматическую мембрану микроворсинок, так как последняя превращается в гелеподобную структуру, которая теряет способность к фазовым конформационным изменениям.

Недавно сделана попытка [289] выяснить существование суточных колебаний во всасывании жира в тонкой кишке крыс. Показано, что наибольшее количество жира, обнаруживаемого микроскопически в клетках кишечной стенки, приходится на

2 часа, после чего постепенно снижалось. В 14 час. ни у одного животного не было обнаружено усвоения жира.

Приведенный краткий обзор морфологических исследований по всасыванию жира в тонкой кишке в значительной степени отражает существующие в литературе противоречивые мнения о форме и механизме всасывания липидов [145, 234, 267, 268]. Однако последние электронномикроскопические исследования подтверждают концепцию о преимущественном всасывании липидов путем молекулярной диффузии, а не путем пиноцитоза [59, 93, 127, 135].

8.2.8. КИШЕЧНАЯ ЛИПАЗА

Несмотря на ряд противоречий, сравнительно полно изучена полостная фаза переваривания липидов и имеются определенные представления о процессах ресинтеза и транспорта липидов, протекающих внутри кишечных эпителиоцитов. Однако совершенно неизученными остаются вопросы о пристеночном переваривании пищевых жиров, которое осуществляется на границе между просветом тонкой кишки и кишечными эпителиоцитами. До последнего времени при изучении переваривания и всасывания жиров рассматривали только полостную фазу гидролиза триглицеридов под влиянием панкреатической липазы и клеточную фазу, осуществляющую ресинтез всосавшихся продуктов панкреатического гидролиза внутри кишечных эпителиоцитов. При этом совершенно недооценивалась роль поверхности слизистой оболочки тонкой кишки как возможного источника других липолитических ферментов, отличных от панкреатической липазы и ответственных за заключительные стадии гидролиза триглицеридов.

Очень важным для доказательства возможности пристеночного пищеварения жиров является ряд фактов, показывающих, что помимо панкреатической липазы существуют и другие липолитические ферменты, также способные участвовать в переваривании пищевых жиров. Прежде всего об этом свидетельствуют результаты экспериментов, демонстрирующие возможность (хотя и пониженного) переваривания и всасывания жиров в отсутствие панкреатической липазы. Однако имеются и более прямые экспериментальные доказательства существования кишечных липаз, отличных от панкреатической липазы.

Еще в старых исследованиях указывалось на наличие гидролизующей липолитической активности тканей кишки. Впервые это было установлено в 1892 г. Шиффом, который обнаружил липазу в кишечном содержимом депанкреатизированных собак.

Дьюел [89] приводит данные о наличии в кишечном соке липазы, сходной с панкреатической в отношении гидролиза триглицеридов. Никала и Хант [197] показали просветляющее действие солевых экстрактов из двенадцатиперстной кишки крысы

на эмульсии оливкового масла. Мазарел и Симмондс [178], изучая всасывание оливкового масла и олеиновой кислоты у крыс с желчными и панкреатическими фистулами, показали, что всасывание олеиновой кислоты в этих условиях не нарушалось, тогда как эмульгированное оливковое масло не всасывалось. Однако добавление к оливковому маслу таурохолатата и бикарбоната восстанавливало всасывание масла до нормальных величин, несмотря на отсутствие панкреатической липазы. Авторы пришли к выводу, что улучшение всасывания триглицеридов при добавлении бикарбоната с желчными солями у крыс с панкреатической недостаточностью происходит за счет липолитической активности, названной ими «остаточной липолитической активностью», стимуляция которой может быть достигнута добавлением щелочи. Все эти данные свидетельствуют о том, что тонкая кишка содержит липазу, которая отличается от панкреатической и может иметь важное физиологическое значение в переваривании жиров.

Ди Нелла и соавт. [92] выделили липазу из гомогената кишечника свиньи и изучили ее свойства. Авторы показали, что этот фермент с одинаковой скоростью гидролизует моно-, ди- и триолеин, что отличает его от панкреатической липазы, которая более активна по отношению к длинноцепочечным триглицеридам. Липаза, полученная этими авторами, была активнее панкреатической липазы по отношению к триглицеридам с короткой цепью. Хотя панкреатическая липаза была в 20 раз активнее кишечного фермента (в расчете на 1 г ткани), однако относительно большая масса слизистой оболочки тонкой кишки может, по-видимому, содержать значительную общую активность, равную активности панкреатической липазы. Ди Нелла и соавторы предположили, что переваривание и всасывание жира, наблюдаемое в отсутствие панкреатической липазы, может быть обусловлено в значительной степени кишечной липазой. Панкреатическая и кишечная липазы по-разному реагировали на различные ингибиторы: кишечная липаза гидролизует 1-моноолеин, тогда как панкреатическая липаза его не расщепляла.

Первые указания, что кишечная липаза более активна по отношению к моноглицеридам, чем панкреатическая, имеются в работе Шмидта и соавт. [243]. Эти авторы описали фермент в экстрактах кишки крысы, который способствовал расщеплению моноглицеридов. Вскоре Тидвелл и Джонстон [281, 282] нашли, что вывернутые кишечные «мешочки» хомяка выделяют в инкубационную среду липазу, которая, по-видимому, обладает специфичностью по отношению к моноглицеридам.

Помимо этих прямых экспериментов имеются и косвенные данные, свидетельствующие о существовании кишечной липазы, способной гидролизовать моноглицериды. Уже отмечалось, что молекулы моноглицеридов могут активно всасываться как в поцеллярной, так и в интактной форме. Однако при введении в просвет кишки моноглицеридов с меченым глицерином и жирными

кислотами наблюдалось снижение отношения радиоактивного глицерина к жирным кислотам в триглицеридах лимфы. Это свидетельствует о том, что значительная часть вводимых моноглицеридов подвергается гидролизу в процессе всасывания.

В опытах по эстерификации меченых моноглицеридов препаратами слизистой оболочки кишки *in vitro* также показан гидролиз моноглицеридов ферментами слизистой оболочки. Изучение этой липазы слизистой оболочки тонкой кишки, названной моноглицеридлипазой, проводилось во многих лабораториях [184, 188, 209, 250, 281—283]. Полученные экспериментальные данные позволяют дать характеристику этого фермента.

ЭТА
участок
приведен
из статьи
Линчев

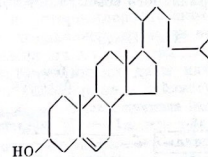
В отличие от панкреатической липазы моноглицеридлипаза не угнетается ни фторидом, ни ЭДТА. Раньше считали, что фермент из слизистой оболочки тонкой кишки катализирует только гидролиз α - и β -моноглицеридов и очень мало активен по отношению к ди- и триглицеридам. Однако результаты работ Поупа и соавт. [209] уточняют представление о субстратной специфичности моноглицеридлипазы. В лаборатории Уголева было показано, что и поверхность слизистой оболочки тонкой кишки крысы, и гомогенаты слизистой оболочки были активны в отношении гидролиза трибутирина [5]. В работе Поупа и соавт. [209] было показано, что моноглицеридлипаза гидролизует все эфиры жирных кислот с короткой цепью независимо от того, являются они моно-, ди- или триглицеридами, а также длинноцепочные моноглицериды. Тот факт, что этот фермент гидролизует и водорастворимые эфиры и угнетается некоторыми фосфорорганическими ингибиторами, дал основание Поупу и соавторам классифицировать его как эстеразу. Однако то, что фермент с заметными скоростями расщепляет средне- и длинноцепочные моноглицериды, позволяет его характеризовать и как липазу. Авторы предлагают оставить за ферментом название моноглицеридлипазы, хотя в соответствии с рекомендациями Комиссии по классификации и номенклатуре ферментов правильно называть этот фермент глицерин-моноэфир-гидролаза.

Физиологическое значение этого фермента, выделенного из слизистой оболочки тонкой кишки, установлено. Полагают, что роль его состоит в осуществлении заключительных стадий гидролиза триглицеридов, которые протекают на мембране клеточной (мембранное пищеварение) эпителиоцитов тонкой кишки [10—13]. Мы не будем останавливаться на вопросах, связанных с пристеночным пищеварением липидов, так как эти аспекты излагаются при характеристике мембранного пищеварения. Приведем лишь общую схему переваривания триглицеридов. В полости тонкой кишки под влиянием панкреатической липазы осуществляются начальные стадии гидролиза предварительно эмульгированных триглицеридов. Заключительные же стадии гидролиза триглицеридов катализируются ферментами, связанными со структурами кишечных эпителиоцитов на внешней поверхности клеточных

мембран (пристеночное пищеварение). После всасывания ресинтезированные триглицериды транспортируются в лимфу или кровь в зависимости от длины цепи жирных кислот.

8.3. ВСАСЫВАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА

Холестерин представляет собой одноатомный спирт, способный образовывать эфиры с жирными кислотами:



Он является структурным компонентом клеточных мембран, предшественником стероидных гормонов и желчных кислот.

Холестерин — существенный фактор в патогенезе атеросклероза, поэтому поиски способов воздействия на холестериновый метаболизм стали причиной возросшего интереса к проблеме всасывания холестерина в тонкой кишке [4, 55, 56, 104, 186, 273]. Способность тонкой кишки всасывать холестерин весьма ограничена и не превышает 0.3—0.5 г [121, 157] при введении любых его количеств. Суточное содержание холестерина в диете составляет в среднем 0.5 г.

