

Серия „Наука и технический прогресс”

АКАДЕМИК

**А.М. УГОЛЕВ**

**ТЕОРИЯ  
АДЕКВАТНОГО  
ПИТАНИЯ  
И ТРОФОЛОГИЯ**

« НАУКА »

Книга посвящена фундаментальным и прикладным аспектам проблем питания и ассимиляции пищи. В рамках новой междисциплинарной науки трофологии сформулированы основные постулаты теории адекватного питания, в которую классическая теория сбалансированного питания входит как важная составная часть. Охарактеризованы основные потоки, поступающие из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма, эндоэкология и ее главные физиологические функции, роль кишечной гормональной системы в жизнедеятельности организма, общие эффекты этой системы и ее роль в развитии специфического динамического действия пищи. Рассмотрены происхождение жизни, возникновение клеток, трофических цепей и т.д. в свете трофологии, а также ее некоторые биологические аспекты. Показано, что трофологический подход плодотворен для понимания процессов ассимиляции пищевых веществ на всех уровнях организации живых систем, а также для биологии в целом, равно как и для некоторых общих проблем профилактической и клинической медицины. Книга предназначена для широкого круга подготовленных читателей, интересы которых включают биологические, технологические, гуманистические, экологические, медицинские и другие проблемы питания и пищеварения. Библиогр. 311 назв. Ил. 30. Табл. 26.

---

---

# Теория адекватного питания и трофология.

**Академик**

**Александр Михайлович Уголев**

**ТЕОРИЯ АДЕКВАТНОГО ПИТАНИЯ И ТРОФОЛОГИЯ**

Утверждено к печати

Редакционной коллегией серийных изданий

Академии наук СССР

Редактор издательства Н.В. Натарова

Художник А.И. Слепушкин

Технический редактор М.Л. Гофман

Корректоры Ф.Я. Петрова и С.И. Семиглазова

Л.: Наука, 1991. 272 с. - (Наука и технический прогресс).

Ответственный редактор - доктор биологических наук Н. Н. Иезуитова

Рецензенты:

доктор медицинских наук проф. А.И. Клиорин

доктор медицинских наук проф. В.Г. Кассиль

ISBN 5-02-025-911-X

© А.М.Уголев, 1991

© Редакционная подготовка, оформление - Издательство «Наука», 1991

# Предисловие

Одна из важнейших задач книги - рассмотреть ряд проблем, решение которых может быть найдено лишь после фундаментальных исследований на человеке и животных. К числу таких проблем следует отнести прежде всего проблемы пищи и питания. Именно в проблеме питания, быть может, больше, чем где бы то ни было, интегрированы этика и наука, добро и зло, знания и загадки. Вместе с тем нельзя забывать и тот общеизвестный факт, что и недостаток, и избыток пищи относятся к могущественнейшим факторам, действующим не только в природных условиях, но и в условиях развитых цивилизованных обществ. Еще со времен Гиппократов пищу сравнивали с наиболее мощным лекарством. Однако неправильное употребление такого лекарства, как и любого другого, может привести к драматическим последствиям.

Одна из целей книги заключается также в том, чтобы показать истинное место питания в феномене жизни на Земле и в той части биосферы, которая связана с жизнью человека. В этом случае надо обратить внимание на поиски дальнейших путей развития проблемы питания, что стало возможным после новых революционных достижений второй половины XX в. в биологии и в науках, на которые она опирается.

Важно иметь в виду гуманистическую сторону проблемы питания, в которой принято, что человек - вершина трофической пирамиды. Такая пирамида, как это понятно, отражает логическое развитие общих представлений и идей гуманизма, сформировавшихся в эпоху Возрождения, когда человек помещался в центр мироздания. Такие представления, давшие человечеству столь много, в то же время привели к идее победы человека над природой и в конечном итоге к экологической катастрофе, на грани которой оказался мир. В этой книге, как и в предшествующей (Уголев, 1987а), мы пытаемся показать, что с естественно-научной точки зрения представления о трофической пирамиде не обоснованы. В действительности человек, будучи носителем ноосферных признаков, в трофическом отношении является одним из звеньев сложной замкнутой системы круговоротов в биосфере с ее трофическими связями. С точки зрения объективного наблюдателя, более правильной представляется идея гармонизма человека и окружающего мира, которая становится все более популярной по мере углубления понимания его сущности. Преимущества идеи гармонизма перед антропоцентрическим подходом особенно видны при анализе пищи будущего и в связи с необходимостью включения пищи человека в трофические цепи биосферы.

Основное внимание в сущности уделено двум теориям питания - классической теории сбалансированного питания и новой развивающейся теории адекватного питания, их характеристике, сопоставлению и анализу плодотворности применения к решению важнейших теоретических и прикладных аспектов проблемы питания. При этом питание рассматривается как одна из тех функций, которая объединяет животных и человека. В связи с этим появилась возможность от антропоцентрического решения проблемы перейти к построению новой теории адекватного питания. В отличие от классической эта теория характеризуется биологическими, и в особенности эволюционными, подходами к рассмотрению проблем, связанных с питанием как человека, так и живых организмов всех типов на всех уровнях организации и экологической специализации.

В книге делается попытка представить систематизированную аргументацию контуров новой теории адекватного питания, которая идет на смену классической теории сбалансированного питания. Как бы ни была привлекательна новая теория, она не может развиваться лишь под влиянием практических импульсов и должна иметь надежный естественнонаучный фундамент. Таким фундаментом может служить трофология. Достижения в

области биологии и медицины за последние десятилетия, открытие неизвестных ранее закономерностей и важные обобщения дают основания считать, что формируется новая наука, названная нами трофологией, которая, подобно экологии, является междисциплинарной. Это наука о пище, питании, трофических связях и всей совокупности процессов ассимиляции пищи на всех уровнях организации живых систем (от клеточного до биосферного). Трофологический подход, обоснования и преимущества которого приведены ниже, дает возможность в рамках трофологии не просто уточнить классическую теорию питания человека, но и развить значительно более широкую теорию адекватного питания.

Очевидно, что рассмотрение классической и новой теорий питания с позиций новой биологии требует прежде всего изложения сути самой трофологии. Это и определило структуру книги.

В небольшой по объему книге нет возможности дать детальный анализ не только трофологии, но и теории адекватного питания. Попытаемся обсудить их самые существенные аспекты в наиболее общей и одновременно определенной форме. Для этого рассмотрены, в частности, механизмы ассимиляции пищи. В связи с этим прежде всего охарактеризованы фундаментальные и прикладные аспекты трофологии. Затем на примере истории науки о питании продемонстрировано, как опасны, а иногда и трагичны были те этапы, когда осуществлялось интенсивное решение прикладных задач без достаточного понимания уровня организации живых систем на основе фундаментальных наук. Для этого освещены основные постулаты и следствия современной классической теории сбалансированного питания, ее достоинства и недостатки, а затем в сжатой форме формирующаяся в настоящее время теория адекватного питания, новые тенденции в этой области и т.д.

Следует заметить, что антропоцентричность — один из недостатков классической теории питания и многих других теорий. Действительно, теория должна базироваться на закономерностях, которые характерны по крайней мере для многих, если не для всех, живых организмов. Так, мы уже давно обращали внимание на общность основных механизмов ассимиляции пищи (в частности, механизмов гидролиза и транспорта) у всех организмов. Вот почему эволюционный подход к вопросам питания, который является одним из главных отличий теории адекватного питания от классической теории, кажется особенно важным.

В книге в сжатой форме освещены как теоретические, так и прикладные аспекты теории адекватного питания. Эта теория может быть полезной для новых решений ряда важных современных задач, связанных с оптимизацией питания. Например, одной из важнейших задач XX в. являлась реализация идей синтетической пищи и прямого (парентерального) питания, как об этом незадолго до своей смерти писал великий французский химик П.-Э.-М. Бертло. Возникает вопрос, осуществимы ли идеи, касающиеся создания и использования синтетической пищи, а также парентерального питания? Можно и нужно ли реализовать их? Ответы на эти вопросы, имеющие огромную научную и практическую значимость, может дать теория адекватного питания. Выводы относительно невозможности использования улучшенной или идеальной пищи, вытекающие из этой теории, находятся в противоречии с рекомендациями классической теории. Мы постараемся показать, что по крайней мере гармоничный человек должен сохранить развитый желудочно-кишечный тракт как орган, обеспечивающий не только извлечение определенных нутриентов, но и ряд биологических процессов, имеющих жизненно важное значение. К ним относятся продукция гормонов, трансформация ряда биологически активных веществ и т.д.

Как отмечено выше, в последние десятилетия представления о механизмах ассимиляции пищи и, следовательно, об их биологическом и экологическом значении претерпели кардинальные изменения. В частности, установлено, что существенную роль в питании не

только человека и животных определенных групп, но и всех высших организмов играет их эндоекология, т.е. определенным образом организованная внутренняя кишечная (или энтеральная) среда и населяющие ее организмы, главным образом микроорганизмы.

В настоящее время продемонстрировано, что у высших организмов происходит не только извлечение из пищевых продуктов некоторой полезной части, но их трансформация и обогащение под влиянием бактериальной флоры. В результате этого не утилизируемые пищевые продукты превращаются в активную, обладающую рядом уникальных свойств, часть пищи. Оказалось, что те вещества, которые ранее считались балластом, имеют чрезвычайно важное значение в жизнедеятельности организма. Эти вещества, к которым относятся преимущественно пищевые волокна, в ходе эволюции включились в обмен. Специальный анализ показал, что снижение доли пищевых волокон в рационе провоцирует различные заболевания. Интересно, что еще Авиценна обращал внимание на необходимость питания хлебом и кашами из цельного зерна, овощами и фруктами, содержащими пищевые волокна. Это свидетельствует о близости идей великого врача древнего Востока и многих современных исследователей.

Меняются также представления о механизмах и значении барьерных (защитных) функций желудочно-кишечного тракта, что имеет значение для понимания и дальнейшего развития физиологии питания и новой теории адекватного питания.

Нельзя не сказать о витальной роли регуляторных веществ в функционировании не только пищеварительной системы, но и организма в целом, что учитывается в теории адекватного питания, но не принимается к сведению в теории сбалансированного питания. Классическая теория исходила из представлений о существовании лишь одного потока, направленного из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма, — потока полезных пищевых веществ, или нутриентов. В отличие от этого новая теория рассматривает, кроме нутритивного, несколько потоков, к которым относятся поток регуляторных (гормональных) соединений, потоки бактериальных метаболитов и токсических соединений, образующихся благодаря деятельности микрофлоры пищеварительного аппарата и поступающих с загрязненной пищей или из загрязненной внешней среды. В книге охарактеризованы кишечная гормональная система, ее общие эффекты, в том числе влияние на специфическое динамическое действие пищи и регуляцию потребления пищи.

При рассмотрении прикладных аспектов теории адекватного питания особое внимание уделено молочному питанию, питанию новорожденных, концепции культуры питания как части трофической культуры. Следует заметить, что молочное питание интерпретируется как способ сохранения трофических связей матери и потомства. Интересно, что помимо млекопитающих молоко продуцируют птицы ряда видов. Обращает на себя внимание сходство химического состава молока млекопитающих и птиц.

В книге даны также некоторые представления об эволюционных аспектах трофологии, освещены происхождение жизни на Земле, возникновение клеток и трофических цепей. Трофологический подход плодотворен для понимания не только процессов, протекающих в живых системах различной сложности, но и биологии в целом, медицины, экологии, питания и т.д.

В заключение следует отметить, что книга состоит из ряда логически связанных глав. В то же время каждая глава сама по себе является отдельным очерком, или эссе. В связи с этим читатель в разных главах увидит сходные высказывания и мысли.- Этот прием был необходим для того, чтобы все взаимосвязанные главы книги в то же время представляли собой самостоятельные очерки, каждый из которых может привлечь внимание читателя рассматриваемым там аспектом общей проблемы питания.

Наконец, читателю представляется возможность сделать собственный выбор между двумя

теориями питания, которые разделены не только уровнем знаний, но и разной аксиоматикой. Это приводит к совершенно различным выводам и практическим действиям врачей, специалистов в области сельского хозяйства и пищевых технологий, химиков, экологов, а также специалистов, так или иначе связанных с разработкой теоретических или прикладных проблем трофологии.

# **Глава 1. Трофология - новая междисциплинарная наука**



## 1.1. Вводные замечания

В предисловии отмечено, что основная цель данной книги заключается в попытке охарактеризовать и сопоставить две теории питания - классическую (теория сбалансированного питания) и новую (теория адекватного питания), а также оценить в той мере, в какой это возможно, будущее этих теорий, особенно в связи с решением ряда важных теоретических и прикладных аспектов проблемы питания. Однако прежде всего следует познакомиться с комплексом проблем и наук, на базе которых строится новая теория питания. Необходимо сразу же заметить, что до самого последнего времени науку о питании и теорию питания принято рассматривать как результат приложения различных биологических наук к решению задач питания человека.

Сравнительно недавно параллельно развитию новой теории адекватного питания стала формироваться и новая мультидисциплинарная наука о процессах ассимиляции пищи и трофических взаимоотношениях на всех уровнях организации живых, или биологических, систем - трофология. Трофология и является той наукой, в рамках которой целесообразно рассматривать как теории питания, так и другие теории, касающиеся процессов ассимиляции пищи и их особенностей.

Как известно, жизнь на всех уровнях организации связана с расходом веществ и энергии. Поэтому первое необходимое условие продолжительного существования биологических систем любого иерархического уровня и развития жизни в целом - поступление извне веществ, обеспечивающих энергетические и пластические потребности этих систем. Совокупность процессов, связанных с поступлением и усвоением пищевых веществ, принято обозначать как питание в широком смысле этого слова; оно включает в себя добывание пищи, ее поглощение, переработку (т.е. пищеварение, или превращение в ассимилируемую форму), всасывание, или транспорт, ассимилируемых веществ в клетки и внутреннюю среду организма. (Вслед за этим следует комплекс процессов, объединяемых под названием «интермедиарный обмен», с его многочисленными транспортными, синтетическими, катаболическими и другими трансформациями).

В результате прогресса биологических наук стало возможным охарактеризовать некоторые общие закономерности питания на всех уровнях организации биологических систем - от клеточного до популяционного и биосферного, включая эволюционные и экологические аспекты. Все это привело к формированию новых фундаментальных концепций и позволило нам, начиная с 1980 г., сформулировать основные положения трофологии.

Для формирования этой науки существенное значение имеет развитие проблем, связанных с питанием. Их решение требует нетрадиционных подходов к проблемам пищи, питания и обмена веществ. Уже сейчас с помощью трофологии можно преодолеть многие трудности, которые возникают за счет различных подходов, не идентичности оценок и экспериментальных приемов, используемых в разных науках при изучении трофических процессов.

Новые науки рождаются тогда, когда состояние научных знаний и методов позволяет вскрыть фундаментальную общность явлений и процессов, которые по своей природе ранее казались далекими друг от друга и были предметом исследования различных наук. Для формирования трофологии решающим оказался ряд важных открытий. К их числу относятся открытие мембранного пищеварения и доказательства универсальности этого механизма как главного в реализации промежуточных и заключительных стадий гидролиза всех основных групп пищевых веществ и в переходе к транспорту, открытие лизосомального пищеварения, а также различных типов транспорта, непещеварительных эффектов кишечной гормональной

системы и др. Благодаря этим открытиям была установлена общность закономерностей организации и функционирования систем, обеспечивающих поглощение и ассимиляцию пищи организмами всех пяти царств: бактериями, грибами, простейшими, растениями и животными (в том числе человеком). При этом оказалось, что все многообразие процессов питания и ассимиляции пищи в мире живых существ может быть сведено к нескольким фундаментальным механизмам, которые будут охарактеризованы ниже.

Трофология в настоящее время переживает период становления. Тем не менее ее большое теоретическое и прикладное значение очевидно уже сейчас.

## 1.2. Предмет и задачи трофологии

Предметом трофологии являются общие закономерности ассимиляции жизненно необходимых пищевых веществ на всех уровнях организации биологических систем - от уровня клетки, органа, организма до популяций, биоценозов и биосферы в целом. Несмотря на фантастическую разницу в масштабах явлений, происходящих на клеточном и биосферном уровнях, многие закономерности ассимиляции пищи универсальны.

Трофология так или иначе затрагивает ряд областей знаний: трофику клеток и тканей, гастроэнтерологию, науку о питании и в том числе диететику. Тесно связаны с ней иммунология, микробиология, экология, ассимиляторные аспекты почти всех биологических и медицинских, а также многих химических и технологических наук, определенные научные проблемы сельского хозяйства, многие пограничные проблемы (например, физиология аппетита, трофические функции нервной системы и гормонов и т.д.) и др. Иными словами, трофология объединяет многие звенья единой ассимиляторной цепи, искусственно разорванной и разделенной между различными областями знаний.

Перед трофологией стоят проблемы большого теоретического и прикладного значения. К числу теоретических проблем относятся механизмы ассимиляции пищевых веществ, механизмы распределения и перераспределения этих веществ в пределах организма и одной клетки, взаимоотношения и регуляция трофических связей в биоценозах, механизмы передачи пищевых веществ вдоль трофических цепей, роль трофических процессов в циркуляции веществ в биоценозах и биосфере, трофические аспекты эволюции видов, биоценозов и биосферы в целом. Наконец, проблемы трофики являются одной из центральных в загадке происхождения жизни.

В свою очередь трофология дает принципиально новые возможности для решения прикладных задач. К прикладным проблемам трофологии, являющимся первоочередными в современной науке, относятся проблемы идеальной пищи и оптимального (или по крайней мере рационального) питания в реальных условиях; разработка новых критериев для технологий, связанных с производством и хранением пищи; защита и сохранение естественных трофических экосистем на основе трофологического анализа; согласование естественных и производственных пищевых технологий; управление трофическими циклами в отдельных биоценозах и биосфере в целом как для защиты природы, так и для повышения пищевой продуктивности естественных и искусственных систем; создание эффективных и рациональных трофических связей в искусственных (в том числе замкнутых) экосистемах, в микробиосферах и других системах, и т.д.

Следует отметить, что трофология в известной мере уже сейчас способна дать более точный, чем ранее, ответ на вопрос, какой должна быть пища человека с учетом сформировавшихся в ходе эволюции особенностей трофических процессов в его организме, а также какой должна быть пища животных различных видов. Трофологический анализ создает более надежные критерии для формирования оптимальных аграрных и промышленных пищевых технологий.

Трофология, как многие новые науки, базируется не на одном, а на многих различных методических подходах, включающих в себя биологические, химические, физические, математические и др. Однако подобно, например экологии, трофология имеет и только ей одной присущий подход. Так, специфика экологического подхода в конечном итоге заключается в сопоставлении свойств определенной биологической системы (организма, популяции) со средой, в которой живет данный организм или популяция. Точно также трофологический подход включает соотнесение свойств пищевых веществ и трофических процессов на всех

уровнях организации биологических систем (от клеточного до биосферного) с их значением в обеспечении энергетических и пластических потребностей анализируемой системы. (Более подробно трофология освещена в ряде наших сводок: Уголев, 1980, 1983, 1984а, 1984б, 1985, 1986а, 1987а, 1987б).

Важно заметить, что именно трофологический подход позволил сформулировать основные постулаты формируемой в настоящее время теории адекватного питания (см. гл. 3). Как упомянуто выше, первоначально наука о питании развивалась в свете теории и практики питания человека. Такой антропоцентрический подход в определенной мере характерен для античной теории питания, а также для сформированной в течение XVIII-XX вв. классической теории сбалансированного питания (см. гл. 2). Эта теория и сегодня служит основой для теоретических построений и практических действий в области медицинских и биологических наук, а также в их применении к здоровому и больному человеку. Однако открытие общих закономерностей ассимиляции пищи, одинаково справедливых и для наиболее примитивных, и для наиболее высокоразвитых организмов, способствовало появлению новой эволюционно аргументированной теории адекватного питания, пригодной для анализа ассимиляторных процессов у всех организмов. При этом теория адекватного питания включает теорию сбалансированного питания как важную составную часть.

Наконец, следует сказать несколько слов об ауторегуляции потребления пищи. Потребление и ассимиляция нутриентов из окружающей среды (в том числе транспорт, утилизация, деградация, выведение продуктов распада и т.д.) даже самыми примитивными организмами, как будет показано ниже, - чрезвычайно сложный процесс, который находится под контролем регулирующих механизмов данной системы. Большинство групп организмов имеет весьма сложные способы регулирования потребления пищи, особенно животные, активно разыскивающие, выбирающие и поглощающие пищевые вещества. Нередко это требует особых форм поведения и наличия различных систем сигнализации. Эти вопросы выходят далеко за пределы данной главы и книги в целом, однако они являются важной частью трофологии как науки.

## 1.3. Общность фундаментальных процессов ассимиляции пищи

Итак, формирование трофологии стало возможным благодаря достижениям ряда современных наук, после того как было продемонстрировано, что все разнообразие известных в биологии трофических процессов на микро-, макро- и мегауровнях сводится к некоторым общим закономерностям, которые будут рассмотрены ниже. Забегая вперед, следует сказать, что процессы питания базируются на двух фундаментальных принципах - принципе универсальности строительных блоков и принципе универсальности функциональных блоков (см. 1.4). Лишь благодаря этому возможно построение трофических цепей. Таким образом, имеет место сложнейшая интеграция отдельных явлений и свойств природы в грандиозный комплекс, именуемый биосферой в целом, с его большим биотическим круговоротом.

Как отмечено выше, успехи молекулярной биологии, мембранологии, цитологии, физиологии и биохимии позволили установить общие закономерности строения и функционирования систем, обеспечивающих ассимиляцию пищи всеми без исключения группами организмов: бактериями, грибами, простейшими, растениями и животными (обзоры: Уголев, 1983, 1985, 1987а, 1989, 1990). Это относится как к экзотрофии - утилизации пищевых веществ, поступающих из окружающей среды, так и к эндотрофии - утилизации веществ, содержащихся в депо или структурах различных клеток, т.е. к использованию внутренних ресурсов организма.

Экзо- и эндотрофия включают два фундаментальных этапа. Первый из них - собственно пищеварение, или деполимеризация (трансформация) пищевых веществ, в результате чего разрушаются крупные молекулы и надмолекулярные комплексы пищи и образуются транспортируемые и метаболизируемые формы. Второй - транспорт этих веществ, а также других, которые поступают во внутреннюю среду организма без предварительной обработки в пищеварительной системе или в отдельных клетках. Все разнообразие процессов деполимеризации пищи у всех живых организмов - от бактерий до млекопитающих, как стало известно в конце 50-х годов, сводится к трем основным типам пищеварения: внеклеточному, внутриклеточному и мембранному (рис. 1.1).

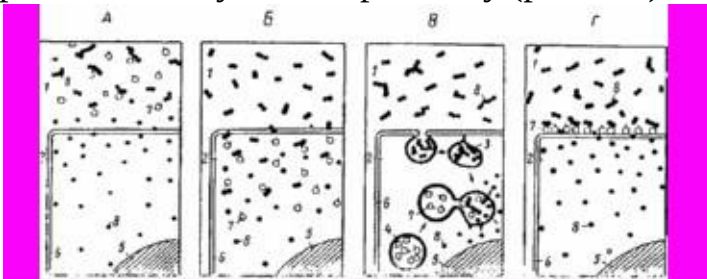


Рис. 1.1. Основные типы пищеварения (по: Уголев, 1985).

А - внеклеточное дистантное пищеварение; Б - внутриклеточное цитоплазматическое пищеварение; В - внутриклеточное везикулярное, или внеплазматическое, пищеварение, связанное с эндоцитозом (пино- и фагоцитозом); Г - мембранное пищеварение. 1 - внеклеточная среда; 2 - внутриклеточная среда; 3 - внутриклеточная пищеварительная вакуоль; 4 - лизосома; 5 - ядро; 6 - мембрана; 7 - ферменты; 8 - субстраты и продукты их гидролиза.

Важно, что эти три типа пищеварения являются основными как при экзо-, так и при эндотрофии. Детальная характеристика мембранного и других основных типов пищеварения представлена во многих сводках, в том числе и наших (Уголев, 1963, 1967, 1972, 1985; Мембранный гидролиз..., 1986; Membrane digestion..., 1989).

### 1.3.1. Внеклеточное пищеварение

Этот тип пищеварения характеризуется тем, что синтезированные в клетке ферменты выделяются за ее пределы во внеклеточную среду, где реализуется их гидролитический эффект. При внеклеточном пищеварении ферменты растворены в водной фазе и их распределение определяется законами теплового движения. В связи с этим возможна любая ориентация активных центров ферментов по отношению к субстратам, а структурная организация ферментных систем ограничена или невозможна. Растворенные в водной фазе ферменты атакуют поглощенные организмом субстраты, разрушая, в частности, крупные молекулы и надмолекулярные агрегаты, и обеспечивают главным образом начальные этапы пищеварения. Внеклеточное пищеварение обнаружено у всех организмов, включая бактерий. У человека и высших животных этот тип пищеварения называется полостным, так как реализуется в специальных полостях - ротовой полости, полостях желудка и тонкой кишки. В тонкой кишке высших организмов полостное пищеварение сочетается с мембранным и иногда внутриклеточным.

### ***1.3.2. Внутриклеточное пищеварение***

Под внутриклеточным пищеварением понимаются все случаи, когда нерасщепленный или частично расщепленный субстрат проникает внутрь клетки, где подвергается гидролизу не выделяемыми за ее пределы ферментами. Внутриклеточное пищеварение может быть разделено на два подтипа - молекулярный и везикулярный. Молекулярное внутриклеточное пищеварение характеризуется тем, что ферменты, находящиеся в цитоплазме, гидролизуют проникающие в клетку небольшие молекулы субстрата, главным образом димеры и олигомеры, причем проникают такие молекулы пассивно или активно. Например, с помощью специальных транспортных систем, активно, переносятся через клеточную мембрану дисахариды и дипептиды у бактерий. Допускается, что и у высших организмов, в частности у млекопитающих, некоторые дипептиды могут активно транспортироваться внутрь кишечных клеток - энтероцитов. Если внутриклеточное пищеварение происходит в специальных вакуолях, или везикулах, которые образуются в результате эндоцитоза (пиноцитоза или фагоцитоза), то оно определяется как везикулярное, или эндоцитозное. При везикулярном внутриклеточном пищеварении эндоцитозного типа происходит впячивание определенного участка (участков) мембраны вместе с поглощаемым веществом. Далее этот участок постепенно отделяется от мембраны, и образуется внутриклеточная везикулярная структура. Как правило, такая везикула сливается с лизосомой, содержащей широкий спектр гидролитических ферментов, действующих на все основные компоненты пищи. В образовавшейся новой структуре - фагосоме и происходят гидролиз поступивших субстратов и последующее всасывание образующихся продуктов. Непереваренные остатки фагосомы обычно выбрасываются за пределы клетки путем экзоцитоза. Таким образом, внутриклеточное пищеварение - это механизм, за счет которого реализуется не только переваривание, но и поглощение клеткой пищевых веществ, в том числе крупных молекул и надмолекулярных структур. Внутриклеточное пищеварение лимитировано проницаемостью мембраны и процессами эндоцитоза. Последние характеризуются низкой скоростью и, по-видимому, не могут играть существенной роли в обеспечении нутритивных потребностей высших организмов. Как мы обратили внимание еще в 1967 г. (Уголев, 1967), с точки зрения энзимологии внутриклеточное пищеварение везикулярного типа представляет собой сочетание микрополостного и мембранного пищеварения. Везикулярное внутриклеточное пищеварение выявлено у всех типов животных - от простейших до млекопитающих (особенно большую роль оно играет у низших животных), а молекулярное - у всех групп организмов.

### 1.3.3. Мембранное пищеварение

Мембранное пищеварение происходит на границе внеклеточной и внутриклеточной сред и обладает некоторыми особенностями как внеклеточного, так и внутриклеточного пищеварения. Этот тип пищеварения обнаружен у всех организмов. У человека и высших животных мембранное пищеварение реализуется преимущественно в тонкой кишке ферментами, связанными со структурами мембраны кишечных клеток. К этим ферментам относятся: 1) ферменты, секретируемые клетками поджелудочной железы и адсорбированные на поверхности кишечных клеток, главным образом в гликокаликсе; 2) собственно кишечные ферменты, которые синтезируются в самих кишечных клетках и затем встраиваются в их апикальную мембрану. Активные центры ферментов, осуществляющих мембранное пищеварение, обращены в полость тонкой кишки, т.е. ориентированы определенным образом по отношению к мембране и водной фазе. Этим мембранное пищеварение существенно отличается от полостного и внутриклеточного типов переваривания. Мембранное пищеварение малоэффективно по отношению к крупным молекулам и тем более надмолекулярным агрегатам. Панкреатические ферменты, адсорбированные на структурах кишечной слизистой оболочки, реализуют преимущественно промежуточные стадии гидролиза пищевых веществ (углеводов, белков, жиров, витаминов и т.д.), мембранные - преимущественно заключительные стадии их расщепления. Мембранное пищеварение также интегрировано с процессами полостного переваривания и всасывания. Более того, собственно кишечные ферменты и транспортные системы мембраны могут образовывать ферментно-транспортные комплексы, благодаря которым продукты гидролиза получают преимущества при всасывании (рис. 1.2).

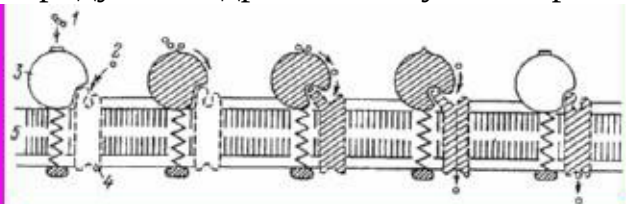


Рис. 1.2. Схема последовательных конформационных взаимодействий ферментной и транспортной частей функционирующего ферментно-транспортного комплекса (по Уголеву, 1985).

1 - субстрат, 2 - продукт, 3 - трансмембранный фермент, 4 - транспортная система, 5 - мембрана.

### 1.3.4. Схема реального усвоения пищевых веществ

В конце 50-х годов после открытия мембранного пищеварения классическая двухзвенная схема ассимиляции пищевых веществ (внеклеточное пищеварение-всасывание) была заменена трехзвенной (внеклеточное пищеварение-мембранное пищеварение-всасывание). Внутриклеточное везикулярное пищеварение, присущее преимущественно низшим организмам, у человека и высших животных играет важную роль, в частности на самых ранних этапах постнатального развития млекопитающих (Уголев и др., 1979; обзор: Henning, 1987). Внутриклеточное молекулярное пищеварение у человека и высших животных служит, по-видимому, дополнительным механизмом гидролиза ди- и трипептидов (обзоры: Gardner, 1984, 1988).

Для высших организмов наиболее характерна комбинация полостного и мембранного пищеварения, между которыми существует сложная функциональная зависимость, так как конечные продукты первого служат субстратом для второго (рис. 1.3). Крупные молекулы

субстратов остаются в полости тонкой кишки и там гидролизуются главным образом ферментами, секретлируемыми клетками поджелудочной железы. Относительная роль полостного пищеварения тем больше, чем крупнее молекулы пищевых веществ, а относительная роль мембранного гидролиза увеличивается по мере уменьшения размеров молекул. При определенных условиях мембранное пищеварение становится доминирующим механизмом, что, в частности, наблюдается в тонкой кишке млекопитающих в период их молочного питания, а также у некоторых кишечных паразитов.

Благодаря анализу особенностей питания разнообразных организмов стало ясно, что все три перечисленные типа пищеварения существуют на всех уровнях эволюционной лестницы - от бактерий до млекопитающих. Однако в зависимости от ряда причин, в том числе от типов питания, может доминировать один из них. Все многообразие пищеварительных механизмов обусловлено сочетанием трех основных типов пищеварения. Предполагается, что они возникли на ранних стадиях формирования жизни на основе механизмов, обеспечивающих эндогенное питание. Из двух разновидностей внутриклеточного пищеварения (молекулярного и везикулярного) последний появился лишь у эукариотов и представляет собой, как упомянуто выше, комбинацию микрополостного и мембранного пищеварения.

Следует заметить, что у некоторых насекомых первая стадия пищеварения протекает не только вне пищеварительной полости, но даже за пределами организма. Однако это только кажущееся противоречие. Хотя такие насекомые начинают переваривать свою жертву еще до поглощения, вводя свои ферменты в ее тело, ясно, что это - определенная модификация внеклеточного полостного пищеварения. Существуют и еще кажущиеся исключения. Так, многие кишечные паразиты потеряли способность секретировать пищеварительные ферменты. Однако внеклеточное пищеварение у них происходит за счет ферментов хозяина. Более того, у ряда паразитов часто адсорбируются ферменты хозяина для реализации промежуточных этапов мембранного пищеварения (обзоры: Уголев, 1985; Уголев и др., 1985).

В большинстве случаев усвоение пищевых веществ требует участия симбионтов - бактерий и простейших (см. 1.3.5). Таким путем ряду организмов удалось приспособиться к потреблению целлюлозы, шерсти, хитина и других материалов, не гидролизующих собственными ферментами. Однако и здесь взаимодействуют известные типы пищеварения у макроорганизма и его симбионтов.

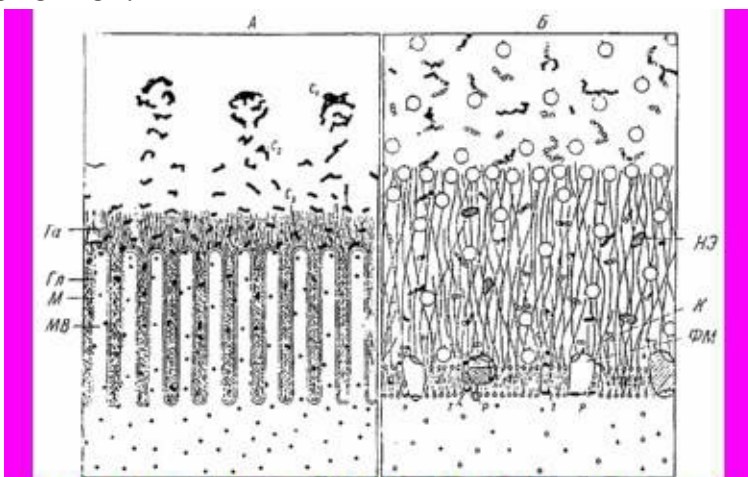


Рис. 1.3. Схема взаимодействия между полостным и мембранным пищеварением (по: Уголев и др., 1983)

А - последовательная дигломеризация пищевых субстратов в полости и на поверхности тонкой кишки; Б - фрагмент липопротеиновой мембраны с адсорбированными и собственными гидролитическими трансмембранными ферментами; М - мембрана, МВ - микроворсинки, Га - апикальный гликокаликс, Гл - латеральный гликокаликс, С<sub>1</sub>, С<sub>2</sub> - субстраты, Фп - панкреатические ферменты, Фм - мембранные ферменты, Т - транспортная система мембраны, Р - регуляторные центры ферментов, К - каталитические центры ферментов, НЭ - некаталитические факторы



Особое место среди других механизмов переваривания пищи занимает симбионтное пищеварение, т.е. пищеварение за счет микроорганизмов желудочно-кишечного тракта. Оно присуще почти всем многоклеточным организмам и отчетливо проявляется у растительоядных жвачных. Симбионтное пищеварение характерно и для других животных, подобных истинным жвачным, например для верблюда, ламы и др. Этот тип пищеварения широко распространен также у беспозвоночных, например у насекомых. Симбионтное пищеварение подробно охарактеризовано в ряде капитальных обзоров (Prosser, Brown, 1967; Сравнительная физиология..., 1977; Schmidt-Nielsen, 1982; Martin, 1989; Williams, 1989, и др.).

Как правило, пищеварительный тракт макроорганизма заселен бактериями и простейшими, которые частично или полностью снабжают организм хозяина необходимыми органическими веществами, в том числе витаминами, незаменимыми аминокислотами и др. Симбионтами некоторых животных, например моллюсков, актиний, кораллов, могут быть также водоросли - зооксантеллы и зоохлореллы, поставляющие пищевые вещества хозяину. Интересно, что у хищных насекомых симбионты отсутствуют, тогда как у тех, кто потребляет сок растений, симбионтное пищеварение играет весьма важную роль.

Анализ различных форм и модификаций симбионтного пищеварения позволил выделить в нем два фундаментальных биологических механизма: 1) первичные пищевые вещества разрушаются ферментами бактерий и простейших, а образующиеся продукты гидролиза используются преимущественно организмом хозяина; 2) бактерии и простейшие не только разрушают первичные пищевые продукты, но и утилизируют их, тогда как хозяин поглощает вторичную пищу, состоящую из структур симбионтов. Первый механизм точнее было бы назвать симбионтным пищеварением, а второй - симбионтным питанием в сочетании с симбионтным пищеварением. Животные со специализированными симбионтами, способными использовать метан и серу, оказались в начале трофической цепи в биологических изолятах на дне океанов, где наблюдалась высокая вулканическая активность. В этом случае существуют выходы метана или сероводорода, которые служат внешними источниками энергии подобно свету.

Симбионтные взаимодействия широки и разнообразны. Например, приспособление жвачных к использованию грубых растительных кормов во всех случаях связано с действием на эти субстраты симбионтов. Можно не считать преувеличением, что существование таких организмов в основном базируется на использовании симбионтных процессов.

При рассмотрении симбионтных питания и пищеварения взаимодействия бактериальной флоры и организма-хозяина анализируются обычно на примере человека и высших животных, преимущественно жвачных. Однако для понимания механизмов питания и пищеварения в естественных условиях, а также для формирования новых оптимальных искусственных условий целесообразно анализировать весь круг явлений, известных среди организмов. Нутритивные симбиозы известны уже у простейших, в которые вселяются бактерии и некоторые водоросли, обеспечивающие их продуктами фотосинтеза. Среди многоклеточных организмов уже у кишечнополостных обнаруживаются зоохлореллы и зооксантеллы, синтезирующие углеводы и снабжающие организм хозяина дополнительным кислородом.

