



В последнее время ученые все чаще посвящают свои работы изучению функциональности кишечного тракта. Подобное внимание исследователей объясняется следующими факторами:

- а) стоимость кормовых ингредиентов и стремление улучшить эффективность усвоения организмом питательных веществ (тем самым также снизив уровень выброса вредных веществ в окружающую среду);
- б) улучшение генетических качеств, большая часть которых формируется в течение первой недели жизни или после отъема (критический период для роста кишечника);
- в) отказ от использования субтерапевтических антибиотиков, результатом которого стало распространение различных патогенов (включая патогены пищевые). Кроме того, ранние признаки указывают на то, что некоторые виды бактерий Clostridia вызывают некроз кишечника, диарею и систематические проблемы у птиц и свиней, вследствие чего животные становятся менее восприимчивыми к терапевтическому лечению.

Приведение в равновесие пищеварительной и адсорбционной способности желудочно-кишечного тракта, а также поддержание его барьерной способности положительно отразится на темпах роста животных или показателях яйценоскости у птиц. Поэтому разгадка тайны того, как кишечник реагирует на различные ситуации, чрезвычайно важна для улучшения состояния здоровья и продуктивности животных.

*Тодд Эпплгейт (Todd Applegate)*



**Авторы: Ральф СТОУНРОК (Ralph Stonerock)**, БИОМИН Америка Инк.  
**Тодд ЭППЛГЕЙТ (Todd Applegate)**, БИОМИН ГмБХ, Австрия

## Тайны кишечника: несмотря на столетия накопленных знаний, он все еще полон загадок

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) цыпленка начинает развиваться вскоре после того, как эпителиальная клетка сворачивается для формирования трубы в эмбрионе. В течение следующих двадцати дней перед выводением эмбрион должен сформировать все необходимые вспомогательные органы для обеспечения должного функционального пищеварения со стороны ЖКТ. Непосредственно после того, как цыпленок вылупится из яйца, кишечный тракт должен быть готов принимать питательные вещества, поддерживающие его жизнь и служащие барьером на пути опасностей, источником которых может стать внешняя среда. Тонкий кишечник и слепая кишка увеличиваются в размере и весе в пять раз быстрее всех других органов, при этом темпы роста достигают пика на 6–10 день. Необходимым условием для адсорбции питательных веществ является быстрое развитие кишечных ворсинок, железистых полостей и энтероцитов. Железистый и мускульный желудки, поджелудочная железа, печень, желчный пузырь и лимфоидная (аденоидная) ткань должны развиваться синхронно с данными изменениями. Пища, усвоенная животным вскоре после выведения, улучшает последующее развитие и рост организма.

**Д**ля обеспечения максимально эффективного усвоения питательных веществ и сведения к минимуму негативного воздействия антигенных факторов из потребленной пищи, желудочно-кишечный тракт получает приблизительно 20% общей энергии рациона, при этом уровень оборота белка составляет от 50 до 75% в день (Cant et al., 1996). Около 25% белка, вырабатываемого организмом ежедневно, выделяется в ЖКТ для поддержки пищеварения и барьерной функции организма. Желудочно-кишечный тракт обладает в 10 раз большим количеством бактериальных клеток, чем наши собственные клетки — это более чем 70% иммунных клеток всего организма (Kagnoff, 1993). Физический барьер, разделяющий систему, доставляющую питательные вещества во все клетки тела и желудочно-кишечного тракта, является одновременно специфическим и неспецифическим, и сам по себе он далеко не статичен. Нам предстоит узнать еще много о барьерной функции кишечника, сейчас же мы только начинаем осознавать всю его сложность.



**Рисунок 1.** Птицы, страдающие от некротического энтерита (вверху) по сравнению с птицами из контрольной группы (внизу)

## Барьеры, не сформированные иммунной системой

Первая линия защиты, не относящаяся к иммунной системе, связана с барьерной функцией кишечника — это слизистая оболочка, покрывающая эпителиальные клетки. Слизистый секрет муцина содержит разнородную группу углеводов структур (гликопротеин), и вырабатывается бокаловидными (эпителиальными) клетками. Эти бокаловидные клетки расположены на протяжении всего участка кишечного эпителия, содержащего ворсинки (Forstner and Forstner, 1994). Степень вязкости муцина различна на всей протяженности ЖКТ. Муцин служит для смазки поверхности кишечника, улавливания и нейтрализации бактерий, детоксикации тяжелых металлов и взаимодействия с иммунной системой кишечника; он выступает в роли диффузионного барьера для питательных веществ и макромолекул, а также защищает лежащие в его основе эпителиальные клетки (Forstner and Forstner, 1994).