Помимо диетического холестерина в просвете кишки присутствует и эндогенный холестерин. Он поступает в тонкую кишку в составе желчи, слюны, секрета желудочных желез и слущивающегося эпителия слизистых оболочек. Процессы переваривания, всасывания и транспорта как экзогенного, так и эндогенного холестерина одни и те же. В полости тонкой кишки свободный холестерин составляет 85—90% общего содержания холестерина, а его эфиры — 10—15% [284].

Данные о превращениях холестерина в желудке в литературе отсутствуют. Как только холестерин эвакуируется из желудка, начинается активная фаза переваривания эфиров холестерина под влиянием панкреатической холестеринэстеразы [122, 186, 195] в присутствии желчных солей [122, 204].

Исследования, проведенные на людях, свидетельствуют о том, что максимальная концентрация холестерингидролизующего фермента отмечалась в тощей кишке [20].

Давид и Гангули [75] показали, что изолированная исчерпанная каемка эпителиоцита содержит холестеринэстеразную гидролазу. Авторы пришли к выводу, что гидролиз пищевых эфиров холестерина начинается под влиянием панкреатической холесте-

ринэстеразы и заканчивается полностью гидролизом исчерченной каемки. В качестве подтверждения они обратили внимание на факт, что исчерченная каемка всегда свободна от эфиров холестерина.

Свободный, а также образовавшийся в результате гидролиза холестерин и жирные кислоты наряду с продуктами гидролиза триглицеридов и желчными солями формируют мицеллярную фазу кишечного содержимого [40, 44, 46, 52, 96, 257, 275, 284], необходимую для нормального всасывания холестерина (рис. 8.3).

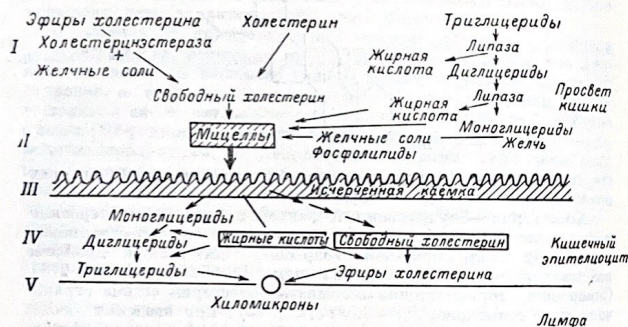


Рис. 8.3. Механизмы всасывания жиров. (По [284]).

I — гидролиз, II — образование мицелл, III — всасывание, IV — эстерификация, V — образование хиломикронов.

Слизистая оболочка тонкой кишки избирательно всасывает различные типы свободных стероидов: хотя растительные стероиды имеют идентичную с холестерином структуру, они всасываются значительно хуже (β -ситостерин, например, всасывается в 10 раз хуже, чем холестерин [45, 276, 278]).

Многочисленные исследования, проведенные на крысах, кроликах [54, 55], обезьянах [297, 298], здоровых [20] и больных людях [251], показали, что всасывание холестерина происходит по всей длине тонкой кишки. Однако в отношении места максимального всасывания холестерина литературные данные весьма противоречивы. С одной стороны, некоторые авторы обнаружили максимальное всасывание холестерина у крыс и человека в проксимальных [20] или средних отделах тонкой кишки. Это согласуется с тем, что, как уже говорилось, именно в этих отделах отмечается наибольшая концентрация продуктов гидролиза триглицеридов, необходимых для образования мицеллярной фазы и последующего всасывания холестерина. С другой стороны

не менее убедительны данные, полученные на кроликах с помощью метода изоляции подвздошной кишки и свидетельствующие, что последняя является местом наиболее интенсивного всасывания холестерина [54, 55]. Это положение подтверждается результатами многочисленных операций изоляции подвздошной кишки, выполненных как на животных с экспериментальным атеросклерозом (кроликах, свиньях), так и на людях [55, 273]. У кроликов в результате операции всасывание холестерина уменьшалось на 85%, приостанавливалось развитие атеросклероза, а иногда наступало и полное исчезновение атеросклеротических бляшек в интима аорты. У больных с гиперхолестеринемией после операции отмечалось снижение всасывания холестерина на 40–50%, а уровень холестерина крови устанавливался даже ниже нормы.

Способ транспорта холестерина в слизистую оболочку тонкой кишки полностью не ясен. Полагают, что это пассивный диффузионный процесс [186, 274, 275]. Прежде чем появиться в лимфе, большая часть всосавшегося свободного холестерина (80–90% — [284]) реэстерифицируется внутриклеточно преимущественно с длинноцепочными жирными кислотами [228, 258, 277]. Лимфатический транспорт вновь образовавшихся эфиров холестерина прямо пропорционален длине цепи жирных кислот. Реэстерификация холестерина происходит активнее с ненасыщенными жирными кислотами [228], чем с насыщенными. Дальнейший транспорт эфиров холестерина происходит в составе хиломикронов и липопротеидов очень низкой плотности.

Поскольку проблема всасывания холестерина тесно связана с патогенезом атеросклероза, необходимо учитывать, что кроме всасывания тонкая кишка обладает способностью синтезировать эндогенный холестерин. Хотя все ткани могут синтезировать холестерин, на долю печени и тонкой кишки приходится до 90% синтезируемого организмом холестерина [90, 91, 213, 237].

Вопросам синтеза холестерина тонкой кишкой, его регуляции и экскреции посвящена специальная литература [61, 90, 91, 144, 179, 186, 195, 213, 228, 277].

В заключение отметим, что хотя механизмы всасывания холестерина представляются малоизученными, дальнейшие исследования могут пролить свет на один из возможных путей регуляции холестеринного обмена и тем самым способствовать решению проблемы борьбы с атеросклерозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аккерман Л. Г., Климов А. Н. Хиломикроны и их физиологическая роль (обзор литературы). — *Вопр. питания*, 1966, т. 25, № 1, с. 3–15.
2. Васильева Э. Н., Васильевская Л. С. Усвоение жира в пищеварительном тракте при нарушении печеночно-кишечной циркуляции компонентов желчи. — *Вопр. питания*, 1972, № 5, с. 3–5.
3. Верещагин А. Г. Биосинтез триглицеридов. — *Усп. биол. хим.*, 1967, т. 8, с. 206–249.

Глава 9

ВСАСЫВАНИЕ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И ИХ ПЕЧЕНОЧНО-КИШЕЧНАЯ ЦИРКУЛЯЦИЯ

Л. В. Крюкова

Изучение различных аспектов физиологической роли желчных кислот в организме все более привлекает интерес исследователей. Возможно, это объясняется участием желчных кислот в ряде обменных процессов, начиная с их регулирующего влияния на скорость превращения холестерина в желчные кислоты и синтеза холестерина из ацетата в гепатоците и кончая активным участием в процессе пищеварения в кишечнике. Для выполнения основных физиологических функций в организме требуется гораздо большее количество желчных кислот, чем ежедневно синтезируемое печенью. В процессе эволюции животного мира сложились условия, обеспечивающие экономное использование желчных кислот в организме благодаря наличию печеночно-кишечной циркуляции ряда веществ [93], выделяемых с желчью.

Подобного рода циркуляция является лишь частным случаем общей проблемы участия пищеварительного тракта в межклеточном обмене веществ, впервые выдвинутой Разенковым [34] и в дальнейшем широко разрабатываемой его сотрудниками [2, 8, 11, 13, 25, 30—33]. Эти работы показали, что выделение в пищеварительный тракт ряда веществ белковой и липидной природы имеет определенное физиологическое значение.

В количественном отношении печеночно-кишечная циркуляция наиболее полно осуществляется для желчных кислот и в меньшей степени для жирных кислот [143], фосфолипидов [7, 194], холестерина [59, 122], желчных пигментов [74, 162], витамина В₁₂ [23], фолиевой кислоты [43] и некоторых эстрогенных стероидов [193].

Печеночно-кишечная циркуляция желчных кислот осуществляется с помощью ряда транспортных механизмов в тонкой и частично толстой кишках, среди которых главное место занимает механизм активного транспорта желчных кислот, локализованный в дистальной половине тонкой кишки.

Прежде чем перейти к изложению всасывания желчных кислот из пищеварительного тракта, целесообразно привести краткую характеристику основных желчных кислот и наиболее важных этапов их синтеза в гепатоците. Та форма, в которой эти соединения выделяются в составе желчи в двенадцатиперстную кишку, определяет проявление их основных физиологических свойств в кишечнике.

9.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Желчные кислоты — это специфические стероидные соединения детергентной природы, характерные для позвоночных животных [127—129]. Единственным местом синтеза желчных кислот в организме является печень [126]. Первичные желчные кислоты синтезируются в печени и выделяются в составе желчи в двенадцатиперстную кишку (рис. 9.1). Основными первичными желчными кислотами млекопитающих и человека являются холестеролевая (3 α , 7 α , 12 α -тригидроксихолестеролевая кислота) и хенодезоксихолевая (3 α , 7 α -дигидроксихолестеролевая кислота). Из первичных желчных кислот в кишечнике, особенно в нижних его отделах [170], под действием кишечной микрофлоры образуются вторичные желчные кислоты: дезоксихолевая (3 α , 12 α -дигидроксихолестеролевая) и литохолевая (3 α -моногидроксихолестеролевая) и ряд других (табл. 9.1). Указанные желчные кислоты в просвете кишечника представлены в виде натриевых солей и могут всасываться из полости кишечника в систему воротной вены. Затем они захватываются из крови гепатоцитами и секретируются в составе вновь образованной желчи, совершая, таким образом, энтерогапатический кругооборот. В небольших количествах желчные кислоты обнаруживаются в крови человека и животных [6, 29, 36].