Организмы, содержащие симбионты, более устойчивы к пищевому голоданию и недостатку кислорода. Можно думать, что во многих случаях быстрота адаптации и, следовательно, возможность изменения трофической ниши связаны не только, а иногда и не столько с изменением пищеварительных характеристик самого хозяина, сколько с изменением ферментных характеристик микрофлоры, населяющей желудочно-кишечный тракт (см. гл. 3).

Много ярких примеров этому мы видим у насекомых. Так, питание шерстью или шелком зависит от формирования специфической кишечной флоры и по своему механизму является адаптацией на уровне бактериальной флоры. Следовательно, необходима разгадка того, каким образом организм хозяина культивирует нужный тип микрофлоры и затем передает потомству иногда чистую или почти чистую и хорошо стабилизированную культуру бактерий. Более того, образование экзотических трофических ниш и заполнение трофических пустот также в ряде случаев связаны с приобретением и культивированием соответствующих симбионтов.

Нельзя исключить, что в составе нормальной флоры желудочно-кишечного тракта всегда присутствуют «случайные» загрязняющие бактерии, способные утилизировать и расщеплять нехарактерные для данной популяции пищевые субстраты. Таким путем, вероятно, происходят эволюция питания и приспособление организмов к новым трофическим нишам. Кроме того, у многоклеточных организмов в пределах пищеварительного аппарата могут существовать своеобразные трофические цепи, что обеспечивает многие важнейшие эволюционные и экологические перестройки. Например, термиты, питающиеся преимущественно древесиной, обеспечивают свои потребности в белке за счет включения в кишечную флору азотфиксирующих бактерий. По-видимому, благодаря присутствию в желудочно-кишечном тракте азотфиксирующих бактерий действительно возможны подлинная фиксация атмосферного азота и включение его в биологический цикл, минуя промежуточные звенья растительной трофической цепи. Этот пример является многообещающим и демонстрирует недостаточно изученную, но исключительно важную сторону эволюции процессов питания и пищеварения в животном мире.

### ***1.3.6. Индуцированный аутолиз***

Ранее нами было высказано предположение о важной роли так называемого индуцированного аутолиза в ассимиляции пищи. Согласно нашей гипотезе, этот тип пищеварения, при котором объект питания в естественных условиях обеспечивает собственное переваривание и усвоение, является наиболее древним механизмом начальной переработки пищевых веществ у многоклеточных организмов. Индуцированный аутолиз реализуется собственными ферментами пищевого объекта, а пищеварительные ферменты хозяина создают благоприятные условия для их действия. Однако до последнего времени считалось, что аутолиз играет незначительную роль в общем пищеварительном процессе, так как начальные этапы пищеварения осуществляются в основном в полости желудочно-кишечного тракта высших организмов секретруемыми ферментами хозяина, а промежуточные и заключительные - в результате мембранного пищеварения.

Таким образом, было важно установить относительную роль ферментов хозяина и пищевого объекта в начальных этапах гидролиза пищевых веществ при питании в естественных условиях. Особенно трудно было интерпретировать питание хищников, у которых происходит переваривание больших порций мяса, из-за чего отношение поверхность/масса мало и невыгодно для ферментов желудочного сока, действующих на поверхности пищевого объекта.

Индуцированный аутолиз был обнаружен нами около 20 лет назад, но описан лишь в 1984 г. (Уголев, Цветкова, 1984). (Детально этот механизм освещен также в обзорах: Уголев, 1985, 1987а.) При индуцированном аутолизе жертва, или, шире говоря, объект питания, обеспечивает свое собственное переваривание. Так, например, происходит, если удав заглатывает кролика. До последнего времени было неясно, каким образом проглоченная целиком жертва переваривается удавом. Действительно, поверхность контакта жертвы с ферментами желудочного сока хищника

сравнительно мала, так как пищевой объект не раздроблен. Оказалось, однако, что раньше, чем ферменты хищника гидролизуют структуры жертвы, начиная с ее поверхности, организм этой жертвы будет аутолизироваться за счет индуцированного аутолиза.

Индуцированный аутолиз был исследован нами в модельных экспериментах, названных «маленький искусственный удав». В прозрачную камеру, заполненную желудочным соком человека, лошади или собаки, помещались «сырая» лягушка и лягушка после недолгой термической обработки. В первые несколько часов гидролиз сухожилий термически обработанной лягушки шел быстрее, чем «сырой», что служило подтверждением общепринятых взглядов. Однако в последующие 2-3 дня «сырая» лягушка полностью растворялась, тогда как структуры термически обработанной лягушки в значительной мере сохранялись. Таким образом, в этих экспериментах наряду с доказательством существования индуцированного аутолиза было продемонстрировано, что нативные белки гидролизуются быстрее денатурированных.

В дальнейшем мы детально исследовали механизм переваривания нативных тканей желудочным соком.

Выяснилось, что суть этого механизма состоит в следующем. Кислый желудочный сок хищника индуцирует самопереваривание жертвы ее же ферментами. Под действием этого сока происходят разрушение лизосом и выход в клетку многочисленных лизосомальных гидролаз, разрушающих все структуры клетки при рН 3.5-5.5.

Итак, организм-ассимилятор индуцирует расщепление структур пищевого объекта ферментами последнего, активируя их и создавая оптимальные условия среды, в том числе рН. В соответствии с классическими представлениями о механизмах переваривания пищевого объекта, ферменты пищеварительных соков осуществляют свой эффект только поверхностно. Скорость диффузии гидролаз внутрь пищевого объекта даже при низком диффузионном сопротивлении мембраны лимитирована их сравнительно большой молекулярной массой, тогда как скорость диффузии протона примерно на 3-4 порядка больше. При выходе гидролаз из лизосом под влиянием сдвига рН возникает множество центров гидролиза в каждой клетке (рис. 1.4), что создает практически тотальное расщепление ткани. Следует добавить, что в кислых секретах организма-ассимилятора содержатся главным образом протеазы, тогда как ферментный спектр лизосом практически универсален. Однако в ассимилируемых объектах имеются также структуры (например, белки соединительной ткани, жировые депо, в тканях растений - полисахаридные депо), лишенные лизосом и не подвергающиеся индуцированному аутолизу. Следовательно, можно предположить, что ферменты пищеварительных соков (гидролазы, расщепляющие белки, жиры и углеводы) особенно важны для утилизации указанных структур с высокой скоростью.

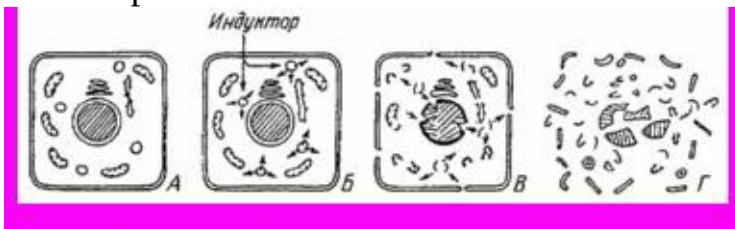


Рис. 1.4. Упрощенная концептуальная схема внутриклеточных процессов при индуцированном аутолизе (по: Уголев, 1985).

А - клетка с субклеточными оргanelлами (светлые кружки - лизосомы); Б - проникновение индукторов ( $H^+$ , детергентов и т. д.) в клетку; В, Г - выход лизосомальных ферментов в цитоплазму при действии индукторов и лизис клеточных структур (при подходящих условиях).

По-видимому, индуцированный аутолиз существует не только у плотоядных, но и у растительноядных животных. Например, при использовании травоядными свежих кормов расщепление пищи отчасти обусловлено ферментами, находящимися в клетках растений. Некоторое значение в гидролизе пищевых веществ в желудочно-кишечном тракте

новорожденных детей могут иметь гидролитические ферменты материнского молока. Наконец, «созревание» мяса, по-видимому, есть не что иное, как частичный аутолиз, который можно рассматривать как некоторый элемент пищеварительного процесса.

Примеры индуцированного аутолиза обнаружены также среди низших животных, в частности у простейших и плоских червей. После захвата пищевого объекта происходит образование новых вакуолей, или везикул, обладающих кислой реакцией. Хотя кислая фаза переваривания в этих случаях была интерпретирована как выполняющая лишь денатурацию структур пищевого материала, представленные данные свидетельствуют о возможности значительного расщепления пищи в результате индуцированного аутолиза. В соответствии с этой гипотезой кислая среда пищеварительных везикул приводит к активации лизосомальных ферментов двумя путями: 1) увеличивая проницаемость мембран лизосом; 2) создавая адекватные условия для действия лизосомальных ферментов, которые активны в слабокислой среде. Следовательно, возможен не только протеолиз, но и расщепление множества других пищевых веществ.

Можно думать, что представления об индуцированном аутолизе позволяют глубже понять механизмы естественного переваривания пищи, ее легкое усвоение без термической обработки и, наконец, то обстоятельство, что индуцированный аутолиз - это важное и древнее приспособление последовательных партнеров в трофической цепи.

### **1.3.7. Транспорт**

Основные концепции транспорта пищевых веществ через клеточные мембраны, клеточные слои и межклеточные пути охарактеризованы в ряде фундаментальных обзоров (Никольский, 1977; Елецкий, Цибулевский, 1979; Levin, 1979; Crane et al., 1980; Hoshi, Himukai, 1982; Pharmacology..., 1984; Уголев, 1985, 1987a; Мембранный гидролиз..., 1986; Semenza, Corcelli, 1986; Alpers, 1987; Hopfer, 1987; Shiau, 1987; Molecular basis..., 1988; Evans, Graham, 1989, и др.).

Долгое время доминировало представление об исключительном разнообразии механизмов транспорта у различных организмов. Тем более удивительно, что, как оказалось, у организмов, стоящих на разных уровнях эволюционной лестницы, механизмы трансмембранного и трансцеллюлярного транспорта пищевых веществ идентичны или сходны. Это сходство выражается прежде всего в общих принципах построения и функционирования транспортных систем клеточной мембраны. Среди них общий источник энергии для активного транспорта - АТФ; наличие высокоспецифических связывающих и транспортирующих белков; сопряженность избирательного трансмембранного переноса глюкозы и аминокислот с переносом ионов натрия или протонов; идентичность механизмов действия некоторых активаторов и ингибиторов на транспортные системы далеких друг от друга видов организмов, и т.д. Важно, что у всех групп многоклеточных организмов, и даже у Protozoa и, наконец, в ряде случаев у прокариотов, обнаружена идентичность систем переноса пищевых веществ через мембраны клеток или через клеточные слои (рис. 1.5).

Согласно современным представлениям, существует два типа транспорта - макромолекулярный и микромолекулярный. Под первым подразумевается перенос крупных молекул и надмолекулярных комплексов. Этот тип транспорта в большинстве случаев осуществляется с помощью эндоцитоза и обеспечивает, например, проникновение небольших, но значимых для организма количеств белка через кишечный барьер млекопитающих. Однако основным типом транспорта пищевых веществ у всех организмов, по-видимому, является микромолекулярный, в результате которого через клеточную мембрану переносятся

преимущественно мономеры (различные ионы, глюкоза, аминокислоты, жирные кислоты и другие молекулы), а также олигомеры с небольшой молекулярной массой. Например, у высших организмов углеводы транспортируются через плазматическую мембрану кишечных клеток в основном в виде моносахаридов (глюкозы, галактозы, фруктозы и т.д.), белки - в виде аминокислот, жиры - в виде жирных кислот и глицерина.

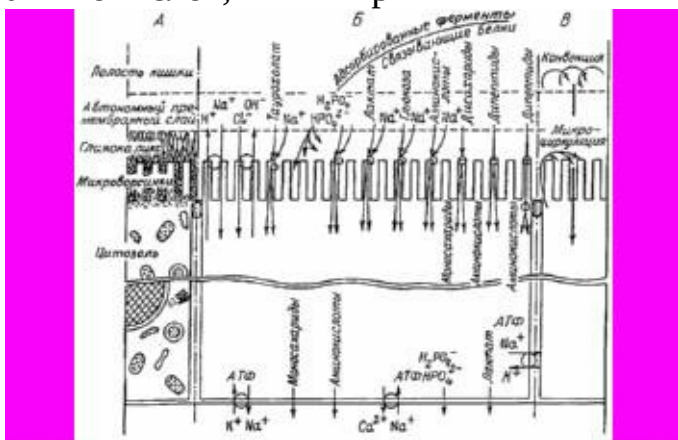


Рис. 15. Схема структурных и функциональных компартиментов кишечной слизистой (по: Смирнов, Уголев, 1981).

А - структура компартиментов; Б - потоки веществ; В - потоки воды.

Через мембрану клеток вещества проникают за счет пассивного транспорта, облегченной диффузии и активного транспорта. Пассивный транспорт объединяет в себе процессы диффузии и осмоса. Облегченная диффузия осуществляется особыми переносчиками, или транспортерами, - специфическими белковыми молекулами, которые облегчают проникновение субстратов через липопротеиновую мембрану клетки без затраты энергии. Активный транспорт - это процесс проникновения веществ через плазматическую мембрану клетки против электрохимического градиента. В этом процессе, требующем затраты энергии, участвуют специальные транспортные системы, которые функционируют по типу мобильных переносчиков, конформационных переносчиков или, что встречается наиболее часто, каналов (обзор: Норфер, 1987, и др.).

Имеются серьезные основания полагать, что существует особый транспортный механизм, названный нами «подвижная адсорбция», который был рассмотрен в нескольких наших работах, начиная с 1967 г. (Уголев, 1967). Такая адсорбция осуществляется благодаря движению молекул по активным поверхностям и центрам по градиенту концентраций, который может создаваться различными путями: за счет транспортных систем, локализованных в определенных точках и активно переносящих вещество из одного компартмента в другой, или с помощью ферментных систем, трансформирующих это вещество. Мы полагаем, что такой механизм можно было бы назвать трансорбцией.

Все перечисленные механизмы справедливы для организмов, стоящих на разных уровнях развития: от примитивных прокариотов до высших эукариотов.

## **1.4. Универсальность строительных и функциональных блоков на различных уровнях организации биологических систем как условие динамического и трофического единства биосферы**

Длительное существование биосферы как динамической системы невозможно без циркуляции веществ и энергии, включающей в себя в качестве обязательного компонента трофические цепи. Существование последних и перенос материалов, синтезированных первичными продуцентами, возможны лишь благодаря общности основных ассимиляторных механизмов. Их сущность стала понятна сравнительно недавно в результате достижений новой биологии, хотя важность и грандиозность процессов циркуляции веществ в биосфере были очевидны уже давно. Как бы ни были сложны и разнообразны трофические цепи, переход от одного звена к другому сводится к разборке, т.е. деполимеризации, материалов предшествующего звена на некоторые простые элементы, а затем к их реконструкции (ресинтезу) в структуры собственного организма.

Однако сейчас становится все более ясным, что перенос биомассы вдоль трофических цепей возможен не только благодаря идентичности во всей биосфере строительных блоков (моносахаридов, аминокислот и т.д.), но и благодаря единству биосферы на уровне универсальных функциональных блоков. Важность этих двух принципов настолько велика для понимания феномена жизни в целой и ее составляющих, что необходимо сказать о них несколько слов.

Поразительное разнообразие живых систем сочетается с единством всех известных до настоящего времени организмов на уровне строительных блоков, из которых они сложены. В биологии прошлого века такое единство рассматривалось на уровне клеточных структур организмов. Однако существует большое сходство живых систем и на уровне субклеточных органелл. Успехи современной химии и молекулярной биологии позволили утверждать, что единство таких систем проявляется также на молекулярном уровне - на уровне строительных и на уровне функциональных блоков. Под строительными блоками, как отмечено выше, подразумеваются такие простые органические молекулы, как аминокислоты, моносахариды и т.д., из которых состоят макромолекулы. Под функциональными блоками имеются в виду макромолекулы и макромолекулярные комплексы, выполняющие элементарные физиологические функции.

Действительно, свойства ассимиляторных механизмов на макромолекулярном уровне поражают своим единообразием. Так, например, пищеварительные гидролазы чрезвычайно близки по своей молекулярной структуре (включая организацию активного каталитического центра) не только у Metazoa и Protozoa, но и у эукариотов и прокариотов. Близки или идентичны принципы построения трансмембранного переноса пищевых веществ у представителей всех царств живого. При этом механизмы, обнаруженные у наиболее примитивных форм, так же совершенны, как у растений и высших животных.

Интересно, что сложная система хранения, передачи и трансформации информации в конечном итоге связана с изменениями комбинаций лишь 4 азотистых оснований в нуклеиновых кислотах. Далее, все клеточные структуры и функции, осуществляемые клетками, обусловлены комбинациями 20 аминокислот. Можно было бы предположить, что указанное количество аминокислот возникло на ранних стадиях биогенеза и удерживалось до настоящего времени благодаря стабилизирующему действию естественного отбора. Однако подобная точка зрения должна быть отброшена, так как экспериментальная проверка условий начального биогенеза

показала, что первоначально существовало более 100 аминокислот и в ходе эволюции сохранились лишь некоторые из них. Почему это произошло? Точного ответа пока дать нельзя. Ясно лишь, что трофические цепи возможны при условии, если составные части всех элементов цепи будут хорошо скоординированы. Недостаток каких-либо незаменимых аминокислот должен приводить к гибели (быстрой или медленной) популяций, составляющих следующее звено трофической цепи. Лишь достаточно хорошее соответствие строительных блоков во всех звеньях цепи может обеспечить эффективное функционирование трофических цепей в биосфере. По всей вероятности, те первичные организмы, которые частично или полностью были сконструированы из других строительных блоков, не могли эффективно включаться в доминирующие трофические цепи биосферы и элиминировались в результате естественного отбора. Возможно, по этой же причине не развились и погибли системы, состоящие из правовращающих аминокислот.

Однако «трофологическая» гипотеза организации биологических систем и биосферы в целом требует не только единства на уровне строительных блоков, но и единства всех типов химических связей в полимерах. Единство структуры пищевых полимеров явилось основой сходства, а иногда и идентичности механизмов, реализующих их ассимиляцию у различных типов живых систем. (Подробно концепция универсальных функциональных блоков охарактеризована нами в обзорах: Уголев, 1983, 1985, 1987а, 1989, 1990, а ее клинические аспекты в работе: Ивашкин и др., 1990).

## 1.5. Популяционные, экологические и эволюционные проблемы трофологии. Биосфера как трофосфера

С деятельностью живых систем связана та часть поверхности Земли, которая объединена под названием биосферы. Биосфера, являющаяся самой крупной экосистемой, представляет собой открытую систему, т.е. получает и отдает энергию. Поток энергии направлен в одну сторону, причем часть поступающей солнечной энергии трансформируется в органическое вещество, а большая часть деградирует. Энергия может накапливаться, а затем снова освобождаться и экспортироваться. В отличие от энергии пищевые вещества, в том числе витальные биогенные элементы (углерод, азот, фосфор и т.д.) и вода, используются многократно (обзор: Odum, 1986).

Ежегодно фотосинтезирующие организмы продуцируют до 1017 т (около 100 млрд. т) органического вещества. За это же время весьма значительное количество вещества разрушается и превращается в углекислый газ и воду в результате дыхания растений (Vallentyne, 1962). Предполагается, что преобладание органического синтеза над дыханием явилось главной причиной уменьшения содержания углекислого газа в атмосфере и накопления в ней кислорода, уровень которого в настоящее время достаточно высок. Именно это и способствовало эволюции и развитию высших форм жизни на Земле (обзор: Odum, 1986).

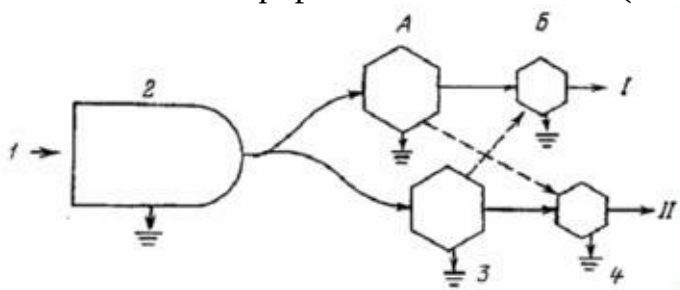


Рис. 1.6. Модель потока энергии, показывающая связь между пастбищной и детритной трофическими цепями (по: Odum, 1986).

I - пастбищная трофическая цепь; II - детритная трофическая цепь. А - растительноядные, Б - хищные животные. 1 - солнечный свет, 2 - растения; 3 - потребители детрита; 4 - хищники.

Перенос энергии пищи от ее источника - аутотрофов (растений) через ряд организмов путем поедания одних организмов другими составляет трофическую цепь. При каждом очередном переносе до 80-90% потенциальной энергии переходит в тепло. В связи с этим чем короче трофическая цепь, тем большее количество энергии доступно для популяции.

Формально трофические цепи можно разделить на пастбищную, начинающуюся от растений и идущую к растительноядным животным, и детритную, которая идет от мертвого органического вещества к микроорганизмам, а затем к детрофагам и хищникам (рис. 1.6). Важно, что трофические цепи не изолированы, а тесно переплетены, образуя так называемые трофические сети.



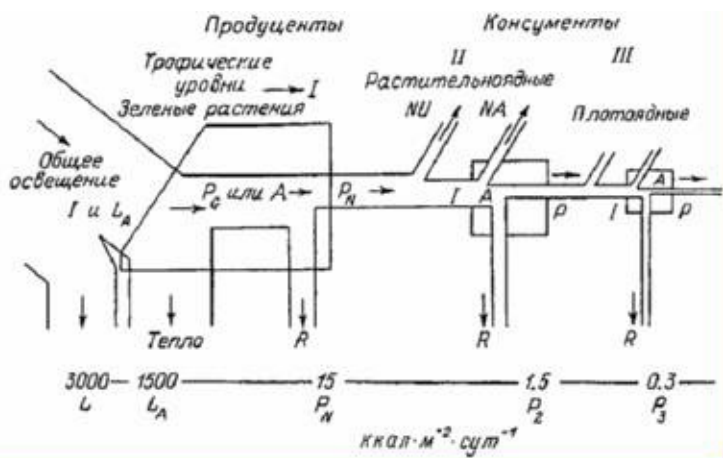


Рис. 1.7. Упрощенная схема потока энергии на трех трофических уровнях в линейной трофической цепи (по: Одум, 1986).

I, II, III - трофические уровни. I - общее поступление энергии;  $L_A$  - свет, поглощаемый растительным покровом;  $P_g$  - валовая первичная продукция; A - общая ассимиляция;  $P_N$  - чистая первичная продукция; P - вторичная продукция консументов; NU - неиспользуемая (накапливаемая или экспортируемая) энергия; NA - неассимилированная консументами (выделенная с экскрементами) энергия; R - дыхание. Цифры внизу - порядок величины потерь энергии при каждом переносе, начиная с поступления солнечного излучения в количестве  $3000 \text{ ккал м}^{-2} \text{ сут}^{-1}$ .

Считается, что организмы, получающие энергию от Солнца через одно и то же количество этапов, принадлежат к одному уровню. При этом популяция может занимать не только один, а несколько уровней в зависимости от используемых источников энергии. Условно можно выделить 4 трофических уровня: 1) продуценты (зеленые растения); 2) первичные консументы (травоядные); 3) вторичные консументы (первичные хищники, поедающие травоядных); 4) третичные консументы (вторичные хищники). Принято, что человек чаще всего одновременно является первичным и вторичным консументом, так как в его диету, как правило, входит пища как растительного, так и животного происхождения. В этом случае поток энергии разделяется между этими трофическими уровнями в соответствии с долями растительной и животной пищи. В превосходном обзоре Ю. Одума (Odum, 1986) представлена упрощенная схема потока энергии на трех уровнях (рис. 1.7). Как можно видеть, поток энергии через трофический уровень соответствует общей ассимиляции (A) на этом уровне, а последняя равна продукции (P) биомассы плюс дыхание (R). На каждом следующем трофическом уровне поток энергии уменьшается. На первом трофическом уровне поглощается до 50% падающего света, а в энергию пищи трансформируется только 1% поглощенной энергии. На двух следующих уровнях вторичная продуктивность составляет лишь 10% от предыдущей. В целом средняя эффективность переноса энергии между трофическими уровнями составляет 20% и менее. Существует предположение, что регуляция первичной продукции зависит от числа звеньев в трофической цепи (Smith, 1969).

Что касается трофических цепей, то в большинстве случаев в каждом следующем звене поток доступной энергии уменьшается на один порядок. Равновесие между синтезом и деструкцией веществ - необходимое условие поддержания жизни в планетарном масштабе и существования каждого вида в отдельности.

Живые организмы, представляющие собой активную силу, действующую сегодня, составляют лишь сравнительно небольшую часть биосферы. Поэтому хотя носителями жизни являются отдельные организмы, жизнь, согласно В. И. Вернадскому (1926, 1965, 1980), возможна лишь как планетарное явление, как форма существования биосферы с обязательным для нее круговоротом веществ и потоков энергии, так называемым биотическим круговоротом. Этот круговорот определяется как метаболическими процессами, происходящими в отдельных организмах, так и связями между ними. Связи между различными организмами также в

значительной мере являются трофическими.

Биотический круговорот в целом можно рассматривать как трофический процесс, а сами организмы включены в трофические цепи, точнее трофические сети, где каждый вид использует определенные источники питания и вместе с тем сам служит пищевым объектом. Источники питания, количество, свойства и доступность пищи в значительной мере лимитирует распределение и численность любой популяции, а также во многом определяют ее эволюционную судьбу. Следовательно, одним из условий устойчивости биосферы является биотический круговорот, или цикл, в который как важный компонент входят трофические взаимодействия. Последние обеспечивают образование биологической массы, ее миграцию и модификацию, а также постепенную деградацию до неорганических элементов, которые вновь включаются в начальные звенья цикла. Многие неорганические вещества превращаются в органические и трансформируются в метаболических звеньях трофических цепей, а затем в идеальных случаях возвращаются в метаболические звенья компонентов биотического круговорота. (Закономерности круговорота веществ и энергии в биосфере, проблема трофических связей и их роли в биосфере, ее эволюция и ряд других вопросов детально рассмотрены в ряде обобщающих сводок: Вернадский, 1926, 1965, 1980; Биосфера, 1972; Будыко, 1984; Уголев, 1985, 1986а, 1987а; Аксенов, 1986; Добровольский, 1986; Соколов, 1986; Allen, Nelson, 1986; Odum, 1986; Лапо, 1987; Green et al., 1990, и др.)

Таким образом, трофические связи являются обязательным элементом жизни как биосферного явления, а проблема происхождения жизни на Земле в конечном итоге сводится к вопросу об образовании первичной биосферы с ее первичными трофическими взаимоотношениями (см. гл. 9). Этот вопрос был поставлен еще В. И. Вернадским, как и вопрос о трофических связях в современной биосфере.

Понимание биосферы как трофосферы (Уголев, 1986а), состоящей из различных трофоценозов с их цепными и разветвленными связями, обеспечивающих циркуляцию веществ и энергии, позволяет решать проблемы охраны окружающей среды и поддерживать экологическое равновесие на основе анализа трофических соотношений и их сохранения. В некоторых случаях при нарушении трофических цепей возможно их восстановление за счет включения недостающих звеньев.

Следует обратить внимание на несколько аксиоматических положений: 1) в основе энергетики жизни и образования органических веществ лежат преимущественно процессы фотосинтеза, которые осуществляются за счет солнечной энергии; 2) основная часть энергии расходуется в результате метаболизма самими аутотрофными организмами; 3) лишь небольшая часть аккумулированного материала (примерно 10%) переходит в следующее звено трофической цепи, и т.д. Следовательно, как уже отмечено выше, лишь небольшая часть энергии, накопленной в органических веществах, передается по трофическим цепям. Однако именно эта неметаболизированная часть и является самой важной, так как она определяет биологический состав биосферы, ее единство, гомеостаз и многие другие важнейшие свойства (обзор: Odum, 1986).

В классическом труде «Биосфера», опубликованном в 1926 г., В. И. Вернадский писал, что на земной поверхности нет химической силы, более постоянно действующей, а потому и более могущественной по своим конечным последствиям, чем живые организмы, взятые в целом. Следует отметить, что живые организмы необходимо рассматривать не как сумму автономных сил (в особенности трофических), а как системы, в которых активность организмов и популяций включена в определенные взаимодействующие и взаимосвязанные звенья.

Когда В. И. Вернадский создавал теорию биосферы, концепция трофических цепей базировалась на упрощенных и неполных представлениях, не позволяющих дать

систематическое описание механизмов ассимиляции пищи, тем более в рамках единой науки - трофологии. Благодаря достижениям биологии последних лет представляется возможность охарактеризовать все процессы, происходящие в трофических цепях, на основании трех основных типов пищеварения, а также нескольких типов транспорта. Эти достижения позволяют также показать, что место вида в трофической цепи определяет его существование.

В сущности биология и физиология организмов тесно связаны с видовыми особенностями питания и добывания пищи. Экологи, и в частности Ю. Одум (Odum, 1986), подчеркивают, что главная побудительная причина активности всех животных - поиски нужной пищи в достаточном количестве. Твердо установлено, что структура и деятельность сообществ в значительной мере зависят от наличия пищи, а видовые и индивидуальные особенности многих процессов связаны с местом вида в трофической цепи и способом добывания пищи.

Парадоксальной на первый взгляд кажется другая связь: любой организм (точнее, вид) приспособляется к тому, чтобы самому служить источником пищи (Уголев, 1980, 1986а). Для этого организм должен обладать такими свойствами, как определенная фагичность, т.е. доступность для другого организма в качестве источника пищи, а также трофичность, т.е. способность быть ассимилированным другим организмом. Некоторые рыбы, насекомые и растения, будучи вполне фагичными для многих организмов, из-за содержания в них токсических веществ не обладают трофичностью для ряда других живых существ.

На первый взгляд, такое положение трофологии может показаться и телеологичным, и противоречащим действительности, так как существует много данных в пользу того, что организмы вырабатывают специальные способы защиты от потенциального хищника.

Эта сторона проблемы детально освещена в прекрасном обзоре К. Шмидт-Ниельсена (Schmidt-Nielsen, 1982). Однако анализ показывает, что сочетание фагичности и трофичности обеспечивает процветание вида (разумеется, если оно не переходит определенных границ). Отсюда вытекают некоторые неожиданные следствия, в частности взаимная адаптация так называемых трофических партнеров (например, строгая взаимная зависимость свойств и численности популяций хищника и его жертвы). Так, в соответствии с гипотезой естественного равновесия (Hairston et al., 1960), выеданию биомассы травоядными животными препятствуют хищники, ограничивающие численность этих травоядных. Только в таком случае возможна определенная стабильность популяции жертвы за счет того, что хищники будут питаться преимущественно ее больными, дефектными и стареющими членами. Совершенствование же жертвы может привести хищника к гибели от голода и вследствие этого к ухудшению популяции жертвы из-за отсутствия контроля со стороны хищника. Анализ свойств этой пары демонстрирует важную роль источника пищи и наличие обратной связи. Это было продемонстрировано в невольных экспериментах человека, когда, например, в каком-либо регионе полностью уничтожалось поголовье хищника, а в другом происходила искусственная интродукция хищника с помощью специальных мероприятий по охране этих животных.

Взаимное приспособление в последовательных парах хищник-жертва можно проиллюстрировать некоторыми примерами, поражающими сложностью и точностью адаптаций. В частности, Т. Торнтон охарактеризовал способ, каким хищники оберегают вид, которым они питаются. Морские звезды и офиуры имеют период физиологического голодания в 1-2 месяца, приуроченный к моменту оседания личинок пластиножаберных моллюсков - одного из основных пищевых объектов названных хищников. Личинки очень малы, и популяцию моллюсков морские звезды и офиуры могли бы истребить чрезвычайно быстро, но этого не происходит, так как хищники «теряют аппетит». Когда же за время голодания хищников масса личинок увеличивается на 2-3 порядка, у звезд и офиур наступает пора питания. Так с помощью периодического голодания хищники сохраняют источник своего питания (по: Уголев, 1980).

Примером взаимных адаптаций может служить эволюция взаимоотношений паразит-хозяин, при которой происходят уменьшение вредных для хозяина последствий паразитизма или инфекционного воздействия и переход к нейтральным или часто симбионтным взаимоотношениям.

Таким образом, необходимым условием процветания вида является его положение в трофической цепи. Это положение обеспечивается эффективностью взаимодействий не только с предшествующими, но и с последующими членами цепи. Другими словами, существенную роль играет не только источник питания и его эффективное поглощение, но и поедаемость данного члена цепи. В сущности механизмы и закономерности трофических взаимодействий являются одной из самых важных проблем трофологии.

В последние десятилетия накопились серьезные основания для утверждения, что в биоценозах представители различных групп организмов, в том числе далеких таксонов и даже различных царств, взаимодействуют не только с помощью массообмена, но и с помощью химических посредников. Примеры таких взаимодействий представлены в ряде блестящих обзоров (Rice, 1978; Сравнительная физиология..., 1978; Schmidt-Nielsen, 1982; Odum, 1986, и др.).

Регуляторные взаимодействия организмов, так называемая аллелопатия (термин предложил Н. Molisch в 1937 г.), на всех уровнях эволюционной лестницы, включая микроорганизмы, распространены очень широко. Таким образом, в первом приближении аллелопатия сводится к способности организмов определенных видов выделять физиологически активные вещества, действующие на организмы других видов. Классическим примером аллелопатии может служить образование антибиотиков и фитонцидов. Сейчас обнаружены многочисленные как токсические, так и стимулирующие вещества, вырабатываемые всеми живыми существами (см. также 9.7). Следовательно, состав любого биоценоза зависит не только от прямых трофических взаимодействий, но и от взаимодействий регуляторного характера.

## 1.6. Аутоτροφность человечества

На пути превращения биосферы в ноосферу В. И. Вернадский (см. 1980) в качестве одного из важнейших условий выдвигал формирование социальной аутоτροφности человека. Следует отметить, что в данном случае речь идет именно о социальной, а не о биологической аутоτροφности. Последняя подразумевает превращение человека в организм, обладающий свойствами растений и бактерий синтезировать углеводы из углекислого газа при участии солнечной энергии и фиксировать атмосферный азот. Такое толкование безусловно неправильно и противоречит смыслу прогрессивной эволюции. (О прогрессивной эволюции см.: Завадский, Колчинский, 1977; Тимофеев-Ресовский и др., 1977; Эволюция, 1981; Развитие эволюционной теории..., 1983; Эволюционные идеи..., 1984; Проблемы..., 1985; Татаринев, 1987, и др.).

Действительно, по мнению многих эволюционистов, формирование двигательной активности, а в конечном итоге на ее основании нервной деятельности и мышления, стало возможным лишь в результате биотрофии. Именно биотрофия позволила отказаться от огромного количества сложных биохимических процессов и от необходимости постоянной связи человека с определенным локусом Земли (подробнее см. обзор: Уголев, 1985).

Таким образом, при сохранении и совершенствовании питания, характерного для человека, речь идет о том, чтобы человек не оказывал разрушительного воздействия на биосферу, которое с течением времени возрастает и приобретает катастрофический характер.

Обращая внимание на взаимоотношения человечества как части биосферы с биосферой в целом, В. И. Вернадский писал: «Человек неразрывно связан в одно целое с жизнью всех живых существ, существующих или когда-либо существовавших... Человек связан с этим целым еще благодаря питанию. Эта новая связь, как бы она ни была тесна и необходима, совсем иного порядка, чем непрестанное чередование поколений живых существ... Правда, что эта связь составляет часть великого геохимического явления в обороте химических элементов в биосфере, вызванного питанием организованных существ. Однако связь эта может быть изменена, не затронув стойкости жизненного процесса в целом» (Вернадский, 1980. С. 231).

В. И. Вернадский обращал также внимание на то, что современный тип питания, основанный на использовании сельскохозяйственных продуктов и продуктов животноводства, стал, с одной стороны, разрушительной силой глобального значения, с другой - не удовлетворяет потребностей человечества в пище. Выход В. И. Вернадский видит в создании социальной аутоτροφности, т.е. в переходе к питанию синтетическими продуктами, обладающими всеми необходимыми для жизнедеятельности свойствами.

Эти идеи замечательны в ряде отношений. В частности, В. И. Вернадский во многом предвосхитил те мысли, которые развиваются и в наше время, например в рекомендациях ООН и ее комитетов. Эти организации полагают, что снабжение населения планеты пищей, положенное в основу одной из главных программ, является одной из четырех самых важных задач, стоящих перед нами. В. И. Вернадский прав, говоря о том, что традиционные методы хозяйствования ради удовлетворения пищевых потребностей населения приводят к тяжелейшим экологическим последствиям. Значение этих идей не только сохраняется в наше время, но и возрастает. Вместе с тем В. И. Вернадский развивал замечательную мысль П.-Э.-М. Бертло, что прямое (парентеральное) питание, т.е. введение полезных пищевых веществ непосредственно в кровь, преобразует человека в новое существо. Он оперировал, как и его предшественники, довольно простыми представлениями о питании, которые были в то время. По всей вероятности, проблема парентерального питания гораздо сложнее, и вопрос о том, каким образом будет

происходить совершенствование человека, должен обсуждаться на основе новых данных науки, в особенности новых данных трофологии (см. гл. 3 и 5).

В своем дополнении к основному труду по аутоτροφности человечества В. И. Вернадский отметил некоторые сложности, возникающие в связи с питанием людей и животных синтетической пищей. Анализ этих вопросов и экспериментальная проверка влияния синтетической элементной диеты на организм послужили одной из причин ревизии теории сбалансированного питания и формирования теории адекватного питания (см. гл. 3). Эта теория не отрицает возможности перехода от современного, так называемого сельскохозяйственного, питания человечества к социальной аутоτροφности, т.е. к промышленному питанию. Она лишь указывает на необходимость того, чтобы технология приготовления пищи и свойства последней были адекватны естественным технологиям ассимиляции пищевых веществ организмами различных типов, в том числе человеком (см.: Уголев, 1987а).