Поскольку муцин содержит разнородную группу углеводов структур, последние обеспечивают множество возможных участков для прикрепления как симбиотических (комменсальных), так и патогенных бактерий, автоматически превращаясь в нишу для колонизации (Sonnenburg et al., 2004). Плотный прилегающий слой муцина предотвращает доступ большинства бактерий к эпителиальным рецепторам.

Тем не менее, некоторые специфические адаптированные патогены способны проникнуть сквозь слой муцина к эпителию, где и может начаться колонизация. Защитная функция мо-

жет считаться надежной лишь при накоплении бактерицидных и бактериостатических веществ, а также секреторного иммуноглобулина А, содержащихся в муцине. Неплотно прилегающий слой муцина постоянно отторгается, выводя из ЖКТ постоянные или вторгающиеся бактерии. И хотя муцин является важным фактором в поддержании сильного барьерного механизма кишечника, трудно предугадать, каким образом слой муцина препятствует или, наоборот, помогает специфическим патогенам. Состав муцина, его качество, количество, поток содержащего в ЖКТ, а также перистальтика кишечника — все это может как способствовать, так и противостоять патогенам.

**Функциональный цикл и обновление кишечного эпителия.** Кишечные клетки формируются в железистой полости, а затем передвигаются по всей длине оси «полость — растущие ворсинки». В железистой полости они могут видоизменяться, превращаясь в пищеварительные или абсорбирующие энтероциты; бокаловидные клетки, выделяющие муцин; гормон пептид, производящий аргентофильные клетки; и, наконец, антимикробные пептиды или ацидофильные энтероциты (клетки Панета). В случае вторжения патогенов, энтероциты быстрее передвигаются по данной оси и интенсифицируют механизм апоптоза (запрограммированной утраты клеток) для того, чтобы удалить зараженные энтероциты с ворсинок. Вследствие этого энтероциты становятся более «слаборазвитыми» (незрелыми). Это может негативно сказаться на животном — как в случае с выделением карбогидразы. Верхние 40% ворсинок выделяют на 30–40% больше активной сахаразы и мальтазы в расчете на энтероцит, чем железистые полости/ворсинки нижней оси (Uni et al., 1998). В периоды кишечного стресса, у энтероцитов не хватает времени для выделения этих ферментов, вследствие чего неусвоенные дисахариды могут проникать в нижний отдел пищеварительного тракта, способствуя росту микробов, результатом чего может стать осмотическая или секреторная диарея.

**Плотные соединения.** Кишечный эпителий содержит плотные (тугие) соединения, соединения средней плотности и десмосомы (пятна сцепления). Все эти соединения служат регулируемым барьером между апикальным (верхушечным) и базолатеральным концами энтероцита. В некоторых исследованиях (Anderson and Cerejido, 2001) отмечается, что 90% веществ (ионы, питательные вещества) адсорбируются с помощью этого параклеточного транспортного средства, а их усвоение строго регулируется плотными соединениями, которые разделяют различные ионы в зависимости от окружающего уровня кислотности. Кишечные патогены и связанные с ними вирулентные (ядовитые) факторы могут изменять функциональность упомянутых плотных соединений (Sears, 2000).

К примеру, они могут вызывать:

- 1) прямые сдвиги в протеинах соединений (например, энтеротоксин *Clostridium perfringens*);
- 2) изменение цитоскелета (клеточного скелета) актина (например, токсины А и В *Clostridium difficile*);
- 3) активацию сигнальной трансдукции клетки (например, энтеропатогенная бактерия *E. Coli* вызывает процесс закупоривающего дефосфорилирования посредством изменений внутри клетки [Ca<sup>2+</sup>]), тем самым увеличивая степень проницаемости плотных соединений.