Синтез желчных кислот из холестерина, меченного дейтерием, был впервые продемонстрирован Блохом и соавт. [56] на крысах. В последующие годы было показано, что холестерин может превращаться в желчные кислоты у всех позвоночных животных [128]. Результаты по исследованию механизма биосинтеза желчных кислот в настоящее время проверены и уточнены с помощью более тонких методов исследования: изотопного, газовой хроматографии и масс-спектрометрии [49, 103, 192, 206, 207].

На пути превращения молекулы холестерина, содержащей 27 углеродных атомов, в 24-углеродную структуру желчной кислоты образуется ряд промежуточных соединений, подвергаю-

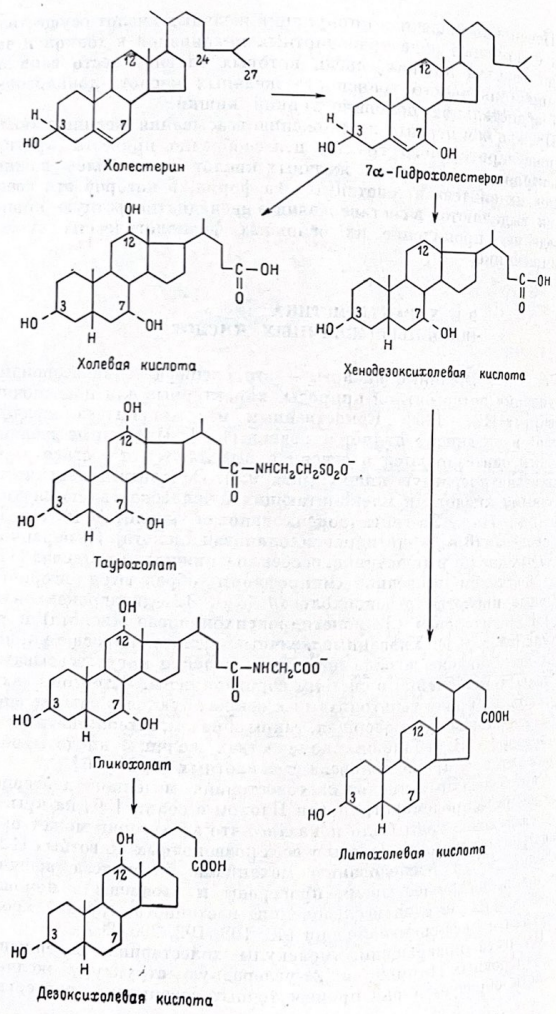


Рис. 9.1. Схема синтеза и выделения желчных кислот.

Таблица 9.1
Желчные кислоты человека и некоторых животных (по [229])

Объект исследования	Основные желчные кислоты	Тип конъюгации	Желчные кислоты		Источники
			первичные	вторичные	
Человек	Холевая, хенодезоксихолевая	Глицин, таурин (3,2:1)	Холевая, хенодезоксихолевая	Дезоксихолевая, литохолевая	[81, 123, 215]
Крыса	Те же	Таурин (более 80%) Глицин	Те же	Дезоксихолевая, 7-кетодезоксихолевая	[161, 174, 175]
Свинья домашняя	Хенодезоксихолевая	Глицин	Мурихолевая, урсодезоксихолевая, хенодезоксихолевая	7-кетолитохолевая, хенодезоксихолевая, литохолевая	[47, 127, 129]
Кролик	Дезоксихолевая	»	Хенодезоксихолевая	Дезоксихолевая, литохолевая	[81, 161]
Морская свинья	Хенодезоксихолевая, литохолевая, холевая	Глицин, таурин	Хенодезоксихолевая, литохолевая, холевая	Литохолевая, урсодезоксихолевая	[81, 181]

Примечания. В настоящее время известно около 19 различных производных холановой кислоты, образующихся под действием кишечной микрофлоры [106]. Известны две мурихолевые кислоты — а и б, которые образуются в печени из хенодезоксихолевой кислоты.

щихся воздействию ферментов: монооксигеназ, дегидрогеназ, изомераз, редуктаз и др. [71].

Первым и основным этапом синтеза желчных кислот из холестерина является гидроксигирование холестерина в 7 α -положении [159, 160, 162]. Эту реакцию катализирует специфический микросомальный энзим [48, 54], локализованный в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцита [38, 80, 200]. Направленность реакции стимулируется дренированием общего желчного протока, а также введением понообменной смолы — холестирамина [65, 80, 107, 144, 219]. Рядом работ [47—47] было доказано, что 7 α -гидроксигирование холестерина является ключевой реакцией в процессе его превращения в желчные кислоты.

Следующие этапы превращения молекулы холестерина включают в себя 12 α -гидроксигирование, трансформацию С-3 гидроксильной группы из β - в α -положение и окисление холестеринной боковой цепочки до 24-углеродных атомов. Стереоспецифическое насыщение двойной связи холестерина приводит к цис-конфигурации колец А и В. Таким образом происходит преобразование плоской молекулы холестерина в L-образную молекулу желчной кислоты, в которой все полярные группы лежат с одной стороны [40, 53]. Такое превращение, по-видимому, имеет определенное физиологическое значение, обеспечивая устойчивость желчных кислот к осаждению кальцием. Экспериментально полученные транс(алло)-желчные кислоты осаждались кальциевыми солями и были причиной образования желчных камней в желчном пузыре [55, 102, 140, 170]. Однако у некоторых птиц, рыб и рептилий аллохолевая и аллохенодезоксисолеволая кислоты образуются в достаточно больших количествах [129].

Подробное описание всех этапов превращения холестерина на пути биосинтеза желчных кислот дано в обзорах [45, 64]. Основные работы по изучению биосинтеза желчных кислот в печени выполнены на крысах, и только недавно сделаны некоторые наблюдения на обезьянах и людях [51, 57, 70, 94, 99].

Заключительным этапом в процессе биосинтеза желчных кислот является конъюгация их с аминокислотой глицином или таурином по типу пептидной связи. Установлено, что процесс конъюгации желчных кислот происходит в микросомах гепатоцитов в присутствии дифосфопиридиннуклеотида, АМФ, ионов Mg²⁺, никотинамида и коэнзима А [66, 101, 180]. Свободные желчные кислоты в желчи обычно не обнаруживаются [20, 99, 108, 148, 203, 313]. При определенных условиях желчные кислоты могут конъюгировать и с другими аминокислотами, например орнитинном [181]. Глициновые конъюгаты обнаруживаются только у млекопитающих. Содержание тауриновых производных желчных кислот имеет видовые различия. Очевидно, два фактора регулируют степень участия аминокислоты в конъюгации [114]: 1) видовая специфичность и 2) определенное количество серосодержащей аминокислоты — таурина или его предшественников — цистина, цисте-

ина и метионина. В отношении видовой специфичности следует указать, что желчные кислоты крысы почти целиком конъюгируют с таурином, тогда как у кролика преобладают глициновые конъюгаты. Бремер [67] подтвердил этот факт, показав, что микросомы гепатоцитов крыс избирательно конъюгируют желчные кислоты с таурином, а кролика — с глицином. Детальное описание конъюгирования желчных кислот, а также сравнительные аспекты образования желчных кислот у различных видов животных в процессе эволюции приведено в ряде обзоров Хэслуда [127—129].

У человека, как правило, преобладают глициновые конъюгаты. Отношение глицина к таурину 2 : 1 или 3 : 1 [36, 77, 203]. У новорожденных детей преобладают тауриновые конъюгаты, а глициновые соединения появляются в желчи постепенно и достигают нормального соотношения в возрасте 7—12 месяцев [105]. Степень конъюгации желчных кислот с таурином или глицином может быть связана с различием в составе диеты и кишечной микрофлоры. Так, Сьэвэл [204, 208] при введении таурина с пищей в количестве от 3 до 15 г ежедневно наблюдал у людей повышение содержания тауриновых конъюгатов в желчи до 96% от общих желчных кислот. Обычно содержание таурина или его предшественников в пище у человека довольно ограничено, тогда как глицин, который включается во многие метаболические процессы, содержится в достаточно больших количествах [196].

Процесс конъюгации желчных кислот имеет важное физиологическое значение. В результате конъюгации с глицином или таурином увеличивается полярность боковой цепочки молекулы, а также возрастает устойчивость желчных кислот к выпадению из раствора при низких рН. Так, первичные свободные желчные кислоты выпадают в осадок при рН 6.5, тогда как их глициновые конъюгаты — при снижении рН до 4.5, а тауриновые конъюгаты остаются в растворе и при более низких значениях рН [95].

Синтез желчных кислот в печени контролируется, видимо, двумя механизмами обратной связи [92]: 1) количеством желчных кислот, возвращающихся в печень из кишечника по системе портальной вены; 2) количеством холестерина, всосавшегося из пищи.