Наконец, в рамках современных представлений о трофических связях следует иметь в виду не только проблему входа, т.е. снабжения человечества пищей, но и проблему выхода, т.е. разрушения пищевых отходов и продуктов метаболизма. Решение этих проблем позволит предохранить природную среду от повреждающих влияния, связанных с питанием человека и животных. Эта проблема огромной важности приобретает все большее значение.

## 1.7. Классическая и естественная классификации организмов на основе трофических процессов

Ранее по типу питания все организмы в зависимости от источника потребляемого углерода подразделялись на две основные группы: аутотрофов, к которым относили большинство растений и некоторые бактерии, и гетеротрофов - всех животных. Принималось, что организмы первой из этих двух групп используют лишь неорганические вещества, а второй - органические вещества наряду с неорганическими. Высказано предположение разделить гетеротрофов на биофагов-организмов, потребляющих другие живые организмы, и сапрофагов-организмов, использующих мертвые органические остатки (Wiegert, Owen, 1971).

Однако деление организмов на аутотрофов и гетеротрофов не представляется вполне удачным. Строго говоря, полная аутотрофия существовать не может, так как все живые существа нуждаются в поступлении пищи извне, т.е. в экзотрофии. При этом используются как органические материалы, так и неорганические, а значит каждый организм в какой-то мере является гетеротрофом и не может быть полным аутотрофом в прямом смысле этого термина.

В связи с принципиальными дефектами существующих классификаций нами предложена новая естественная классификация организмов, которая охватывает все разнообразие типов питания (Уголев, 1980, 1985). На одном полюсе этой классификационной шкалы находятся полные абиотрофы, на другом - полные биотрофы, а вся шкала между этими крайними группами занята организмами с возрастающей долей биотрофии. Под абиотрофами понимаются организмы, питающиеся только неорганическими компонентами, под биотрофами - организмы, потребляющие в качестве пищи органические и неорганические вещества, содержащиеся в биологических объектах. Старое понятие «гетеротроф» может быть использовано для обобщенного описания частичных и полных биотрофов. Термин «аутотроф» кажется неоправданным и должен быть заменен термином «абиотроф» (см. также гл. 9).

Переходы от абиотрофии к биотрофии сложны и постепенны. В сущности полностью абиотрофных организмов, т.е. тех, которые синтезируют все необходимые органические компоненты из неорганических, сейчас фактически не существует. Например, фотосинтезирующие организмы нельзя считать полными абиотрофами, так как они обычно не способны к фиксации азота неорганического происхождения (азот минеральных солей, который используется растениями, на самом деле тоже образуется при разложении организмов). Следовательно, растения абиотрофны по большинству, но не по всем характеристикам. С другой стороны, азотфиксирующие бактерии абиотрофны по азоту, но для получения энергии используют биологические источники пищи. Таким образом, хотя полностью абиотрофных организмов почти не существует, есть абиотрофные системы, образуемые комплексом «растение-азотфиксирующие бактерии». В большинстве случаев предпочтительнее говорить не об абиотрофных организмах, а об абиотрофных сообществах, или комплексах. Эти комплексы включают в себя организмы, синтезирующие безазотистые органические вещества (углеводы, липиды и др.), но нуждающиеся в органическом азоте, который они получают от бактериальных сообществ, и абиотрофы, фиксирующие азот, но использующие органические источники углерода. Биотрофия у некоторых животных становится почти полной, например у хищников, однако они используют воду и соли небиологического происхождения. Полная биотрофия характерна для некоторых монофагов (организмов, питающихся единственным видом пищи), паразитов, эмбрионов, симбионтов и некоторых других.

Биотрофия в широком смысле существует в нескольких вариантах, имеющих различное биологическое значение, но близкие, а иногда и идентичные механизмы. Первый вариант -

естественная экзотрофия, т.е. питание живыми организмами или их частями, второй - сапрофитизм, т.е. питание продуктами жизнедеятельности других организмов, отмирающими организмами, их частями. К биотрофии относится и эндотрофия - питание за счет внутренних депо и собственных структур тела или клетки, например темновое питание растений, а также ассимиляция собственного органического вещества голодающими животными и человеком.

Новая естественная классификация организмов на основе трофических процессов позволяет преодолеть еще некоторые трудности, хотя выводы подчас кажутся парадоксальными. Действительно, с этой точки зрения для растений углекислый газ служит экзо-нутриентом. Для азотфиксирующих бактерий такими нутриентами являются азот и водород (вода). Нетрудно видеть, что в этом случае обнаруживаются фундаментальные различия трофических процессов у растений и животных. Так, у растений существует дополнительный трофический ярус - преобразование первичных пищевых веществ, связанное с усвоением неорганических веществ и внешней энергии, во вторичные питательные вещества. В отличие от растений животные смогли прогрессировать, утратив многочисленные реакции, связанные с этим первым ярусом, причем у животных в большинстве случаев экзо- и эндонутриенты почти совпадают. Наконец, чрезвычайно важно, что в большинстве случаев обмен энергии в биологических объектах, использующих кислород, является замкнутым циклом, сходным с предложенным недавно техниками экологически чистым кислородноводородным технологическим циклом. Отличие заключается в том, что в большинстве случаев в биологических системах разделение водорода и кислорода не доводится до конца в том смысле, что выделения чистого водорода почти никогда не происходит. По-видимому, выделение чистого водорода было бы энергетически невыгодно, а кроме того, имело бы, по всей вероятности, глобальное отрицательное последствие - перемещение водорода в верхние слои атмосферы. В то же время включение водорода в соединения с углеродом дает возможность для построения экономичных запасов «топлива». Важно, что энергия составляет один из главных компонентов пищи, тогда как окислители не являются таковыми.



## 1.8. Происхождение и эволюция эндо- и экзотрофии.

### Трофика и происхождение жизни

В свете современных знаний ясно, что механизмы эндотрофии и экзотрофии родственны, а не противоположны, как представлялось ранее, когда экзотрофию рассматривали в качестве гетеротрофии, а эндотрофию - в качестве аутотрофии. Становится понятным, например, структурное и функциональное сходство микроворсинок кишечника, обеспечивающего внешнюю биотрофию, и микроворсинок плаценты, реализующей питание зародыша за счет матери.

Однако вернемся к истокам жизни. Наиболее вероятно, что первичные носители жизни были примитивными и не имели сложного аппарата, необходимого для фиксации азота и фотосинтеза (см. также гл. 9). Они получали основные органические материалы в виде мономеров из небиологических источников (возможно, из омывающего их раствора). Следовательно, скорее всего, они были абиотрофами, потребляющими органические вещества. По-видимому, уже на ранних стадиях эволюции образовались ферментные системы, обеспечивающие частичное гидролитическое расщепление внутренних структур таких носителей жизни для использования их в качестве источника энергии и для построения новых структур. Такие гидролазы были, вероятно, наиболее древними. Можно предположить, что они первоначально обеспечивали перестройку структур и эндотрофию, а затем могли использоваться для утилизации соседних, но отмирающих организмов и их структур. Следовательно, гидролазы служили основой для формирования эндотрофии, а на более поздних этапах - экзотрофии.

Так, на базе первичной эндотрофии формировалась экзотрофия всех известных живых организмов. Эта древность происхождения и первичность эндотрофии позволяют понять сходство эндо- и экзотрофических процессов и осуществляющих их систем у столь далеких друг от друга организмов, как бактерии, высшие растения и животные. Кроме того, становится ясно, что все основные типы пищеварения сформировались на этой общей основе и сходны у всех организмов. Действительно, внеклеточное, мембранное и внутриклеточное пищеварение у всех живых организмов обладает многими общими чертами. Системы же фото- и хемосинтеза, необходимые для абиотрофии, - это более поздние и весьма специализированные достижения эволюции.

Принципиальное сходство механизмов ассимиляции пищевых веществ с помощью деполимеризующих систем (т.е. механизмов пищеварения) у большинства организмов имеет огромное адаптивное значение. Благодаря этому сходству организмы могут приспосабливаться к изменению места в трофической цепи (за исключением первого организма, у которого органические вещества синтезируются из неорганических). Другими словами, принципиально возможно превращение растительноядных организмов в хищников того или иного порядка или в паразитов; возможен переход от хищничества к сапрофитному питанию, и т.д.

На основе общих механизмов возникли такие специализированные способы питания, как эмбриональное и молочное. Таким образом, сходство, а иногда идентичность механизмов ассимиляции пищи у различных организмов - не случайность, а отражение эволюционной общности их происхождения.

Один из остро дискутируемых вопросов, возникающих при анализе происхождения жизни на Земле, - это вопрос о пищевых источниках для первичных, наиболее примитивных живых систем, не способных к сложным синтезам. Предполагается, что такие системы использовали первичный бульон, содержащий все необходимые мономеры (см. также гл. 9). Мы обсуждали

вопрос о появлении наиболее древних форм гетеротрофии и высказали предположение, что они возникли на основе первичной абиотрофии, связанной с использованием собственных структур тела протобионтов под воздействием собственных гидролаз при нехватке пищевых ресурсов - протоголоде. Ферменты, осуществляющие гидролиз таких структур, могли затем использоваться для расщепления структур соседних протобионтов, особенно погибавших в силу тех или иных причин. Возможно, в таких случаях гидролиз происходил как под влиянием ферментов, выделяющихся поглощающим организмом (протосекреция), так и в результате аутолиза погибших протобионтов. Как отмечено выше, в ходе дальнейшей эволюции аутолиз, в частности индуцированный, получил большое распространение в животном мире в качестве механизма начальных стадий гидролиза пищи. В этой связи важны соображения Н. Горовица (Horowitz, 1945) о происхождении синтеза органических молекул и появлении аутотрофии. В 1945 г. он высказал предположение относительно того, что по мере исчерпания внешних пищевых ресурсов выживали лишь те формы протобионтов, которые были способны к синтезу недостающих пищевых веществ (см. гл. 9).

Следовательно, по всей вероятности, уже на ранних стадиях развития жизни трофические связи стали играть большую роль. При этом процесс эволюции в значительной степени определялся доступностью и качеством источников питания и энергии.

## 1.9. Замкнутые трофические системы

Решение многих задач на Земле и за ее пределами требует создания искусственных, полностью или почти полностью замкнутых трофических систем или даже небольших биосфер. В таких системах с участием организованных в трофические цепи организмов различных видов и должен происходить круговорот веществ, как правило, для поддержания жизни больших и малых сообществ людей или животных. Формирование искусственных замкнутых трофических систем и искусственных микробиосфер имеет непосредственное прикладное значение при освоении космического пространства, мирового океана и пр.

Проблема создания замкнутых трофических систем, в особенности необходимых при длительных космических полетах, давно волнует исследователей и мыслителей. По этому поводу были развиты многие фундаментальные идеи. В отношении таких конструируемых человеком систем были выдвинуты важные, хотя в ряде случаев и нереальные требования. Речь идет о том, что трофические системы должны быть в высокой степени продуктивными, надежными, должны обладать высокими скоростями и полнотой дезактивации токсических компонентов. Ясно, что реализовать такую систему исключительно трудно. Действительно, высказывались сомнения о возможности конструирования безопасной и надежной экосистемы (обзор: Odum, 1986). Тем не менее следует попытаться хотя бы определить максимальную емкость трофической системы, образно говоря, выяснить, каким должен быть маленький остров, пригодный для жизни Робинзона Крузо, если он будет накрыт прозрачным, но непроницаемым колпаком.

В качестве примера можно привести недавно разработанную модель искусственной биосферы (биосфера II), которая является стабильной замкнутой системой и необходима для жизни в различных областях космического пространства, в том числе на Луне и Марсе (обзор: Allen, Nelson, 1986). Она должна моделировать условия жизни на Земле, для чего следует хорошо знать природные технологии нашей планеты. Кроме того, такая биосфера должна содержать инженерные, биологические, энергетические, информационные открытые системы, живые системы, накапливающие свободную энергию, и т.д. Как и биосфера, искусственная биосфера должна включать в себя подлинную воду, воздух, скалы, землю, растительность и т.д. Она должна моделировать джунгли, пустыни, саванну, океан, болота, интенсивное земледелие и т.д., напоминающие родину человека (рис. 1.8). При этом оптимальное отношение искусственного океана и поверхности суши должно составлять не 70:30, как на Земле, а 15:85. Однако океан в искусственной биосфере должен быть по крайней мере в 10 раз более эффективным, чем настоящий.

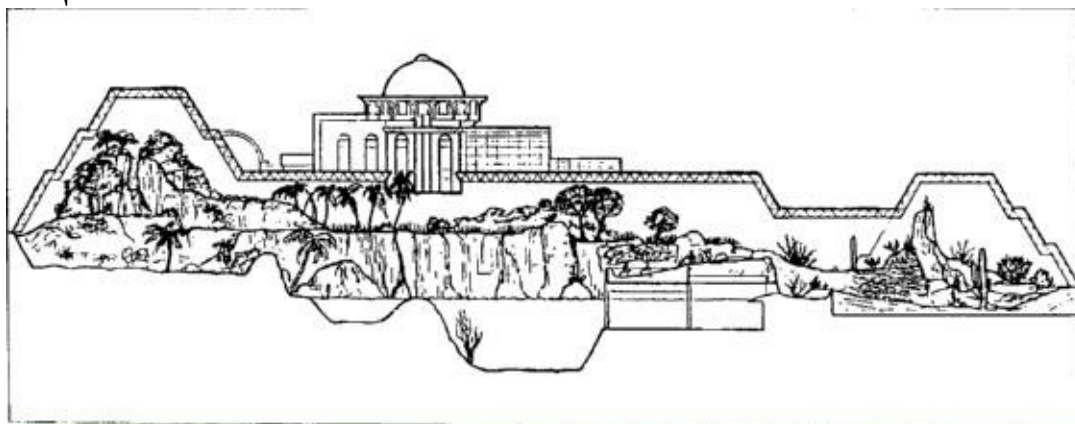


Рис. 1.8. Поперечный срез искусственной биосферы II (по: Allen, Nelson, 1986).

Недавно эти же исследователи (Allen, Nelson, 1986) представили описание модельного

комплекса связанных искусственных биосфер, разработанных для продолжительной жизни 64-80 человек на Марсе. Каждая из таких 4 биосфер, радиально расположенных по отношению к так называемому техническому центру, служит жизненным пространством для 6-10 человек. В техническом центре находится резервный океан для смягчения окружающей среды и поддержания замкнутой системы в целом. Существуют также биологическая, транспортная, горная и оперативная группы, а также госпиталь для визитеров с Земли, Луны или других частей Марса.

Конкретные проблемы питания в космосе при длительных полетах выходят за пределы этой книги. Тем не менее следует сказать, что при длительных полетах в космическом аппарате создается микромир, изолированный от привычной для человека среды на долгое, а в некоторых случаях и на неопределенно долгое время. Особенности этого микромира, и в частности особенности его трофики, во многом определяют существование системы в целом. По всей вероятности, одной из самых важных ступеней биотического круговорота служит деградация продуктов жизнедеятельности. Значение процессов деградации часто недооценивается. В частности, при обсуждении проблемы пищевых ресурсов человек традиционно рассматривается как высшее и конечное звено трофической цепи (обзоры: Odum, 1986; *Biotechnology...*, 1989, и др.). Между тем такая постановка проблемы уже привела к формированию серьезных экологических дефектов, так как экологическая система может быть устойчивой лишь при сочетании эффективного поступления и расхода веществ. Примеры этому весьма многочисленны. К одному из них относится драматический эпизод в Австралии, где произошло разрушение растительных покровов пометом овец и коров из-за отсутствия жуков-навозников.

Во всех случаях проблемы деградации продуктов жизнедеятельности и элиминации самых ослабленных членов популяции чрезвычайно важны. Недавно развиваемая точка зрения неожиданно получила подтверждение. При моделировании длительного межпланетного полета экипажа, состоящего из 10 человек, калифорнийские исследователи обнаружили, что круговорот веществ значительно улучшается, если в систему, включающую человека, растения, водоросли, бактерии и т.д., введены две козы. Улучшение в этой системе циркуляции веществ достигается в некоторой степени за счет появления в рационе молока и, следовательно, дополнительных полноценных пищевых компонентов (в том числе белков), но в значительно большей степени благодаря ускорению процессов деградации растительных остатков в желудочно-кишечном тракте коз. Понимание трофической системы как динамических циклов, а не цепей или пирамид с начальными и конечными звеньями, по-видимому, будет способствовать не только более правильному отражению действительности, но и более разумным действиям, по крайней мере уменьшающим вредное влияние на окружающую среду.

По всей вероятности, при создании искусственных биосфер в дальнейшем также могут быть обнаружены многие интересные феномены, так как мы еще не знаем всех способов формирования минимального, но уже удовлетворительного трофического цикла. Существует ряд указаний на то, что в небольшой по численности группе людей бактериальная популяция желудочно-кишечного тракта может быть неустойчивой. Со временем она будет беднеть, особенно если будут применяться какие-либо вмешательства лечебного характера с использованием антибиотиков. Поэтому для восстановления кишечной микрофлоры космических экипажей было бы весьма целесообразно иметь некоторый банк бактерий. Кроме того, при длительных космических полетах не могут быть исключены мутации растений и бактерий, входящих в трофический цикл. Это может приводить к серьезным нарушениям свойств соответствующих организмов и их биологической роли. Эти обстоятельства необходимо иметь в виду, так как, по всей вероятности, трофическая система (искусственная микротрофосфера) космического корабля должна быть не только достаточно современной, но и

гибкой, что сможет обеспечить ее определенные изменения. В этом плане обращает на себя внимание оптимистическое предсказание, что уже в XXI в. миллионы человек смогут жить в космических поселениях (O'Neill, 1977) (см. также гл. 5).

## 1.10. Заключительные замечания

Рассмотрение в рамках одной науки - трофологии - всей совокупности ассимиляторных процессов, начиная с клеточного уровня и кончая планетарным, - это не попытка механически объединить разнородные явления, а закономерный результат длительных наблюдений и поисков многих поколений исследователей. В конце концов за бесконечным разнообразием типов питания стоят общие фундаментальные процессы, образующие единую, хотя и многоуровневую, систему - систему трофических взаимодействий. На одном полюсе этой системы стоит трофика клетки как необходимое условие жизни, на другом - превращение и перемещение огромных масс в биосфере, построенные на трофической специализации, взаимодействиях и взаимосвязанности в пределах планеты. Громадные различия в масштабах, которыми оперирует трофология, не должны удивлять, ибо вновь следует напомнить, что, хотя носителями жизни и являются отдельные организмы, в целом жизнь возможна лишь как планетарное явление. На всех уровнях организации живых систем начальное звено жизнедеятельности — ассимиляция, а это предмет трофологии.

В настоящее время установлены многие закономерности питания, общие для человека, животных, растений и бактерий. Они заключаются в следующем: 1) питание подразделяется на эндотрофию и экзотрофию; 2) питание осуществляется на основе универсальности строительных и функциональных блоков; такая универсальность - обязательное условие существования трофических цепей и циклов, а также жизни как биосферного явления; 3) у биотрофов ассимиляторные процессы при экзотрофии и эндотрофии сходны; у абиотрофов механизмы экзотрофии и эндотрофии различны; 4) для организмов каждого вида обязательна двойная трофическая связь, т.е. процветание вида возможно лишь при наличии в трофической цепи предшествующего и последующего звеньев. Предшествующее звено - источник пищи, последующее - поглотитель особей данного вида.

Выше обращалось внимание на то, что формирование трофологии как науки об ассимиляции пищевых веществ организмами на всех уровнях их эволюционного развития стало возможным лишь сравнительно недавно, когда были установлены универсальность и общие закономерности основных ассимиляторных процессов. Видовые приспособления и особенности питания на этапе химической обработки пищи базируются на процессах трех типов (если иметь в виду их биологическую характеристику): во-первых, на деградации пищевых веществ за счет ферментов хозяина (внеклеточное, внутриклеточное и мембранное пищеварение), во-вторых, на эффектах симбионтов и, в-третьих, на индуцированном аутолизе, т.е. на воздействии ферментов самого пищевого объекта. Заметим, что видовые особенности ассимиляции пищи сводятся к комбинациям этих механизмов, а также к их вариациям, в особенности симбионтного эффекта.

Опыт медицины и биологии в целом делает все более очевидной необходимость эволюционных и сравнительных подходов к анализу какого-либо феномена. В нашем случае следует оценивать как видовые, так и общие, т.е. касающиеся более широких систематических групп, закономерности питания, а также законы, определяющие изменения питания. Такой подход позволяет получить не только более широкую информацию о процессах ассимиляции пищи, но понять их сущность и вместе с тем устранить противоречия, которые неизбежно возникают при работе в слишком узкой области знаний. Кроме того, эволюционный подход плодотворен в связи с тем, что для построения общих закономерностей функционирования биосферы необходимо все более глубокое понимание экзотрофии всех членов сложных трофических цепей. Наконец, даже с практической точки зрения человек вынужден думать не только о своем собственном питании, но и о питании животных и растений, которые служат

источником его пищи, предметом его опеки и, наконец, природной средой его обитания. Другими словами, решение экономических и экологических задач также требует сравнительно-трофологического подхода.

Плодотворность и преимущества единого трофологического подхода по сравнению с традиционным к конкретным теоретическим и прикладным проблемам питания становятся все более очевидными, чем глубже и тщательнее мы анализируем их. Бесспорно и значение трофологического подхода для понимания строения и функционирования биосферы. Понимание биосферы как трофосферы, состоящей из различных трофоценозов, которые существуют в виде трофических цепей и сетей и обеспечивают циркуляцию веществ и энергии, дает возможность решать многие трудные проблемы охраны окружающей среды и поддержания экологического равновесия благодаря анализу и сохранению трофических связей. В некоторых случаях там, где эти связи нарушены, требуется их восстановление путем введения недостающих звеньев, т.е. биотрофов или абиотрофов определенного ранга. Наконец, не приходится, видимо, доказывать, что благодаря трофологическому подходу должны существенно измениться и выиграть растениеводство, животноводство и многие другие отрасли народного хозяйства, использующие растительные и животные богатства планеты. Трофологические закономерности должны учитываться и при создании искусственных микробиосфер на Земле и в космосе. Из охарактеризованного выше трофологического подхода, как уже отмечалось, вытекают принципиально новые возможности решения прикладных задач. Трофология уже сейчас способна дать более точный, чем ранее, ответ на вопрос, какой должна быть пища человека с учетом особенностей трофических процессов в его организме, сформировавшихся в ходе эволюции, а также какой должна быть пища животных разных видов.

Следовательно, прикладные аспекты трофологии в целом выходят далеко за пределы научной основы питания человека и животных и превращаются в базу промышленного и аграрного производства пищевых продуктов и поддержания равновесия различных экосистем. Вместе с тем, имея в виду основное содержание книги, следует отметить, что любая теория питания обязательно является важной частью трофологии.

Перейдем далее к рассмотрению теорий питания - классической и новой. В сущности теории питания строятся на представлениях о процессах ассимиляции пищи различными организмами. Учитывая все сказанное выше, необходимо отметить, что классическая и новая теории питания являются важной составной частью трофологии и существенно влияют на ряд критериев этой науки. Сами же теории питания, что надо помнить при анализе материала следующих глав, в сущности отражают представления о той или иной части чрезвычайно сложной динамичной и многоуровневой системы, которая обозначена как трофосфера.

# **Глава 2. Классическая теория сбалансированного питания**



## 2.1. Вводные замечания

Нет необходимости доказывать, что питание - одна из центральных проблем, решение которой составляет предмет постоянных забот человечества. По-видимому, едва ли не самое большое заблуждение - убеждение в том, что проблема правильного питания человека может быть решена путем создания достаточного количества необходимых пищевых продуктов. Объективный анализ свидетельствует, что свободный, точнее стихийный, выбор таких продуктов в современном человеческом обществе в большинстве случаев приводит к нарушениям питания, которые в зависимости от многих генетических и фенотипических характеристик человека провоцируют развитие ряда тяжелых заболеваний (табл. 2.1). Не исключено, что в значительной мере заболевания, связанные с нарушениями питания, обусловлены неправильным вскармливанием детей на ранних стадиях онтогенетического развития.

### Таблица 2.1 Синдромы, связываемые преимущественно с нарушениями питания (по: Haenel, 1979, с дополнениями)

Избыточное питание углеводами, рафинированными крахмалом и сахарами	белками
Болезни, нарушения	Заболевания
Заболевания сердечнососудистой системы (инфаркт миокарда, гипертония, атеросклероз, варикозное расширение вен, тромбоз)	сердечнососудистой системы (гипертония, атеросклероз, тромбофлебит, эмболия, микроангиопатия)
Хронический бронхит, эмфизема легких; Заболевания желудочно-кишечного тракта (язвы, гастрит, энтерит, язвенный колит, геморрой); Аппендицит, холецистит, пиелонефрит, вызванные кишечной палочкой; Холецистит; Желчно-каменная болезнь; Почечно-каменная болезнь;	
Диабет; Гиперлипидемия; Токсикоз беременности; Эпилепсия, депрессия; Рассеянный склероз; Пародонтоз	Диабет; Гиперлипидемия; Токсикоз беременности
Профилактика	
Уменьшение потребления легкоусвояемых и рафинированных углеводов	Уменьшение потребления белков

В истории науки известны две теории питания. Первая возникла во времена античности, вторая - классическая, часто называемая теорией сбалансированного питания, появилась более 200 лет назад. Вторая теория, доминирующая в настоящее время, пришла на смену античной и является одним из замечательных достижений экспериментальной биологии и медицины.

## 2.2. Античная теория питания

Античная теория связана с именами Аристотеля и Галена. Согласно этой теории, питание организма происходит за счет крови, которая непрерывно образуется из пищевых веществ в результате сложного процесса неизвестной природы, сходного с брожением. В печени кровь очищается и затем используется для питания органов и тканей. Таким образом, применяя современную терминологию, первоначально пищеварение рассматривалось как процесс трансформации пищевых веществ в другие субстанции, которые служат источником энергии и строительных компонентов. На этом основании строились многочисленные лечебные диеты, обеспечивающие более легкое превращение пищевых веществ в кровь и лучшие свойства последней. Видное место занимало представление о нарушениях состава крови, а кровопускание считалось эффективным способом лечения.

## 2.3. Основные постулаты теории сбалансированного питания

Теория сбалансированного питания возникла вместе с классическим экспериментальным естествознанием и в сущности остается господствующим мировоззрением и в настоящее время. Основы этой теории изложены в ряде руководств по различным областям биологии и медицины. Разные аспекты теории сбалансированного питания рассмотрены, в частности, в следующих сводках: Sherman, 1937; Winitz et al., 1970; Лечебное питание, 1971; Химические и физиологические проблемы..., 1972, 1975, 1976; Покровский, 1974, 1979; Haenel, 1979; Самсонов, Мещерякова, 1979; Harrison et al., 1979; Белковый обмен..., 1980; Parks, 1982; Петровский, 1982; LeMagnen, 1983; Каневский и др., 1984; Коньшев, 1985, 1990; Field, 1985; Heusner, 1985; Уголев, 1985, 1987а; Эмануэль, Заиков, 1986, и др. Мы сосредоточим свое внимание на некоторых вопросах, которые реже попадают в поле зрения, хотя чрезвычайно важны для понимания сущности классической теории.

Классическая теория питания вполне современна, т.е. отвечает критериям сегодняшнего дня, и сыграла исключительно важную роль в прогрессе ряда наук и технологий. Впервые она начала формироваться тогда, когда стало ясно, что античные схемы кровообращения и пищеварения неправильны и должны быть заменены: первая - учением о циркуляции крови, первоначально высказанным У. Гарвеем в 1628 г. и опровергавшим представления, господствовавшие со времен Галена, вторая - новыми представлениями о пищеварении, развитыми Р. Реомюром и Л. Спалланцани. Последнее особенно важно, так как мысль о приготовлении жидкостей тела из пищи заменялась принципиально новой идеей о разложении пищи на элементы, часть которых (собственно пищевые вещества - нутриенты) ассимилировалась, т.е. включалась в состав организма, а другая часть (балластные вещества) отбрасывалась. Без преувеличения можно сказать, что эта идея явилась поворотным пунктом во взглядах на сущность питания и его нарушения, а также на промышленные технологии, так или иначе касающиеся продуктов питания.

Теория сбалансированного питания в современном виде является, скорее, не теорией, а парадигмой, т.е. совокупностью теорий, приемов и способов мышления. Она - одно из наиболее прекрасных творений человеческого разума, одно из его крупнейших достижений по практическим и гуманистическим следствиям. Поэтому, хотя в конечном итоге эта теория, как и любая другая, должна быть подвергнута критике, она не перестает восхищать нас. Ниже будет показано, что теория сбалансированного питания входит в новую формирующуюся в настоящее время теорию адекватного питания как важная и обязательная часть.

Классическая теория сбалансированного питания, опираясь на работы Р. Реомюра, Л. Спалланцани, А. Лавуазье, Г. Гельмгольца и других, практически окончательно сформировалась в конце XIX-начале XX в. С этой теорией связаны представления об идеальной пище и оптимальном сбалансированном питании, которые базировались на балансных подходах к оценке и режиму питания, сохраняющих свое значение и в настоящее время.

Классическая теория сбалансированного питания может быть сведена к нескольким фундаментальным постулатам: 1) питание поддерживает молекулярный состав организма и возмещает его энергетические и пластические расходы; 2) идеальным считается питание, при котором поступление пищевых веществ максимально точно (по времени и составу) соответствует их расходу; 3) поступление пищевых веществ в кровь обеспечивается в результате разрушения пищевых структур и всасывания нутриентов, необходимых для метаболизма, энергетических и пластических потребностей организма; 4) пища состоит из нескольких компонентов, различных по физиологическому значению, - нутриентов, балластных веществ (от

которых она может быть очищена) и вредных (токсических) веществ; 5) ценность пищевого продукта определяется содержанием и соотношением в нем аминокислот, моносахаридов, жирных кислот, витаминов и некоторых солей; 6) утилизация пищи осуществляется самим организмом.

Рассмотрим некоторые из этих постулатов, а также ряд следствий, вытекающих из теории сбалансированного питания, более подробно.

## 2.4. Питание и законы сохранения постоянства молекулярного состава организма

В своей работе, посвященной главным итогам развития биологических наук в XIX в., И. М. Сеченов писал, что классическая теория питания опирается на основные законы сохранения материи и энергии по отношению к биологическим системам. Применительно к живым организмам можно было бы говорить и о законе сохранения их молекулярного состава.

Система, существующая благодаря непрерывному расходу энергии и материалов, нуждается в их постоянном восстановлении. Поэтому представления о питании в той форме, в какой они были сформулированы к концу XIX в., заключались в следующем. Во-первых, поток поступающих веществ должен быть хорошо сбалансирован с их расходом. Во-вторых, поток поступающих веществ должен представлять собой хорошо сбалансированную смесь, которая наилучшим образом поддерживала бы химическое равновесие в организме (табл. 2.2). В упрощенном виде такой балансный подход сводится к тому, что пищевые вещества, поступающие в организм, должны компенсировать их потери, связанные с основным обменом, внешней работой, а для молодых организмов - еще и с ростом. Иными словами, теория сбалансированного питания базируется на том, что в организм должен поступать такой набор веществ, который возмещает вещества, расходуемые на построение структур тела и на работу. Следовательно, балансный подход связан с поддержанием постоянства молекулярного состава живых систем.

Соответствие поступления и расхода пищевых веществ является не только важнейшим условием длительного существования биологических систем, но и важнейшим условием эффективности питания, например парентерального питания человека. В то же время представления о таком, казалось бы, идеальном питании будут нами сопоставлены с некоторыми весьма существенными наблюдениями биологов и клиницистов, которые неизбежно приводят к неожиданным и парадоксальным выводам о его недостаточности.

Таблица 2.2

**Средние потребности взрослого человека в пищевых веществах в соответствии с формулой сбалансированного питания (по: Покровский, 1974)**

**Вода** (мл) 1750-2200

в том числе:

питьевая вода, чай, кофе и т.д. 800-1000

супы 250-500

продукты питания 700

**Белки** (г) 80-100

в том числе животные 50

**Незаменимые аминокислоты** (г):

триптофан 1

треонин 2-3

лейцин 4-6

лизин 3-5

изолейцин 3-4

метионин 2-4

валин 3-4

фенилаланин 2-4

**Заменимые аминокислоты** (г):

гистидин 1.5-2  
серин 3  
аргинин 5-6  
глутаминовая кислота 16  
цистин 2-3  
аспарагиновая кислота 6  
тирозин 3-4  
пролин 5  
аланин 3  
гликокол 3

**Углеводы (г) 400-500**

в том числе:

крахмал 400-450  
сахар 50-100

**Органические кислоты (г)**

(лимонная, молочная и др.) 2

**Балластные вещества (г)**

(клетчатка, пектин и др.) 25

**Жиры (г) 80-100**

в том числе:

растительные 20-25  
незаменимые полиненасыщенные  
жирные кислоты 2-3  
холестерин 0.3-0.06  
фосфолипиды 5

**Минеральные вещества (мг):**

кальций 800-1000  
марганец 5-10  
фосфор 1000-1500  
хром 2-2.5  
натрий 4000-6000  
медь 2  
калий 2500-5000  
кобальт 0.1-0.2  
хлориды 5000-7000  
молибден 0.5  
магний 300-500  
селен 0.5  
железо 15  
фториды 0.5-1.0  
цинк 10-15  
иодиды 0.1-0.2

**Витамины (мг):**

аскорбиновая кислота (С) 50-70  
тиамин (В1) 1.5-2.0  
рибофлавин (В2) 2.0-2.5  
ниацин (РР) 15-25

пантотенат (В3) 5-10  
 пиридоксин (В6) 2-3  
 кобаламин (В12) 0.002-0.005  
 биотин 0.15-0.30  
 холин 500-1000  
 рутин (Р) 25  
 фолацин (В9) 0.2-0.4  
 витамин D (различные формы) 0.0025-0.1  
 (100-400 МЕ)  
 витамин А (различные формы) 1.5-2.5  
 каротины 3.0-5.0  
 витамин Е (различные формы) 10-20 (5-30)  
 витамин К (различные формы) 0.2-0.3  
 липоевая кислота 0.5  
 инозит (г) 0.5-1.0

**Общая калорийность** (ккал) 3000

Интересно, что идея гомеостаза была наиболее отчетливо сформулирована именно теми учеными, которые экспериментально исследовали процессы пищеварения и питания. В этой связи прежде всего следует упомянуть Клода Бернара и И. П. Павлова.

Итак, в основе классической теории лежит представление, что питание служит поддержанию молекулярного состава организма на определенном физиологическом уровне или, точнее, в пределах определенного физиологического интервала. Это предполагает возмещение энергетических и пластических потерь, а также потребностей, связанных с ростом. Однако какова бы ни была интерпретация, постулировалось, что чем точнее сбалансированы поступление и расход пищевых веществ, тем ближе к идеалу питание. Из этих положений вытекало несколько следствий. На этой же основе оказалось возможным сформулировать представления о пищевых потребностях разных организмов и о рациональных типах пищи и питания для людей, живущих в различных климатических условиях, выполняющих разную физическую нагрузку, страдающих теми или другими заболеваниями.

Позволим себе привести несколько примеров. Так, химический состав пищи работающих людей разного возраста несколько различен и для более молодых лиц характеризуется, в частности, несколько увеличенной квотой белков, животных жиров и углеводов (Григоров и др., 1988).

Для удовлетворения минимальной потребности взрослых лиц в белке экспертная комиссия (FAO/WHO..., 1973) рекомендовала в сутки в среднем потреблять 0.57 г белка в расчете на 1 кг массы тела для мужчин и 0.45-0.52 г - для женщин. Баланс нутриентов в питании детей существенно отличается от такового в более взрослом возрасте. Например, детям в возрасте 3-6 мес. требуется почти в 2 раза больше белка, чем в возрасте около года (табл. 2.3).

**Таблица 2.3. Потребности в белке и аминокислотах в зависимости от возраста (по: FAO/WHO..., 1973)**

Компонент пищи	Количество потребляемого вещества в возрасте		
	3-6 мес.	10-12 мес.	Взрослые
Белок (г/кг массы тела)	1.85	0.80	0.57
Аминокислоты (мг/кг массы тела):			
изолейцин	70	30	10

лейцин	161	45	14
лизин	103	60	12
метионин + цистин	58	27	13
фенилаланин + тирозин	125	27	14
треонин	87	35	7
триптофан	17	4	4
валин	93	33	10
Общая потребность в аминокислотах	714	261	84
Отношение общей потребности в аминокислотах к потребности в белке	0.39	0.33	0.15

В целом человек генетически и метаболически адаптирован к самым разным рационам. В связи с тем что в ходе эволюции он полагался на локальные пищевые ресурсы, получили развитие разные типы питания. Вместе с тем сопоставление ряда рекомендованных диет не выявило значительных различий. Это видно, в частности, из табл. 2.4, где представлены сведения о потреблении белка жителями многих стран.

**Таблица 2.4. Рекомендованное потребление белка жителями разных стран в возрасте 18-35 лет при умеренной работе (по: Наеiel, 1979)**

Страна	Количество белка (г/сутки)	
	Мужчины	Женщины
Великобритания	68	55
Венгрия	80	80
ГДР	85	75
Дания	55	46
Италия	64	53
Испания	37	29
Канада	56	44
Нидерланды	65	55
Норвегия	65	55
Польша	75	70
Румыния	70	70
СССР	99	98
США	56	48
Финляндия	60	50
ФРГ	63	54
Чехо-Словакия	90	80
Швеция	65	55
Япония	70	60

**Примечание.** Цифры приведены из расчета 0.82 г белка на 1 кг массы тела для мужчин и 0.75 г - для женщин. «Относительное количество белка» - 70 г/кг. Средняя масса тела мужчин - 70 кг, женщин - 60 кг. Разница в рекомендованном суточном потреблении белка обусловлена национальными различиями, а также различиями в рекомендованном потреблении белка в расчете на 1 кг массы тела, в определении «относительного количества белка» диеты, в уровне



безопасности.