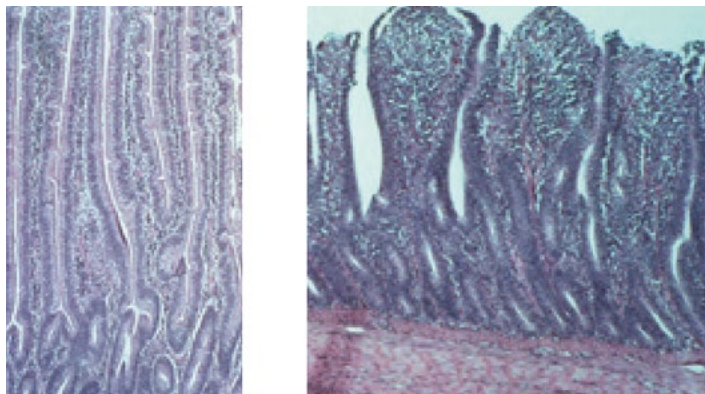
## Иммунная защита

Считается, что в желудочно-кишечном тракте содержится более 70% всех иммунных клеток организма, причем слизистая оболочка кишечника на четверть состоит из лимфоидной ткани (Kagnoff, 1993).

Защитный механизм, который обеспечивает лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта, состоит из неспецифических (врожденных) и адаптированных компонентов. Врожденный иммунитет является *неспецифическим защитным механизмом*, включающим: физические барьеры, такие, как эпителиальные клетки и выделение муцина, антибактериальных пептидов и фагоцитов, а также макрофагов, уничтожающих бактерии путем их поглощения. *Адаптированный или приобретенный (искусственный) иммунитет* намного более специфичен по отношению к отдельным антигенам и характеризуется развитием Т-клеток, В-клеток и антиген-специфических антител (Muir, 1998).

Соединительная ткань, лежащая в основе кишечного эпителия, *lamina propria* (т.н. собственная пластинка слизистой оболочки), представляет собой первичный компонент лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта. Ткань эта крайне васкуляризирована (полна новообразованных кровеносных сосудов), интенсивно иннервирована (пронизана нервными окончаниями) кишечной нервной системой и содержит значительную популяцию иммунных В-клеток и Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов, макрофагов, гепариноцитов (тучных клеток) и плазматических клеток. Кроме того, внутриэпителиальные лимфоциты (ВЭЛ) производят многочисленные цитокины, служащие медиаторами в механизме иммунной реакции.

Отобранные бактерии встречаются с иммунными клетками в пейеровых бляшках и *lamina propria*, где и начинается распознавание и ответная реакция на бактериальные антигены. В этот момент продуцируется антитело, специфичное по отношению к бактерии (иммуноглобулин А) — основное иммунное защитное средство кишечника (Spitz *et al.*, 1996). При выделении в полость кишечника, иммуноглобулин А защищает кишечник, прикрепляясь к бактерии и нейтрализуя ее, мешая ей присоединиться к эпителиальным клеткам, повредить или уничтожить их. Кроме того, производство иммуноглобулина А в кишечнике стимулирует продуцирование Т-клеток и В-клеток памяти, или



**Рисунок 2:** Некротический энтерит может вызывать существенное сокращение размеров кишечных ворсинок и их притупление, тем самым ограничивая размеры площади кишечника, эффективной для пищеварения и адсорбции.



клеток, которые автоматически распознают специфические бактерии при последующих столкновениях с ними. Такое распознавание сокращает время реакции (Kagnoff, 1993) в случае повторного столкновения.

## Микробиота (микрофлора и микрофауна) кишечника

После выведения цыпленка начинается колонизация его желудочно-кишечного тракта активными микробными популяциями, которые будут оказывать значительное влияние на его дальнейшее развитие (Bird *et al.*, 2002). Конкретный вклад в развитие микрофлоры будет зависеть от степени влияния на нее различных факторов — начиная с инкубатора и на протяжении посадки. Это может быть случайным процессом с непредсказуемыми последствиями или же более контролируемым процессом — при условии добавки пробиотика.

После своего формирования, постоянная (оседлая) кишечная микрофлора приносит большую пользу животному: среди прочего, это относится к способности микробиоты препятствовать колонизации организма патогенными бактериями (Berg, 1996). Сдерживание колонизации достигается посредством конкурентной борьбы за места прикрепления к эпителию, питательные вещества и продуцирование бактериоцинов — жидких кислот с короткой структурной цепью и модифицированных желчных кислот (Rolfe, 1997).