Это заключение основано на данных, полученных при введении желчных кислот в двенадцатиперстную кишку крысам с фистулой общего желчного протока [45]. Длительное дренирование желчного протока у крыс приводило к 10—15-кратному увеличению выработки в печени желчных кислот [107, 151, 171, 219]. В то же время введение в двенадцатиперстную кишку 5—10 мг таурохенодезоксисола подавляло синтез холевой кислоты до уровня ее у интактных крыс.

Этот механизм обратной связи жестко отрегулирован. Так, Грунди и соавт. [123] также наблюдали, что введение в организм человека желчных кислот тормозит их продукцию в печени. Удаление же подвздошной кишки, основного места всасывания желчных кислот, приводило к снижению их всасывания из ки-

печени (а следовательно, и возвращенная в печень) и вызвало рефлекторное увеличение синтеза желчных кислот из холестерина [94, 123].

Основным моментом этого механизма обратной связи является регуляция биосинтеза желчных кислот на стадии 7 α -гидроксилирования холестерина [200, 201]. Образованные в печени конъюгированные желчные кислоты секретируются в составе желчи в желчеотделительную систему. Вне пищеварения подавляющая часть постоянно секретируемой печенью желчи поступает в желчный пузырь, где она в значительной степени концентрируется путем всасывания воды стенками пузыря [85, 87]. Кроме того, эпителиальные клетки слизистой оболочки желчного пузыря способны всасывать из желчи хлориды и бикарбонаты, неорганический фосфор, аминокислоты [7, 14, 86, 230, 231]. Механизмы концентрирующей способности желчного пузыря рассматриваются в работах Дайтчи [88], Тера [218].

При поступлении пищи в двенадцатиперстную кишку происходит сокращение желчного пузыря и поступление пузырной и частично печеночной желчи в кишечный канал. Образование желчи и ее отделение в двенадцатиперстную кишку является очень сложным процессом, регулируемым нервными и гормональными механизмами, которые рассматриваются в ряде больших обзорных работ [5, 16, 26—28, 147, 164]. Желчные кислоты в секретируемой печенью желчи представлены в основном в виде натриевых солей, поэтому в последнее время в зарубежной литературе закрепилось название «желчные соли». Однако нами применяется термин «желчные кислоты».

9.2. ПЕЧЕНОЧНО-КИШЕЧНАЯ ЦИРКУЛЯЦИЯ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И ЕЕ РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ

Предположение о том, что желчные кислоты подвержены печеночно-кишечной циркуляции, возникло еще в прошлом столетии, когда было обнаружено их стимулирующее влияние на выделение желчи у собак. Затем более поздними работами это явление было не только подтверждено, но и получило количественную оценку [50, 148, 149, 156, 220]. При введении меченой желчной кислоты в кишечник, уже через несколько минут она появляется в секретируемой желчи [10, 12, 45, 46, 143, 176], а через 2—3 часа до 90% меченого соединения секретируется с печеночной желчью (рис. 9.2); лишь небольшая часть желчных кислот, менее 10%, расщепляется в кишечнике бактериями и выводится из организма. Недостающее количество желчных кислот синтезируется печенью из холестерина [199]. Работами Бергстрема и Даниэлсона [45] на крысах и Линдстедта [160] на людях было показано, что благодаря наличию печеночно-кишечной циркуляции желчные кислоты за сутки могут совершать 6—10 кругооборотов. Таким образом, в циркуляции между печенью и кишечником находится

довольно постоянное количество желчных кислот, регулируемое способностью пищеварительного тракта всасывать желчные кислоты и синтезировать их недостающее количество. Патологическое нарушение того или иного процесса может привести к снижению объема желчных кислот, находящихся в циркуляции, что в свою очередь повлечет за собой нарушение процесса переваривания и всасывания веществ липидной природы из кишечника. Как уже указывалось, синтез в печени желчных кислот строго регулируется их количеством, поступающим из кишечника с кровью

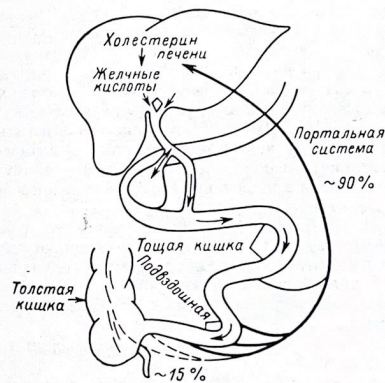


Рис. 9.2. Схема печеночно-кишечной циркуляции конъюгированных (сплошная линия) и свободных (прерывистая линия) желчных кислот.

воротной вены в печень по типу обратной связи. Всасывание желчных кислот из желудочно-кишечного тракта в основном осуществляется за счет активного транспорта в подвздошной кишке. Однако частично желчные кислоты могут также всасываться путем пассивной диффузии из желудка [82, 93], тощей кишки [68, 89, 134, 211, 220], толстой кишки [124, 176, 214]. После всасывания из кишечника желчные кислоты переносятся преимущественно в кровь системы воротной вены, в составе лимфы они обнаруживаются в незначительных количествах [149, 179, 187, 208]. Это отчетливо показали Сьвэлл и Акессон [208], не обнаружившие радиоактивности в лимфе при введении крысам ^{14}C -таурохолат натрия. Позже Рейнк и Вильсон [189] выяснили, что хотя концентрация желчных кислот в крови только вдвое больше, чем в лимфе, однако скорость портального кровотока в 280 раз превышает ток лимфы.

Транспортируются с кровью желчные кислоты в связанном с белками состоянии, главным образом с альбумином и в меньшей степени с другими белками [69, 190]. Количество желчных кислот, находящихся в циркуляции, как показали, работы Портмана [186], зависит от состава принимаемой пищи. Так, всего в циркуляции у крыс может находиться от 10 до 20 мг холевой кислоты, являющейся основной желчной кислотой для этих животных. Ежедневный синтез холевой кислоты печенью равнялся 4—5 мг. Период полураспада холевой кислоты изменялся в зависимости от диеты от 1.4 до 4.0 дней [78, 79]. С помощью изотопного метода исследования было показано, что основная масса (до 90%) экскретируемой холевой кислоты или ее метаболитов выводится с фекалиями и лишь небольшая часть радиоактивного углерода меченой ^{14}C желчной кислоты выделялась с мочой и выдыхаемым воздухом.

По подсчетам Нормана и Сьэвэла [176], 85% всех находящихся в циркуляции желчных кислот крысы обнаруживается в полости кишечника, около 10—12% в стенке кишечника и только 3—5% в печени. Однако отсутствие у крысы желчного пузыря и своеобразный образ питания, очевидно, приводят к постоянному поступлению желчи из печени в кишечник. Всего желчные кислоты крысы совершают до 10 кругооборотов в сутки [179].

По данным Мосбэч [171], кролик экскретирует ежедневно до 50 мг желчных кислот. Ежедневная продукция желчных кислот для этого вида животных составляет до 80 мг, а период полураспада в среднем 6.8 дня. В печеночно-кишечной циркуляции находится около 700 мг дезоксихолевой кислоты, превалирующей в желчи этих животных.

У человека 3—5 г желчных кислот, как первичных, так и вторичных, присутствуют в энтерогепатической циркуляции. Эти расчеты были сделаны [92, 222] на основании работ, проведенных преимущественно с изучением изотопного разведения при холецистокининовой стимуляции желчеотделения с введением радиоактивных конъюгированных [39, 83, 115, 130] и неконъюгированных тригидрокси-желчных кислот [81, 161, 162, 236], а также с оценкой участия в циркуляции дигидрокси-кислот [125, 225, 226]. За сутки осуществляется от 6 до 10 кругооборотов желчных кислот от печени в кишечник и снова в печень [159]. Ежедневное удаление желчных кислот с фекалиями составляет приблизительно 200—600 мг [106]. Исходя из того, что синтез желчных кислот равен их потере, печень человека ежедневно должна синтезировать 200—600 мг желчных кислот, поскольку потеря желчных кислот с фекалиями является основным путем их выведения из организма, и лишь около 2% желчных кислот выводится с мочой и потом. У человека пузырная желчь поступает в кишечник только во время стадии пищеварения путем рефлекторного опорожнения содержимого желчного пузыря [5, 16], и можно предположить, что вне стадии пищеварения основной объем циркулирующих желчных кислот накапливается в желчном пузыре.

Важность энтерогепатической циркуляции желчных кислот вытекает из их большого физиологического значения в организме. Попадая в кишечник, желчные кислоты принимают активное участие в процессах переваривания и всасывания липидов [61, 137, 146]. Обладая детергентными свойствами, желчные кислоты способствуют переводению в эмульсии триглицеридов, являющихся водонерастворимыми соединениями, тем самым облегчая расщепление их панкреатической липазой [23, 58, 138, 145].