Итак, представляется, что приведенный нами документальный материал в достаточной мере иллюстрирует основной состав диет, сконструированных в рамках теории сбалансированного питания.

## 2.5. Пища

Пища - трудно определяемое биологическое понятие, тесно связанное со сведениями об особенностях питания особи данного вида и популяции. Пищей в первом приближении называется сложная смесь неорганических и органических веществ, получаемых организмами из окружающей среды и используемых для построения и возобновления тканей, поддержания жизнедеятельности и восполнения расходуемой энергии. Некоторые из этих веществ в свою очередь достаточно сложны по своему химическому составу. Описание диеты как смеси ингредиентов позволило развить методы химического анализа трех основных типов пищевых веществ - белков, углеводов и жиров. Однако химический анализ композиции пищи не может быть полным без учета многочисленных микрокомпонентов, в том числе витаминов, минеральных элементов, многих известных и еще неизвестных кофакторов и других веществ, которые необходимы для эффективного питания.

Для теории сбалансированного питания важно, что пища состоит из нескольких основных компонентов, разных по своему биологическому значению: 1) собственно пищевых веществ - белков, углеводов, жиров, витаминов и т.д.; 2) балластных веществ; 3) вредных (токсических) соединений (рис. 2.1). Если ценная часть пищи - это нутриенты, необходимые для метаболизма, то пища в соответствии с классической теорией может быть очищена от балласта.



Рис. 2.1. Схема потоков веществ из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма в соответствии с классической теорией сбалансированного питания (по: Уголев, 1985).

Пищевые продукты при пищеварении разделены на усвояемые вещества (нутриенты) и балласт.

Классическая теория сбалансированного питания, по крайней мере на достаточно высоком уровне развития, позволяла ответить на вопросы, какими должны быть идеальная пища (см. гл. 5) и минимально достаточный рацион, какие дефекты пищи и в какой степени будут отражаться на функциях организма или могут оказаться несовместимыми с жизнью. Действительно, дефектная пища, состоящая из набора веществ, лишенных определенных необходимых компонентов, могла вызывать заболевания и даже смерть экспериментальных животных. С другой стороны, искусственная диета, характеризующаяся как полноценная в свете теории сбалансированного питания, могла неопределенно долго поддерживать жизнь не только данной особи, но и воспроизводимого ею потомства. Однако, как будет показано далее, такой подход к составу пищи содержал в себе ошибки, которые кажутся очевидными для объективного наблюдателя, если он перейдет на позиции новой теории адекватного питания (см. гл. 3).

## 2.6. Основные следствия теории сбалансированного питания

Теория сбалансированного питания замечательна не только стройностью и ясностью логики и экспериментальной обоснованностью, но и способностью к предсказанию неизвестных явлений, которые были затем открыты, или закономерностей, которые могут быть обнаружены и действительно были обнаружены при определенных экспериментальных условиях. Зная набор необходимых пищевых веществ, можно конструировать пищевые рационы, достаточные для выживания, нормального функционирования и развития организмов. При возникновении каких-либо нарушений, как постулирует теория сбалансированного питания, дефект должен быть отнесен на счет недостатка одного или нескольких необходимых пищевых факторов. Именно таким образом были открыты один за другим необходимые организму витамины, микроэлементы, незаменимые аминокислоты и т.д. В частности, было продемонстрировано, что примерно половина из 20 аминокислот, составляющих белки, являются незаменимыми для реализации некоторых метаболических функций. Число незаменимых аминокислот варьирует от 10 до 13 в зависимости от вида животного, его рациона и т.д. Так, у человека 10 незаменимых аминокислот, у крыс и цыплят - 13, у усредненного животного - 12. Однако у организмов всех видов есть 8-9 общих незаменимых аминокислот (табл. 2.5). Интересно, что у цыплят по крайней мере 3 незаменимые аминокислоты (тирозин, цистин и гидроксизин) из 13 могут быть синтезированы лишь при ограниченном поступлении пищевых субстратов (обзор: Parks, 1982).

**Таблица 2.5. Количество незаменимых аминокислот у разных организмов (по: Parks, 1982)**

Человек	Крыса	Цыпленок	Усредненное животное
Изолейцин	Изолейцин	Изолейцин	Изолейцин
Лейцин	Лейцин	Лейцин	Лейцин
Лизин	Лизин	Лизин	Лизин
Фенилаланин	Фенилаланин	Фенилаланин	Фенилаланин
Тирозин	Тирозин	Тирозин	Тирозин
Метионин	Метионин	Метионин	Метионин
Цистин	Цистин	Цистин	Цистин
Треонин	Треонин	Треонин	Треонин
Валин	Валин	Валин	Валин
Триптофан	Триптофан	Триптофан	Аргинин
	Аргинин	Аргинин	Глицин
	Гистидин	Гистидин	Гистидин
	Глицин	Гидрокси-лизин	

Перечисленные выше достижения были поистине замечательным следствием последовательного применения теории сбалансированного питания. Надо напомнить, что, согласно этой теории, для поддержания жизнедеятельности организма необходимы не все компоненты пищи, а только полезные. Концентрируя их, можно получить так называемые обогащенные продукты питания. Неудивительно, что пришло время, когда идея обогащения пищи стала широко применяться в промышленности, например при изготовлении высокосортной муки, соков, круп (в том числе очищенного, или полированного, риса) и других продуктов. На основе этой идеи можно было увеличить в пище долю нутриентов и улучшить

соотношение между ними, приближая его к идеальному. (Под идеальным соотношением нутриентов большинство исследователей понимало такое соотношение поступающих пищевых веществ, которое наилучшим образом восполняло бы энергетические и пластические потребности организма), Обогащение пищи достигалось уменьшением или полным извлечением балластных и вредных веществ, а там, где это имело значение для хранения и транспортировки продуктов, их полным или почти полным обезвоживанием. Далее, согласно теории сбалансированного питания, метаболизм определяется веществами, которые поступают из кишечной, или энтеральной, среды во внутреннюю среду организма, т.е. уровнем аминокислот, моносахаридов, жирных кислот, витаминов и некоторых солей. На этом основании было высказано несколько основных идей, охарактеризованных ниже.

### ***2.6.1. Идеальное питание***

Одна из идей, являющихся следствием теории сбалансированного питания, - создание идеальной пищи и идеального питания. В конце XIX-начале XX в. наметилась основная концепция, касающаяся усовершенствования пищи и питания. Так, уже в XIX в. возникла мысль о формировании максимально улучшенной пищи за счет обогащения пищевых продуктов веществами, непосредственно участвующими в обмене веществ, и об отбрасывании балластных веществ. Именно поэтому современные хлеб, крупы, масло, сахар, соки и многие другие продукты питания в большей или меньшей степени рафинированы. В начале XX в. многие видные ученые пришли к заключению, что можно создать идеальную пищу в виде оптимальной смеси чистых эссенциальных нутриентов и, возможно, вкусовых добавок. Предполагалось перейти к промышленному изготовлению идеальной пищи, состоящей из такой оптимальной смеси необходимых элементов. (Более подробно эта проблема рассмотрена в гл. 5).

### ***2.6.2. Элементное питание***

Идея создать идеальную, максимально полезную пищу уже в конце XIX-начале XX в. трансформировалась в идею о конструировании смеси веществ, необходимых для поддержания жизни и не нуждающихся в переработке, в оптимальном соотношении, т.е. в идею о создании так называемых элементных, или мономерных, диет (см. также гл. 3 и 5). Мысль об элементном питании сводилась к тому, что ту олиго- и полимерную пищу, которую мы потребляем, следует заменить пищей, состоящей из элементов, участвующих в обмене веществ. Эта пища должна состоять из наборов аминокислот, моносахаридов, жирных кислот, витаминов, солей и т.д. Предполагалось, что такая пища позволит удовлетворить потребности человека в точном соответствии с особенностями его обмена.

К концу 70-х годов было предложено несколько элементных синтетических диет (табл. 2.6). Особенно привлекательными такие диеты казались в качестве идеальной пищи будущего, когда благодаря сочетанию химических технологий и вычислительной техники станет возможным точно контролировать ее молекулярный состав и даже менять его в соответствии с определенными потребностями организма. Более того, предполагалось, что человеку в зависимости от возраста, функционального состояния, здоровья, вида трудовой деятельности, климата, в котором он живет, можно вводить различные количества аминокислот, а в случае заболеваний - компенсировать недостающие аминокислоты и другие компоненты рациона. Было высказано предположение, что элементные диеты окажутся основными при космических

полетах.

**Таблица 2.6. Основной состав элементного рациона (по: Winitz et al., 1970)**

Аминокислоты, г	
Лизин * HCl	3.58
Лейцин	3.83
Изолейцин	2.42
Валин	2.67
Фенилаланин	1.75
Аргинин * HCl	2.58
Гистиди * HCl-H <sub>2</sub> O	1.58
Метионин	1.75
Аланин	2.58
Натрия- L -аспартат	6.40
Треонин	2.42
Пролин	10.33
Глицин	1.67
Серин	5.33
Тироз инэтиловый эфир	6.83
Триптофан	0.75
Глутамин	9.07
Цистеинэтиловый эфир	0.92
Водорастворимые витамины, мг	
Тиамин * HCl (B <sub>1</sub> )	1.00
Рибофлавин ( B <sub>2</sub> )	1.50
Пиридоксин * HCl (B <sub>6</sub> )	1.67
Никотинамид	10.00
Инозит	0.83
Пантотенат кальция (PP)	8.33
Биотин	0.83
Фолиевая кислота	1.67
Аскорбиновая кислота (C)	62.50
Цианокобаламин (B <sub>12</sub> )	0.00167
п-Аминобензойная кислота	416.56
Битартрат холина	231.25
Соли, мг	
Калия иодид	0.25
Марганца ацетат * 4 H <sub>2</sub> O	18.30
Цинка бензоат	2.82
Меди ацетат * H <sub>2</sub> O	2.50

Кобальта ацетат * 4Н <sub>2</sub> О	1.67
Натрия глицерофосфат	5230
Аммония молибдат	0.42
Калия гидроксид	3970
Магния оксид	380
Натрия хлорид	4470
Железа глюконат	830
Кальция хлорид * 2 Н <sub>2</sub> О	2440
Натрия бензоат	1000
Углеводы, г	
Глюкоза	555.0
Глюконо-δ-лактон	17.2
Жиры и жирорастворимые витамины , мг	
Этил линолеат	2000
Витамина А ацетат	3.64
Витамин D	0.057
α-Токоферолацетат	57.29
Менадион	4.58
Общая калорийность (ккал)	2500

Таким образом, с позиций теории сбалансированного питания создание рафинированных пищевых продуктов и элементных диет не только возможно, но и рационально и получило широкую поддержку.

### ***2.6.3. Парентеральное питание***

Следствием теории сбалансированного питания является представление, в яркой форме сформулированное еще в 1908 г. П.-Э.-М. Бертло, что одна из главных задач наступившего XX в. - это прямое введение в кровь питательных веществ, минуя желудочно-кишечный тракт. В настоящее время прямое (внутрисосудистое, или парентеральное) питание превратилось в широко распространенное и весьма эффективное средство прямого введения в кровь нутриентов, используемое при лечении различных заболеваний в течение достаточно длительных периодов времени. В частности, в недавнем обзоре П. С. Васильева (1988) дана характеристика ряда специализированных смесей, используемых в клинической практике для парентерального питания, и освещена их положительная роль в коррекции различных заболеваний (нарушения обмена, в частности белкового; различные травмы, в том числе ожоговые; нарушения желудочно-кишечного тракта, в частности оперативные вмешательства; онкологические заболевания; патология печени, почек и ряд других).

Фундаментальных и прикладных исследований, посвященных различным аспектам проблемы парентерального питания, чрезвычайно много. Приведем для иллюстрации лишь некоторые из них, в которых охарактеризованы преимущественно положительные эффекты этого типа питания: Campos et al., 1987; Lowry et al., 1987; Кочаровский и др., 1988; Строне, Паварс, 1988; Adibi, 1988; Kreutzenberg et al., 1988; Legaspi et al., 1988; Neithercut, Smith, 1988;

Pineault et al., 1988, и др. За рубежом существуют специальный журнал (J. of Parenteral and Enteral Nutrition) и справочная литература (например, Mirtallo, Oh, 1987), посвященные проблеме парентерального питания. Недавно в сжатой форме освещена история возникновения искусственного питания и охарактеризованы достоинства парентерального питания (Высоцкий, 1990).

Вероятно, сегодня можно говорить о революции в области парентерального питания, особенно после того как получили применение внутрисосудистая катетеризация, эффективные противосвертывающие средства и разнообразные достаточно очищенные нутриенты. В сущности в настоящее время в форме, близкой к идеальной, реализовано введение в циркуляторное русло хорошо сбалансированной смеси нутриентов, которая должна была бы удовлетворять все потребности организма. Вместе с тем именно сейчас, когда преодолены основные технические трудности, стало ясно, что парентеральное питание в принципе не может быть физиологичным (см. гл. 3).

## 2.7. Достоинства теории сбалансированного питания

Эта теория - одна из самых красивых, какие знала история биологии, и мы восхищаемся ею даже тогда, когда наступило время критиковать ее. В самом деле, согласно классической теории, питание интерпретируется крайне логично. Это - поступление в организм веществ, необходимых для его энергетических и пластических расходов, для его жизнедеятельности (основной обмен и внешняя работа, которая может быть точно измерена), а в некоторые периоды жизни - для роста. Одни вещества заменяемы, другие - незаменимы, так как не синтезируются данным организмом и могут поступать только извне.

Теория отличается строгостью и последовательностью своей аксиоматики. Она лежит в основе всех современных концепций питания и позволила дать научное объяснение потребностям в пище по энергетическим, пластическим и другим ее компонентам. Классическая теория стимулировала развитие важных теоретических и практических направлений медицины, биологии, сельского хозяйства и промышленности. Она не только постулировала идеи, касающиеся оптимизации питания и создания в конечном итоге идеальной пищи, но и послужила научной основой для разработки рационального питания и его режима. Теория позволила преодолеть многие нутритивные дефекты и болезни глобального масштаба, связанные с недостаточностью витаминов, незаменимых аминокислот, микроэлементов и т.д. Благодаря теории сбалансированного питания созданы и научно обоснованы различные рационы питания для населения всех возрастных групп с учетом физической нагрузки, функционального состояния, климатических и других условий жизни; обнаружены неизвестные ранее незаменимые аминокислоты, витамины, микроэлементы и т.д.

Теория сбалансированного питания послужила основой современных пищевых технологий и дала возможность разработать практические мероприятия, связанные с пищевыми ресурсами и питанием. На ней базируются промышленные, агротехнические и медицинские разработки, которые в значительной мере опираются на идею, что улучшение свойств потребляемой пищи может быть достигнуто за счет увеличения содержания нутриентов на фоне уменьшения доли балласта. На этом построены многие особенности переработки продуктов животноводства и растениеводства, в том числе зерновых культур, а также приготовление очищенной муки и хлеба, рафинированных сахара, масла, соков и ряда других продуктов.

Классическая теория была одной из первых, если не первой молекулярной теорией в биологии и во многом послужила развитию новых идей и прогнозов в области питания. В частности, еще недавно обсуждалась идея безбалластного питания космонавтов. В будущем на основе идеи сбалансированного питания предполагалась замена полимерной пищи на мономерную, элементную. Это могло бы стимулировать промышленный выпуск всех необходимых компонентов, особенно аминокислот, что существенно для оптимизации структуры питания за счет дефицитных белковых компонентов. Все это кажется особенно реальным на фоне бурного развития биотехнологии и техники синтезов. Привлекательность элементных рационов очевидна. Действительно, как упомянуто выше, при использовании вычислительной техники можно было бы идеально сбалансировать потребление и расход пищевых веществ в соответствии с потребностями каждого индивидуума, связать диеты с возрастом и конституцией человека, характером его работы и т.д.

Заметим, что один из лидеров новой области химического синтеза пищи акад. А. Н. Несмеянов подчеркивал многие важные преимущества, которые дает переход от агротехники к индустриальной технике (Несмеянов, Беликов, 1965). При этом теория сбалансированного питания может служить научной базой для такого перехода, что в истории человечества явилось



бы одной из величайших революций.

Таким образом, теория сбалансированного питания - теория, основанная на поддержании жизнедеятельности организма благодаря притоку веществ, сбалансированному с их потерями. Этот приток обеспечивает постоянство молекулярного состава организма, несмотря на меняющиеся условия жизнедеятельности. Тем не менее классическая теория питания оказалась под ударом, потому что биология имеет дело с системами и живыми машинами особого рода.

## 2.8. Кризис теории сбалансированного питания

Середина XX в. может считаться временем наибольшего расцвета теории сбалансированного питания и временем, когда началась интенсивная проверка некоторых ее наиболее важных постулатов на достаточно высоком уровне развития биологии, медицины и технологии. Рассмотрим классическую теорию сбалансированного питания с позиций ее аксиоматики на некоторых примерах, имеющих принципиальное значение для понимания процессов питания и учета их биологических аспектов.

Попытка охарактеризовать питание как сбалансированный процесс поступления и расхода пищевых веществ - важный дефект классической теории питания. Согласно этой теории, живой организм является машиной, которая нуждается для своего функционирования в источнике энергии («топливе») и постоянно обновляется. Серьезное достижение современной биологии заключается в понимании того, что в живом организме одни и те же элементы используются в качестве как строительных материалов, так и топлива. Ярким примером этому может служить довольно широко распространенная аминокислота аланин.

Вообще полифункциональность - важнейшая характеристика всех элементов биологических систем, в том числе и тех, которые обеспечивают разные этапы питания. Например, лейцин и некоторые другие аминокислоты, будучи компонентами белковой пищи, в то же время как медиаторы и модуляторы участвуют в регуляции нервной деятельности организма. Изменение их соотношения влияет и на процессы белкового обмена (в особенности на синтез белков), и на процессы, связанные с поведением живых организмов и его направленностью. Многие компоненты пищи служат предшественниками гормонов и нейротрансмиттеров и, следовательно, участвуют не только в построении различных белков, но и в формировании гормонального паттерна организма (см. также гл. 6). Уровень и интенсивность обмена, как и характер «топлива», могут меняться в широких пределах в зависимости от видовых и индивидуальных особенностей организма, в результате адаптивных и неадаптивных перестроек, при патологии и т.д.

Итак, первая идея, которая сформировалась в классическом естествознании и была применена к теории сбалансированного питания (имеется в виду теория машины, работа которой требует топлива), нуждается в существенных изменениях. Однако еще больших изменений требуют другие постулаты классической теории, к обсуждению которых мы и переходим.

Как было отмечено, в отличие от античной теории классическая теория связывает питание с извлечением готовых пищевых веществ из пищевых продуктов. Сущность пищеварения в этом случае сводится к механическому, физическому и химическому, в особенности ферментативному, разделению нутриентов и балласта. Следовательно, с точки зрения классической теории питание заключается в извлечении нутриентов и отбрасывании балласта до его поступления в организм. Исключение составляют лишь жвачные и некоторые другие животные со сложным желудком (но не моногастричные организмы, к которым относится и человек), обладающие способностью использовать пищевые волокна. Таким образом, возникла идея снабжения организма малобалластной или безбалластной оптимизированной смесью нутриентов. В новой теории адекватного питания, которая будет охарактеризована в следующей главе, развивается представление об образовании части нутриентов в организме именно из балластных веществ (так называемые вторичные нутриенты). Это совершенно неклассическое представление, но оно в известной мере возвращает нас к некоторым общим идеям Аристотеля и Галена. При углубленном анализе оказалось, что балластные вещества являются физиологически

важными, а часто витальными компонентами пищи. Так, добавление в рацион балластных веществ улучшает многие жизненно важные характеристики организма и в ряде случаев служит профилактическим средством против ряда серьезных заболеваний.

В классической теории алиментарный тракт рассматривается как почти идеальный химический завод, работающий в неидеальных условиях из-за некоторых дефектов сырья (например, загрязненности пищевых продуктов), а также из-за того, что в желудочно-кишечном тракте присутствуют бактерии. При этом существуют специальные системы, обеспечивающие защиту от конкуренции бактерий за обладание нутриентами, от проникновения бактерий во внутреннюю среду организма, от токсических действий бактерий, от инвазий и т.д. В новой теории адекватного питания постепенно сформировалось представление о том, что бактериальная флора играет двойную роль - с одной стороны, конкурента макроорганизма за нутриенты и потенциального патогена, с другой - важного симбионта и поставщика вторичных нутриентов. Вследствие этого, как будет показано ниже, организм в метаболическом смысле превращается в надорганизменную систему.

Далее, что очень важно, если в соответствии с классической теорией питание - это снабжение организма нутриентами, то в последние годы все более ясной становится роль другого потока из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма потока регуляторных факторов, которые в ряде отношений необходимы для функционирования организма. Регуляторные факторы обеспечивают не только ассимиляцию пищи, но и функционирование организма в целом, а также его отдельных органов и систем.

Идея элементного (мономерного) питания, основанная на теории сбалансированного питания, также не выдержала проверки временем, что будет показано ниже (см. гл. 3).

Наконец, к числу коренных недостатков классической теории следует отнести ее антропоцентрический характер, т.е. направленность на решение прикладных задач питания человека, точнее к задачам рационального питания человека, в условиях, когда он сам не способен достаточно четко устанавливать свои пищевые потребности. Иными словами, эта теория недостаточно биологична и эволюционна. Интересно, что в рамках классической теории питания не поддаются объяснению резкие различия в составе рационов, традиционно используемых населением разных климатических поясов. Например, рациональная диета, составленная на основе теории сбалансированного питания и пригодная для европейцев, не всегда может быть использована для питания северных народов, пищевой рацион которых состоит преимущественно из мяса, жира и рыбы. Тем не менее этот рацион не вызывает каких-либо вредных последствий. Еще более удивительной кажется преимущественно растительная пища у большинства жителей Индии и многих негритянских племен. В рационе последних суммарное количество белка не превышает 5-8 %. Столь же разительны различия в потреблении минеральных веществ разными народами. (В данном случае мы рассматриваем физиологические потребности организма в соответствующих солях).

Классическая теория непригодна также для объяснения регуляции питания у большинства групп организмов с различными типами питания и с различными механизмами переработки пищи на основе принципов саморегуляции.

Таким образом, во время наибольших успехов теории сбалансированного питания усиливался ее кризис, который и привел к формированию новой теории питания, названной нами теорией адекватного питания (см. гл. 3). В настоящее время показано, что эта теория позволяет решить ряд трудных теоретических и прикладных задач, перед которыми были бессильны традиционные подходы.

## 2.9. Заключительные замечания

В этой главе была кратко рассмотрена классическая теория питания, часто называемая теорией сбалансированного питания. Как неоднократно отмечено, она является одним из высших достижений многих областей экспериментальной биологии и медицины и позволяет охарактеризовать организм (с его потребностями в различных пищевых веществах и с их поступлением) как систему, которая стремится к поддержанию идеального баланса. На этой основе ведется поиск эссенциальных нутриентов,<sup>1</sup> намечаются пути улучшения свойств пищи, разрабатываются оптимальные режимы питания и т.д. Вместе с тем эта теория с самого начала стала формироваться как антропоцентрическая, и многие важнейшие биологические и эволюционные подходы общего значения остались в стороне и не были учтены ею. В этом один из ее фундаментальных недостатков. В конечном итоге стала формироваться новая теория питания, которая базируется на гораздо более широкой аксиоматике, сохраняя, как они того заслуживают, основные достижения теории сбалансированного питания.

За пределами этой главы осталась концепция идеальной пищи и идеального питания как одного, быть может, наиболее важного следствия, вытекающего из классической теории питания. Этой концепции посвящена специальная глава (см. гл. 5).

Следует заметить, что в рамках классической теории питания человек является вершиной трофической пирамиды и центром научных интересов, тогда как, согласно новой теории питания, он представляет собой крошечное частное звено в сложнейшем круговороте веществ и энергии в природе, где трофические связи наиболее существенны.

Наконец, надо сказать, что точные физико-химические подходы сохраняют всю свою важность для прогресса теории питания. Но столь же существенным является синтез этих подходов с различными, в особенности эволюционными, подходами. На этом мы заканчиваем рассмотрение классической теории сбалансированного питания и переходим к новой теории - теории адекватного питания.



### 3.1. Вводные замечания

Экспериментальная проверка ряда важных положений и следствий теории сбалансированного питания с учетом ряда новых фундаментальных открытий в биологии привела к их пересмотру. Было обнаружено, что следствием классической теории сбалансированного питания было несколько чрезвычайно серьезных ошибок. Одна из них - идея и попытки создания безбалластной пищи. Балансный подход и вытекающая из него идея рафинированной (безбалластной) пищи, по-видимому, принесли существенный вред. Так, уменьшение доли овощей и фруктов в рационе, использование очищенных злаковых культур, рафинированных продуктов и т.д. способствовали развитию многих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени и желчных путей, нарушений обмена, возникновению ожирения и др. Был сделан также ряд ошибочных заключений о путях оптимизации питания. Другая ошибка - идея использовать элементное питание как физиологически полноценную замену традиционной пище. Точно также никогда прямое внутрисосудистое питание не сможет обеспечить всего комплекса биологических эффектов, которые имеют место при естественном питании. Совершенно другой вопрос - использование мономеров в качестве пищевых добавок, а элементных диет временно по медицинским рекомендациям при экстремальных обстоятельствах.

Для того чтобы понять различия между двумя теориями и причины того, что классическая теория становится важным элементом более общей теории адекватного питания, следует охарактеризовать основные положения, теоретические следствия и практические рекомендации новой теории и сопоставить их с таковыми классической. Работы, посвященные теории адекватного питания, опубликованы в периодической печати (Уголев, 1986б, 1987в, 1988) и в монографиях, увидевших свет в 1985 и 1987 гг. (Уголев, 1985, 1987а).

## 3.2. Основные постулаты теории адекватного питания

Кризис теории сбалансированного питания и открытие некоторых витальных, неизвестных ранее механизмов (лизосомального и мембранного пищеварения, различных видов транспорта пищевых веществ, общих эффектов кишечной гормональной системы), результаты сопоставления ряда характеристик безмикробных и обычных животных, данные прямых исследований влияния элементных диет на организм и т.д. привели к пересмотру ряда основных положений этой теории. На основе полученных данных и обобщений нами была предложена новая теория - теория адекватного питания (ее развитие еще далеко не завершено) и сформулированы новые постулаты основополагающего значения: 1) питание поддерживает молекулярный состав и возмещает энергетические и пластические расходы организма на основной обмен, внешнюю работу и рост (этот постулат - единственный общий для теорий сбалансированного и адекватного питания); 2) нормальное питание обусловлено не одним потоком нутриентов из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма, а несколькими потоками нутритивных и регуляторных веществ, имеющими жизненно важное значение; 3) необходимыми компонентами пищи служат не только нутриенты, но и балластные вещества; 4) в метаболическом и особенно трофическом отношении ассимилирующий организм является надорганизменной системой; 5) существует эндэкология организма-хозяина, образуемая микрофлорой кишечника, с которой организм хозяина поддерживает сложные симбионтные отношения, а также кишечной, или энтеральной, средой; 6) баланс пищевых веществ в организме достигается в результате освобождения нутриентов из структур пищи при ферментативном расщеплении ее макромолекул за счет полостного и мембранного пищеварения, а в ряде случаев - внутриклеточного (первичные нутриенты), а также вследствие синтеза новых веществ, в том числе незаменимых, бактериальной флорой кишечника (вторичные нутриенты). Относительная роль первичных и вторичных нутриентов варьирует в широких пределах.

Охарактеризуем некоторые из этих постулатов несколько более подробно.

Как можно видеть, основные постулаты теории адекватного питания принципиально отличаются от таковых теории сбалансированного питания. Однако один из них является общим. Он заключается в том, что питание поддерживает молекулярный состав организма и обеспечивает его энергетические и пластические потребности.

Далее, человек и высшие животные в метаболическом и трофическом отношениях представляют собой не организмы, а в сущности надорганизменные системы. Последние включают в себя, кроме макроорганизма, микрофлору его желудочно-кишечного тракта - микроэкологию и энтеральную среду, которые составляют внутреннюю экологию организма, или эндэкологию. Между организмом хозяина и его микроэкологией поддерживаются положительные симбионтные взаимоотношения.

Теория адекватного питания в отличие от теории сбалансированного питания не только связывает нормальное питание и ассимиляцию пищи с одним потоком во внутреннюю среду организма различных нутриентов, освобождающихся в результате переваривания пищи в желудочно-кишечном тракте, но принимает существование по крайней мере еще трех основных жизненно важных потоков (рис.3.1). Первый - поток регуляторных веществ (гормонов и гормоноподобных соединений), продуцируемых эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта, а также образующихся в его содержимом. Второй поток состоит из бактериальных метаболитов. В него входят модифицированные под влиянием бактериальной флоры кишечника балластные вещества пищи и нутриенты, а также продукты ее жизнедеятельности. С этим

потоком во внутреннюю среду организма поступают вторичные нутриенты. В этот поток входят также токсические вещества, к которым относятся токсины пищи, а также токсические метаболиты, образующиеся в желудочно-кишечном тракте за счет деятельности бактериальной флоры. По-видимому, этот поток в норме физиологичен. Третий поток состоит из веществ, поступающих из загрязненной пищи или загрязненной внешней среды, в том числе ксенобиотиков. Наконец, согласно теории адекватного питания, так называемые балластные вещества, и в том числе преимущественно пищевые волокна, являются эволюционно важным компонентом пищи.

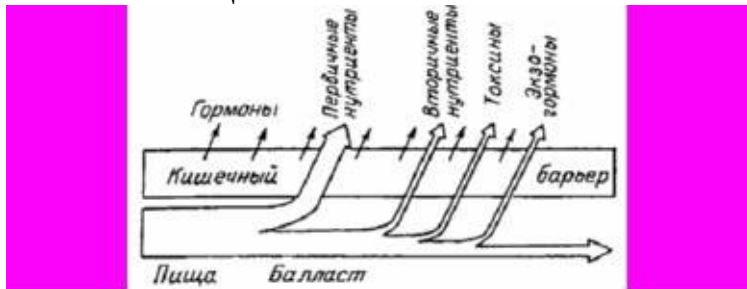


Рис. 3.1. Схема потоков веществ из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма в соответствии с новой теорией адекватного питания (по: Уголев, 1985).

В дополнение к потокам, указанным на рис. 2.1, при обработке балластных веществ формируются вторичные нутриенты, токсины, экзогормоны; пища стимулирует выделение кишечных гормонов.

Все постулаты теории адекватного питания взаимосвязаны и образуют совокупность новых и нетрадиционных представлений, подходов, методов исследования и технических приемов.

Иногда теорию адекватного питания критикуют за то, что она слишком «пищеварительная». Это не так. Эта теория биологична и технологична, т.е. она придает большое значение эволюционным особенностям и особенностям функционирования механизмов, обеспечивающих усвоение пищи. Такой подход позволяет рассматривать ряд проблем, которые недостаточно оценивались классической теорией, но которые имеют решающее значение с точки зрения трофологии.

Охарактеризуем более подробно некоторые постулаты и следствия, вытекающие из теории адекватного питания.



### **3.3. Основные потоки**

Прежде всего рассмотрим основные потоки, поступающие из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма.

#### ***3.3.1. Поток нутриентов***

Обязательное условие ассимиляции пищи - разборка ее сложных структур до простых соединений, которая происходит в процессе пищеварения. Освобождающиеся мономеры (аминокислоты, моносахариды, жирные кислоты и т.д.) лишены видовой специфичности и преимущественно одинаковы для всех организмов. В некоторых случаях могут образовываться олигомеры (ди-, три- и изредка тетрамеры), которые также могут быть ассимилированы. У низших организмов, в частности у бактерий, всасывание нерасщепленных олигомеров широко распространено (Peptide transport..., 1972). У высших организмов транспорт олигомеров продемонстрирован на примере дипептидов (обзоры: Gardner, 1984, 1988). При этом усвоение пищи реализуется в три этапа: внеклеточное (полостное) пищеварение - мембранное пищеварение-всасывание, а у ряда организмов - в четыре, с участием внутриклеточного пищеварения (см. гл. 1).

#### ***3.3.2. Поток гормонов и других физиологически активных соединений***

В этом разделе будет дана лишь краткая характеристика так называемого регуляторного потока. Более подробно эта проблема освещена в гл. 6. Существование, помимо потока нутриентов, другого витально важного регуляторного потока из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма не укладывается в схему теории сбалансированного питания. Между тем это значительно меняет представления о механизмах ассимиляции пищи. Поток гормонов и других физиологически активных факторов состоит из двух потоков - эндогенного и экзогенного.

Эндогенный поток содержит гормоны, медиаторы и другие физиологически активные вещества, продуцируемые эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта. С использованием электронной микроскопии, электронной гистохимии, иммунологических подходов, удаления определенных отделов тонкой кишки и других методов установлено, что в организме человека и высших животных масса эндокринных элементов желудочно-кишечного тракта превышает массу всех других эндокринных желез, вместе взятых. Эндокринные клетки пищеварительного аппарата секретируют около 30 гормонов и гормоноподобных субстанций. Недавно показано, что эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта синтезируют также тиреотропный гормон и АКТГ, т.е. гормоны, типичные для гипоталамуса и гипофиза, а клетки гипофиза - гастрин (Larsson, 1979; Булгаков и др., 1982; обзор: Уголев, 1985). Следовательно, гипоталамо-гипофизарная и желудочно-кишечная системы оказались родственными по некоторым гормональным эффектам. Существуют также данные, что клетки желудочно-кишечного тракта секретируют некоторые стероидные гормоны (см. гл. 6). В течение длительного времени считалось, что эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта секретируют гормоны и другие физиологически активные факторы, участвующие преимущественно в саморегуляции процессов пищеварения и всасывания пищевых веществ.

Однако в настоящее время известно, что физиологически активные вещества контролируют не только функции пищеварительного аппарата, но и важнейшие эндокринные и метаболические функции всего организма. Оказалось, что так называемые классические гормоны желудочно-кишечного тракта (секретин, гастрин, холецистокинин) и ряд неидентифицированных гипотетических гормонов, кроме местного, или локального, действия, выполняют различные функции по регуляции непещеварительных органов. Примером гормонов общего действия являются также соматостатин и арэнтерин (см. гл. 6, 7 и 8).

Нарушение эндогенного потока физиологически активных факторов из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма вызывает тяжелые последствия. Нами продемонстрировано, что удаление даже части эндокринной системы пищеварительного аппарата в определенных условиях приводит либо к гибели, либо к тяжелому заболеванию животного (подробно см. гл. 6).

Таким образом, можно думать, что для нормального функционирования организма необходим поток эндогенных физиологически активных веществ, имеющих отношение к контролю усвоения нутриентов тканями организма, а также к ряду других жизненно важных функций. Благодаря эндокринной системе желудочно-кишечного тракта реализуется также связь между поступлением пищи и системами, ее ассимилирующими.

Экзогенный поток физиологически активных веществ состоит преимущественно из специфических субстанций, образующихся при расщеплении пищи. Так, при гидролизе пепсином белков молока и пшеницы образуются вещества, получившие название экзорфинов, т.е. натуральных морфиноподобных (по действию) соединений. При определенных условиях образующиеся пептиды могут в некоторых количествах проникать в кровь и принимать участие в модуляции общего гормонального фона организма. Можно допустить также, что некоторые пептиды, в том числе образующиеся при нормальном переваривании определенных компонентов пищи, выполняют регуляторные функции. К таким пептидам принадлежит казоморфин продукт гидролиза белка молока (казеина).

Роль питания в формировании физиологических и психологических стандартов человека еще более возрастает в результате открытия функций некоторых аминокислот как нейротрансмиттеров и как их предшественников.

Таким образом, питание не тот простой акт приема пищи, который можно свести к обогащению организма нутриентами. Одновременно сосуществует сложнейший поток гормональных факторов, который крайне важен, а может быть, и жизненно необходим для регуляции ассимиляции пищи, метаболизма и, как обнаружено, некоторых функций нервной системы.

### ***3.3.3. Поток бактериальных метаболитов***

При участии бактериальной флоры кишечника формируются три потока, направленные из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма. Один из них - поток нутриентов, модифицированных микрофлорой (например, амины, возникающие при декарбоксилировании аминокислот), второй - поток продуктов жизнедеятельности самих бактерий и третий - поток модифицированных бактериальной флорой балластных веществ. При участии микрофлоры образуются вторичные нутриенты, в том числе моносахариды, летучие жирные кислоты, витамины, незаменимые аминокислоты и т.д., вещества, которые при сегодняшнем уровне знаний представляются индифферентными, и токсические соединения. Именно наличие токсических соединений породило идею о целесообразности подавления кишечной

микрoфлоры, высказанную еще И. И. Мечниковым. Однако, возможно, токсические вещества, если их количество не переходит определенных границ, физиологичны и являются постоянными и неизбежными спутниками экзотрофии.

Некоторые токсические вещества, в частности токсические амины, образующиеся в пищеварительном аппарате под влиянием бактериальной флоры, давно привлекают внимание. Среди аминов, обладающих высокой физиологической активностью, описаны кадаверин, гистамин, октопамин, тирамин, пирролидин, пиперидин, диметиламин и др. (Lindblad et al., 1979). Определенное представление о содержании этих аминов в организме дает уровень их экскреции с мочой. Некоторые из них заметно влияют на состояние организма (табл. 3.1). При различных формах заболеваний, в частности дисбактериозах, уровень аминов может резко возрастать и быть одной из причин нарушений ряда функций организма. Продукция токсических аминов может быть подавлена антибиотиками.