У птиц наибольшая концентрация бактериальных популяций встречается в отдаленных отделах подвздошной кишки, слепой и толстой кишках. В бактериальной популяции зоба преобладают различные виды лактобацилл (молочнокислых бактерий); там также может содержаться небольшое количество других организмов (*Clostridium perfringens*, микрококки, стафилококки и дрожжи) (Sarra *et al.*, 1985; Mead, 1997). Желе-



зистый и мускульный желудка являются относительно недружелюбными для бактерий вследствие низкого уровня кислотности и высокой скорости прохождения корма, поэтому эти органы населены лишь несколькими видами бактерий (Mead, 1997). Среди таких бактерий, обитающих в мускульном и железистом желудках, исследователи обнаружили лактобациллы с низкими популяциями *E. coli*, энтерококки и дрожжи (Smith, 1965). Двенадцатиперстный и тонкий отделы кишечника отличаются относительно низким уровнем содержания микробных популяций; этот уровень существенно увеличивается в дальнейшем отделе подвздошной кишки, слепом и толстом кишечнике — до количества 1011 бактерий на грамм (сырой массы) содержимого слепой кишки (Savage, 1977; Mead, 1997). Наши знания о факторах, влияющих на горизонтальные популяции и функциональные характеристики организма птиц, крайне ограничены и в большинстве своем позаимствованы из исследований, проведенных с млекопитающими.

## Использование питательных веществ желудочно-кишечным трактом

При выведении, тонкий кишечник у птиц оказывается морфологически и функционально неразвитым в отношении своей способности к пищеварению и адсорбции (Holdworth and Hastings-Wilson, 1967; Sell *et al.*, 1991; Obst and Diamond, 1992). Существуют противоречивые взгляды на барьерную функцию кишечника при выведении птиц. Тем не менее, некоторые исследователи (Karcher and Applegate, 2008) обнаружили присутствие как плотных соединений, так и пятен сцепления (десмосом) между энтероцитами в железистой полости и на протяжении ворсинок, уже за 7 дней до выведения у утят, индюшат и цыплят. На ранней стадии жизни птиц, функциональное

использование питательных веществ является ограниченным. Должное развитие процесса усвоения аминокислот и энергии не происходит до достижения 10 и 14 дней жизни, соответственно. Отчасти это объясняется изменениями уровня кислотности в железистом желудке и различиями во внутренних секретах. Уровень pH у цыплят падает с уровня 5.2 на 2-м дне жизни до отметки 3.5 на 10 день (Rynsburger and Classen, 2007). В одном из таких исследований (Adedokun *et al.*, 2007a, b) было установлено, что от 60 до 80% различий в использовании аминокислот на протяжении первой недели и позже могут быть объяснены разницей в потерях основных эндогенных аминокислот.

В заключение можно отметить, что поддержание барьерной функции желудочно-кишечного тракта достигается высокой ценой. Мы только начинаем получать информацию о механизмах коммуникации между бактериями, о бактериальных сигналах, которые передаются энтероцитам, о симбиотических взаимоотношениях со слизистым эпителием и об условиях, способствующих или препятствующих возникновению ядовитости среди различных видов бактерий. И требуется дальнейшая работа для понимания условий, помогающих нам как можно более полно поддерживать функциональность барьерной функции кишечника при сведении к минимуму связанной с этим питательной «цены», которую нам придется заплатить.

### Литература

Для более глубокого изучения вопроса полный список справочной литературы может быть предоставлен по дополнительному требованию.

## ≡ Biomin® ≡



### Об авторе

**Имя:** Ральф Стоунрок (Ralph Stonerock)

**Должность:** Специалист по применению кормовых добавок

Автор статьи накопил 40-летний опыт организации работы на товарных фермах по разведению бройлеров, индеек и кур-несушек. Он является членом Научной ассоциации по птицеводству (*Poultry Science Association*) США и в настоящий момент возглавляет Специальный международный комитет, а также занимает должность президента Американского исторического общества по птицеводству (*American Poultry Historical Society*). Он также занимал президентскую должность в Птицеводческой ассоциации Огайо (США) и продолжает работу в Совете директоров, а также в нескольких региональных комитетах этой организации, связанных с окружающей средой, питанием и охраной здоровья.