Желчные кислоты взаимодействуют и с панкреатической липазой [58, 84, 110]. Так, Боргстрем [61] показал, что проявление действия липазы, заключающееся в расщеплении 1,3-эфирной связи триглицеридов, зависит от pH среды: чем ниже значения pH, тем менее проявляется ее действие. Присутствие желчных кислот создает условия для более интенсивного гидролиза при переваривании триглицеридов при pH кишечного содержимого 5.5—6.5. Образуя с фосфолипидами и продуктами расщепления триглицеридов (2-моноглицеридами и жирными кислотами) мицеллы, желчные кислоты подносят их к кишечной стенке и способствуют всасыванию. При переваривании липидов в содержимом кишечника человека Гофманом и Боргстромом [139] при ультрацентрифугировании были обнаружены две фазы: верхняя (жировая) и нижняя (мицеллярная). Мицеллярная фаза содержала жирные кислоты и моноглицериды и, очевидно, явилась основной формой всасывания расщепленных липидов.

Всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, К и Е) также зависит от присутствия желчных кислот [64, 109, 121, 160]. Еще одной важной физиологической ролью желчных кислот является их участие во всасывании холестерина [202, 221] путем солюбилизации его в мицеллярном растворе. Кроме того, выявлена специфическая роль желчных кислот как кофактора холестеринной эстеразы [224], а также способность их защищать холестеринную эстеразу от протеолитического воздействия ферментов [223].

В отсутствие желчных кислот всасывание жиров и жирорастворимых витаминов значительно ухудшается [132, 188, 202, 221], всасывание холестерина почти полностью прекращается [202]. Механизмы всасывания липидов подробно обсуждены в обзорах Эдлота, Джонстона [104, 145]. Тот факт, что липиды в основном всасываются в верхнем отделе тонкой кишки, а активный транспорт желчных кислот локализован в нижнем отделе, очевидно, позволяет желчным кислотам более полно выполнить свою биологическую роль.

Количество работ, отмечающих влияние желчных кислот на всасывание других веществ, все время увеличивается. Под влиянием растворов таурохолатата натрия отмечено увеличение включения билирубина в слизистую оболочку тощей кишки крысы [74]. Интересны наблюдаемые исследователями тормозящие эффекты конъюгированных и неконъюгированных дигидроксижелчных кислот на всасывание воды и электролитов в тощей и толстой кишках.

При введении высоких концентраций желчных кислот всасывание сменялось секреторной изотонических растворов электролитов. Секреторный эффект снимался добавлением к растворам желчных кислот лецитина [52, 152, 191, 234, 235]. При введении глициновых конъюгатов желчных кислот в изолированную тощую или подвздошную кишку наблюдалось не только торможение транспорта электролитов, но и снижение трансмурального потенциала [234].

Известно регулирующее влияние желчных кислот на некоторые обменные процессы: синтез холестерина из ацетата и самих желчных кислот из холестерина по типу обратной связи [91, 106], синтез в печени фосфолипидов [9, 152, 170], возможно, также они оказывают влияние на ряд обменных процессов в кишечной стенке [88]. Кроме того, есть указания, что желчные кислоты играют определенную роль в подавлении кишечных гельминтов [212]. Для осуществления этих важных физиологических функций требуется большое количество желчных кислот. Очевидно, в процессе эволюции выработалась способность организма экономно расходовать желчные кислоты, повторно утилизируя их много раз благодаря энтерогепатической циркуляции. Так, по расчетам Бергстрема [44], печень человека секретирует 20—30 г желчных кислот в день, это почти в 6 раз больше их содержания в объеме одного кругооборота и во много раз превышает их продукцию печенью. Таким образом, одни и те же желчные кислоты рециркулируют до 10 раз в сутки.

9.3. МЕХАНИЗМЫ ВСАСЫВАНИЯ ЖЕЛЧНЫХ СОЛЕЙ И КИСЛОТ В КИШЕЧНИКЕ

Как уже указывалось, всасывание желчных кислот может начинаться даже в желудке и заканчиваться в толстой кишке. В зависимости от физико-химических условий в просвете кишечника и его адсорбционной способности может проявляться ряд механизмов, обеспечивающих перенос желчных кислот через кишечную стенку в систему воротной вены: 1) активный транспорт, локализованный в подвздошной кишке; 2) пассивная ионная диффузия; 3) пассивная неионная диффузия. Эти механизмы могут проявляться по всей длине кишечника. Пассивная диффузия может быть в мономерной форме, когда концентрация желчных кислот ниже критической мицеллярной концентрации, и в виде мицелл — при более высоких концентрациях. Подробная характеристика и количественная оценка этого процесса дана в работах Дайтчи [87—89], Лэка и Вейнера [154—157]. Наиболее важным по количественной оценке видом кишечного транспорта в нормальных условиях является механизм активного всасывания, проявляющийся в подвздошной кишке. Остальные механизмы имеют гораздо меньшее значение в общем балансе печеночно-кишечной циркуляции, но могут в значительно большей степени проявляться при различных патологических состояниях.

9.3.1. АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ ЖЕЛЧНЫХ СОЛЕЙ И КИСЛОТ

Еще Таппейнер [216] представил первые доказательства того, что различные участки кишечника по-разному всасывают желчные кислоты. Он сделал заключение, что желчные кислоты абсорбируются только из подвздошной кишки. В дальнейшем в опытах *in vivo* с введением желчных солей в перевязанные петли тонкой кишки крысы было отмечено, что степень исчезновения желчных кислот из просвета кишечника возрастает в дистальном направлении [43, 112].

Более точные методы исследования с применением изотопов желчных кислот позволили установить, что всасывание последних происходит на всем протяжении как тонкой, так и толстой кишок. Однако количественное преимущество всасывания желчных кислот из нижнего отдела тонкой кишки указывало на наличие здесь особого механизма переноса желчных кислот. Лэк и Вейнер [153] исследованиями в опытах *in vitro* с применением модели вывернутых кишечных «мешочков» по Вильсону и Вайзмону [233] показали, что только препараты, приготовленные из подвздошной кишки, способны переносить таурохолат натрия против концентрационного градиента.

На основании этих наблюдений было сделано заключение, что механизм активного транспорта желчных кислот локализован только в подвздошной кишке. В верхнем отделе тонкой кишки и в толстой кишке он отсутствует [142, 153]. Этот эффект был продемонстрирован на голубях, крысах, цыплятах, мышах, хомяках, морских свинках и обезьянах [68, 118, 133, 184]. Дайтчи и соавт. [91], инкубируя кишечные «мешочки» из разделенной на 10 сегментов тонкой кишки крысы с меченой ^{14}C таурохолевой кислотой, нашли, что активный перенос желчных кислот начинается в средней части тонкой кишки, постепенно возрастает в дистальном направлении, достигая максимума в 9—10-м сегменте (рис. 9.3).

Наличие механизма активного транспорта находит подтверждение при воздействии различных метаболических ядов, а также аноксии, вызывающих торможение переноса желчных кислот против градиента концентрации [153, 155] (рис. 9.4). Как выяснилось, всасывание желчных кислот, как и другие активные транспортные системы в кишечнике, зависит от присутствия ионов натрия [142, 183]. Эквивалентное замещение натрия в инкубационной среде калием тормозило активный перенос желчных кислот. Интересно, однако, что этот процесс не зависел от присутствия глюкозы. Так, например, скорости транспорта таурохолата натрия не отличались при содержании в инкубационной среде глюкозы в количестве 200 мг/100 мл или при полном ее отсутствии [91]. Активный транспорт желчных кислот в тонкой кишке, очевидно, не зависит от электрического потенциала, поскольку трансму-

козный потенциал, по данным Куррана и Соломона [76], здесь очень низкий. Кроме того, Дайтчи и соавт. [91] наблюдали активный перенос в таких препаратах подвздошной кишки, в которых трансмуральная разница потенциалов поддерживалась на нуле. Этот факт исключает роль пассивных механизмов и подтверждает существование активного транспорта, провозящего перенос против электрохимического градиента.

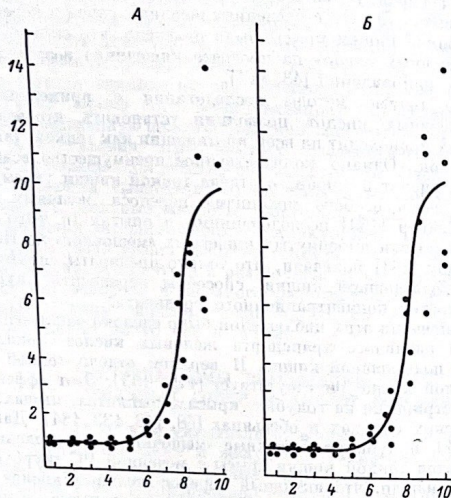


Рис. 9.3. Транспорт таурохолевой кислоты вывернутыми кишечными «мешочками» крысы. (По [89]).

А — желчная соль, меченая ^{14}C , Б — немеченая желчная соль. По оси абсцисс — сегменты тонкой кишки; по оси ординат — серозно-мукозное отношение конечных концентраций таурохолевой кислоты, мМ.

Еще с большей очевидностью доказывают наличие в подвздошной кишке активных механизмов опыты, проведенные Курраном и Соломоном [76] *in vitro* с применением перфузионной аппаратуры, когда и электрический, и химический градиенты были равны нулю. В данном случае происходило накопление таурохолята в направлении от слизистой к серозной оболочке.