**Таблица 3.1. Уровень аминов преимущественно кишечного бактериального происхождения (по: Lindblad et al., 1979)**

Амины	Количество, секретирuемое в сутки (мг)	Источник	Физиологический фактор
Диметиламин	20.0	Холин Лецитин Метиламин	
Пиперидин	0.8	Лизин	Церебральная депрессия Гипертензия
Пирролидин	0.4	Аргинин Орнитин	Церебральная депрессия Гипертензия
Тирамин		Тирозин	Гипертензия
Октопамин		Тирозин	
Гистамин			Желудочная секреция Вазодилатация Лейкотаксис

По-видимому, в ходе эволюции некоторые токсические амины включились в регуляторные системы организма. В качестве примера можно привести гистамин, образующийся при декарбоксилировании гистидина. Как известно, гистамин продуцируется преимущественно клетками желудка, морфологически сходными с тучными, и контролирует ряд функций гипоталамо-гипофизарной системы, секрецию соляной кислоты клетками желудка и при некоторых условиях способствует образованию язв желудка и двенадцатиперстной кишки. В начале 80-х годов было показано, что развитие таких язв происходит при участии H<sub>2</sub>-рецепторов. Использование H<sub>2</sub>-блокаторов (например, циметидина) вызывает не только исчезновение язв желудка и выключение кислой желудочной секреции, но и возникновение психических, урологических и эндокринных нарушений (обзор: Domschke, Domschke, 1981, и др.).

Наряду с эндогенным существует экзогенный гистамин, образующийся главным образом в кишечнике в результате бактериальной активности. Поэтому применение антибиотиков может приводить к ряду сдвигов гормонального статуса организма. Возможно, многие патологические изменения в организме провоцируются не за счет гиперфункции клеток желудка, секретирующих гистамин, а благодаря его избыточной продукции в кишечнике бактериальной флорой. Так, при гиперпродукции гистамина бактериальной флорой кишечника появляются язвы желудка, склонность к нарушению гипоталамо-гипофизарных функций, к аллергии и т.д.

Что касается вторичных нутриентов, образующихся из балластных веществ за счет главным образом бактериального метаболизма, то в их число входит значительная доля различных витаминов, незаменимых аминокислот, углеводов, жиров и т.д. Физиологическая важность

вторичных нутриентов доказывалось тем, что безмикробные животные чрезвычайно чувствительны к колебаниям состава пищи, тогда как обычные животные устойчивы к ним. О физиологической важности вторичных нутриентов свидетельствует резкое повышение потребности в витаминах у человека и животных, у которых бактериальная флора подавлена антибиотиками (обзоры: Germfree research..., 1973; Чахава и др., 1982; Simon, Gorbach, 1987; Snoueybos, 1989, и др.).

Трансформация балластных веществ в кишечнике происходит преимущественно под действием анаэробной микрофлоры. Предполагается, что переход от физиологического состояния к патологическому реализуется благодаря усилению ферментативных процессов. Однако те процессы, которые в толстой кишке человека могут служить причиной заболеваний, в желудке жвачных и многих полигастричных травоядных животных являются основным способом утилизации грубых кормов, недоступных ферментам самого животного (обзоры: Prosser, Brown, 1967; Сравнительная физиология..., 1977; Schmidt-Nielsen, 1982; Martin, 1989; Williams, 1989, и др.).

Кроме перечисленных потоков, существует поток веществ, поступающих с пищей, загрязненной в результате различных промышленных и аграрных технологий, или из загрязненной среды. В этот поток входят также ксенобиотики.

### 3.4. Пищевые волокна

В соответствии с теорией сбалансированного питания, в желудочно-кишечном тракте происходит разделение пищевых веществ на нутриенты и балласт. Полезные вещества расщепляются и всасываются, тогда как балластные выбрасываются из организма. Однако, по-видимому, в ходе эволюции питание сформировалось таким образом, что становятся полезными не только утилизируемые, но и не утилизируемые компоненты пищи. В частности, это касается таких не утилизируемых балластных веществ, как пищевые волокна. Эти волокна представляют собой преимущественно полисахариды, но в их состав могут быть включены также белки, жиры и микроэлементы. К пищевым волокнам относятся такие полисахариды, как целлюлоза, гемицеллюлоза и пектин, а также лигнин, кутин, воск и др. Пищевые волокна в значительных количествах присутствуют в овощах, хлебе, неочищенных злаках и ряде других продуктов (обзоры: Пищевые волокна, 1986; Vahouny, 1987; Kritchevsky, 1988; Sakata, 1988, и др.). В табл. 3.2 представлены данные о содержании пищевых волокон в ряде натуральных продуктов.

**Таблица 3.2. Содержание пищевых волокон в некоторых растительных продуктах (по: Vahouny, 1987)**

Вид пищи	Общее количество волокон (г/100 г пищи)	Целлюлоза (%)	Лигнин (%)
Латук, капуста, лук	1.5-2.8	24-69	Следы
Морковь, турнепс, картофель	2.2-3.7	29-40	Следы
Бобовые (горох, бобы)	3.4-7.8	19-38	2-6
Фрукты (яблоки, апельсины, помидоры)	1.5-2.0	14-33	1-21
Хлеб белый	2.7	26	Следы
Хлеб черный	5.1	26	3
Мука	8.5	15	14
Отруби	24-27	18-22	11
Пшеница	12	21	7
Овсяная мука	7.3	5-12	1

Рафинированные пищевые продукты приобрели широкое распространение, особенно в странах Запада (так называемый западный тип питания). При таком рационе использование пищевых волокон значительно снижено на фоне увеличенного потребления белков и животных жиров. В детальной сводке «Пищевые волокна:», опубликованной в 1986 г., приведены данные различных авторов, свидетельствующие, что за последние 100 лет потребление пищевых волокон в нашей стране в целом уменьшилось приблизительно в 2 раза. Снизилось оно и в других странах (США, ФРГ, Великобритания, Япония). В то же время существуют многочисленные сведения, что потребность в пищевых волокнах в питании населения развитых стран растет. В табл. 3.3 представлены данные о потреблении пищевых волокон жителями разных стран. В нашей стране количество пищевых волокон в рационе варьирует от 24 до 26.3 г/сут (на примере жителей Донбасса) (обзор: Пищевые волокна, 1986).

Сейчас твердо установлено, что пищевые волокна играют существенную роль в нормализации деятельности желудочно-кишечного тракта (особенно тонкой и толстой кишки), увеличивают массу мышечного слоя, влияют на его моторную активность, скорость всасывания пищевых веществ в тонкой кишке, давление в полости органов пищеварительного аппарата,

электролитный обмен в организме, массу и электролитный состав фекалий и т.д. Важно, что пищевые волокна обладают способностью связывать воду и желчные кислоты, а также адсорбировать токсические соединения. Способность связывать воду оказывает значительный эффект на скорость транзита содержимого вдоль желудочно-кишечного тракта (табл. 3.4). В литературе существуют сведения, что пищевые волокна отрубей связывают в 5 раз больше воды, чем их собственный вес, а волокна таких овощей, как морковь и репа, - в 30 раз больше. Наконец, пищевые волокна влияют на среду обитания бактерий в кишечнике и являются для них одним из источников питания. В частности, микроорганизмы используют целлюлозу, гемицеллюлозу и пектин, частично метаболизируя их в уксусную, пропионовую и масляную кислоты.

Пищевые волокна необходимы не только для нормальной деятельности пищеварительного аппарата, но и всего организма. Например, показана связь между нарушениями холестерина обмена, образованием камней в желчном пузыре и широким распространением в развитых странах рафинированных пищевых рационов. Ошибки в структуре питания и, в частности, потребление рафинированных продуктов стали одной из причин развития многих тяжелых заболеваний у человека. Ряд нарушений, в том числе атеросклероз, гипертония, ишемическая болезнь сердца, желудочно-кишечная патология, диабет и др., во многих случаях результат не только чрезмерного потребления белков и углеводов, но и следствие недостаточного использования балластных веществ (табл. 2.1). Существуют сведения, что отсутствие пищевых волокон в диете может провоцировать рак толстой кишки. Без пищевых волокон нарушается обмен не только желчных кислот, но также холестерина и стероидных гормонов. (Поразительно, что о вреде очищенных пищевых продуктов хорошо знали уже Авиценна и его предшественник).

**Таблица 3.3. Потребление пищевых волокон жителями разных стран (по: Vahouny, 1987)**

Страна	Количество пищевых волокон (г/сут)	Потребление пшеницы, зерна, риса и других злаков (%)
Австралия	22	34
Австрия	26-31	42
Бельгия/Люксембург	25-26	28
Болгария	35	42
Великобритания	22-23	29
Германия	27-29	40
Греция	44-45	41
Дания	24-26	46
Израиль	36	46
Ирландия	23-25	34
Исландия	14- 15	43
Испания	36	20
Италия	34-35	34
Канада	22-24	28
Коста-Рика	27-29	45
Куба	24-25	41
Мексика	40-47	63
Нидерланды	24-25	40

Новая Зеландия	27-28	40
Норвегия	25-26	47
Польша	33-37	54
Португалия	45-50	43
Румыния	31-34	46
Сингапур	29	34
США	23-25	25
Тринидад/Тобаго	23-24	41
Уругвай	20-23	48
Финляндия	20	50
Франция	29	36
Чехо-Словакия	24-26	40
Чили	35-36	56
Швейцария	26-28	43
Швеция	22-24	40
Югославия	28-44	60
Япония	28-32	36

**Таблица 3.4. Скорость кишечного пассажа химуса, содержащего пищевые волокна разных типов (по: Пищевые волокна, 1986)**

Тип пищевого волокна	Скорость пассажа химуса (мл/ч)
Целлюлоза	60
Обычные отруби	550
Очищенные отруби	460
Грубые отруби	430
Выжимки из свеклы	45
Морковь	34
Помидоры	11

Многие формы патологии желудочно-кишечного тракта и обмена веществ поддаются профилактике и лечению благодаря пищевым волокнам, введенным в рацион. Так, эти волокна могут повышать толерантность к глюкозе и модифицировать ее всасывание, что может быть использовано для предупреждения и лечения диабета, гипергликемии и ожирения. Увеличение количества пищевых волокон в рационе снижает уровень холестерина в крови, что связано с участием волокон в кругообороте желчных кислот. Показан также антитоксический эффект растительных пищевых волокон. В то же время при использовании ряда пищевых волокон всасывание некоторых микроэлементов, в особенности цинка, снижается.

Длительное употребление пищевых волокон приводит к снижению тяжести синдрома раздраженной толстой кишки и дивертикулеза ободочной кишки. Пищевые волокна способствуют успешному лечению запоров, геморроя, болезни Крона и других заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также могут служить профилактическим средством против рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (обзоры: Пищевые волокна, 1986; Vahouny, 1987; Kritchevsky, 1988, и др.). В частности, при хроническом панкреатите диета, обогащенная клетчаткой, т.е. пищевыми волокнами, в большинстве случаев дает положительный

терапевтический эффект (Скуя, Рубенс, 1988).

Следовательно, необходимо, чтобы в состав пищевых рационов были включены не только белки, жиры, углеводы, микроэлементы, витамины и т.д., но и пищевые волокна, которые являются ценным компонентом пищи. В то же время некоторые схемы успешного лечебного питания основаны на ограничении в рационе пищевых волокон, что зависит от вида заболевания и его тяжести.

Итак, на базе классической теории были сделаны попытки создать улучшенную и обогащенную пищу за счет удаления пищевых волокон, что привело к развитию многих заболеваний, так называемых болезней цивилизации. В настоящее время интенсивно разрабатывается противоположное направление - ведутся поиски адекватных пищевых рационов, соответствующих потребностям организма, возникшим в ходе эволюции. У человека такая эволюционно адекватная пища включает значительную долю веществ, которые длительное время неудачно называли балластом.



### 3.5. Эндоекология

Такие три понятия, как микроэкология, энтеральная, или кишечная, среда и эндоекология, или внутренняя экология организма, введены в биологию сравнительно недавно и поэтому нуждаются в расшифровке. Под микроэкологией подразумевается бактериальная флора, характерная для пищеварительного тракта данного организма, вида или популяции.

В норме микрофлора кишечника включает две главные группы организмов - аутохтонные (индигенные, или собственные) и транзиторные (или случайные).

Основная масса микроорганизмов кишечника состоит из неспорозных анаэробов и факультативных аэробов. Эти организмы населяют преимущественно толстую кишку человека и слепую кишку грызунов. В табл. 3.5 представлены микробный спектр желудочно-кишечного тракта, проксимодистальный градиент микрофлоры, численность нормальной и патогенной микрофлоры. Микрофлора кишечника, кроме проксимодистального градиента распределения различных микроорганизмов вдоль тонкой кишки, имеет также градиент, направленный от поверхности кишечной слизистой к центру просвета кишки (обзоры: Пищевые волокна, 1986; Simon, Gorbach, 1987, и др.).

**Таблица 3.5. Микрофлора желудочно-кишечного тракта человека (по: Simon, Gorbach, 1987)**

Микроорганизмы	Желудок	Тощая кишка	Подвздошная кишка	Фекалии
Общее число бактерий				
Аэробные или факультативные бактерии				
энтеробактерии	0-102	0-103	102-106	104-1010
стрептококки	0-103	0-104	102-106	105-1010
стафилококки	0-102	0-103	102-105	104-107
лактобациллы	0-103	0-104	102-105	106-1010
грибки	0-102	0-102	102-103	102-106
Анаэробные бактерии				
бактероиды	Редко	0-102	103-107	1010-1012
бифидобактерии	"	0-103	103-105	108-1012
стрептококки	"	0-103	102-104	108-1011
кlostридии	"	Редко	102-104	106-1011
зубактерии	"		Редко	109-1012

Кишечная микрофлора состоит из большого количества различных групп бактерий. Например, в слепой кишке мыши содержится около 80 различных популяций анаэробных бактерий, а в фекалиях человека - более 400-500 различных видов бактерий. При этом деятельность бактерий тесно взаимосвязана.

Энтеральная среда - это особая среда в иерархии внутренних сред организма, которая обладает свойствами, промежуточными между свойствами внешней и внутренней сред (Уголев, 1961; Гальперин, Лазарев, 1986, и др.). Эта среда чрезвычайно важна для поддержания гомеостаза и взаимодействий организма с окружающей средой. Энтеральная среда рассматривается не только как сложная система жидкостей (включая пищеварительные секреты), регулируемых и гомеостатируемых макроорганизмом, но и как среда, в которую поступают продукты жизнедеятельности определенных микроорганизмов (метаболиты в широком смысле слова), а часто и некоторых других организмов, пища и ее компоненты и т.д. Энтеральная среда жизненно важна как для лидирующего макроорганизма, так и для

симбионтов, населяющих его желудочно-кишечный тракт. Различные характеристики жидкой фазы энтеральной среды, в том числе потока жидкости в норме и при патологии тонкой кишки, освещены в недавнем специальном обзоре (Weems, 1987).

Наиболее сложным и новым является понятие об эндоэкологии. Оно возникло в результате развития физиологии и биохимии пищеварительного аппарата и представлений об энтеральной среде. Под эндоэкологией понимается совокупность микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт, и энтеральной среды. Возможно, более правильно говорить об энтероэкологии и колонэкологии, так как эндоэкология в целом - более широкое понятие, и у некоторых животных речь идет об экологии, которая формируется в результате симбиоза и взаимодействий не только с организмом хозяина в целом, но и с его различными системами. По всей вероятности, эндоэкология играет важную роль в жизни макроорганизма и в естественных условиях жизненно необходима организмам многоклеточных всех видов, полости желудочно-кишечного тракта которых представляют собой своеобразный внутренний дом.

### **3.5.1. Формирование эндоэкологии**

Внутренняя экология характерна для вида в целом, вместе с тем она индивидуальна. Первоначально в онтогенезе внутренняя экология формируется в до-иммунный период, т.е. в ранний постнатальный период на фоне иммунологической толерантности организма, и затем в период более позднего постнатального развития фиксируется. Аутохтонная (собственная) микрофлора отличается от транзиторной (случайной) иммунологическими взаимоотношениями как с лидирующим хозяином, так и с этой случайной флорой. Доминирующие группы микроорганизмов осуществляют иммунологическую защиту от случайной микрофлоры. Сама аутохтонная микрофлора имеет механизмы, предупреждающие колонизацию занятых ею ниш обитания.

Возможно, незрелорождающиеся млекопитающие, первоначально не обладающие иммунной защитой, наряду с недостатками обладают и определенными преимуществами. К числу последних следует отнести возможность формирования определенного симбиоза бактерий и простейших с макроорганизмом. Вскоре после рождения иммунологические «ворота» закрываются, и сообщество, сформированное в начале жизни, приобретает барьер, включающий иммунные и другие механизмы защиты. Но так как в раннем онтогенезе во многих случаях организм находится в специальных условиях и контактирует с особями своего вида, то происходит в значительной степени селективное заселение потомства микроорганизмами, причем симбионты в большинстве случаев не являются случайными. Существуют сведения, что, например у термитов и ряда других насекомых, самка вводит чистую бактериальную культуру стерильному потомству. Ясно, что в этом случае создаются условия, с одной стороны, для вариации состава симбионтов, а с другой - для поддержания его постоянства на протяжении многих поколений насекомых в зависимости от стабилизирующего или дивергирующего действия естественного отбора.

У млекопитающих заражение микроорганизмами (контаминация) происходит, как правило, при прохождении новорожденного через родовые пути матери и при вскармливании его молоком. Известно, что, как недавно отметил Р. Фуллер (Fuller, 1985), здоровье детей, вскормленных грудью, значительно лучше, чем получающих молоко из специальной посуды. Этот пример важен также как демонстрация того, что для поддержания определенного состава бактериальной флоры необходимо ее поступление извне. (Р.Фуллер справедливо считает основоположником этого направления И. И. Мечникова.) Имеются опасения, что в условиях

космического полета у космонавтов может происходить уменьшение как притока бактерий из окружающей среды, так и их разнообразия. В результате этого может иметь место обеднение микрофлоры. Поэтому идея бактериальных добавок к пище человека чрезвычайно важна и плодотворна.

### **3.5.2. Основные физиологические функции кишечной бактериальной флоры**

В этом разделе мы рассмотрим результаты физиологической активности бактериальной флоры. Такое рассмотрение оправдано как важностью задач, так и тем, что исследование микрофлоры желудочно-кишечного тракта в последнее время позволило значительно продвинуться в понимании сущности процессов питания. Легче всего можно судить о роли бактериальной флоры в организме путем сопоставления безмикробных (стерильных) и обычных животных. Оказалось, что безмикробные животные - это функционально неполноценные организмы, которые, по-видимому, в естественных условиях не имеют шансов на выживание (обзоры: Вальдман, 1972; Germfree research..., 1973; Сравнительная физиология..., 1977; Stanier et al., 1979; Чахава и др., 1982; Пищевые волокна, 1986; Simon, Gorbach, 1987, и др.).

Согласно теории сбалансированного питания, заселение бактериальной флорой пищеварительного тракта высших организмов - нежелательный и в определенной мере вредный побочный эффект. Однако бактериальная флора желудочно-кишечного тракта не только не вредна, но необходима для нормального развития физиологических функций макроорганизма, и его филогенетическое и онтогенетическое развитие тесно связано с биоценозом микроорганизмов.

Следует отметить, что микрофлора оказывает существенное влияние на структурные характеристики кишечника и других органов. У безмикробных организмов масса тонкой кишки меньше, чем у обычных, так как эпителий тоньше и редуцирован примерно на 30%, а ворсинки уже. Более тонкая стенка тонкой и толстой кишки отмечена у безмикробных морских свинок, мышей, цыплят, поросят, крыс, кроликов. Выраженные изменения наблюдаются и в слепой кишке безмикробных животных, причем у грызунов масса расширенной слепой кишки и содержимого может составлять до 25-30% массы тела. Предполагается, что такое увеличение слепой кишки обусловлено отсутствием микробов в организме хозяина и частично - влиянием диеты. У безмикробных животных снижены митотическая активность эпителиальных клеток тонкой кишки и продолжительность их жизненного цикла, а время миграции клеток из области крипт на вершину ворсинок увеличено примерно в 2 раза. Многие исследователи отмечали гипоплазию лимфатических узлов у безмикробных животных и снижение функциональной активности их клеток (обзоры: Haenel, Schulze, 1979; Чахава и др., 1982; Simon, Gorbach, 1987, и др.).

Микрофлора пищеварительного аппарата оказывает влияние и на его функциональные характеристики. В частности, бактериальные энтеротоксины существенно влияют на кишечную проницаемость. В большинстве случаев ферментативная активность тонкой кишки у безмикробных организмов выше, чем у обычных. Тем не менее существуют сведения, что уровень дисахаридазной активности тонкой кишки безмикробных и обычных крыс одинаков. Столь же противоречивы сведения и в отношении панкреатических ферментов. По одним данным их активность у безмикробных животных выше, чем у обычных, по другим - она одинакова. Следует, наконец, заметить, что дисбактериозы приводят к снижению ферментативной активности тонкой кишки и соответственно к нарушениям мембранного пищеварения (обзор: Уголев, 1985).

Кишечная микрофлора определяет отношение к иммунной защите организма (обзоры: Germfree research..., 1973; Freter, 1974; Чахава и др., 1982; Пищевые волокна, 1986; Kagnoff, 1987, и др.). Дискутируются два механизма местного иммунитета. Первый из них заключается в ингибировании адгезии бактерий к кишечной слизи, медирированной локальными антителами, включая IgA. Второй механизм состоит в контроле численности определенной бактериальной популяции, локализованной на поверхности кишечной слизистой, за счет присутствия в этой области антибактериальных антител. По сравнению с обычными животными у безмикробных организмов содержится лишь 10% клеток, продуцирующих IgA, который участвует в местном иммунитете. При этом продемонстрировано, что содержание в плазме крови общего белка,  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов у безмикробных животных ниже, чем у обычных. В отсутствие обычной микрофлоры при нормальном фагоцитозе у микро- и макрофагов гидролиз ими антигенов замедляется.

Кроме механизмов местного иммунитета, регулирующего микрофлору кишечника, существует еще один механизм контроля - бактериальный антагонизм, за счет которого может предупреждаться рост связанной с кишечной слизистой определенной популяции бактерий.

Под влиянием бактериальной флоры, как указано выше, в пищеварительном аппарате образуются некоторые токсины. Это доказывается тем, что образование аминов и, как следствие, уровень их экскреции у безмикробных организмов весьма низки. Этот уровень заметно увеличивается после заражения организмов одной или несколькими группами бактерий. В частности, моноинфекция безмикробных мышей культурой *Clostridium perfringens* приводит к увеличению уровня гистамина, особенно в полости слепой кишки (Lindblad et al., 1979).

Экскреция пиперидина рассматривается как индекс изменений микрофлоры при колонизации кишечника и при переходе от молочного к дефинитивному питанию. Экскреция этого амина в норме у людей разных возрастных групп различна. Существуют данные, что у детей одного возраста (4-6 мес.), питающихся грудным молоком, уровень пиперидина в моче значительно ниже:  $(1.65 \pm 0.55)$  ммоль/моль креатинина, чем у детей, получающих добавки, -  $(5.95 \pm 0.56)$ . Увеличивается также уровень пиперидина при ряде заболеваний. Так, если у детей концентрация пиперидина в моче в норме составляет  $(1.11 \pm 0.95)$  ммоль/моль креатинина, то при целиакии -  $(3.62 \pm 1.40)$ , т.е. почти в 3 раза выше (Lindblad et al., 1979). Эти сведения совпадают с данными об увеличении экскреции тирамина при малабсорбции, вызванной рядом заболеваний.

Как уже было отмечено, по-видимому, в ходе эволюции некоторые токсические амины включились в регуляторные системы организма. Примером этому могут служить упомянутый выше гистамин и серотонин, образующиеся при декарбоксилировании аминокислот. Бактериальная флора кишечника оказывает влияние на пищевые волокна. Детальная характеристика трансформации таких волокон под действием главным образом анаэробной микрофлоры толстой кишки человека дана в обзоре У. Каспари с соавторами (Caspary et al., 1981). Переход от физиологического к патологическому состоянию происходит, насколько можно судить, преимущественно за счет усиления ферментативных процессов. Как замечают авторы, те процессы, которые в толстой кишке человека могут быть причиной болезней, в желудке жвачных и многих травоядных животных являются основными для утилизации грубых кормов, недоступных ферментам животного происхождения. По-видимому, при ферментативной обработке происходит одновременно огромное количество различных химических реакций. В связи с этим их точная запись невозможна. Приближенная формула дается многими авторами (в том числе У. Каспари и др.):  $115 (C_6 H_{12} O_6) \rightarrow 130$  уксусная кислота + 40 пропионовая кислота + 30 п-масляная кислота + 70  $CH_4$  + 120  $CO_2$  + 50  $H_2O$ .

Следует, однако, иметь в виду, что при анаэробной ферментации образуются также (чаще в качестве индивидуальных продуктов) муравьиная, янтарная и молочная кислоты и некоторое количество водорода. Определение водорода широко используется для диагностики заболеваний тонкой и особенно толстой кишки.

Таким образом, бактериальная флора желудочно-кишечного тракта является своеобразным трофическим гомеостатом, или трофостатом, обеспечивающим разрушение избыточных компонентов пищи и образование недостающих продуктов. Кроме того, некоторые продукты ее жизнедеятельности принимают участие в регуляции ряда функций макроорганизма. Поэтому поддержание нормальной бактериальной флоры в организме становится одной из важнейших задач оптимизации питания и жизнедеятельности высших организмов, и в том числе человека.

Кроме популяции бактерий, живущих в полости желудочно-кишечного тракта, существует также бактериальная флора, связанная со слизистой оболочкой тонкой кишки. Способность различных бактерий находиться в тесном контакте со структурами кишечной поверхности была продемонстрирована на примере мышей еще в 1965 г. Затем было выявлено, что в одних случаях аутохтонные микроорганизмы не вызывают видимых изменений в структуре кишечных клеток, тогда как в других, напротив, нарушают ее. Примером последних могут служить сегментированные нитевидные микробы, нарушающие мембрану кишечных клеток. Эти же микроорганизмы (спирохеты и спиралевидные бактерии), ассоциируясь с кишечной клеткой одним своим концом, другим раздвигают микроворсинки, разрушая гликокаликс и щеточную кайму (обзор: Чахава и др., 1982).

Бактериальная популяция кишечной слизистой оболочки существенно отличается от полостной как по составу, так и по биохимическим характеристикам. В нашей лаборатории еще в 1975 г. было показано, что среди популяции бактерий слизистой оболочки тонкой кишки почти отсутствуют гемолизирующие формы, которые широко представлены в полостной популяции. Уже в то время нами было высказано предположение, что мукозная популяция является аутохтонной и в значительной мере определяет состав полостной популяции. В то же время выявлено, что при изменении диеты и заболеваниях наблюдаются более резкие нарушения мукозной популяции, а не полостной (обзор: Уголев, 1985).

Идея И.И. Мечникова о целесообразности подавления кишечной бактериальной флоры в настоящее время должна быть подвергнута коренному пересмотру. Действительно, как уже отмечалось, сопоставление обычных и безмикробных организмов позволило заключить, что последние в метаболическом, иммунологическом и даже нейрологическом отношении дефектны и резко отличаются от обычных. Так, у безмикробных животных недоразвита иммунная защитная система, они более чувствительны к недостаткам рациона, в частности к рационам с недостаточностью незаменимых аминокислот и витаминов. В зависимости от питания меняется также и состав микрофлоры. Например, замена белка на смесь аминокислот вызывает снижение количества бифидобактерий у взрослых людей, как и у детей при добавлении к грудному молоку коровьего молока. На примере крыс обнаружено, что неблагоприятные изменения микрофлоры, в том числе снижение количества лактобацилл и увеличение числа стафилококков, в основном имеют место при олигомерном, но не полимерном питании (обзор: Уголев, 1985).

Когда исследования проводились не на безмикробных животных, а на людях, которые в силу каких-либо причин со дня рождения были отделены от окружающей среды и не имели собственной бактериальной флоры, то оказалось, что их пищевые потребности также существенно отличались от таковых у обычных людей.

Как уже было отмечено, симбиоз микро- и макроорганизмов, вероятно, является древним эволюционным приобретением и наблюдается уже на уровне примитивных многоклеточных

организмов. Во всяком случае в ходе эволюции у большинства многоклеточных организмов возник симбиоз с бактериями определенных типов. В самом деле, бактериальная флора представляет собой необходимый атрибут существования сложных организмов. Последние, по современным представлениям, следует рассматривать как единую систему более высокого иерархического уровня, чем отдельный индивидуум. При этом макроорганизм по отношению к микроорганизмам выполняет функцию доминанта и регулятора всей системы в целом. Между ним и симбионтами существует обмен метаболитами, в состав которых входят нутриенты, различные неорганические компоненты, стимуляторы, ингибиторы, гормоны и другие физиологически активные соединения. Подавление бактериальной флоры кишечника часто приводит к сдвигу метаболического баланса организма.

Таким образом, в настоящее время становится ясно, что в метаболическом смысле организм представляет собой надорганизменную систему, состоящую из доминирующего многоклеточного организма и специфической бактериальной поликультуры, а иногда и Protozoa. С этой точки зрения существенно, что определенная часть витаминов и незаменимых аминокислот, в которых нуждается организм высших животных и человека, поступает за счет бактерий. Действительно, как отмечено выше, у безмикробных животных недостаток витаминов или незаменимых аминокислот приводит к более тяжелым и скорее проявляющимся нарушениям, чем у обычных. Следовательно, с позиций теории адекватного питания можно говорить не только об экологии в целом, но и о микроэкологии, или более правильно - об эндоэкологии многоклеточных организмов, которая, как мы отмечали, формируется очень рано.

Эндоэкосистемы обладают способностью к саморегуляции и в достаточной мере устойчивы. Вместе с тем они имеют некоторые критические пределы устойчивости, за которыми наступает их непоправимое нарушение. Нормальная эндоэкология может быть нарушена при специфических и неспецифических воздействиях, что может приводить к резкому изменению потока бактериальных метаболитов (рис. 3.2). Нарушение состава бактериальной популяции кишечника обнаружено, в частности, при изменении состава рациона, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, под влиянием различных экстремальных факторов (например, при стрессах, в том числе эмоциональных, при специальных условиях и т.д.). Дисбактериозы, возникающие по разным причинам, в частности вследствие применения антибиотиков, провоцируют многие вторичные нарушения, меняют реактивность организма, вызывают скрытые патологии и т.д.

Формирование представлений об эндоэкологии человека и других организмов имеет фундаментальное значение, а сохранение микрофлоры и предупреждение ее нарушений - одна из важных задач биологии и медицины.

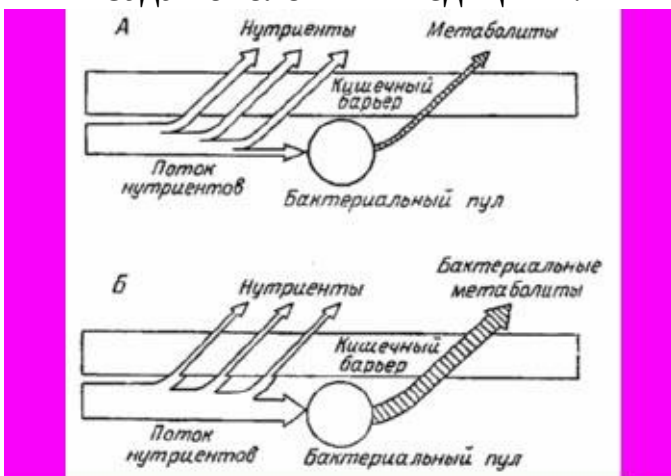


Рис. 3.2. Соотношение между первичными нутриентами и бактериальными метаболитами при физиологическом (А) и патологическом (Б) состоянии организма (дефекты переваривания и всасывания) (по Уголев, 1985).

### **3.5.3. Бактериальная флора как трофический гомеостат - трофостат**

По-видимому, бактериальная флора желудочно-кишечного тракта выполняет функцию химического гомеостата. При сохранении у грызунов копрофагии значительная часть пищи подвергается различным трансформациям вследствие размножения бактерий, являющихся важным источником пищевого материала. Следовательно, определенная часть пищевой смеси будет представлена не исходными, компонентами соответствующей диеты, а самими бактериями. Кроме того, кишечная микрофлора может играть существенную роль в интенсификации продукции пищеварительных ферментов, что имеет решающее значение в случае ферментной недостаточности. Естественно, что такие факторы могут оказывать влияние на характер адаптационной реакции в ответ на ту или иную диету. К такому заключению, в частности, приводят результаты работ нашей лаборатории, представленные в монографиях «Проблемы клинической и экспериментальной энтерологии» и «Мембранный гидролиз и транспорт. Новые данные и гипотезы», опубликованных в 1981 и 1986 гг. Суть их такова.

При сопоставлении данных двух вариантов эксперимента, в первом из которых копрофагия была полностью исключена, а во втором сохранялась, были обнаружены существенные различия. В первом варианте эксперимента были выявлены выраженные приспособительные перестройки ферментного аппарата тонкой кишки крыс при изменении композиции пищи. В другом варианте, где ожидалось сходные результаты, адаптивные перестройки были выражены слабо или полностью отсутствовали. Дополнительные опыты показали, что именно в отсутствие копрофагии и имеют место значительные изменения в реакции ферментных систем кишечной трубки на изменение пищевого рациона. При копрофагии наблюдается своеобразное демпфирование пищевых эффектов на ферментативную активность тонкой кишки благодаря тому, что важным компонентом питания крыс являются фекальные бактериальные культуры. В этих опытах с особенной отчетливостью проявилась функция бактериальной флоры как своеобразного буфера, предохраняющего внутреннюю среду организма от внешних «биохимических бурь», связанных с изменением состава пищи. Именно в этой связи мы ввели представление о кишечной флоре как о трофостате.

Важно, что в зависимости от состава бактериальной флоры в желудочно-кишечном тракте и от ее реакции на изменение композиции пищи находится и реакция макроорганизма, который в этих условиях образует вместе с бактериальной флорой единую надсистему.

### **3.5.4. Эндозкология, внешние и внутренние трофические цепи**

Когда мы вводили представление об эндозкологии, мы исходили из общих концепций биологии и экологии и, в частности, из того, что в экосистеме существенную роль должны играть трофические цепи. Есть много убедительных доказательств реального существования таких трофических цепей во внутренних, а не только внешних экосистемах. Во внутренних цепях участвуют главным образом бактерии, но также растения, грибы и животные (в особенности простейшие), занимающие в трофических цепях различные места. В частности, было показано, что в пищеварительной системе термитов и некоторых других насекомых основными потребителями целлюлозы являются не бактерии, а определенные группы жгутиконосцев. Уничтожение этих простейших в эксперименте приводило к полной потере термитами способности питаться древесиной. Кроме того, у термитов и некоторых других беспозвоночных были обнаружены бактерии, способные фиксировать атмосферный азот (обзор:

Schmidt-Nielsen, 1982). Иными словами, были выявлены организмы, стоящие в начале трофической цепи по азотсодержащим компонентам, хотя и нуждающиеся в органических источниках энергии. В то же время в желудочно-кишечном тракте как беспозвоночных, так и позвоночных продемонстрировано присутствие организмов, в особенности бактерий, выполняющих роль деградаторов органического вещества.

Таким образом, в пищеварительном канале были обнаружены различные варианты и звенья тех трофических цепей, которые мы традиционно относим лишь к внешним макроэкосистемам.

### ***3.5.5. Оптимизация и восстановление эндоэкологии***

Антибиотики - широко и многократно используемое средство лечения людей и различных сельскохозяйственных животных. Следует думать, что в этом случае даже при исходно нормальной микрофлоре она может быть частично или полностью уничтожена, а затем замещена случайной, следствием чего может быть возникновение различных по форме и степени нарушений. Однако часто такие нарушения могут начинаться значительно раньше из-за неблагоприятных условий, возникающих вследствие неоптимальной флоры, получаемой при рождении. Таким образом, уже сегодня возникают вопросы о способах конструирования и восстановления оптимальной микрофлоры, т.е. микроэкологии, и эндоэкологии организма.

Следует заметить, что, по всей вероятности, в будущем родильные дома будут располагать идеальными бактериальными поликультурами. Последние и будут (возможно, при вскармливании или иным путем) прививаться детям. Не исключено, что эти поликультуры будут собираться у наиболее здоровых матерей. Следует также выявить, будут ли оптимальные поликультуры в различных странах идентичны или должны различаться в связи с климатическими и другими особенностями жизни различных групп людей.



### 3.6. Элементные диеты и две теории питания

Напомним, что идея элементного (мономерного) питания, возникшая в конце XIX-начале XX в. и вытекающая из теории сбалансированного питания, заключалась в том, что нашу традиционную пищу можно и целесообразно заменить легкоусвояемыми мономерами, имитирующими смесь продуктов питания - белков, углеводов, жиров и др. Считалось, что такая пища вполне удовлетворит потребности организма.

Однако с позиций теории адекватного питания элементные диеты дефектны по многим причинам и, в частности, потому, что нарушают свойства и соотношение нутритивного (трофического) и токсического потоков вследствие выпадения защитных функций мембранного пищеварения и изменения эндоэкологии. Действительно, у моногастричных организмов (в том числе у человека) питание бактерий построено на использовании преимущественно не утилизируемых или медленно утилизируемых макроорганизмами компонентов пищи. Мембранное пищеварение, реализуемое ферментами, локализованными в недоступной бактериям щеточной кайме, препятствует поглощению ими нутриентов и обеспечивает стерильность процесса (Уголев, 1967, 1985). Такую стерильность можно рассматривать как приспособление макроорганизма к сосуществованию с кишечной бактериальной флорой и как фактор, обеспечивающий преимущественное поглощение нутриентов макроорганизмом. Если же пища вводится в организм в виде мономеров, то мембранное пищеварение как защитный механизм не функционирует. В этом случае бактерии оказываются в чрезвычайно благоприятных условиях для их размножения в результате избытка легкоусвояемых элементов в полости тонкой кишки. Это приводит к нарушению эндоэкологии, к увеличению потока токсических веществ и к потере макроорганизмом ряда веществ, в том числе необходимых. При изучении эффектов мономерного питания нами, а затем многими другими исследователями зарегистрированы дисбактериозы и дополнительное дезаминирование аминокислот (обзор: Уголев, 1985).

Далее, имеются многочисленные сведения, касающиеся более быстрого (или идентичного) всасывания в тонкой кишке человека и животных олиго- и полисахаридов по сравнению с составляющими их свободными моносахаридами. Существует также множество данных о больших скоростях всасывания пептидов по сравнению с составляющими их свободными аминокислотами. Особенно интересно, что всасывание ферментных гидролизатов белков, состоящих преимущественно из олигопептидов, происходит быстрее, чем эквивалентной смеси аминокислот, симулирующих эти белки (обзоры: Химические и физиологические проблемы..., 1975, 1976; Silk, 1977; Gardner, 1984, 1988, и др.).

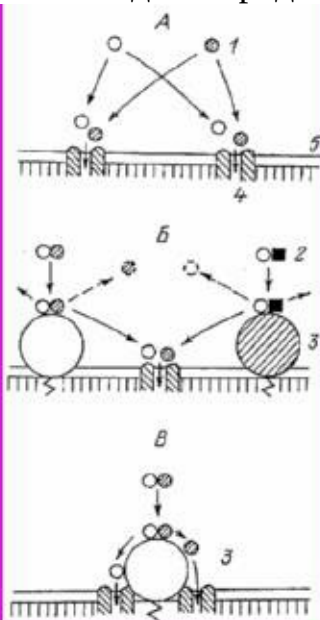
При специальном исследовании аккумуляции углеводов различной степени полимеризации в слизистой оболочке тонкой кишки крыс нами было обнаружено, что транспорт свободной глюкозы не зависит от состава диет, т.е. является стабильным процессом. В отличие от этого транспорт глюкозы, освобождающейся при гидролизе мальтозы и крахмала, значительно меняется и зависит от состава рациона (обзор: Уголев, 1972). Сходные результаты получены в Институте биологии АН Латвии (Рига) на цыплятах (обзор: Кушак, 1983).

Феномен более быстрого транспорта мономеров, образующихся при гидролизе олиго- и полимеров, чем свободных мономеров, может найти объяснение в свете концепции мембранного пищеварения. Эта концепция предполагает пространственную и структурнофункциональную интеграцию заключительных этапов гидролиза и начальных этапов всасывания. Многими принимается, что интеграция реализуется за счет ферментно-транспортных комплексов мембраны, в которых интегрированы один или несколько ферментов и одна или

несколько транспортных систем, реализующих трансмембранный перенос продуктов гидролиза. Идея такого комплекса сохраняет свое значение как для концепции мобильного переносчика, так и для гипотезы канала (Уголев, 1972, 1985, 1987а; Membrane digestion..., 1989). В ферментно-транспортном комплексе продукты гидролиза должны непосредственно передаваться с активного центра фермента на вход в транспортную систему мембраны с минимальным рассеиванием в водной фазе, а транспортная система не должна взаимодействовать с мономерами, присутствующими в водной среде (рис. 3.3).

Рис. 3.3. Роль ферментно-транспортных комплексов в предотвращении конкуренции между мономерами на стадии всасывания (по: Уголев, 1985).

А - конкуренция между мономерами за общий вход в транспортную систему, Б - конкуренция между конечными продуктами гидролиза за общий вход в транспортную систему, В - ферментно-транспортный комплекс: передача конечных продуктов гидролиза с фермента на вход в транспортную систему (без конкуренции). 1 - мономер; 2 - димер; 3 - фермент; 4 - транспортная система; 5 - мембрана.



Существуют отрицательные последствия длительного применения мономерных диет, охарактеризованные в ряде специальных сводок, в том числе в сводках «Химические и физиологические проблемы...», опубликованных в Риге в 1975 и 1976 гг. К таким последствиям относятся, в частности, замедление роста и уменьшение массы тела животных, увеличение экскреции аммиака, уменьшение экскреции электролитов, развитие гемолитической анемии и т.д. Недавно показано также, что при длительном использовании элементных диет происходит трансформация некоторых вводимых в организм лекарственных препаратов в токсические формы (Interaction of elemental diets..., 1988). Кроме того, мономерные диеты приводят к снижению функциональной нагрузки на ферментные системы желудочно-кишечного тракта, что сопровождается нарушением синтеза ряда ферментов, которые необходимы для нормальной деятельности организма. Далее, из-за высокой осмотической активности элементных диет нарушается распределение жидкости между кровью и энтеральной средой в результате перехода жидкости из крови в кишечник.

Однако при некоторых формах заболеваний и в определенных условиях элементные и безбалластные диеты могут быть весьма полезны. В частности, при врожденных и приобретенных дефектах ферментных систем тонкой кишки наиболее целесообразно исключать из пищи те вещества (например, лактозу, сахарозу и др.), гидролиз которых нарушен. Элементные диеты могут быть использованы при различных экстремальных воздействиях, вызывающих нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта. При этом неадекватность, например имитаций белка набором определенных аминокислот, проявляется не сразу, а через определенный временной интервал, в течение которого эти аминокислоты могут служить полноценной заменой белка. Вероятно, отрицательные последствия элементных диет связаны с изменением бактериального состава или по крайней мере с изменением свойств бактериальной популяции кишечника.

Элементные, или мономерные, диеты важны при патологических состояниях, при которых наблюдается репрессия синтеза и включения в состав мембраны кишечных клеток ферментов,

осуществляющих заключительные этапы пищеварения. В этом случае всасывания аминокислот и гексоз, входящих в состав олигомеров, не происходит. Такие феномены могут наблюдаться, в частности, под влиянием стрессорных факторов. Тогда аминокислоты могут быть использованы для поддержания удовлетворительного азотистого баланса, отрицательного при стрессе, для которого характерна потеря белков. Такой отрицательный азотистый баланс возникает за счет глюконеогенеза. Мы получили результаты, расширяющие классические представления о происхождении отрицательного азотистого баланса, которые опубликованы в 1972 г. (Уголев, 1972). Нами обнаружено, что при стрессе происходит снижение уровня дисахаридазных и особенно пептидазных активностей тонкой кишки за счет торможения включения ферментов в состав апикальной мембраны кишечных клеток, что приводит к ослаблению ассимиляции углеводов и главным образом белков. Таким образом, при стрессе отрицательный азотистый баланс обусловлен не только разрушением, но и недостаточным поступлением аминокислот во внутреннюю среду организма. Следовательно, при различных видах стресса существует эффективный путь коррекции белкового обмена за счет введения в рацион вместо белков, которые не усваиваются, имитирующих эти белки аминокислотных смесей. Использование подобных смесей целесообразно также в аварийных ситуациях, при чрезмерных физических нагрузках (например, в условиях экспедиций), при спортивных соревнованиях, при хирургических вмешательствах, а также в пред- и послеоперационные периоды, в условиях недостатка белка, при голоде, при высокой или низкой температуре окружающей среды, при ряде заболеваний и т.д., т.е. в случаях, которые сопровождаются возникновением стресса - общей для всех организмов реакции, являющейся неспецифической и рассматриваемой как обязательный компонент реакции на экстремальные воздействия.

## 3.7. Парентеральное питание

Одно из важных следствий теории сбалансированного питания - возможность прямого питания человека через кровь, минуя желудочно-кишечный тракт (парентеральное питание), также оказалось неправильным. По представлениям П.-Э.-М. Бергло, высказанным в начале нашего столетия, парентеральное питание человека должно быть весьма перспективным. По мнению сторонников этой идеи, такое питание приведет к постепенной атрофии желудочно-кишечного тракта и будет стимулировать формирование более совершенного человека.

Однако, принимая во внимание эндоэкологию кишечника, эта идея кажется крайне уязвимой (см. также гл. 5). Действительно, из-за отсутствия нутриентов нарушается бактериальная флора кишечника со всеми вытекающими отсюда отрицательными последствиями, включая постепенное развитие дисбактериоза. Существуют и другие причины, из-за которых рассматривать парентеральное питание как физиологическое по меньшей мере затруднительно.

Первоначально предполагалось, что невозможность такого питания обусловлена недостаточно очищенными компонентами пищи, вводимыми в кровь. Эти технические трудности были преодолены химиками и технологами. Тем не менее после внутривенного введения питательных веществ возникали некоторые фундаментальные дефекты, избежать которых не представлялось возможным. Так, выяснилось, что при парентеральном питании происходит нарушение различных эндокринных функций организма, изменение свойств рецепторов (в частности, рецепторов инсулина) и т.д. Приведем лишь несколько примеров этому, полученных в последние годы.

В частности, при парентеральном питании происходят нарушение отношения инсулин/глюкагон в сыворотке и падение уровня глюкагона и трийодтиронина (ТЗ) в плазме крови (Shulman, 1988). Этот тип питания может вызвать у детей усиление патологии, связанной с ожирением, заболеваниями сердца, добавками к грудному молоку и т.д. (Parenteral health..., 1988). Очень важно, что парентеральное питание приводит к атрофии слизистой оболочки тонкой кишки (Shulman, 1988; Clifford, Walker, 1989; Intestinal adaptation..., 1989, и др.).

Наконец, так как желудочно-кишечный тракт выполняет важные функции не только трансформации пищевых веществ в усвояемые организмом формы, но и депонирования, то введение нутриентов в кровь должно, по-видимому, приводить к нарушению функций депонирующих систем и механизмов (нервных и гормональных), их контролирующих. Изменения, наблюдаемые при сравнительно коротких периодах наблюдений (несколько дней или недель, в течение которых питание было исключительно парентеральным), в большинстве случаев обратимы. Тем не менее можно предполагать, что более продолжительные сроки парентерального питания должны привести к необратимым и более глубоким нарушениям метаболических и других характеристик организма. Поэтому парентеральное питание, хотя и спасает больного, но никогда не станет питанием здорового человека.

Прямое введение глюкозы в кровь в количествах, удовлетворяющих потребности организма, вызывает резкое нарушение гомеостаза и перенапряжение инсулярного аппарата, что служит причиной многих форм патологии. Например, в результате перенапряжения инсулярного аппарата создаются благоприятные условия для развития диабета. Вместе с тем при так называемых экстренной терапии и экстренной хирургии, а также при различных формах патологии производится капельное введение глюкозы в кровь больному. Однако если глюкозу заменить мальтозой (дисахаридом, состоящим из двух молекул глюкозы), которая расщепляется ферментами, связанными с мембранами клеток печени, почек, капилляров и т.д., то

образующаяся глюкоза будет хорошо утилизироваться, по-видимому в тех участках, где она будет освобождаться при гидролизе мальтозы. В результате этого будет достигаться снабжение организма глюкозой без перенапряжения инсулярного аппарата, без изменений ее уровня в крови и тяжелого дисбаланса. Кроме того, будет происходить уменьшение осмотической нагрузки в 2 раза. Таким образом, открываются новые, но совершенно другие возможности для внутривенного питания.

### 3.8. Защитные системы желудочно-кишечного тракта

Теория адекватного питания придает большое значение системам защиты организма от проникновения различных вредных веществ в его внутреннюю среду. Поступление пищевых веществ в желудочно-кишечный тракт следует рассматривать не только как способ восполнения энергетических и пластических материалов, но и как аллергическую и токсическую агрессию. Действительно, питание связано с опасностью проникновения во внутреннюю среду организма различного рода антигенов и токсических веществ. Лишь благодаря сложной системе защиты негативные стороны питания эффективно нейтрализуются.

Прежде всего следует отметить систему, которая до сих пор обозначается как механическая, или пассивная. Под этим подразумеваются ограниченная проницаемость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта для водорастворимых молекул со сравнительно небольшой молекулярной массой (менее 300-500) и непроницаемость для полимеров, в число которых входят белки, мукополисахариды и другие субстанции, обладающие антигенными свойствами. Однако для клеток пищеварительного аппарата в период раннего постнатального развития характерен эндоцитоз, способствующий поступлению во внутреннюю среду организма макромолекул и чужеродных антигенов (см. гл. 4). Имеются данные, что клетки желудочно-кишечного тракта взрослых организмов также способны поглощать крупные молекулы, в том числе нерасщепленные. Подобные процессы обозначены Г. Фолькхаймером как персорбция (Volkheimer, 1977). Кроме того, при прохождении пищи через желудочно-кишечный тракт образуется значительное количество летучих жирных кислот, одни из которых при всасывании вызывают токсический эффект, а другие - локальное раздражающее действие. Что касается ксенобиотиков, то их образование и всасывание в желудочно-кишечном тракте варьируют в зависимости от состава, свойств и загрязненности пищи.

Существует еще несколько механизмов, предупреждающих поступление токсических веществ и антигенов из энтеральной среды во внутреннюю, два из которых трансформационные (Уголев, 1985, 1987а). Один из таких механизмов связан с гликокаликсом, который непроницаем для многих крупных молекул. Исключением служат молекулы, подвергающиеся гидролизу ферментами (панкреатические амилаза, липаза, протеазы), адсорбированными в структурах гликокаликса. В связи с этим контакт вызывающих аллергическую и токсическую реакции нерасщепленных молекул с клеточной мембраной затруднен, а молекулы, подвергающиеся гидролизу, утрачивают антигенные и токсические свойства.

Другой трансформационный механизм обусловлен ферментными системами, локализованными на апикальной мембране кишечных клеток и осуществляющими расщепление олигомеров до мономеров, способных к всасыванию. Таким образом, ферментные системы гликокаликса и липопротеиновой мембраны служат барьером, предупреждающим поступление и контакт крупных молекул с мембраной кишечных клеток. Существенную роль могут играть внутриклеточные пептидазы, рассмотренные нами как дополнительный барьер и как механизм защиты от физиологически активных соединений (обзор: Уголев, 1985, и др.).

Для понимания механизмов защиты важно, что в слизистой оболочке тонкой кишки человека содержится более 400000 плазматических клеток в расчете на 1 мм<sup>2</sup>. Кроме того, выявлено около 1 млн. лимфоцитов в расчете на 1 см кишечной слизистой оболочки. В норме в тощей кишке содержится от 6 до 40 лимфоцитов на 100 эпителиальных клеток (обзор: Ferguson, 1979). Это означает, что в тонкой кишке, кроме эпителиального слоя, разделяющего энтеральную и внутреннюю среды организма, существует еще мощный лейкоцитарный слой.

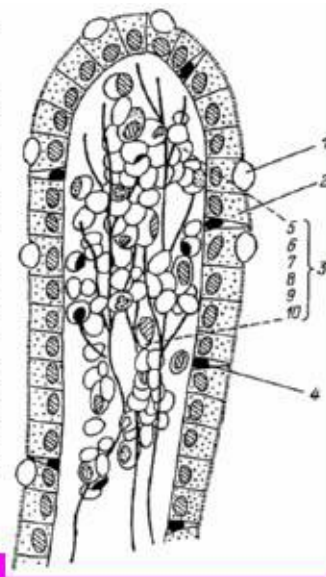
Характеристике собственной иммунной системы тонкой кишки посвящен ряд детальных

обзоров (Immunology..., 1977; Елецкий, Цибулевский, 1979; Ferguson, 1979; Walker, 1979; Kagnoff, 1987; Doe, 1989, и др.). Эта система имеет большое значение во взаимодействиях организма хозяина с кишечными бактериями, вирусами, паразитами, лекарственными веществами, химикалиями, а также при контакте с разными антигенными веществами. К их числу относятся экзогенные пищевые антигены, белки и пептиды пищи, аутоантигены десквамированных кишечных клеток, антигены микроорганизмов и вирусов, токсины и т.д. В дополнение к нормальной протективной роли кишечная иммунная система может играть роль в патогенезе некоторых кишечных заболеваний.

Рис. 3.4. Схема кишечной ворсинки (по: Kagnoff, 1987).

1 - gobletовские клетки; 2 - кишечные эпителиальные клетки; 3 - lamina propria; 4 - интраэпителиальные лимфоциты; 5 В-лимфоциты; 6 - Т-лимфоциты; 7 - плазматические клетки; 8 - макрофаги; 9 - тучные клетки; 10 - эозинофилы.

Видны интраэпителиальные лимфоциты, локализованные между кишечными эпителиальными клетками. В-лимфоциты, Т-лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки и эозинофилы рассеяны в соединительной ткани ворсинки, богатой кровеносными и лимфатическими сосудами.



Кишечная иммунная система является частью иммунной системы организма и состоит из нескольких различных компартментов. Лимфоциты этих компартментов обладают многими сходными чертами с лимфоцитами некишечного происхождения, но имеют и уникальные особенности. При этом популяции различных лимфоцитов тонкой кишки взаимодействуют благодаря миграции лимфоцитов из одного компартмента в другой.

Лимфатическая ткань тонкой кишки составляет около 25% всей кишечной слизистой. Она представлена в форме скоплений в пейеровых бляшках и в lamina propria (отдельные лимфатические узелки), а также популяцией рассеянных лимфоцитов, локализованных в эпителии и в lamina propria. Слизистая оболочка тонкой кишки содержит макрофаги, Т-, В- и М-лимфоциты, интраэпителиальные лимфоциты, клетки-мишени и др. (рис. 3.4).

Пейеровы бляшки (около 200-300 у взрослого человека) представляют собой организованные скопления лимфатических фолликулов, в которых находятся предшественники популяции лимфоцитов. Эти лимфоциты окончательно заселяют другие области кишечной слизистой оболочки и принимают участие в ее локальной иммунной деятельности. В этом отношении пейеровы бляшки могут быть рассмотрены как область, иницирующая иммунную деятельность тонкой кишки.

Пейеровы бляшки содержат как В-клетки, так и Т-клетки. У безмикробных животных пейеровы бляшки невелики, хотя редуцированы главным образом В-клетки. Кроме того, в эпителии над пейеровыми бляшками локализовано небольшое количество М-клеток. Так как эти клетки содержат везикулы, то можно полагать, что они направляют антигены, поступающие из полости тонкой кишки, в область Т-клеток пейеровых бляшек.

Функции различных лимфоидных клеток тонкой кишки в деталях еще не изучены. Особый интерес представляют интраэпителиальные лимфоциты, которые расположены между эпителиальными кишечными клетками в базальной части эпителия ближе к базальной мембране (рис. 3.4). Их отношение к другим кишечным клеткам составляет приблизительно 1:6. Примерно 25% интраэпителиальных лимфоцитов обусловлено маркерами Т-клеток (обзор:

Kagnoff, 1987).

Как отмечено выше, иммунная система кишечника, и в первую очередь тонкой кишки, встречает огромное количество экзогенных пищевых антигенов. Клетки как тонкой, так и толстой кишки продуцируют иммуноглобулины (IgA, IgE, IgG, IgM), преимущественно IgA (табл. 3.6). Иммуноглобулины А и Е, секретируемые в полость кишки, по-видимому, адсорбируются на поверхности кишечных клеток, создавая в области гликокаликса дополнительный защитный слой.

Таким образом, иммунные механизмы могут действовать в полости тонкой кишки, на ее поверхности и в lamina propria. В то же время кишечные лимфоциты могут распространяться в другие ткани и органы, включая молочные железы, женские половые органы, лимфатическую ткань бронхов, и участвовать в их иммунитете. Повреждения механизмов, контролирующих иммунитет организма и иммунную чувствительность тонкой кишки к антигенам, могут иметь значение в патогенезе нарушений локального иммунитета кишечника и в развитии аллергических реакций.

Неиммунные и иммунные механизмы защиты тонкой кишки предохраняют ее от чужеродных антигенов. Пищеварительные протеазы тонкой кишки, ее моторная деятельность, микрофлора, гликокаликс представляют собой неспецифический защитный барьер. Функции такого защитного барьера в тонкой кишке выполняет также слизь, свойства которой освещены в ряде отечественных и зарубежных сводок (см., в частности: Гальперин, Лазарев, 1986; Forstner, Forstner, 1986).

**Таблица 3.6. Количество клеток в тонкой и толстой кишке, продуцирующих иммуноглобулины (по: Пищевые волокна, 1986)**

Отдел кишечника	Число клеток (%), секретирующих:		
	IgA	IgM	IgG
Тонкая кишка	69.7	19.9	10.5
Ободочная кишка	91.1	4.5	4.1
Прямая кишка	89.1	6.3	4.3

Следовательно, хотя слизистая оболочка пищеварительного тракта потенциально служит областью, через которую возможно проникновение антигенов и токсических веществ во внутреннюю среду организма, здесь же действует эффективная дублированная система защиты, включающая в себя как механические (пассивные), так и активные факторы защиты. При этом в кишечнике взаимодействуют системы, продуцирующие антитела, и системы клеточного иммунитета. Нужно добавить, что защитные функции печеночного барьера, реализующего с помощью купферовых клеток поглощение токсических веществ, дополняются системой антитоксических реакций в эпителии тонкой кишки.



### 3.9. Заключительные замечания

#### (краткое сопоставление теорий сбалансированного и адекватного питания)

В заключение попытаемся кратко сопоставить две теории питания - классическую и новую.

Открытие общих закономерностей ассимиляции пищевых веществ, одинаково справедливых для наиболее примитивных и для наиболее высокоразвитых организмов, неизбежно вело к формированию новой эволюционно аргументированной теории, пригодной для интерпретации ассимиляторных процессов не только у человека, но и у других групп организмов. Предложенная нами теория адекватного питания не является модификацией классической, а представляет собой новую теорию с другой аксиоматикой. Вместе с тем один из основных постулатов классической теории, согласно которому поступление и расход в организме пищевых веществ должны быть сбалансированы, новая теория целиком принимает.

Согласно теории сбалансированного питания, пища, которая представляет собой сложноорганизованную структуру и состоит из нутриентов, балластных веществ и в ряде случаев токсических продуктов, подвергается механической, физико-химической и, в особенности, ферментативной обработке. В результате этого полезные компоненты пищи извлекаются и превращаются в лишённые видовой специфичности соединения, которые всасываются в тонкой кишке и обеспечивают энергетические и пластические потребности организма. (Многие физиологи и биохимики сравнивают этот процесс с извлечением ценных компонентов из руды.) Из балластных веществ, некоторых элементов пищеварительных соков, слущенных клеток эпителиального пласта желудочно-кишечного тракта, а также ряда продуктов жизнедеятельности бактериальной флоры, частично утилизирующей нутриенты и балласт, формируются секреты, которые выбрасываются из организма. Из этой схемы ассимиляции пищи вытекают принципы расчета количества полезных веществ, поступающих в организм вместе с пищей, оценка ее достоинств и т.д.

Согласно теории адекватного питания, питание, а также переход от голодного состояния к сытому обусловлены не только нутриентами, но и различными жизненно важными регулирующими соединениями, поступающими из кишечной во внутреннюю среду организма. К таким регулирующим соединениям прежде всего относятся гормоны, вырабатываемые многочисленными эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта, которые по числу и разнообразию превосходят всю эндокринную систему организма. К регулирующим соединениям относятся также такие гормоноподобные факторы, как дериваты пищи, образованные вследствие воздействия на нее ферментов пищеварительного аппарата макроорганизма и бактериальной флоры. В некоторых случаях не удается провести четкой грани между регуляторными и токсическими веществами, примером чему служит гистамин.

С точки зрения классической теории питания, микрофлора пищеварительного аппарата у моногастричных организмов, включая человека (но не жвачных), даже не нейтральный, а скорее, вредный атрибут. С позиций теории адекватного питания бактериальная флора желудочно-кишечного тракта не только у жвачных, но и, по-видимому, у всех или подавляющего большинства многоклеточных организмов - необходимый участник ассимиляции пищи. В настоящее время установлено, что при пищевой деятельности у многоклеточных организмов в пищеварительной системе происходит не только извлечение из пищи некоторой их полезной части - первичных нутриентов, но и трансформация различных компонентов пищи под влиянием микрофлоры, а также обогащение продуктами ее жизнедеятельности. В результате этого неиспользованная часть пищевых веществ превращается в активную и обладающую рядом важных свойств часть энтеральной среды.

Энтеральная среда, которая может быть охарактеризована как промежуточная среда организма, образуется за счет микрофлоры, населяющей желудочно-кишечный тракт, жидкой фазы, а также экзогенных и эндогенных веществ. Наряду с внутренней и внешней средами она имеет первостепенное значение для организма. Энтеральная среда находится под двойным контролем: со стороны хозяина и со стороны симбионтов. Образуется сложная система, обозначаемая как эндоэкология. Эндоэкология существенна для понимания видовых особенностей питания, его адаптивных возможностей и патологии. Она в значительной степени зависит от функционального состояния организма и в то же время определяется различными химическими и биологическими воздействиями на него.

Для сложных организмов справедливо считать, что в метаболическом смысле они представляют собой надорганизменные системы, у которых имеет место взаимодействие хозяина с определенной микрофлорой. Под действием микрофлоры образуются вторичные нутриенты, которые чрезвычайно важны, а во многих случаях необходимы. Источником вторичных нутриентов служат балластные пищевые вещества, участвующие в регуляции многих локальных функций организма.

Ассимиляция пищи, в соответствии с классической теорией питания, сводится к ферментативному гидролизу ее сложных органических структур и извлечению простых элементов - собственно нутриентов. Отсюда вытекает ряд фундаментальных идей о целесообразности обогащения пищи, т.е. об отделении компонентов, содержащих нутриенты, от балласта, а также об использовании в качестве пищевых продуктов готовых нутриентов, т.е. конечных продуктов расщепления, пригодных к всасыванию или даже введению в кровь, и т.д. В отличие от этого, согласно теории адекватного питания, имеет место не только расщепление пищи, но еще и приготовление нутриентов и физиологически активных веществ в результате воздействия микрофлоры желудочно-кишечного тракта, в частности на балластные вещества. Таким путем образуются многие витамины, летучие жирные кислоты и необходимые незаменимые аминокислоты, что существенно влияет на потребности организма в поступающих извне пищевых продуктах. Соотношение между первичными и вторичными нутриентами может варьировать в широких пределах в зависимости от видовых и даже индивидуальных особенностей микрофлоры. Кроме того, наряду с вторичными нутриентами под влиянием бактериальной флоры образуются токсические вещества, в частности токсические амины. Деятельность бактериальной флоры, которая является обязательным компонентом многоклеточных организмов, тесно связана с рядом важных особенностей макроорганизма.

Итак, в свете новой теории питания - это чрезвычайно сложный процесс, в котором пищеварение служит не только способом извлечения полезных компонентов пищевого «сырья». Эта теория возвращает нас к некоторым общим идеям античного естествознания, которые заключаются в том, что в процессе пищеварения образуются новые компоненты пищи. Далее, обогащение пищи за счет удаления балластных веществ, полезное с позиций классической теории, кажется неправильным в рамках новой теории. Точно также подавление бактериальной флоры противоречит теории адекватного питания, хотя и хорошо согласуется с представлениями, развиваемыми классической теорией сбалансированного питания.

Как неоднократно отмечено, развитие теории адекватного питания опирается на общебиологические и эволюционные закономерности, а также на достижения ряда наук, в особенности биологии, химии, физики и медицины. Действительно, для биолога крайне существенна не только «формула», но и технология какого-либо процесса, так как эволюция идет именно в направлении оптимизации технологии биологических процессов. В биологических системах чрезвычайно многое зависит от технологии процессов, так как их высокая эффективность, а иногда и сама возможность связаны с реализацией определенных

промежуточных звеньев. Недостаточная эффективность их реализации или их взаимодействий нарушает функционирование системы в целом. Такое представление объясняет некоторые фундаментальные различия между теориями сбалансированного и адекватного питания. Первая теория в сущности определяется балансной формулой питания, вторая, кроме такой формулы, учитывает и технологию питания, т.е. технологию процессов ассимиляции пищи различными группами организмов.

Наконец, теория адекватного питания является одним из центральных элементов междисциплинарной науки трофологии. Объединение многих разделов биологических и медицинских наук, касающихся разных аспектов ассимиляции пищи биологическими системами различной степени сложности (от клетки и организма до экосистем и биосферы), в одну науку необходимо для понимания фундаментального единства природы. Это важно также для характеристики процессов взаимодействия в биосфере на основе трофических связей, т.е. для рассмотрения биосферы как трофосферы. Но в не меньшей, а может быть в большей мере формирование трофологии, и в том числе теории адекватного питания, существенно для различных медицинских наук, так как трофика тканей и ее нарушения, различные проблемы гастроэнтерологии, теоретические и прикладные аспекты науки о питании - это в действительности нерационально разделенные части одной общей проблемы - проблемы ассимиляции пищи организмами, стоящими на разных уровнях эволюционной лестницы. Эту проблему следует рассматривать с некоторых унитарных позиций на основе более обширных и глубоких, чем ранее, взглядов.

Таким образом, теория адекватного питания это, если так можно сказать, теория сбалансированного питания, у которой выросли «биологические крылья». Это означает, что теория адекватного питания применима не только к человеку или одной определенной группе животных, но и к самым различным видам животных и, более того, ко всем группам организмов.

# **Глава 4. Некоторые прикладные аспекты в свете теорий сбалансированного и адекватного питания**

## 4.1. Вводные замечания

Наращивание производства продуктов питания - важнейшая задача, стоящая перед человечеством. Но это лишь одна сторона дела. Другая, не менее важная, заключается в понимании физиологических потребностей человека в питании (от рождения до глубокой старости) в разных климатических, трудовых, бытовых и других условиях. Такое понимание может быть достигнуто на основе системы фундаментальных и прикладных исследований. Неудивительно поэтому, что, например, в США Конгресс только в 1984 г. выделил на такие исследования около 200 миллионов долларов, а в 1985 г. на исследования в области питания Национальный Институт здоровья США выделил около 1 миллиарда долларов.

Благодаря развитию фундаментальных представлений о механизмах ассимиляции пищи эта область знаний превратилась не только в важный раздел биологических и медицинских наук, но и в ключевой аспект практического здравоохранения. На основе фундаментальных исследований целесообразно рассмотреть некоторые важные проблемы, в том числе рационального питания, дальнейшей оптимизации питания человека и ряд других, с позиций двух теорий питания - классической и новой.

## 4.2. Рациональное питание

Рациональное питание является компромиссом между ограниченными (по количеству и качеству) возможностями общества и личности в снабжении пищей и теоретически обоснованным оптимальным питанием. Чаще всего в основе компромисса лежит нехватка ряда пищевых продуктов или их высокая стоимость. В первую очередь это касается белка, потребность в котором может быть удовлетворена потреблением мяса и рыбы, а во многих случаях - молочных продуктов. К сожалению, во многих странах, в том числе и в нашей, молочные продукты для этой цели используются недостаточно. Белковый рацион может быть оптимизирован за счет сочетания белковой пищи с другими продуктами, которые сберегают расход белка, а также обогащают его. Например, белок более обогащен в цельнозерновом хлебе, чем в хлебе, выпеченном из муки высоких сортов. Однако применение очищенной муки - повсеместно распространенный отрицательный эффект научно-технического прогресса прошлого и нынешнего веков и одно из негативных следствий теории сбалансированного питания. Тем не менее возможны оптимальные сочетания пищевых продуктов применительно к конкретным условиям питания и дальнейшие поиски в этом направлении.

В целом рациональное питание сегодня - это в большинстве случаев неидеальное питание. Поэтому задача ученых и экономистов сводится к формированию реального рационального питания, которое необходимо постоянно совершенствовать. Таким образом, мы вновь возвращаемся к идее рационального питания как к компромиссному между оптимальными нормами и ограниченными реальными возможностями. Однако существует фундаментальный вопрос, на какой основе будут построены оптимальные нормы питания - на основе теорий сбалансированного или адекватного питания?

Неидеальным питание является еще и потому, что многие полезные пищевые продукты содержат токсические вещества. В ряде случаев такие токсиканты могут быть разрушены термической обработкой пищи. Однако определенный уровень токсических веществ - постоянный и физиологический спутник жизни. Большинство этих веществ нейтрализуется защитными системами желудочно-кишечного тракта (см. гл. 3). Помимо этого, в последнее время в связи с интенсификацией сельского хозяйства и урбанизацией населения количество пищевых примесей, подавляющее большинство которых не полностью индифферентно для организма, прогрессивно возрастает во всем мире. Применение регуляторов природной среды (дефолиантов, инсектицидов, пестицидов, гербицидов и др.) приводит к тому, что эти вещества поступают в значительную часть пищевых продуктов. Такие вещества используются первоначально и прежде всего против определенных видов растений, вредных насекомых, ядовитых грибов. Несмотря на усилия сделать эти средства избирательно действующими лишь на определенные - группы животных, в силу универсальности функциональных блоков существует опасность их воздействия на организм человека и высших животных.

(Во многих случаях такой отрицательный эффект доказан). Точно также не индифферентны добавки, в своем большинстве обеспечивающие консервацию пищевых продуктов. Кроме того, последние загрязняются промышленными отходами, среди которых могут оказаться весьма токсичные. Этой крайне актуальной проблеме уделяется большое внимание (см., например, сводку «Безвредность пищевых продуктов», опубликованную в 1986 г.).

В связи с вышеизложенным возникают следующие вопросы: как при загрязнении пищи оптимизировать питание? Что лучше - адаптация к постоянно действующему загрязнителю или чередование различных загрязнителей? Быть может, следует периодически менять консерванты или источники продуктов питания, использовать антидоты, которые можно вводить либо в

соответствующие загрязненные продукты, либо применять одновременно с пищевыми продуктами? Найти ответы на такие вопросы особенно важно в связи с тем, что питание в неидеальных условиях приобретает все большие масштабы. Некоторые из этих проблем обсуждаются в обзоре «Биология старения», опубликованном в 1982 г.

### 4.3. Оптимизация питания

Оптимизация питания - проблема, нуждающаяся в общем решении. Она представляется особенно важной, так как для настоящего времени характерны дефекты питания в глобальных масштабах. С дефектами питания человек сталкивается также в различных аварийных и экстремальных ситуациях и будет сталкиваться при создании искусственных микробиосфер и микротрофосфер в связи с исследованием космоса, океана и другими задачами. Поэтому необходимо понять, каким образом последствия различных дефектов питания могут быть предупреждены или ослаблены.

Прежде всего рассмотрим крайний случай - отсутствие продуктов питания. Долгое время считалось, что в таких условиях полное голодание предпочтительнее, чем поедание непитательных структур (в частности, листьев растений). В рамках теории сбалансированного питания это объяснялось тем, что при питании листьями происходит значительная работа пищеварительного аппарата и имеет место дополнительный расход энергии, а также размножение кишечной бактериальной флоры, отрицательно действующей на организм. Однако с позиций теории адекватного питания нормальная деятельность желудочно-кишечного тракта необходима для поддержания в норме многих сторон обмена, для функционирования эндокринного аппарата и, что чрезвычайно важно, для поддержания эндоэкологии кишечника (см. гл. 3). Сохранение эндоэкологии благодаря пищевым волокнам, по-видимому, более благоприятно для организма, чем абсолютное голодание. Такая точка зрения подтверждается известными примерами о поведении людей во время голода, добавляющих в пищу траву, листья, древесные опилки и т.д. Иной смысл, чем несколько лет назад, возможно, приобретает оценка поведения некоторых хищных животных, во время голода питающихся листвой, травой, ягодами и другими растениями. Понятными становятся также различия между полным голоданием и голоданием в сочетании с потреблением продуктов с незначительной энергетической ценностью, но существенно влияющих на состояние эндоэкологии организма. Использование пищевых волокон - лишь один из многочисленных примеров оптимизации питания в неблагоприятных условиях.

Использование нерафинированных пищевых продуктов (например, цельнозернового хлеба, неполированного риса и др.), что ценно само по себе, при оптимизации питания в условиях нехватки пищевых ресурсов приобретает особенно большое значение. По-видимому, нерафинированные продукты и в большинстве других случаев имеют преимущества перед рафинированными (обзор: Уголев, 1985).

Справедливость ряда положений теории адекватного питания хорошо демонстрируется на примере диких животных, инстинкт которых помогает им поддерживать структуру своего тела с необычайной точностью. Что касается человека, то он, вероятно, в процессе формирования вида *Homo sapiens*, а также в результате воспитания (часто неправильного), традиций, предрассудков и т.д. в значительной мере утрачивает эти навыки и инстинкты, обеспечивающие адекватный выбор пищи. Следует подчеркнуть, что оптимизация питания была важной и полезной частью национальных, племенных и религиозных традиций. Однако в научной литературе часто обращается внимание лишь на недостатки этих традиций, многие из которых теперь утрачены. В то же время такая утрата создает вакуум, который нередко заполняется неправильными и неорганизованными действиями. Последние опираются на многочисленные модные концепции питания, иногда не имеющие теоретической базы и не подкрепленные вековой практикой.

По-видимому, при оптимизации питания следует иметь в виду его национальные особенности, ассортимент соответствующих продуктов (который зависит от окружающей среды,



способа добывания и обработки пищи), уровень технологии и т.д. Иллюстрацией различного потребления белков, жиров и углеводов разными популяциями, резко отличающимися типом питания и экономикой, могут быть сведения, представленные в табл. 4.1 и 4.2. Особенно привлекает внимание питание эскимосов, традиционно использующих чрезвычайно богатую жирами пищу. Из табл. 4.1 видно, что относительное потребление энергии в виде жиров у эскимосов достигает 47%, а у кикуйю составляет только 10% (обзор: Harrison et al., 1979). В отличие от эскимосов европейцы и американцы, как и кикуйю, потребляют значительно меньше жиров. Вместе с тем следует иметь в виду, что люди, как правило, довольно легко адаптируются к изменениям рациона.

При оптимизации питания следует, по-видимому, учитывать сведения, что в ряде случаев некоторые следовые микроэлементы могут иметь важное нутритивное значение (Nielsen, 1988).