Кинетика активного транспорта желчных кислот наиболее полно охарактеризована в работах Дайтчи и соавт. [89, 91], Лэка и Вейнера [156, 157] и определяется двумя факторами: наличием максимальной скорости переноса (V_{\max}) и стереоспе-

цифичностью этого переноса к различным желчным кислотам. Максимальная скорость транспорта таурохолята натрия была определена в экспериментах, проведенных этими авторами в условиях *in vitro* и *in vivo*. Еще в своих первых работах Лэк и Вейнер [153] продемонстрировали, что количество таурохолевой кислоты, транспортируемое вывернутыми «мешочками» подвздошной кишки морской свинки, при прогрессивном возрастании концентрации в инкубационной среде ограничено какой-то максимальной ско-

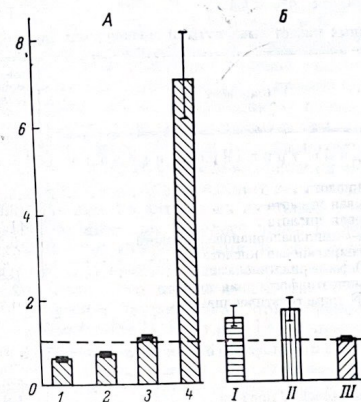


Рис. 9.4. Транспорт таурохолята вывернутыми кишечными «мешочками» крысы в норме (А) и при различных воздействиях (Б). (По [153]).

По оси абсцисс: на А — сегменты тонкой кишки (I—4), на Б — только 4-й сегмент, I — введение 2,4-динитрофенола ($2 \cdot 10^{-4}$ М), II — аэзия ($6.5 \cdot 10^{-4}$ М), III — влияние азота; по оси ординат — серозно-мукозное отношение конечных концентраций таурохолята, мМ. Горизонтальная линия — отношение, равное единице.

ростью. Кинетика активного транспорта оказалась подобной кинетике ферментативных реакций, подчиняющихся уравнению Михаэлиса—Ментен и характеризующихся двумя величинами: V_{\max} — максимальной скоростью и K_m — константой Михаэлиса, определяющей характер взаимоотношения между ферментом и субстратом.

Другими авторами [183] было подсчитано, что вероятные величины V_{\max} и K_m для переноса таурохолевой кислоты подвздошной кишкой хомячка равны 10.9 нМ на 10 см длины инкубируемого участка кишечника за 45 мин. (24 нМ/мин./см) и 1.34 мкМ/мл соответственно. Подобная кинетика отмечена Холтом [141] в эксперименте на срезах подвздошной кишки крысы. Затем Дайтчи и соавт. [91], используя *in vitro* кишечные сегменты крысы и пер-

фузионную аппаратуру, в которой мукозная концентрация желчных кислот могла бы поддерживаться постоянной в течение всего измерения активного потока (экспериментальное условие, невозможное при использовании вывернутых «мешочков»), определили V_{max} для транспорта таурохолевой кислоты терминальным отрезком тонкой кишки крысы, равную 1.38 нМ/мин./см. Скорость V_{max} для активного транспорта прогрессивно возрастала по длине дистального отдела тонкой кишки.

Таблица 9.2
Транспорт желчных кислот вывернутыми «мешочками» морской свинки [156]

№ п/п	Компонент	Отношение конечной серозно-мукозной концентрации в 4-м сегменте тонкой кишки
Производные тригидроксихолановой кислоты		
1	Холевая кислота	3.7 (2.6—5.1)
2	Таурохолевая кислота	13.0 (3—26)
3	Гликохолевая кислота	11.2 (10.0—13.3)
4	N-холил- <i>l</i> - α -аминовалериановая кислота	5.2 (2.7—7.6)
5	N-холиласпарагиновая кислота	1.2 (1.1—1.3)
6	N-холил-О-фосфорилэтанолламин	0.85 (0.79—0.88)
7	N-хोलиламиноэтилфосфорная кислота	2.0 (2.0—2.1)
8	N-холил- ² N-триметилэтилендиамин	0.71 (0.67—0.75)
Производные дигидроксихолановой кислоты		
9	Тауродезоксихолевая кислота	5.5 (5.3—6.5)
10	Гликодезоксихолевая кислота	1.8 (1.3—2.2)
11	Тауроксидезоксихолевая кислота	6.5 (5.3—6.5)
12	Гликоксидезоксихолевая кислота	2.1 (1.6—2.3)
13	Таурохидроксидезоксихолевая кислота	5.7 (5.0—6.8)
14	Гликохидроксидезоксихолевая кислота	6.9 (4.6—8.3)
15	7,12-дигидроксихоланолтаурин	4.5 (4.1—5.5)
16	N-3-хлоро-7,12-дигидроксихоланолтаурин	2.0 (1.3—2.7)
Производные трикетохолановой кислоты		
17	Гликодегидрохолевая кислота	3.4 (3.2—3.6)

Другой важной характеристикой активного транспорта желчных кислот является его стереоспецифичность, т. е. различная способность к переносу отличных по химической структуре желчных кислот [141, 153, 183].

Как показывают приведенные в табл. 9.2 данные, полученные при исследовании активного транспорта 17 производных холановой кислоты (природных и синтетических), количество гидроксильных группировок в молекуле существенно не влияет на их активный перенос. Все исследуемые препараты желчных кислот переносятся

лишь терминальным отделом тонкой кишки против градиента концентрации. Наивысшее серозно-мукозное отношение концентраций было обнаружено для таурохолевой и гликохолевой кислот, промежуточные значения получены для конъюгированных дигидроксижелчных кислот и трикетодериватов и еще более низкие для свободных желчных кислот. На возможность активного переноса не влияло наличие или отсутствие пептидной связи с аминокислотой.

Важным условием активного транспорта желчных кислот, как выяснилось, является наличие в молекуле боковой цепочки, несущей один отрицательный заряд. Это заключение было сделано из наблюдения, что при конъюгации холевой кислоты с соединениями, содержащими две отрицательные группировки (№ 5—7 в табл. 9.2) или положительно заряженную группу (№ 8), эти соединения или намного хуже транспортировались, или транспорт прекращался совсем. Наличие одного отрицательного заряда является специфичным именно для боковой цепочки молекулы, в то время как введение второго отрицательного заряда с другого конца молекулы в 3 α -позицию не влияло на активный транспорт [163].

Наличие конкуренции при переносе через кишечную стенку между различными конъюгированными и неконъюгированными желчными кислотами указывает на существование одного общего переносчика. Показано, что как холевая, так и гликохолевая кислоты конкурируют с таурохолевой при переносе через подвздошную кишку хомяка [183]. Холт [141] в дальнейшем продемонстрировал конкурентное торможение эндогенных желчных кислот, которые присутствуют в слизистой оболочке при приготовлении препарата кишки, на накопление таурохолевой кислоты срезами подвздошной кишки. Лэк и Вейнер [156] наблюдали подобное явление торможения и показали, что дигидроксижелчные кислоты тормозят транспорт вторичных желчных кислот более эффективно, чем тригидроксижелчные кислоты, а эти в свою очередь более активны, чем трикетодериваты. Выдвинутое Лэком и Вейнером предположение о наличии большего сродства переносчика к дигидроксижелчным кислотам, чем к тригидрокси-, не нашло подтверждения в исследовании Шиффа и Дайтчи [197]. В настоящее время продемонстрировано наличие взаимного торможения для различных пар желчных кислот в опытах *in vivo* и *in vitro* [131, 142, 150]. Довольно мало данных по сравнительной кинетике для отдельных желчных кислот [183, 197]. Несколько противоречивые сведения имеются о влиянии желчных кислот на другие транспортные системы кишечника.

Высказанное мнение [185] о токсическом действии конъюгированных желчных кислот в тощей кишке не подтвердилось; это действие, очевидно, было связано с наличием в исследуемых препаратах примесей свободных желчных кислот. Так, Лэк и Вейнер [156] при использовании высокоочищенных препаратов желчных кислот не наблюдали торможения транспорта глюкозы

и тирозина в верхнем отделе тонкой кишки. Однако в подвздошной кишке было отмечено торможение всасывания глюкозы и аминокислот в присутствии конъюгированных желчных кислот [111, 156]. В то же время пероральное введение в течение 3 дней крысам неконъюгированного дезоксихолата натрия тормозило активный транспорт сахара в кишке, вызывало ультраструктурные повреждения кишечной стенки [119].

Развитие исследований в этом плане представляет несомненный интерес для расшифровки механизма активного транспорта желчных кислот и выяснения его места среди других транспортных систем подобного рода. Интересная особенность транспортной системы подвздошной кишки состоит в том, что всасывание конъюгированных желчных кислот происходит без гидролиза С-24-пептидной связи и специфическая активность ^{35}S -таурохолевой кислоты не снижается, когда эта желчная кислота транспортируется *in vitro* через тонкую кишку в присутствии большого количества немеченого таурина [183]. В дальнейшем это было подтверждено в хроническом эксперименте на собаках Замычкиной [10], показавшей, что при введении собаке *per os* меченой методом биосинтеза ^{35}S -таурохолевой кислоты в секретируемой желчи выделяется идентичное, по данным радиохроматографии, соединение.

Таким образом, в нижнем отделе тонкой кишки существует специфический, требующий присутствия ионов натрия транспортный механизм для желчных кислот, который обнаружен у ряда животных [118] и, очевидно, присутствует у человека [62]. Этот механизм осуществляет перенос желчных кислот из просвета кишки в кровь системы воротной вены против электрохимического градиента. Он характеризуется кинетикой насыщения и структурной специфичностью, ингибируется различными метаболитическими ядами и обладает способностью к конкурентному торможению между отдельными желчными кислотами.

9.3.2. ПАССИВНАЯ ДИФфуЗИЯ ЖЕЛЧНЫХ СОЛЕЙ И КИСЛОТ

Другим механизмом, принимающим участие во всасывании желчных кислот, является пассивная диффузия, выражающаяся в движении частиц в сторону падения электрохимического потенциала. Для желчных кислот химический градиент на любом уровне кишечника определяется в направлении кишечный просвет—портальная кровь; кроме того, наблюдается перепад электрического потенциала в направлении со стороны слизистой оболочки кишки к ее серозной оболочке [73].

Изучены два пассивных механизма всасывания желчных кислот: ионная и неионная диффузия, с возможным их проявлением в мономерной или мицеллярной форме [156]. Возможность

осуществления того или иного пассивного механизма всасывания желчных кислот зависит от физико-химических условий в просвете кишечника и индивидуальных свойств отдельных желчных кислот. Процесс пассивной диффузии может наблюдаться в тонкой и толстой кишках.

Пассивная ионная диффузия. Конъюгированные желчные кислоты, поступающие с желчью в кишечник, имеют относительно низкую константу диссоциации (pK_a), и поэтому при нормальном колебании величины рН кишечного содержимого от 5.0 до 7.0 [108, 150, 165, 166, 228] они существуют почти всецело как отрицательно заряженные ионы [108, 228]. Так, pK_a глициновых соединений 4.3—5.2, тауриновых — 1.8—1.9 [95].

Таким образом, в верхнем отделе тонкой кишки создаются условия для ионной диффузии конъюгированных желчных кислот. Такая диффузия может быть двух видов: мономерной — при низкой концентрации желчных кислот в кишечном содержимом и мицеллярной — когда концентрация желчных кислот превышает так называемую критическую мицеллярную (КМК) и отдельные молекулы начинают объединяться в димеры, тетрамеры и т. д., образуя целые агрегаты, или мицеллы.

Дайчи и соавт. [91] при изучении проницаемости желчных кислот в тощей кишке для растворов с концентрацией ниже критической мицеллярной обнаружили следующее: а) скорость тока желчных кислот низка, но пропорциональна электрохимическому градиенту, б) даже при высоких концентрациях не достигается насыщения и в) скорость диффузии изменяется незначительно при снижении температуры перфузионной среды или под влиянием метаболитических ядов. Эти работы отчетливо доказали, что пассивная ионная диффузия желчных кислот может иметь место в тонкой кишке. Как показали в дальнейшем работы Вейнера и Лака [229], абсолютная скорость диффузии зависит от структуры отдельных желчных кислот и обратно пропорциональна числу гидроксильных групп в молекуле и величине конъюгированной при С-24 группировки. Так, по данным этих авторов, из всех желчных кислот таурохолевая имеет наименьшую скорость диффузии, а неконъюгированная литохолевая — наибольшую.

Кроме того, очевидно, существует видовая специфичность для скорости пассивной диффузии одной и той же желчной кислоты. Это явление продемонстрировано в исследовании Гласера и соавт. [118], где в острых опытах на животных при введении в перевязанные отделы тонкой кишки радиоактивной таурохолевой кислоты количество выделенной с желчью радиоактивной кислоты колебалось от 0.9% у кролика до 13.2% у собак и крыс (табл. 9.3). В подобном эксперименте, но с введенным меченой путем биосинтеза ^{35}S -таурохолевой кислоты Крюкова [18, 19] отмечала появление в составе секретируемой желчи собаки 14.4%, а у крысы 1—3% от введенного количества радиоактивности.

Таблица 9.3

Всасывание радиоактивной таурохолевой кислоты из проксимального и дистального отделов тонкой кишки у анестезированных животных за 90 мин. (в % от введенной дозы) [118]

Объект исследования	Введенная доза, мг	Проксимальный отдел (П)	Дистальный отдел (Д)	ДП
Кролик	183	0.9	51.4	57.0
Крыса	15	13.2	83.4	6.3
Морская свинка	30	1.6	40.3	25.0
Собака	183	13.2	84.8	6.4
Обезьяна	86	0.2	19.9	100.0
	172	2.3	32.0	13.9
	344	4.0	8.4	2.1

Характер пассивной ионной диффузии значительно изменяется при повышении концентрации желчных кислот в кишечнике до уровня критической мицеллярной концентрации, при которой происходит образование ассоциаций желчных кислот в виде мицелл. Физико-химические свойства желчных кислот как веществ с детергентными свойствами, обладающих одновременно гидрофильными и гидрофобными группировками (амфипатичность), подробно рассматриваются в работах Гофмана, Бурже и других авторов [63, 135]. Как показали работы Дайтчи [87], переход желчных кислот в мицеллярную форму увеличивает вдвое их способность диффундировать через стенку тощей кишки крысы. Так, мономерная таурохолевая кислота диффундирует со скоростью 42 нМ/мин./см, тогда как мицеллярная таурохолевая кислота перемещается со скоростью 84 нМ/мин./см.

Величина КМК, как и константа диссоциации (рКа), различна для отдельных желчных кислот и зависит, как показали опыты *in vitro*, от рН, температуры, противоионной концентрации [71, 72]. Кроме того, КМК зависит от присутствия в растворе других веществ. Так, если в водном растворе КМК для тригидроксижелчных кислот равна 13 мМ, а для дигидроксижелчных кислот — 4—6 мМ, то добавление ионов натрия (0.15 М) снижает эти величины до 3—8 и 2—4 мМ соответственно [40]. Еще более снижает КМК и тем самым увеличивает способность желчных кислот к мицеллообразованию присутствие других полярных липидов — фосфолипидов и жирных кислот. В то же время укрупнение мицеллы желчных кислот за счет их взаимодействия с фосфолипидами в значительной степени снижает скорость мицеллярной диффузии [89].

Еще более усложняет поведение желчных кислот в верхнем отделе тонкой кишки их способность к сольubilизации других липидов, которая в значительной мере увеличивается в присутствии фосфолипидов, особенно лецитина [63, 172, 178, 210].

По мнению Доулинга [93], чем выше в кишечнике концентрация желчных кислот, чем более превышена КМК, тем больше липидов сольubilизируется. Однако снижение концентрации желчных кислот в кишечном содержимом ниже уровня нормы, обнаруженное Бэдди и соавт. [41] при хронических заболеваниях печени, сопровождалось стеаторреей у этих больных.

Не совсем ясным является вопрос о механизме непосредственного проникновения желчных кислот через клеточную мембрану. В несколько ином плане подходят к этому вопросу в последних работах Вильсон и Дайтчи [90, 232]. Авторы пытаются вновь пересмотреть вопрос о механизмах всасывания желчных кислот и их участии во всасывании липидов. Оригинально трактуется характер участия мицелл желчных кислот в процессе перехода через исчерченную каемку кишечного эпителиоцита. Высказывается предположение о наличии только мономерной диффузии через неподвижный водный слой около исчерченной каемки, являющийся преградой для продвижения мицеллы. Роль мицеллы, очевидно, сводится лишь к транспорту молекул к этой преграде.

Следовательно, проявление основных физиологических функций желчных кислот в верхнем отделе тонкой кишки, так же как и способность их к всасыванию путем ионной диффузии, зависит от сложного взаимодействия ряда физико-химических факторов, наблюдаемого во время пищеварения в кишечнике.

Пассивная ионная диффузия. Неконъюгированные, свободные желчные кислоты, имеющие высокую константу диссоциации рКа (6.0) [100] при нормальном кишечном рН, могут существовать в неионизированной форме. Неионизированная форма кислоты должна проникать быстрее, чем ионизированная. Этот факт нашел подтверждение в работе, где неионизированная холевая кислота всасывалась пассивно со скоростью в 5—6 раз большей, чем скорость абсорбции иона холата [91].

Практически секретируемые печенью желчные кислоты все конъюгированы и находятся в кишечнике в ионизированном состоянии, поэтому в верхнем отделе тонкой кишки ионная диффузия желчных кислот не наблюдается. Однако в нижнем отделе тонкой и в толстой кишке, где происходит частичная деконъюгация желчных кислот бактериями [107, 117, 177], ионная диффузия может играть заметную роль во всасывании свободных желчных кислот [37, 75, 88]. В связи с преобразованием желчных кислот под действием кишечной микрофлоры [97, 98, 133] и появлением вторичных желчных кислот возникает вопрос об их участии в общем кругообороте. Как было показано Норманом [175] в опытах *in vitro*, после деконъюгирования первичных желчных кислот может происходить под действием микрофлоры толстой кишки 7 α -дегидроксилирование с образованием вторичных желчных кислот — дезоксихолевой и литохолевой [175].

Литохолевая кислота труднорастворима [209] и имеет высокую КМК, поэтому она почти не всасывается из кишечника и в нормальных условиях в очень небольших количествах присутствует в желчи — до 1.9 мг% в пузырной желчи человека [1]. В то же время дезоксихолевая кислота, очевидно, всасывается путем пассивной неионной диффузии из толстой кишки [93]. Так, у человека, по данным Сьёвэла [205], она может составлять до $\frac{1}{3}$ всех желчных кислот желчи.