Оптимизация питания связана с решением еще нескольких проблем. Поскольку создание токсикантов, предназначенных для борьбы с вредителями сельского хозяйства и безвредных для человека, практически невозможно из-за универсальности функциональных блоков, то прежде всего должны быть получены такие соединения, которые выполняли бы основные регуляторные функции во внешней среде, но не попадали бы в пищевые продукты или пищу. Далее, следует искать соединения с такой степенью избирательности, при которой эти вещества и их метаболиты были бы по возможности индифферентны для человека. Важно также разработать пищевые технологии, в том числе кулинарные, при которых в процессе приготовления пищи токсические вещества разрушались бы или превращались в безвредные. Наконец, должна существовать достаточно полная и открытая информация о наличии в продуктах токсических соединений и о возможности чередования этих продуктов во избежание кумулятивных эффектов неблагоприятных воздействий и т.д.

Понятие адекватности позволяет оптимизировать питание в соответствии с возрастом и характером труда. Но и в этом случае пища не будет идеальной. Определенные перспективы для оптимизации питания открывает улучшение аминокислотного состава пищи путем введения в нее соответствующих пептидов вместо аминокислот. Как известно, в 70-80-е годы были разработаны питательные смеси, на основе коротких пептидов и свободных аминокислот. Зарубежными фирмами был выпущен ряд пептидных диет. При этом было продемонстрировано, что диета, содержащая короткие пептиды, утилизируется более эффективно, чем смесь свободных аминокислот. Нами и рядом других исследователей (обзоры: Gardner, 1984, 1988, и др.) была показана высокая ценность белковых гидролизатов, содержащих короткие пептиды. Следует также отметить, что в отличие от неприятного вкуса аминокислотных смесей гидролизаты пищевых белков (в том числе смеси, состоящие из коротких пептидов) во многих случаях обладают довольно приятным вкусом. Пептидные гидролизаты могут быть рекомендованы для питания ослабленных организмов, при краткосрочных диетах, при больших физических нагрузках и т.д.

**Таблица 4.1. Среднее суточное потребление жиров, углеводов и белков разными популяциями (по: Harrison et al., 1979)**

Компонент пищи	Потребление пищи и энергии							
	Жители Великобритании		кикуйю		эскимосы		Жители о. Барбадос	
	Кол-во (г)	Энергия (кДж)	Кол-во (г)	Энергия (кДж)	Кол-во (г)	Энергия (кДж)	Кол-во (г)	Энергия (кДж)
Жиры (38 кДж/г)	110	4150	22	832	162	6120	63	2380

Углеводы (17 кДж/г)	400	6730	390	6500	59	990	416	7000
Белки (17 кДж/г)	100	1680	100	1680	377	5870	45	756
Всего	-	2990	-	2158	-	3102	-	3411

**Таблица 4.2. Энергия пищи при различных национальных диетах (по: Haenel, 1979)**

Диета	Энергия (%)		
	белков	жиров	Углеводов
Рекомендованная смешанная (ГДР)	12-14	30-35	53-57
«Средняя» (ГДР)	11	40	49
«Средняя» (ГДР, пробы на угад)	12	48	40
Японцев	13 (62% - растительные белки)	13 (62% - растительные жиры)	73 (83% - комплекс углеводов)
Масаи (молочная диета)	17	35	15
Эскимосов	25-30	68	35-40
Жителей Нигерии	8.6	18.2	73.2

При оптимизации питания необходимо также учитывать пищевые добавки, которые находят все большее применение в питании человека и особенно сельскохозяйственных животных (Biotechnology ..., 1989). В число пищевых добавок входят антибиотики, факторы (стимуляторы) роста, кокцидиостатики, гистомоностатики и др. Список рекомендованных пищевых добавок приведен в табл. 4.3.

**Таблица 4.3. Различные категории пищевых добавок, рекомендованные ЕЭС (по: Vanbelle, 1989)**

- Антибиотики (стимуляторы роста)
- Факторы роста (стимуляторы роста)
- Кокцидиостатики и гистомоностатики
- Ароматические и вкусовые вещества
- Эмульсии, стабилизирующие агенты, гели и уплотнители
- Цветовые агенты и пигменты
- Предохранители
- Витамины и витаминоподобные вещества
- Микроэлементы
- Ферменты, холин

Их полезные и побочные отрицательные эффекты в последние годы широко дискутируются. При этом постоянно предлагаются новые добавки, в том числе стимуляторы роста, антибиотики, анаболические агенты, дрожжевые культуры, микроорганизмы и т.д. Основной вопрос - безопасность таких добавок для потребителя. В то же время необходимо помнить, что фактически во всех продуктах питания (как естественных, так и переработанных) возможно присутствие нежелательных веществ. И система строгого контроля всей трофической цепи, защищая человека, не всегда может гарантировать его здоровье (обзор: Vanbelle, 1989). Например, избыток даже полноценной, абсолютно «здоровой» пищи может привести к ожирению, сердечно-сосудистым заболеваниям, развитию злокачественных опухолей и другим

серьезным болезням (см. также гл. 2 и 3). В последние годы для потери лишнего веса рекомендуется ряд более низкокалорийных диет (400-600 ккал в сутки), чем обычно, а также полуголодание (обзор: Fislcr, 1987). (Терапевтический эффект голодания всесторонне освещен в недавнем обзоре: Fahrner, 1985.). Поэтому при попытках оптимизировать питание следует помнить слова Гиппократa, сказанные более 2300 лет назад: «Диететика позволяет тем, кто имеет хорошее здоровье, сохранить его, а тем, кто потерял здоровье, его восстановить».

Наконец, оптимизация питания необходима в связи с проблемой пищи будущего (см., в частности, обзор: А. Печчеи «Человеческие качества», вышедший в свет в 1985 г.).

## 4.4. Питание и продолжительность жизни

Существуют несомненные доказательства влияния пищи и питания на многие важнейшие биологические характеристики организма, в частности на продолжительность жизни, старение, время оптимального функционирования его физиологических систем (обзоры: Валенкевич и др., 1978; Самсонов, Мещерякова, 1979; Валенкевич, Уголев, 1982; Валенкевич, 1984; Никитин, 1984; Фролькис, 1988; Nutrition..., 1989, и др.).

Имеются серьезные основания предполагать, что диета играет важную роль в поддержании психического статуса лиц пожилого возраста (Diet and maintenance..., 1988).

Одной из наиболее общих закономерностей, продемонстрированной рядом исследователей в экспериментах на млекопитающих разных видов, является резкое увеличение продолжительности жизни при ограничении потребления пищи. Например, у крыс продолжительность жизни при ограниченном потреблении пищи увеличивается на 50%, а иногда и более по сравнению с контрольными животными. Большой интерес представляют наблюдения В. Н. Никитина (1984), показавшего, что при ограничении диеты меняется гормональное зеркало организма, повышаются уровни кортикотропина и кортикостерона в крови и заметно снижаются уровни тиреотропина, тироксина и инсулина. Интересно, что животные с ограничениями в питании значительно дольше сохраняют способность к спариванию (обзор: Фролькис, 1988). Механизм этих явлений требует дальнейшего анализа.

Показано также, что при нормальной по объему диете, но при уменьшенном содержании белка также наблюдается значительное увеличение продолжительности жизни. Не только общий уровень белка, но и отдельных аминокислот может влиять на продолжительность жизни. Однако этот вопрос до настоящего времени исследован крайне недостаточно. Известны лишь отдельные факты, представляющие большой интерес. Так, двух- и трехкратное уменьшение триптофана в рационе приводит к заметному удлинению сроков жизни подопытных животных (обзор: Фролькис, 1988). Уместно напомнить, что триптофан является предшественником одного из важных физиологически активных веществ - серотонина.

Существуют сведения, что диета с уменьшенным содержанием насыщенных жирных кислот и холестерина привела к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний лиц разного возраста, включая пожилых, в США, Канаде и Австралии (Konnel, 1988). Вместе с тем недавно высказано мнение об ошибочном рассмотрении отдельных пищевых продуктов как гиперхолестеринемических и атерогенных (The atherogenic potential..., 1988).

Имеется ряд наблюдений, демонстрирующих значительный положительный эффект ограничения питания человека (обзор: Николаев и др., 1988). Однако в настоящее время нет доказательств тому, что увеличение продолжительности жизни, достигнутое ограничениями в питании, не приводит к снижению некоторых важных функциональных характеристик организма. Более того, наблюдения над животными, подвергнутыми пищевой рестрикции, демонстрируют, что в их поведении имеется ряд отклонений, которые следует охарактеризовать как отрицательные. Необходимо заметить, что множественность эффектов пищи делает затруднительной, а во многих случаях и невозможной однозначную оценку определенного варианта питания. В связи с этим пожилым людям предлагается придерживаться привычного рациона (Practical nutrition..., 1988).

Таким образом, проблема влияния пищи на продолжительность жизни очень сложна и еще ждет своего решения.

## 4.5. О культуре питания

Если бы сегодня в мире возник такой избыток продуктов питания, который сделал бы возможным их свободный выбор, то это избавило бы более 800 миллионов людей от тяжелых форм голодания. Кроме того, многие люди перестали бы страдать от других серьезных дефектов питания, например от избыточного углеводного питания, приводящего к ожирению со всеми вытекающими отсюда тяжелыми последствиями (табл. 2.1). Тем не менее, как показывает специальный анализ, проведенный в различных странах, само по себе достаточное производство пищевых продуктов не обеспечивает поддержания здоровья человека на оптимальном уровне. Необходима высокая культура питания. Более того, следует обеспечить ту более широкую культуру, которую следует называть трофологической, включающей в себя, кроме культуры питания, культуру производства (в том числе сельское хозяйство, экологию, промышленные технологии), распределения и хранения пищи.

До последнего времени культура человеческого тела рассматривалась преимущественно как физическая. Однако культура тела значительно сложнее и шире и должна включать в себя многие аспекты биологии, в том числе генетические, экологические, биохимические, физиологические, трофологические и др. Под трофологической культурой подразумеваются понимание и использование в повседневной жизни каждого человека и общества в целом основных законов обмена веществ и закономерностей питания, обеспечивающих оптимальную жизнедеятельность организма, с поправками на существующие условия быта, климата, работы и т.д. Трофологическая культура питания включает в себя понимание не только правил потребления пищи, но и всех этапов работы над пищевыми продуктами в сельском хозяйстве и пищевой промышленности (на различных предприятиях пищевой и консервной промышленности) и, конечно, в торговле. Речь идет о соблюдении не только гигиенических, но и «биологических» правил. Ясно также, что трофологическая культура может быть построена лишь на основе научных подходов, позволяющих не только обосновать правильное потребление продуктов питания, но также их производство, переработку, хранение и распределение.

Как это понятно, культура питания является частью трофологической культуры. Это справедливо, так как без некоторого уровня культуры питания крайне трудно решить ряд глобальных проблем, в том числе проблему победы над голодом и многими грозными заболеваниями нашего века (атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, некоторые злокачественные новообразования, диабет, нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта и многие другие), а также проблему борьбы со старением организма.

В свете представлений о трофологической культуре следует рассматривать ряд проблем, в том числе регуляцию аппетита. Мы уже упоминали, что, вероятно, у человека частично нарушена та поразительная способность регулировать потребление пищи, которая свойственна животным. Регуляция потребления пищи - один из важнейших механизмов гомеостаза, обеспечивающего поддержание постоянства молекулярного состава организма. Вместе с тем этот механизм один из наиболее уязвимых в силу очень многих обстоятельств.

Управление аппетитом и питанием сформировалось в ходе эволюции и базируется на определенной системе сигналов. Неправильное пищевое воспитание и неправильное пищевое поведение человека при отсутствии культуры питания приводят к многочисленным ошибкам в работе механизмов, регулирующих аппетит. Из этих ошибок наиболее распространенная - переизбыток пищевых продуктов одного типа и недоедание других. Уже в рамках теории сбалансированного питания для преодоления этого коренного дефекта были сформулированы модели идеальной пищи и идеального питания (см. также гл. 5). Однако с позиций теории

адекватного питания пища не может быть идеальной. Более уместно представление об адекватной пище, которая широко варьирует в зависимости от внешних условий и функционального состояния организма.

Соотношение различных компонентов в пище и характер питания, которые должны обеспечивать эффективное функционирование депо и «упражнение» различных метаболических систем организма, необходимо рассматривать с точки зрения трофологической культуры и в том числе культуры питания. Следует заметить, что некоторые «пищевые школы» и течения, использующие определенные типы и режимы питания, часто достигают существенных успехов, так как, воздействуя на те или иные формы обмена веществ, добиваются полезных результатов. Однако в ряде случаев эффекты оказываются, к сожалению, кратковременными, а иногда и нежелательными. Именно поэтому культура питания должна формироваться под контролем специалистов - врачей и учителей с учетом длительного опыта и новейших достижений науки, чтобы сознательно («ноосферно») оптимизировать питание, которое у человека в значительной степени потеряло свою инстинктивную регуляцию.

В настоящее время трудно охарактеризовать все особенности культуры питания. Вместе с тем ее некоторые черты очевидны. Культура питания - сознательно организуемое, возможно более оптимальное (адекватное) удовлетворение пищевых потребностей на основе достижений трофологии, гуманности и в пределах возможностей экономики, экологии и т.д. Необходимо также иметь в виду эволюционные особенности организма человека. В свете этого адекватной является полимерная пища, а не мономерная (т.е. элементная). Совершенно ясно также, что нельзя пренебрежительно относиться к эндоэкологии. С этой точки зрения разрушающие последствия применения антибиотиков и самолечения трагичны, так как подавляют те бактериальные популяции, которые формируются при рождении и с которыми установлены положительные симбионтные взаимодействия. Очевиден и полезный эффект пищевых волокон, содержащихся в овощах, фруктах и других растительных продуктах. Следует обратить внимание и на исключительно грудное вскармливание в самом раннем возрасте. Но, конечно, в наибольшей степени культура питания - это культура индивидуального питания.

## 4.6. Две теории питания и некоторые конкретные примеры

Рассмотрим конкретные примеры различного решения некоторых важных проблем питания в свете классической и новой теорий. Одна из таких проблем связана с молочным питанием, другая - с непереносимостью молока.

### 4.6.1. Молочное питание

Питание молоком не является исключительной характеристикой млекопитающих. Молоко как питание новорожденных было «изобретено» также и другими группами организмов (см. гл. 9). Молоко млекопитающих обладает замечательным свойством поддерживать гомеостаз у новорожденных организмов, особенно в первое время после рождения. Именно в это время проникновение макромолекул материнского молока во внутреннюю среду новорожденного организма происходит почти беспрепятственно. Это связано с тем, что у большинства новорожденных млекопитающих тонкая кишка не является иммунным барьером и нерасщепленные компоненты молока (в том числе и белковые) проникают в их внутреннюю среду путем эндоцитоза. В последнее время обнаружено присутствие в молоке значительных количеств ферментов и гормонов, что в этих условиях обеспечивает поддержание гормонального статуса новорожденного. Питание новорожденного молоком организма другого вида с этой точки зрения неадекватно, так как в кровь поступают чужеродные антигены.

Основные различия между молоком и обычной дефинитивной пищей заключаются в композиции углеводов.

Молоко содержит специфический углевод - лактозу, тогда как дефинитивная пища - преимущественно сахарозу и крахмал. Последний при гидролитическом расщеплении превращается главным образом в такие дисахариды, как мальтоза и изомальтоза (но не лактоза).

Для понимания биологической роли молока важно иметь в виду, что присутствие в нем лактозы, сочетаемое с наличием в слизистой оболочке тонкой кишки соответствующего фермента (лактазы), обеспечивает контроль трофической связи матери и потомства. Такая трофическая связь разрывается тогда, когда растущий организм достигает определенной степени зрелости и лактаза в его кишечнике репрессируется. Результатом этого являются быстрое уменьшение переносимости молока и отказ от его потребления. Таким образом, и это не может не вызывать восхищения мудростью природы, один из самых совершенных пищевых продуктов - молоко - содержит в себе также «ограничитель», который в естественных условиях, как только молоко перестает быть жизненно необходимым для повзрослевшего потомства, прерывает истощающий мать механизм питания потомства. Сейчас установлено, что репрессия лактазы контролируется гипоталамо-тиреоидной осью, нарушение функций которой предотвращает репрессию этого фермента. Замечательно, что у тех животных, у которых нет лактозы в молоке (например, у таких водных млекопитающих, как морские львы), нет также лактазы в слизистой оболочке тонкой кишки (см. обзор: Уголев, 1972). (О функциональном развитии желудочно-кишечного тракта и в том числе о матурации тонкой кишки см. обзор: Henning, 1987.).

### 4.6.2. Непереносимость молока

Эта проблема - частный случай пищевой непереносимости, или интолерантности. Однако в

отличие от других типов интолерантности этой интолерантностью страдают сотни миллионов людей. Так, непереносимость молока (лактозная интолерантность, лактозная малабсорбция, лактазная недостаточность) у населения Европы и Америки составляет 6-12%. Среди жителей Ближнего Востока она достигает 70% и более. Сходные данные получены в отношении киприотов, японцев, китайцев, эскимосов Гренландии, индейцев Америки, африканцев, жителей Шри-Ланки и др. Вместе с тем у пигмеев Африки непереносимостью молока страдает лишь около 5% (табл. 4.4) (обзоры: Nas-rallah, 1979; Semenza, 1981; Фролькис, 1989, и др.).

**Таблица 4.4. Распространенность первичной лактозной малабсорбции (ЛМ) у взрослых среди различных этнических групп (по: Semenza, 1981)**

Этническая группа	ЛМ (%)
Люди, занимающиеся охотой и уборкой сельскохозяйственных культур	86
Люди, занятые в сельском хозяйстве, из традиционных зон, не связанных с молочным скотоводством, и их относительно несмешанные потомки в Северной и Южной Америке	90
в Африке южнее Сахары	97
в Юго-Восточной и Восточной Азии	87
Люди, занятые в сельском хозяйстве, предки которых жили в традиционных зонах, не связанных с молочным скотоводством, но мигрировали относительно недавно в соседнюю зону, где употребляли молоко	90
Люди, включая занятых пастбищным скотоводством, которые потребляли молоко и богатые лактозой молочные продукты в течение длительного исторического периода и жили в условиях стресса, связанного с диетой, а также их относительно несмешанные потомки в Африке и на Ближнем Востоке	88
европейцы и их потомки	11
в Индии и Пакистане	10
Люди, которые употребляли молоко с древних времен, но не подвергались селективному отбору, предупреждающему ЛМ	18
	72

Имеются некоторые данные о генетическом контроле лактозной интолерантности (обзор: Saavedra, Perman, 1989). Установлено, что при переходе от молочного к смешанному питанию у детей наблюдается частичная или полная репрессия гена, контролирующего синтез лактазы - фермента, расщепляющего молочный сахар лактозу. Предполагается, что уровень репрессии лактазного гена связан с историей данной этнической группы и, возможно, определяется тем, употреблялось ли молоко на заре становления данного этноса. Для лучшего понимания этой проблемы следует рассмотреть механизмы непереносимости молока.

Напомним (см. гл. 1), что продукты частичного расщепления пищевых биополимеров, а также небольшие молекулы, в частности лактоза и сахароза, проникают через гликокаликс кишечных клеток и достигают поверхности мембраны. На этой мембране наряду с многими другими ферментами локализована и лактаза. При ее недостаточности или отсутствии гидролиз молочного сахара нарушается, и он не всасывается, что приводит к непереносимости молока.

Зона мембранного пищеварения стерильна, в ней мало бактерий, которые могли бы конкурировать с макроорганизмом за пищевые вещества. У большинства многоклеточных организмов бактерии используют преимущественно остаточные пищевые компоненты. В том случае, когда отсутствует какой-либо фермент, соответствующий субстрат возвращается в полость тонкой кишки и становится добычей микрофлоры кишечника. Возникающие



бактериальные метаболиты в одних случаях вызывают диарею, в других - отравление, шок и иногда смерть. Тяжелые нарушения описаны у взрослых людей даже после нескольких глотков молока (обзор: Jeffries et al., 1964).

При старении организма, как правило, непереносимость молока и ряда других продуктов возрастает. Это связано не только с возрастным снижением скорости синтеза различных ферментов, в том числе лактазы, но и, в особенности, с ослаблением функций печеночного барьера. Во многих случаях терапевтическое воздействие на печень приводит к восстановлению пищевой толерантности. Подавление бактериальной флоры кишечника всегда предотвращает непереносимость лактозы. Интересно, что у людей с одинаковой лактазной недостаточностью непереносимость молока может быть или выражена, или отсутствовать. Это часто определяется различиями в составе бактериальной флоры кишечника (у одних лиц она не вырабатывает токсические метаболиты, у других продуцирует их в большом количестве) и состоянием барьерных функций печени.

В последние годы делаются попытки создать молоко, которое могло бы использоваться людьми с лактозной непереносимостью. Для этого существует два пути: 1) предварительный гидролиз лактозы до употребления молока в пищу; 2) добавление в молоко фермента лактазы, расщепляющего лактозу. При лактазной недостаточности употребляется, молоко с расщепленной лактозой, а также молочные продукты с низким содержанием этого дисахарида - кефир, кислое молоко, сыр и т.д.

Как показали эксперименты, низколактозное коровье молоко, полученное после его инкубации с дрожжевой лактазой, не вызывает заметных нарушений у взрослых лиц, страдающих непереносимостью молока. В то же время немодифицированное молоко провоцирует все симптомы, характерные для этого заболевания (Cheng et al., 1979; Rosensweig, 1979; Biotechnology..., 1989, и др.).

#### **4.6.3. Питание новорожденных**

Поразительны ошибки, которые связаны с кормлением новорожденных и основаны на теории сбалансированного питания. Как известно, у высших организмов, и в том числе у человека, пища переваривается благодаря полостному и мембранному пищеварению. Однако в период молочного питания у человека и незрелорождающихся млекопитающих полостное пищеварение развито слабо, а доминирующим является мембранное (Уголев, 1963, 1967, 1972, 1985, 1987а). В самые первые дни после рождения чрезвычайно важную роль играют внутриклеточное пищеварение эндоцитозного типа и везикулярный транспорт через энтероцит без расщепления полимеров. По-видимому, механизмы, обеспечивающие мембранное пищеварение, к концу эмбрионального периода уже сформированы. Напротив, полостное пищеварение развивается при переходе от молочного питания к смешанному. При этом происходит изменение ферментного спектра мембраны кишечных клеток, включая репрессию синтеза лактазы (обзоры: Уголев, 1967, 1972; Моод, 1982; Фролькис, 1989; Saavedra, Perman, 1989, и др.).

До настоящего времени широко используется замена женского молока различными продуктами, приготовленными на основе коровьего молока (Brooke, 1987; Nutrition during infancy, 1988; Biotechnology..., 1989; Nutrition in infancy..., 1989; Волгарев и др., 1990, и др.). С точки зрения теории сбалансированного питания, имитатор грудного молока на основе коровьего - прекрасный заменитель. Небольшие различия в химическом составе не имеют значения. Имеются, однако, данные, что такая замена не адекватна. С позиций теории адекватного

питания в первые месяцы жизни ребенка замена женского молока неудовлетворительна, а в первые дни крайне опасна. Это обусловлено тем, что, как было отмечено, непосредственно после рождения доминирует интенсивный эндоцитоз, который обеспечивает поглощение кишечными клетками макромолекул и поступление в организм новорожденного белков материнского молока (а при использовании заменителей доставку во внутреннюю среду организма чужеродных антигенов) (рис. 4.1). Этот механизм заключается в улавливании рецепторами поверхности кишечных клеток молекул разных типов, их быстрой концентрации в области так называемых окаймленных ямок и погружении в цитоплазму в виде везикул (обзоры: Walker, 1979; Gorden et al., 1982, и др.). Такой механизм в норме обеспечивает множество разнообразных эффектов, и в том числе поступление иммуноглобулинов из организма матери в организм ребенка. Однако если молоко матери заменить молоком представителя млекопитающих другого вида, то с помощью эндоцитоза во внутреннюю среду организма будут поступать чужеродные антигены. Через несколько дней после рождения эндоцитоз практически прекращается. В этом возрасте при молочном питании возникает картина, свидетельствующая о резких различиях между материнским и коровьим молоком уже по другим причинам.

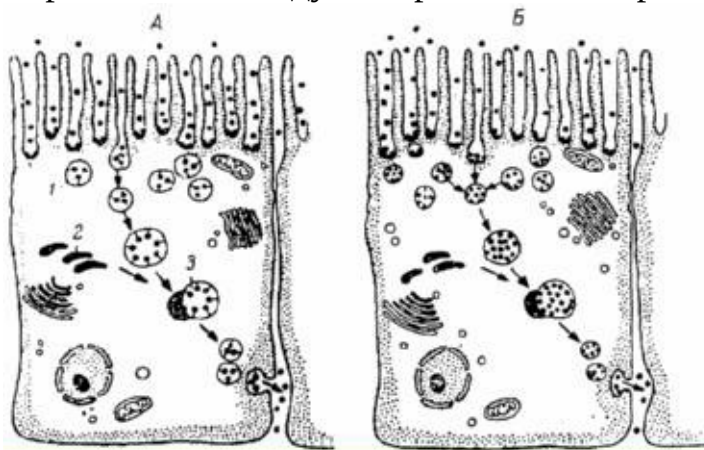


Рис. 4.1. Всасывание макромолекул в кишечнике новорожденных млекопитающих (по Walker, 1979).

А - селективный транспорт  $\gamma$ -глобулина молока матери клетками тощей кишки новорожденных крыс с участием специфического рецепторного центра (1) мембраны микроворсинок.  $\gamma$ -Глобулины, по-видимому защищенные от внутриклеточного или осмотического переваривания из-за связывания с рецепторным центром, транспортируются из клетки в больших количествах. Б - неселективное поглощение и транспорт других молекул, происходящее в тонкой кишке большинства новорожденных животных. Незрелые кишечные клетки поглощают большое количество макромолекул, которые после внутриклеточного переваривания в фагосомах поступают во внутриклеточное пространство в крайне незначительных количествах. 2 - пиносома; 3 - фагосома.

Как известно, содержание в материнском молоке лактозы значительно выше, чем в коровьем. При нормальном вскармливании ребенка лишь часть лактозы всасывается в тонкой кишке, а другая достигает толстой кишки, обеспечивая слегка кислую среду, благоприятную для развития молочнокислых и других полезных бактерий. При использовании коровьего молока лактоза не достигает толстой кишки и в полости последней вместо молочнокислого брожения могут преобладать гнилостные процессы, что приводит к постоянной интоксикации организма ребенка. Формирование токсических продуктов на фоне слабости кишечного и печеночного барьеров приводит к нарушению как физического, так и интеллектуального развития ребенка, которое может сказаться не только в детстве, но и в более поздние периоды жизни. В последние годы сделаны удачные попытки оптимизировать («гуманизировать») молочные смеси путем добавления лактозы, с тем чтобы восстановить молочнокислое брожение в толстой кишке и подавить гнилостные процессы. При всех обстоятельствах пример влияния коровьего молока на развитие новорожденного ребенка демонстрирует, сколь значительные последствия может иметь вмешательство человека в химию собственного организма и, в частности, в естественный

процесс ассимиляции пищи. Так, продемонстрировано, что при первом потреблении коровьего молока у грудных детей может наблюдаться анафилактическая реакция (обзор: Фатеева и др., 1989, и др.). В целом аллергией к коровьему молоку страдает до 7.5% детей (обзор: Bahna, Heiner, 1985).

Нельзя не отметить чрезвычайно важную роль в развитии новорожденных содержащихся в грудном молоке таких биологически активных веществ, как IgA, лизоцим, лактоферон, антистафилококковый и бифидогенный факторы (обзор: Фатеева и др., 1989), факторы роста и ряд гормонов, способствующих матурации тонкой кишки (обзор: Sheard, Walker, 1988).

Вскармливание грудным молоком оказывает влияние на формирование кишечного защитного барьера и на предотвращение пищевой аллергии. В частности, в защите грудного ребенка от аллергий участвует содержащийся в грудном молоке секреторный IgA. Вместе с тем в грудном молоке есть пищевые антигены, уровень которых, по-видимому, в норме крайне низок, но резко увеличивается при патологии матери, в результате чего может иметь место сенсбилизация этими антигенами организма ребенка.

По-видимому, у детей в ранний период развития существуют два типа различных по механизмам пищевых аллергий: 1) аллергия IgE-типа в ответ на незначительные количества антигенов в молоке; 2) аллергия в ответ на искусственное вскармливание. Дефицит в грудном молоке IgE-антител является фактором риска развития у детей пищевой аллергии (обзор: Фатеева и др., 1989).

Следует обратить внимание на тревожные сведения, что грудное молоко не обеспечивает достаточного количества кальция, фосфора, натрия и белка для потребностей преждевременно родившихся детей, которым рекомендуется обогащенное женское молоко (Human milk..., 1988).

Широко известно, что в большинстве слабо развитых стран недостаток белка в грудном молоке - одна из причин высокой смертности новорожденных после их отнятия от груди. Поиски в направлении создания полноценных заменителей грудного молока - одна из важнейших проблем питания настоящего и будущего. Таких заменителей очень много, и их производство продолжает развиваться. В частности, за рубежом прошло испытание и рекомендовано к выпуску специальное питание для новорожденных и маленьких детей, Это питание, которое представляется весьма перспективным, имеет высокую питательную ценность и состоит из овощей, причем в сухом виде содержит около 25% белка (Scrimshaw et al., 1989). В свете этих сведений важно, что преждевременно рожденным детям с весом ниже 1.5 кг необходимо около 3.7 г/кг белка в сутки, тогда как даже в «зрелом» материнском молоке содержится только 2.0-2.6 г/кг белка (обзор: Brooke, 1987).

Следует отметить, что для детей, страдающих пищевой аллергией, рекомендуются специальные белковые гидролизаты. Их характеристика и использование в лечебном питании детей представлены в ряде современных обзоров (например, Nutrition..., 1985; Мазо и др., 1990, и др.).

Таким образом, одной из глобальных задач нашего времени является разработка имитаторов грудного молока, которые не имеют негативных последствий после их применения.

## 4.7. Несколько замечаний о хлебе

Приготовление муки, круп и других продуктов из цельного зерна широко используется с древнейших времен и сохраняет свое значение до настоящего времени. Хлеб из цельного зерна длительное время был одним из наиболее употребительных пищевых продуктов в различных странах, в частности в России. Мука из цельного зерна имеет ряд преимуществ, которые могут быть увеличены при использовании современной технологии. Однако сегодня доминирует хлеб из очищенной сортовой муки. Последняя значительно отличается от муки, полученной из цельного зерна. Так, из состава сортовой муки исключены наружные оболочки зерна, зародыш и щиток, а также поверхностный слой эндосперма - алейроновый слой. Как видно из табл. 4.5, при получении высокосортной муки происходит потеря около 20-30% массы зерна. Нужно заметить, что в отрубях уходит большое количество ценных пищевых продуктов, в том числе витамины и липиды, содержащиеся главным образом необходимые для питания ненасыщенные жирные кислоты, а также минеральные соли и пищевые волокна. Особенно существенно, что в отрубях уходит около 30% наиболее полноценных белков. Сами отрубья, как пшеничные, так и ржаные, содержат ряд ценных пищевых компонентов, в том числе пищевые волокна, белки, жиры и т.д. (табл. 4.6).

Дальнейшее улучшение свойств хлеба и качества питания (особенно в отношении полноценных белков) может быть достигнуто несколькими дополнительными способами. Так, в частности, в Великобритании и ряде других стран это осуществляется добавлением к муке основных товарных сортов 2-6% порошка сухого снятого молока. Указанный молочный продукт примерно на 60% состоит из легкоусвояемых полноценных белков животного происхождения, которые вместе с белками клейковины хлеба взаимно обогащают друг друга. Качество хлеба может быть улучшено также добавлением и некоторых других общедоступных сельскохозяйственных продуктов, которые могут быть выпущены в виде отдельных пищевых добавок.

**Таблица 4.5. Распределение веществ между частями зерна (зерновки)**

Составные части зерновки	Масса (%)	Зола (%)	Содержание (% в расчете на сухое вещество)					
			белок липиды		Углеводы			
					крахмал	сахара	клетчатка	прочие
Оболочки	8	9.5	8.5	1.0	—	1.0	24.0	56.0
Зародыш	3	7.5	32.0	21.0	—	25.0	2.5	12.0
Алейроновый слой	9	14.0	30.0	10.0	—	8.0	6.5	31.5
Эндосперм	80	0.5	14.0	1.0	79.0	2.0	0.5	3.0
Зерновка в целом	100	2.3	15.0	3.3	66.6	3.0	2.5	8.0

**Таблица 4.6. Химический состав пшеничных и ржаных отрубей (по: Дудкин и др., 1988, с изменениями)**

Состав отрубей	Количество соответствующего вещества в отрубях (% к абсолютно сухому веществу)	
	Пшеничные отрубья	Ржаные отрубья
Гемицеллюлоза	26.60	35.31
Целлюлоза	8.80	4.60
Лигнин	9.90	9.82
Сумма полисахаридов пищевого	45.30	49.73

волокна + лигнин

Белок (N 6. 25)	14.80	17.02
Жиры	3.22	3.26
Зола	5.95	5.64
Крахмал	23.01	21.20

Недавно разработан новый сорт хлеба с добавлением 3% пищевых волокон. В этом хлебе суммарное количество пищевых волокон почти в 1.6 раза выше, чем в обычном, а калорийность на 6% ниже. При этом новый вид хлеба содержит 1.5% пектина, который отсутствует в обычном хлебе (Григорашвили и др., 1989).

Важно, что использование пищевых волокон дает экономический эффект, так как при этом расход пшеничной муки сокращается. Еще более существенно, что потребление богатого балластными веществами хлеба увеличивает суточное поступление с пищей пищевых волокон и в более полной мере удовлетворяет потребности в них человека. (см. : Пищевые волокна, 1986 ).

## 4.8. Заключительные замечания

Следует заметить, что потребление пищи - это не только путь введения в наш организм необходимых строительных и энергетических материалов. Это также путь поступления различных чужеродных веществ, подчас вредных или даже очень вредных, которые накапливаются в пищевых продуктах на долгом пути их получения. В ряде случаев попытки повысить урожай любыми способами приводят к поступлению в почву избыточного количества удобрений, например азотистых, и к накоплению в пищевых продуктах токсинов и промышленных загрязнений. Между тем в конце трофической цепи стоит человек, для которого повышение концентрации нитратов в пище чревато риском развития ряда заболеваний, включая злокачественные опухоли. В то же время хорошо известны большие достижения в получении высоких урожаев на основе высококультурного земледелия. Оно имеет в нашей стране давние и замечательные как производственные, так и научные традиции.

Наконец, питание является также существенным элементом релаксации (расслабления), своеобразным таймаутом в напряженной жизни человека, переполненной различными стрессами. Благоприятные, спокойные условия питания необходимы как для нормального усвоения пищи, так и для поддержания нормального ритма жизни. Это следует иметь в виду не только при организации всех форм общественного, но и домашнего питания.

Итак, в этой главе мы дали возможность читателю соотнести классическую и новую теории питания с рядом таких научных проблем большого, иногда глобального значения, как проблема хлеба в питании человека, проблема рационального питания, пути дальнейшей оптимизации питания и др. Во всех этих случаях нетрудно заметить серьезные расхождения, а иногда и диаметрально противоположные подходы к оценке одних и тех же явлений этими двумя теориями (например, к использованию коровьего молока на разных этапах развития ребенка). Это же касается рекомендаций по поводу важнейших сельскохозяйственных и промышленных технологий, связанных, например, с употреблением хлеба в качестве пищевого продукта, а также со многими другими технологиями общего значения. Во всех этих случаях биологические и эволюционные подходы особенно важны, а балансность является частным понятием более широкого и всеобъемлющего понятия адекватного питания. Последнее имеет значение не только в настоящее время, но и будет иметь еще большее значение в будущем по мере увеличения технологической мощи человека и его искусства конструировать продукты питания, что до сих пор считалось достоянием природы. Кроме того, понятие адекватного питания имеет общефилософский смысл, так как проблему идеальной пищи и идеального питания, которая рассмотрена в следующей главе, следует анализировать именно с этих позиций.

# **Глава 5. Идеальная пища и идеальное питание в свете теорий сбалансированного и адекватного питания**

## 5.1. Вводные замечания

Мечта об идеальной пище и идеальном питании уходит в глубокую древность, во всяком случае мысли об идеальной пище можно обнаружить уже в классической греческой мифологии. Однако мы не будем пытаться даже кратко охарактеризовать историю этой проблемы. Заметим лишь, что вначале мечта, а затем научная идея об идеальной пище и идеальном питании приобретали все большую и большую популярность по многим причинам, гуманистическое и научное значение которых очевидно.

Как мы упоминали, проблема идеальной пищи и идеального питания была сформулирована в начале XX в. В 1907 г. незадолго до своей смерти в одном из последних интервью П.-Э.-М. Бергло говорил, что создание идеальной безбалластной пищи, которую можно вводить непосредственно в кровь, минуя желудочно-кишечный тракт, - задача наступающего столетия. При этом он высказал мысль, что парентеральное питание через кровь позволило бы избавить человека от многих обременительных вегетативных функций и сделать его более совершенным. В 1908 г. ученого не стало, и, следовательно, Бергло оставил нам свою идею как завещание. Реализовано ли это завещание? Будет ли оно выполнено когда-нибудь в будущем?

Прежде всего зададимся вопросом, что же собой представляет идеальная пища? Современник Бергло гениальный писатель и товарищ по Французской Академии Анатолий Франс примерно за 20 лет до интервью Бергло в уста одного из своих героев вложил слова относительно идеальной пищи. Вот как в романе "Харчевня королевы Гусиные Лапы" алхимик д'Астарак формулировал представления об идеальной пище: «Мы тупо и жадно обжираемся мускулами, жиром, потрохами животных, даже не потрудившись разобраться, какие из этих частей действительно пригодны для еды, а какие - и таковых большинство - следует отбросить; и мы поглощаем все подряд: и плохое, и хорошее, и вредное, и полезное. А именно здесь-то и необходим выбор. В один прекрасный день... мы узнаем, какие именно субстанции заключены в теле животных, не исключена возможность, что мы сумеем добывать эти самые вещества в изобилии из тел неживой природы. Ведь тела эти содержат все, что заключено в одушевленных существах, поскольку животные ведут свое происхождение от растительного мира, а он в свою очередь почерпнул необходимые ему вещества из неодушевленной материи.