Особое значение механизм пассивного транспорта свободных желчных кислот приобретает в патологических условиях. Так, например, при синдроме «слепой петли» массивное бактериальное осеменение верхнего отдела тонкой кишки может привести к значительной декоњуогации желчных кислот в тощей кишке [116, 215]. Ускоренное всасывание в тощей кишке свободных желчных кислот путем неионной диффузии тем самым приводит к сокращению пребывания желчных кислот в пищеварительном канале и укорачиванию срока их энтерогепатической циркуляции. Кроме того, по мнению Дайтчи [87], неионное всасывание глициновых конъюгатов (рКа ≈ 4.0) в тощей кишке может происходить при сильном сдвиге рН содержимого двенадцатиперстной кишки в кислую сторону за счет массивной желудочной гиперсекреции. Более подробно различные аспекты участия свободных желчных кислот в печеночно-кишечной циркуляции рассматриваются в обзоре Гарбутта и соавт. [114].

Еще один возможный механизм пассивной диффузии желчных кислот, описанный Дайтчи [89], — движение через кишечную стенку вместе с направленным током воды и электролитов, по мнению автора, очевидно, имеет малое значение во всасывании желчных кислот.

Таким образом, в кишечнике существуют два основных механизма пассивного транспорта желчных кислот: ионная диффузия (в мономерной или мицеллярной форме) и неионная диффузия, которые в количественном отношении, очевидно, проявляются по-разному.

9.4. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА УЧАСТИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ ВО ВСАСЫВАНИИ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Сравнительно недавно [88, 89, 91] был проведен анализ скоростей переноса желчных кислот с помощью различных механизмов на примере таурохолата натрия (рис. 9.5). Использовали в качестве модели различные сегменты тонкой кишки крысы. Важным моментом в этом исследовании было соблюдение во всех случаях одинакового концентрационного градиента (1.0 мМ/мл). Это позволило авторам получить сравнимые данные в отличие от ряда данных других исследователей,

сопоставить которые трудно из-за различной методической постановки опытов.

Оказалось, что ионизированные желчные кислоты, как конъюгированные, так и некоњугированные, могут медленно пассивно всасываться со скоростью около 0.4 нМ/мин./см на всем протяжении тонкой кишки [89]. Практически это происходит в основном в верхнем отделе тонкой кишки, где при нормальном рН кишечного содержимого (5.0—7.0) секретированные печенью конъюгированные желчные кислоты ионизируются. Однако во время пищеварения в кишечнике, когда происходит укрупнение мицелл желчных кислот за счет солибилизации ими других

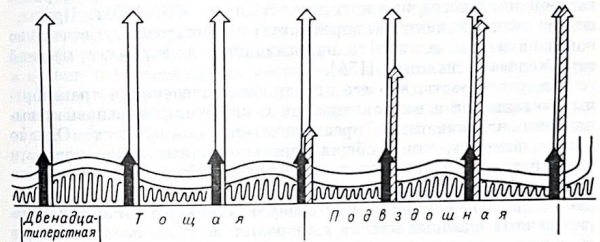


Рис. 9.5. Транспортные механизмы всасывания желчных кислот в разных отделах тонкой кишки. (По [89]).

Черная стрелка — пассивная ионная диффузия, 400 нМ/мин./см/1.0 мМ активности; белая — пассивная неионная диффузия, 2000 нМ/мин./см/1.0 мМ; заштрихованная — активный транспорт, V_{max} — 2000 нМ/мин./см, K_m — 90 нМ/мл.

липидов, всасывание желчных кислот из верхнего отдела, очевидно, затруднено. Лишь небольшой процент печеночно-кишечного кругооборота желчных кислот приходится в норме на пассивную ионную диффузию. Иная картина может наблюдаться при кишечной патологии. С гораздо большей скоростью при той же внутрикишечной концентрации могут пассивно всасываться неионизированные желчные кислоты (около 2.0 нМ/мин./см) [89]. Однако при нормальном рН кишечного содержимого только свободные желчные кислоты, имеющие более высокую константу диссоциации, находятся в неионизированном состоянии. Практически это имеет место лишь в нижнем отделе тонкой и в основном в толстой кишке, где происходит частичная декоњуогация желчных кислот [176]. Возможность всасывания свободных желчных кислот отчетливо продемонстрирована в работе Оливекрона и Сьёвэла [179], показавших, что некоњугированные желчные кислоты составляют 15% общих желчных кислот портальной крови крысы. По-види-

тому, этот механизм всасывания в общем кругообороте желчных кислот также составляет небольшой процент. Особое место занимает пассивная неонная диффузия при ряде патологических состояний, на что уже указывалось раньше.

Основную роль во всасывании желчных кислот играет механизм активного транспорта в нижней половине тонкой кишки, достигающий в дистальной его части максимальной скорости 2,0 нМ/мин./см [89]. С помощью этого механизма всасывается около 70% всех желчных кислот, присутствующих в циркуляции. Механизм этот одинаков и для конъюгированных и неконъюгированных желчных кислот. Он достигает, по данным Дайтчи [89], половины максимальной скорости при внутриполостной активности желчных кислот около 90 нМ/мл. Преимущество этого механизма перед другими совершенно отчетливо показано в опытах *in vivo* на различных животных с меченой таурохолевой кислотой [154].

Следует указать, что все описанные исследования транспортных механизмов и их локализации в кишечнике в основном выполнены на животных, преимущественно на крысах. Однако можно полагать, что в общих чертах основные закономерности кишечного транспорта желчных кислот и их участия в печеночно-кишечной циркуляции относятся и к человеку. Это подтверждается наблюдениями за кругооборотом специфических конъюгированных желчных кислот у здоровых людей и после резекции различных отделов тонкой кишки [113—115].

Из этих наблюдений было сделано заключение, что до 70% конъюгированных желчных кислот у человека всасывается при помощи специализированной транспортной системы, локализованной в 100—150 см проксимальной илео-цекального угла, и 15% циркулирующих желчных кислот всасываются из толстой кишки в неконъюгированной форме. Более подробно этот вопрос рассматривается в обзоре Тиора и соавт. [222].

9.5. НАРУШЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНО-КИШЕЧНОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ

Нарушение печеночно-кишечной циркуляции желчных кислот проявляется в двух формах. При первой происходит затрудненный отток желчи из печени, приводящий к холестазу — застою желчи в желчных капиллярах и наводнению крови продуктами желчи [21, 22, 198]. Причиной холестаза (полного или частичного) может быть механическая обтурация общего желчного протока желчными камнями или опухолью (чаще всего полный холестаз) или нарушение оттока желчи на уровне гепатопита [195]. Это наблюдается при первичном билиарном циррозе печени и других хронических заболеваниях печени, протекающих с внутриспеченочным холестазом, а также при лекарственном холестазе, который иногда осложняет гормонотерапию.

Вторая форма нарушения печеночно-кишечного кругооборота желчных кислот — прерывание их циркуляции на стадии кишечник—печень. Это явление может наблюдаться при частичном нарушении всасывания желчных кислот из кишечника при энтеритах, резекциях различных отделов тонкой кишки, синдроме «слепой петли», тропическом спру [114, 149].

Полное нарушение обратной циркуляции желчных кислот наблюдается при отведении желчи из организма с помощью выведенного общего желчного протока у животных [107], а также при введении в кишечник препарата холестирамина, избирательно связывающего желчные кислоты и препятствующего их всасыванию [217].

Как показал Эриксон [107] в опытах на крысах с выведенным общим желчным протоком, при полном удалении желчных кислот из циркуляции происходит увеличение синтеза желчных кислот в печени и повышение их секреции с желчью в 10 раз и более.

Такое же компенсаторное увеличение синтеза желчных кислот в печени, возможно, происходит при частичной потере их из общей циркуляции в результате нарушения всасывания желчных кислот в кишечнике (после резекции отделов тонкой кишки, энтеритах и т. д.). При этом количество желчных кислот в дуоденальном содержимом может быть нормальным, однако снижение всасывания их в нижних отделах тонкой кишки приводит к сокращению длительности пребывания в печеночно-кишечном кругообороте желчных кислот и максимальному использованию синтетических возможностей печени. На это указывает и увеличение фекальной экскреции желчных кислот, отмеченное как в эксперименте на животных, так и в исследованиях на людях [37, 136, 214].

Конечным результатом такой постоянной потери желчных кислот может быть иногда их недостаточность в содержимом тощей кишки, приводящая к стеаторреям [167]. Экспериментальные резекции различных отделов тонкой кишки у животных способствуют выявлению роли этих отделов во всасывании желчных кислот, а также возможности компенсаторного увеличения всасывания их в других отделах кишечника.

Так, резекция нижнего отдела тонкой кишки у собак и крыс приводит к снижению количества желчных кислот, находящихся в печеночно-кишечной циркуляции, в большей степени, чем резекция верхнего отдела [3, 184], хотя и резекция верхнего отдела тонкой кишки также в значительной степени (до 50%) может снижать общую циркуляцию желчных кислот [18, 19]. У крыс исследователи наблюдали через 2—4 месяца после операции нормализацию внешнесекретной функции печени [3], что может быть связано как с усилением всасывания желчных кислот в оставшейся части кишки, так и с компенсаторным увеличением секреции желчных кислот в ответ на уменьшение объема циркуляции при большой потере желчных кислот из кишечника. У со-