Таким образом, мы будем вкушать металлические и минеральные вещества, которые нам изготовят искусные физики...

Коль скоро пищеварение перестанет быть медлительным и одуряющим процессом, люди приобретут неслыханную подвижность; их зрение обострится до крайних пределов, и они без труда разглядят корабли, скользящие по лунным морям. Рассудок их прояснится и нравы смягчатся. Они преуспеют в познании Бога и природы.

Но мы должны предвидеть все вытекающие отсюда перемены. Само строение человеческого тела претерпит изменения. Те или другие органы, не будучи упражняемы, утончатся, а то и вовсе исчезнут - таков непреложный закон. Уже давно замечено, что глубоководные рыбы, лишённые дневного света, слепнут, ... пастухи в Валэ, питающиеся одной простоквашей, до времени теряют зубы; а кое у кого из них зубы и вовсе не прорезались. Так воздадим же должное мудрой природе, которая не терпит ничего бесполезного. Когда люди станут питаться ... бальзамом, их внутренности укоротятся на несколько локтей и соответственно уменьшится объем живота ... Все изложенное мною выше - лишь приближение к истинному питанию» (Анатолий Франс. Собр. соч. М.: Изд-во Художественной литературы, 1958. Т. 2. С. 335-337).

В этой цитате образно отражены представления ученых того времени. Возможно, что



великий химик Бергло мог встречаться с Анатолом Франсом.

Мысли относительно создания идеальной пищи на рубеже первой и второй половин XX в. сформировались в научную программу, а проблема идеальной пищи и идеального питания стала одной из главных проблем XX в. И в нашей стране, и за рубежом она является в основном прикладной и базируется на достижениях всего комплекса фундаментальных биологических, медицинских и химических наук. (Более подробно см.: Уголев, Иезуитова, 1989.)

## 5.2. Об идеальной пище и идеальном питании

Создание идеальной пищи представлялось важным по многим причинам, и прежде всего в связи с тем, что ряд заболеваний, притом наиболее тяжелых, возникает от дефектного питания. Далеко не полный список этих заболеваний представлен в табл. 2.1. Как можно видеть из этой таблицы, при потреблении высококалорийных продуктов развиваются такие распространенные сердечно-сосудистые болезни, как гипертония, атеросклероз и др., диабет, болезни желудочно-кишечного тракта, печени и др. Дефектное питание является также причиной нарушений физического и умственного развития человека и снижения его так называемых физиологических стандартов. Одним из примеров отрицательных последствий неправильного питания в индустриальных обществах служит переизбыток, результатом которого являются избыточный вес и ожирение. В частности, в настоящее время ожирением страдает более 20% населения нашей страны. Это заболевание, как правило, сопровождается нарушением обмена веществ, а также целым букетом заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, и приводит к преждевременному старению.

Биохимический анализ веществ, необходимых для обеспечения жизнедеятельности организма, привел к заключению, что создание идеальной пищи может быть в конечном итоге обеспечено промышленным путем. Переход от сельскохозяйственного производства продуктов питания к промышленному означал бы новую величайшую революцию в истории человечества. Это неоднократно подчеркивал один из крупнейших ученых нашей страны А. Н. Несмеянов, посвятивший многие годы своей жизни проблеме создания синтетической пищи индустриальными методами. Наконец, становится все более очевидным, что идеальная пища должна быть достаточно индивидуализированной.

Научное определение идеальной пищи было сформулировано с позиций теории сбалансированного питания (см. гл. 2), которая была развита благодаря расцвету экспериментальной европейской науки. Детали теории сбалансированного питания охарактеризованы выше, а сейчас следует отметить лишь то, что, с точки зрения теории сбалансированного питания, идеальная пища - это пища, которая содержит в оптимальных соотношениях все компоненты, необходимые для постоянного состава и жизнедеятельности организма. Следовательно, в идеальной пище нет ни балластных, ни вредных веществ, типичных для обычной природной (т.е. естественной) пищи. Отсюда возникли попытки улучшить и обогатить пищу путем удаления балласта и токсических соединений, причем полезные компоненты должны содержаться в ней в оптимальных соотношениях.

Идея идеальной пищи, целиком составленной из необходимых веществ в их оптимальных пропорциях, в середине XX в. казалась особенно привлекательной. Такой расцвет данной идеи был обусловлен многими причинами, и в первую очередь быстрым развитием ряда наук, в частности химии и химической технологии, а также космонавтики с ее потребностями в идеальной пище. Детальное обсуждение этих причин уходит далеко за пределы данной главы (отчасти это сделано в других главах), но они в первом приближении понятны каждому человеку.

Первые попытки создать идеальную пищу и идеальное питание были весьма обнадеживающими. Тем не менее довольно быстро выяснилось, что идея чревата неожиданными осложнениями, которые в конечном итоге привели к пересмотру взглядов не только на идеальную пищу и идеальное питание, но и на классическую теорию сбалансированного питания. Как мы неоднократно отмечали, в настоящее время происходит формирование новой теории адекватного питания, существенно отличающейся от классической

(см. гл. 3). Подробнее основные положения обеих теорий были рассмотрены ранее. Здесь же будут освещены лишь те аспекты, которые важны в связи с рассмотрением проблемы идеальной пищи и идеального питания, а также в связи с реальной оптимизацией питания современного человека и человека в будущем.

## 5.3. Проблема питания и эволюция человека

Идея сконструировать идеальную пищу и сделать питание идеальным, дать пищу всем голодающим, предупредить многочисленные заболевания, и в конечном итоге изменить природу человека казалась чрезвычайно привлекательной. Действительно, в далеком прошлом произошла одна из величайших революций, а именно переход от охоты и собирательства к земледелию и скотоводству, а затем к индустриальному изготовлению продуктов питания. Предполагалось, что создание искусственной пищи позволит восстановить экологию, причем отпадет проблема критических и некритических природных ситуаций для урожаев и т.д. (Несмеянов, Беликов, 1965).

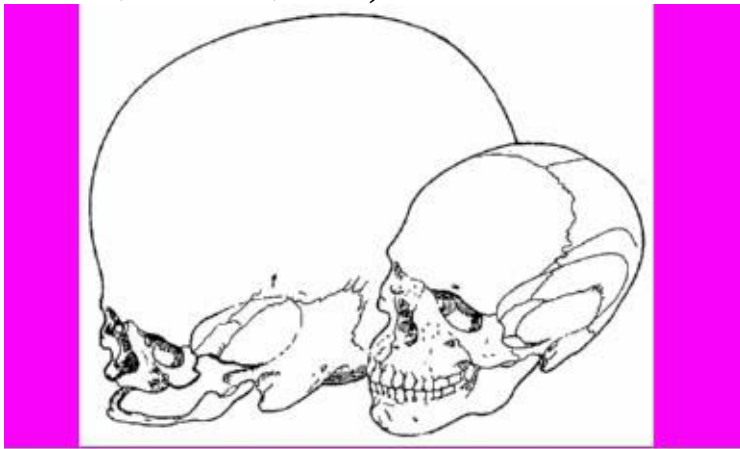


Рис. 5.1. Череп современного человека и череп предполагаемого человека будущего (по: Быстров, 1957).

Тем не менее сейчас, когда завершается вторая половина XX в., нельзя сказать, что мы намного приблизились к решению задачи, которую в начале века сформулировали Бергло и многие другие. Более того, несмотря на то что технология и химия готовы реализовать программу изготовления идеальной пищи, можно со всей определенностью сказать, что решение этой проблемы не будет выполнено ни в настоящем столетии, ни в обозримом будущем по очень важным причинам скорее биологического, чем химического или технологического характера.

В чем же причины невозможности создания идеальной пищи? Дело в том, что в сущности концепция идеального питания и ряд теорий физиков и химиков перекликались и хорошо согласовывались с общепринятыми взглядами на эволюцию человека. Действительно, при попытках охарактеризовать пищу и режим питания человека будущего следует иметь в виду как изменения социальных и экономических условий общества, так и возможную эволюцию структуры самого человека. Она освещена в одном из крупнейших обобщений, сделанном выдающимся эволюционистом А.П. Быстровым (1957). Все исследователи, работавшие в этой области, опираясь на закономерности предшествующей эволюции, охарактеризовали предполагаемую эволюцию современного человека разумного ( *Homo sapiens* ) к человеку разумнейшему ( *Homo sapientissimus* ), которым он должен стать через десятки или сотни тысяч лет. В конечном итоге человек будущего будет иметь огромный мозг, крайне слабый и лишенный зубов челюстной аппарат (рис. 5.1), сближенные плечевой пояс и таз (рис. 5.2) и значительно укороченный желудочно-кишечный тракт. Оказывается также, что существует тенденция к уменьшению числа ребер и количества пальцев на кисти руки на фоне развития оставшихся пальцев. Следовательно, возможно, у человека будущего будет одно ребро, и он будет трехпалым. Дискутировалось также, что на стопе человека будущего будет всего 4 пальца.

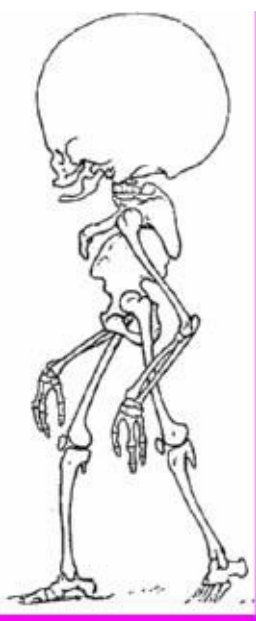


Рис. 5.2. Скелет предполагаемого человека будущего (по: Быстров, 1957).

Таким образом, в ходе предполагаемой эволюции человек, не связанный с тяжелой работой, трансформируется в некий чисто мыслящий организм. Ясно, что питание такого человека должно коренным образом измениться, в силу чего он не будет способен пережевывать пищу, а в результате укорочения и ослабления функций желудочно-кишечного тракта его организм будет усваивать лишь предварительно расщепленные пищевые вещества. Если бы эволюция человека шла по такому пути, то внутривенное введение веществ или элементное питание (см. гл. 2 и 3), так блестяще предвосхищенное и охарактеризованное Анатодем Франсом, было бы обязательным в более или менее отдаленном будущем. Однако возникает вопрос, ожидает ли нас такая эволюция и идеальное питание? Ответ на этот вопрос сегодня будет отличаться от вчерашнего. Для правильного понимания и анализа проблемы идеальной пищи и идеального питания мы позволим себе еще раз рассмотреть некоторые положения теорий сбалансированного и адекватного питания и трофологии.

## 5.4. Идеальная пища, идеальное питание и две теории питания

Концепция идеальной пищи и идеального питания в целом основана на строгих научных постулатах. Она в научной форме развита на базе классической теории питания, которая формировалась под влиянием работ крупнейших ученых, особенно XIX и XX в. Вновь отметим, что для этой теории характерен балансный подход, причем ее главное положение заключается в представлении, что питание - это преимущественно процесс поддержания и уравнивания молекулярного состава организма, т.е. процесс возмещения тех расходов, которые происходят в организме. В результате поглощения и переваривания различных пищевых веществ, которые должны быть хорошо сбалансированы, из них извлекаются необходимые компоненты и отбрасывается балласт. При этом существует хорошее равновесие между количеством и спектром поступающих и теряемых веществ. При помощи специальных механизмов такое равновесие поддерживается очень точно. В сущности речь идет о том, что благодаря специальным чувствительным системам улавливаются потери соответствующих веществ организмом, что приводит к трансформации пищевой активности, специализированному выбору разных видов пищи и т.д. Иными словами, как сказано выше, теория сбалансированного питания базируется на применении основных законов сохранения материи и энергии к биологическим системам.

В конце XIX в. наметилась основная концепция усовершенствования питания. Так, уже в это время возникла идея отбрасывания балластных веществ и формирования максимально обогащенной пищи, состоящей преимущественно или исключительно из нутриентов. В начале XX в. многие видные ученые полагали, что можно создать идеальную пищу, которая в виде высокоочищенных питательных смесей вводилась бы в желудочно-кишечный тракт.

В окончательном виде теория сбалансированного питания, основанная на балансных подходах к оценке пищи и режима питания, была сформулирована в конце XIX-начале XX в.

Мы отмечали, что теория сбалансированного питания была одной из первых, если не первой молекулярной теорией в биологии и медицине и во многом послужила развитию новых идей и прогнозов в области питания. Более того, на основе теории сбалансированного питания были получены важнейшие практические и теоретические результаты, в частности открыты необходимые для жизнедеятельности организма незаменимые аминокислоты, витамины, минеральные соли, микроэлементы и т.д. Наконец, теория сбалансированного питания является научной базой для перехода от агротехники к индустриальной технике. Преимущества последней, как упомянуто выше, отмечал А. Н. Несмеянов. Крупнейшие достижения современной пищевой промышленности и современной диетологии - следствие поразительной по красоте теории сбалансированного питания.

В настоящее время ясно, что, несмотря на серьезные успехи, многие основные практические следствия и рекомендации теории сбалансированного питания вели нас в очень опасном (хотя и нельзя сказать, что полностью неправильном) направлении. Именно они стимулировали развитие многочисленных заболеваний, которые поныне являются едва ли не главными в цивилизованном человеческом обществе (табл. 2.1). Это обстоятельство можно объяснить тем, что идея улучшенной, обогащенной пищи лишь на первый взгляд совершенна. Действительно, можно сконструировать идеальную пищу, есть возможность хранить не огромное количество пищевых продуктов, а, отбросив балласт, лишь ту их часть, которая необходима для питания, можно перевозить из одной части света в другую не все продукты, а только их компоненты, представляющие пищевую ценность, и т.д. Однако на самом деле оказалось, что рафинированные пищевые продукты и обогащенная пища по многим признакам

дефектны и служат причиной многих серьезных заболеваний. Возможно, эти продукты стимулируют развитие еще не открытых или не объясненных болезней, подобных бери-бери и ряду других. (Болезнь бери-бери распространена в странах, где рис - основной продукт питания. Мало усвояемая оболочка риса удаляется как балласт. Но именно она содержит один из необходимых витаминов - витамин В1, отсутствие которого приводит к атрофии мышц, сердечно-сосудистым нарушениям и др.)

Не менее важный вывод из теории сбалансированного питания, заключающийся в возможности парентерального питания непосредственно через кровь, также оказался ошибочным. Парентеральное питание, хотя во многих случаях и необходимо, вместе с тем, вероятно, никогда не сможет заменить питание человека в норме (см. также гл. 2 и 3).

Наиболее полное выражение идея идеальной пищи получила в элементном питании (см. также гл. 2 и 3). Эта идея, казавшаяся чрезвычайно важной, сводилась к тому, что потребляемую нами пищу следует заменить веществами, поступающими из желудочно-кишечного тракта в кровь и непосредственно участвующими в обмене веществ. К таким веществам относятся конечные продукты переваривания пищи - глюкоза, аминокислоты, жирные кислоты и др. Другими словами, пища должна состоять из набора аминокислот, заменяющих белки, набора моносахаридов, заменяющих олиго- и полисахариды, набора жирных кислот и т.д. В элементные диеты должны входить также различные соли, микроэлементы, витамины. Предварительные эксперименты на животных и наблюдения на человеке демонстрировали широкие возможности элементной диеты. Теоретический анализ показал, что в данном случае можно управлять потоком пищевых веществ по любому составляющему компоненту, что исключается при питании естественными продуктами. Таким образом, элементное питание давало, по всей видимости ряд ценных преимуществ.

Следует заметить, что концепция питания в космосе была разработана на основе теории сбалансированного питания (см. также гл. 1). Несмотря на значительные различия во взглядах разных авторов, в 70-х годах предполагалось, что космонавты при длительных полетах смогут использовать именно элементные диеты, содержащие оптимальный набор необходимых элементов и минимум балластных веществ (Winitz et al., 1970).

Однако идея элементного питания здорового человека потерпела фиаско. Вопрос о возможности использования элементного питания изучался в нашей стране в совместных работах, которые проводились несколькими лабораториями Москвы, Ленинграда и Риги, в том числе нашей. Было обнаружено, что питание эквивалентной смесью аминокислот не вполне адекватно (обзоры: Химические и физиологические проблемы..., 1975, 1976; Уголев, 1985, 1987а). Интересно, что более поздние результаты экспериментов группы М. Уинитца (М. Winitz) оказались близкими нашим.

В то же время элементные диеты не противопоказаны. Они просто не могут длительное время замещать нормальный рацион. Но при некоторых заболеваниях и при определенных ситуациях (стресс, спортивные соревнования, специальные условия работы, климатические условия и др.) часть обычной пищи или всю ее заменять элементами весьма целесообразно. В настоящее время такая замена успешно реализуется, и можно даже рекомендовать временный переход на элементные диеты. Вместе с тем стало совершенно очевидным, что в ходе эволюции человек приспособился не к элементным (мономерным), а к полимерным диетам, т.е. к той пище, которую он потреблял многие тысячи лет.

Мы подошли к очень важному аспекту проблемы питания, который в сущности и был одной из причин формирования новой теории питания. Еще раз напомним: речь идет о том, что исключительно плодотворная классическая теория сбалансированного питания не была достаточно эволюционной. Точнее, она в своей основе не была эволюционной и достаточно

биологической. Именно это характерно для формирующейся теории адекватного питания.

Как следует из названия теории, ее смысл заключается, во-первых, в том, что питание должно быть не просто сбалансированным, но и подаваться в той форме, которая соответствует эволюционным особенностям вида и популяции. Это обстоятельство чрезвычайно важно, и его нельзя недооценивать. Во-вторых, некоторые фундаментальные концепции питания человека должны быть рассмотрены и даже пересмотрены на основе новых достижений в области физиологии, биохимии, медицины и биологии в целом. Ряд новых открытий в биологии и медицине продемонстрировал, что питание - не просто процесс снабжения организма пищевыми веществами, каким мы его представляли совсем недавно. Исчерпать эту сложную проблему крайне трудно. Поэтому попытаемся еще раз в сжатой форме осветить лишь ее некоторые важнейшие стороны (более подробно см. гл. 3).

Прежде всего следует еще раз сказать о важной роли микрофлоры желудочно-кишечного тракта в жизнедеятельности организма. Кишечник обладает своеобразным набором тесно взаимодействующих бактерий, которые реализуют массу важных трансформаций, касающихся как эндогенных, так и экзогенных веществ. В результате трансформационных изменений указанных веществ, а также балластных пищевых волокон появляются дополнительные питательные вещества. Уже один этот факт свидетельствует о невозможности создания идеальной пищи и идеального питания.

Не менее важно, что популяция бактерий желудочно-кишечного тракта реализует особый вид гомеостаза - трофостаз, т.е. поддержание постоянства трофического потока из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма. В отсутствие бактериальной флоры трофическая устойчивость резко нарушается. Существенно также, что для поддержания нормальной эндоэкологии требуются контакты с достаточно большим коллективом людей, который обладает своей определенной эндоэкологией. Нормальная эндоэкология может быть нарушена в результате различных воздействий, что вызывает увеличение потока бактериальных метаболитов и провоцирует ряд тяжелых заболеваний (см. также гл. 3).

Таким образом, в настоящее время совершенно очевидно, что мы постоянно получаем в какой-то мере дефектный пищевой рацион и наша бактериальная флора помогает нам устоять против создающихся неблагоприятных условий. В то же время бактериальная флора продуцирует некоторое количество токсических веществ. Поэтому создание идеальной пищи и идеального питания уже в свете этих обстоятельств совершенно нереально. Точно так же нереальна идея относительно возможности существования человека с редуцированным желудочно-кишечным трактом.

Действительно, следует иметь в виду неоднократно упомянутый нами удивительный факт: желудочно-кишечный тракт - это не только орган, обеспечивающий поступление необходимых веществ в организм. Это эндокринный орган, который, как выяснилось в последнее десятилетие, по своей мощности превосходит все остальные эндокринные железы, вместе взятые (обзор: Уголев, 1978). Такое открытие по справедливости относится к одной из так называемых тихих революций в биологии и медицине. Эндокринная система желудочно-кишечного тракта по объему больше, чем гипофиз, щитовидная железа, надпочечники, половые железы и другие эндокринные структуры, и продуцирует больше различных гормонов, чем указанные эндокринные органы.

Следовательно, питание - это процесс поступления не только пищевых, но и регуляторных веществ, продуцируемых эндокринным аппаратом желудочно-кишечного тракта, т.е. химических сигналов, которые определенным образом управляют нашим организмом. Неудивительно поэтому, что у молодых организмов некоторый набор пищевых компонентов вызывает больший эффект, чем у старых. В последнем случае даже их более оптимальный набор



может не вызывать ассимиляторных эффектов. Это объясняется тем, что эндокринная система желудочно-кишечного тракта реализует не только пищеварительные энзиматические, но и эутрофические эффекты, участвуя в регуляции ассимиляции пищи и ряда других жизненно важных функций (см. гл. 6).

Наконец, в зависимости от эволюционных особенностей питания пища должна содержать большее или меньшее количество балластных структур, непосредственно не участвующих в обмене веществ организма (обзоры: Пищевые волокна, 1986; Vahouny, 1987; Kritchevsky, 1988, и др.). Выяснилось, что XIX в. был веком драматических ошибок, когда под влиянием теории сбалансированного питания промышленность стремилась получить, например, высокоочищенную муку, зерно, используемое для производства круп, и другие рафинированные продукты. Однако оказалось, что пищевые волокна существенно влияют на деятельность желудочно-кишечного тракта, на электролитный обмен и на ряд других функций первостепенной важности. Обнаружено также, что в отсутствие балластных веществ бактериальная флора желудочно-кишечного тракта вырабатывает значительно больше токсических веществ, чем в норме, и менее эффективно выполняет защитную и другие функции. Более того, в ходе эволюции сами балластные вещества включились в ряд функций организма, в том числе в обмен стероидов. Так, потребление человеком цельнозернового хлеба приводит к снижению холестерина в крови, которое сопоставимо с результатом введения холестерин-снижающих препаратов. Объяснение этому феномену состоит в том, что процессы обмена холестерина, желчных кислот и стероидных гормонов взаимосвязаны.

Таким образом, пищевые волокна следует использовать как для нормализации эндоэкологии, так и для прямого воздействия на обмен холестерина, солей; водный обмен и т.д. Надо сказать, что это применяется сейчас достаточно часто.

На Западе широко развивается промышленное изготовление пищевых волокон. В нашей стране также перестали изготавливать, например, чистые фруктовые соки и вместо этого наладили приготовление различных изделий из фруктов и овощей, содержащих пищевые волокна. Действительно, один из самых ценных компонентов во фруктах и овощах - это пищевые волокна. То же самое можно сказать и в отношении многих других продуктов (см. также гл. 3.)

Итак, в последнее время наблюдается быстрый прогресс наших знаний в области физиологии и биохимии питания и процессов ассимиляции пищи. Один из основных стимулов в развитии теоретических проблем питания заключается в практических потребностях первостепенной важности. В настоящее время становится ясно, что решение проблемы пищи и питания требует нетрадиционных подходов. Уже сейчас рассмотрение идеи создания идеальной пищи и идеального питания в рамках таких подходов позволяет полагать, что она относится к области прекрасных утопий.

## 5.5. Заключительные замечания

Основная идея, касающаяся идеальной пищи и идеального питания, заключается в том, чтобы обеспечить наилучшее проявление всех возможностей организма и его оптимальное функционирование. Однако, по-видимому, достижение этой цели нереально. В самом деле, некоторые типы пищи благоприятны при больших физических нагрузках; в тех же случаях, когда имеют место значительные психологические нагрузки, необходим другой рацион. Более того, изменения эмоционального фона также требуют соответствующих изменений рациона. Существенно различаются и типы питания в условиях жаркого и холодного климатов, причем различия в питании северных и южных народов не могут быть сведены лишь к экономическим факторам. Наконец, для увеличения продолжительности жизни следует употреблять низкокалорийные рационы. В то же время при интенсивной работе требуется достаточно высокий уровень питания. Таким образом, существует ряд «паттернов» адекватной пищи и питания для разных условий. Но ни один из них не идеален.

Сверх этого в настоящее время питание не может быть интерпретировано как простое снабжение организма некоторым набором химических элементов. Это - сложный процесс, в котором желудочно-кишечный тракт осуществляет взаимодействия с остальными органами и системами организма и служит источником огромного количества нервных и гормональных сигналов. Необходимо также учитывать эндоэкологию. С этих позиций последствия применения антибиотиков и самолечения трагичны, так как в этих случаях происходит подавление бактериальной флоры желудочно-кишечного тракта, которая возникает после рождения. Сам процесс переработки пищи также чрезвычайно важен и имеет большое значение для организма. Таким образом, современные представления о пищеварении и питании существенно отличаются от той сравнительно простой схемы, которая была принята ранее. В свете новых представлений следует сказать несколько слов о человеке будущего.

Высказанные идеи основаны на анализе, проведенном многими исследователями и касающемся основных тенденций развития позвоночных и тех изменений, которые характерны для человека в ходе формирования вида. Однако нельзя исключить, что в течение весьма длительного времени будет действовать стабилизирующий отбор и облик современного человека в основных чертах сохранится, имея тенденцию к гармонизации. Сохранятся также его внутреннее строение и архитектура основных функций, в том числе функция ассимиляции пищи. Это связано, в частности, с тем, что, как мы только что упоминали, желудочно-кишечный тракт является полифункциональной системой, выполняющей гормональную регуляцию, поддержание эндоэкологии определенного типа и многие другие функции.

Уже сейчас можно более обоснованно, чем раньше, ответить на вопрос, какой должна быть пища с учетом трофических процессов в организме человека, сформировавшихся в ходе эволюции. Если в конце XIX в. и даже в 50-х годах нашего столетия элементные и безбалластные диеты рассматривали в качестве идеальных и говорили о метаболическом комфорте, то сейчас все более предпочтительным становится другой путь - разработка адекватной полимерной пищи, содержащей волокнистые структуры с различными свойствами и т.д. Иными словами, пища и питание должны быть адекватны эволюционно возникшим структурно-функциональным характеристикам организма и их особенностям. Понятие адекватности позволяет оптимизировать питание в соответствии с возрастом человека, характером его деятельности, климатическими условиями и т.д.

Каждая эпоха ставит вечный вопрос о способах удовлетворения одной из самых насущных потребностей человека - потребности в пище. Но ответ на этот вопрос различен и зависит от

уровня наших знаний. Новая эволюционно обоснованная теория адекватного питания, сформулированная на основе научного прогресса и развития современного естествознания, открывает широкие возможности для оптимизации питания и в то же время лишает ряда иллюзий, к которым относятся представления об идеальной пище и идеальном питании.

# **Глава 6. Кишечная гормональная система и трофика организма**

## 6.1. Вводные замечания

Одно из наиболее существенных различий теорий сбалансированного и адекватного питания заключается в том, что в соответствии с последней ассимиляция определяется не только поступлением нутриентов во внутреннюю среду организма. Согласно теории адекватного питания, не менее важным является одновременное включение специальной системы нервных сигналов и химических мессенджеров, продуцируемых эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта и его бактериальной флорой. Иными словами, питание включает в себя жизненно важный поток регуляторных веществ (или регуляторный поток), направленный во внутреннюю среду организма.

Сейчас общеизвестно, что желудочно-кишечный тракт является не только системой, где осуществляются основные процессы ассимиляции пищи (полостное и мембранное пищеварение, а также всасывание), но и органом внутренней секреции. Среди клеток, реализующих переваривание и всасывание пищи, рассеяны клетки, которые синтезируют и выделяют гормоны. Как мы уже упоминали, примерный подсчет этих клеток показал, что по своей массе они не уступают общей массе всех остальных эндокринных желез организма. Кроме того, если учесть, что сейчас в желудочно-кишечном тракте идентифицировано более 10 типов различных эндокринных клеток, каждая из которых продуцирует один или более определенных гормонов, то гормональная система пищеварительного аппарата является также самой мультифункциональной.

К настоящему времени обнаружено до 30 гормонов и гормоноподобных веществ, секретируемых эндокринными клетками пищеварительного аппарата, которые контролируют различные функции желудочно-кишечного тракта и других систем организма (табл. 6.1). (Типы эндокринных клеток желудочно-кишечного тракта, их морфология и продуцируемые гормоны освещены в недавних обзорах: Cooke, 1987; Solcia et al., 1987.) Недостаток или избыток этих гормонов и гормоноподобных веществ служат причиной ряда серьезных заболеваний. Многие гормоны желудочно-кишечного тракта синтезированы и установлено соответствие между их структурой и функцией. Среди них оказались гормоны, характерные для гипоталамуса, гипофиза, щитовидной железы, коры надпочечников и т.д. Обширная литература, касающаяся этой проблемы, представлена в ряде фундаментальных обзоров (Grossman, 1950; Endocrinology..., 1974; Уголев, 1978, 1985, 1987a; The endorphins, 1978; Scientific basis..., 1979; Gastrointestinal hormones, 1980; Вайсфельд, Кассиль, 1981; Gut hormones, 1981; Желудочно-кишечные гормоны..., 1981; Ашмарин, 1982; Brain neurotransmitters..., 1982; Смагин и др., 1983; Коньшев, 1985; Nicholl et al., 1985; Климов, 1986; Holst, 1986; Cooke, 1987; Gut regulatory peptides..., 1987; Solcia et al., 1987; Walsh, 1987; Yamada, 1987; Геллер, 1988, и др.). Открытие и результаты исследований кишечной гормональной системы несомненно одно из ярких достижений современных гастроэнтерологии и эндокринологии.

**Таблица 6.1. Типы эндокринных клеток, их распределение в тонкой кишке и продуцируемые гормоны (по: Cooke, 1987)**

Тип клетки	Гормон	Отдел тонкой кишки
S	Секретин	Двенадцатиперстная и тощая кишка
I	Холецистокинин	То же
G	Гастрин	Двенадцатиперстная кишка
K	ГИП	Двенадцатиперстная и тощая кишка

Mo	Мотилин	То же
L	Глюкагон/глицентин	Двенадцатиперстная, тощая и подвздошная кишка
D	Соматостатин	То же
N	Нейротензин	Подвздошная кишка
ES	Серотонин	Двенадцатиперстная, тощая и подвздошная кишка
ES <sub>1</sub>	Субстанция P	Подвздошная кишка
-	Энкефалин-β-липотропин	Двенадцатиперстная и тощая кишка
?	Про-γ-меланоцитстимулирующий гормон	Подвздошная кишка
?	Пептид JJ	То же

Открытие дуоденально-панкреатической реакции на кислоту в том виде, в каком оно сделано И. П. Павловым совместно с И. Л. Долинским (1894), Л. Б. Попельским (1896) и другими его сотрудниками в самом конце XIX в., способствовало развитию представлений о химических рефlekсах. Обнаружение в начале XX в. «безнервного» механизма регуляции деятельности поджелудочной железы привело к открытию нового класса физиологически активных соединений - гормонов (Bayliss, Starling, 1902). Еще в 1960 г. гормоны желудочно-кишечного тракта рассматривались, скорее, как гормоноподобные соединения с местной регуляторной функцией (Уголев, 1960а). Число известных гормонов было в то время невелико. Это, в частности, были секретин, гастрин, холецистокинин, энтерокинин, субстанция P и несколько других. Однако в том же году нами (Уголев, 1960а, 1960б) были опубликованы первые сообщения о том, что гормоны пищеварительного тракта контролируют не только функции пищеварительной системы, но и других жизненно важных систем организма, включая гипоталамус, который принято рассматривать как нейроэндокринный регулятор вегетативных функций и метаболизма (обзоры: Уголев, 1978, 1985).

В течение последних десятилетий представления о гормональных функциях желудочно-кишечного тракта и их роли претерпели значительные изменения. Прежде всего был обнаружен ряд фактов, которые позволили считать, что регуляторные эффекты кишечных гормонов выходят далеко за пределы пищеварительной системы. Сведения, что двенадцатиперстная кишка продуцирует гормонально активные вещества, которые действуют не только в области пищеварительной системы, но и участвуют в регуляции различных непещеварительных функций, приведены ниже.

## 6.2. Непищеварительные эффекты кишечной гормональной системы

Здесь мы должны отойти от принятого нами стиля и углубиться в методические детали, так как именно они определили серьезные изменения ряда важных концепций роли кишечной гормональной системы, а позднее привели к необходимости ревизии классической теории питания.

При изучении роли и функций различных эндокринных органов исследователями использован комплекс приемов. Между тем, по-видимому, только удаление какого-либо эндокринного органа дает возможность в более полной мере выявить его физиологическую роль и определить его функции, а также истинные, а не фармакологические эффекты. По этому поводу, характеризуя значение техники экстирпации для понимания функций каких-либо органов, в том числе эндокринных, И. П. Павлов в 1893 г. писал: «Чтобы определить функцию и значение для целого организма той или другой его части, эту часть удаляют из животного и наблюдают все те отклонения от нормы, которые обнаруживаются в оперированном животном. Из этих отклонений выводят заключение о роли и значении экстирпированного органа...» (с. 10). Справедливость мыслей, содержащихся в приведенном высказывании И. П. Павлова, не требует доказательств. Таким образом, мы видим, что при исследовании роли кишечных гормонов опущен такой важный и общий методический подход, как экстирпация. Для этого существовали серьезные трудности, как технические, так и теоретические.

Уже в 1950 г. один из крупнейших современных гастроэнтерологов и авторитетов в области гормонов желудочно-кишечного тракта М. Гроссман подчеркивал, что информация о гормональных функциях тонкой кишки не основана на использовании метода экстирпации, который кажется столь важным при анализе функций других эндокринных органов (Grossman, 1950). Он полагал, что дуоденэктомия или обширная резекция тонкой кишки не были использованы в связи с тем, что одновременно с выключением эндокринной системы выключаются пищеварительная и транспортная функции кишки, что затрудняет трактовку полученных результатов.

Говоря о непещеварительных, общих (или системных), функциях кишечной гормональной системы, следует заметить, что они были обнаружены во второй половине нашего столетия. Однако впервые мысль об общих эффектах кишечных гормонов была высказана еще в лаборатории И. П. Павлова, где было продемонстрировано падение кровяного давления у собак после введения в кровь экстрактов двенадцатиперстной кишки. Но затем этот сосудистый эффект был интерпретирован как результат действия гистамина.

Как известно, попытки удалить двенадцатиперстную кишку предпринимались неоднократно. Особенно известны многочисленные безуспешные попытки выдающегося русского физиолога и биохимика Е. С. Лондона, автора полифистульной техники желудочно-кишечного тракта и техники ангиостомии. В 1916 г. после таких неудачных попыток полностью удалить двенадцатиперстную кишку Е. С. Лондон предположил, что одной из возможных причин гибели животных были не только хирургические дефекты и другие осложнения, но и то, что двенадцатиперстная кишка служит источником жизненно важных веществ. Однако дуоденэктомия была в большинстве случаев успешна в том случае, если оставался хотя бы небольшой кусочек слизистой оболочки этого органа, но неизбежно кончалась гибелью животных, если осуществлялось полное удаление двенадцатиперстной кишки с пересадкой панкреатического и общего желчного протоков в тощую кишку.

В 1949-1960 гг. нам удалось решить хирургическую и экспериментальную сторону

дуоденэктомии и показать следующее: 1) двенадцатиперстная кишка является своеобразным гипофизом брюшной полости; 2) кишечная гормональная система характеризуется не только местными (локальными), но и общими регуляторными эффектами; 3) гормоны желудочно-кишечного тракта координируют как пищеварительные процессы, так и процессы ассимиляции пищи в организме в целом. (Эти работы суммированы и подробно освещены в нашей монографии: Уголев, 1978.) В дальнейшем было показано, что не только двенадцатиперстная кишка, но и другие отделы желудочно-кишечного тракта играют важную роль в эндокринной регуляции функций организма.

Рассмотрим более подробно основные данные, позволившие сделать далеко идущие выводы о существовании непещеварительных регуляторных эффектов кишечной гормональной системы, а позднее рассмотреть питание как взаимодействие двух витальных потоков во внутреннюю среду организма: потока нутриентов и регуляторного потока. Последний по значению и разнообразию эффектов является особенно мощным.



## 6.3. Эндокринная функция двенадцатиперстной кишки

Как отмечено выше, к началу 50-х годов нами были преодолены технические трудности, связанные с полным и атравматичным удалением двенадцатиперстной кишки и с пересадкой панкреатического и общего желчного протоков в тощую кишку (рис. 6.1). Такая операция была проведена нами как на кошках, так и на собаках. Некоторые кошки жили до 4-5 лет после операции, собаки - более 10 лет. Мы не будем касаться технических аспектов, они изложены в ряде специальных работ и в обзорах (Уголев, 1978, 1985). Таким образом, после устранения технических трудностей была решена проблема, стоявшая перед Е. С. Лондоном.

Однако не менее важным являлось преодоление тех сложностей, на которые обратил внимание М. Гроссман в 1950 г. (Grossman, 1950) и которые зависели от необходимости дифференцировать пищеварительно-транспортные и эндокринные дефекты у дуоденэктомированных животных. Следует напомнить, что И. П. Павлов разработал и широко использовал сочетание операций разного типа для анализа физиологических механизмов. Классическим примером такого анализа явилась дифференциация нервного и гуморального механизмов желудочной секреции путем сравнения работы павловского и гейденгайновского желудочков. Мы применили этот принцип для дифференциации эндокринных и неэндокринных функций двенадцатиперстной кишки. Дуоденэктомированные животные, у которых были выключены как пищеварительно-всасывательная, так и эндокринная функции, сравнивались с нормальными неоперированными животными и с животными, у которых двенадцатиперстная кишка была изолирована, т.е. была выключена пищеварительно-всасывательная функция при сохранении гормональной. В результате сопоставления здоровых животных, животных после изоляции двенадцатиперстной кишки и ее удаления нами были обнаружены некоторые важные и в значительной мере неожиданные феномены.

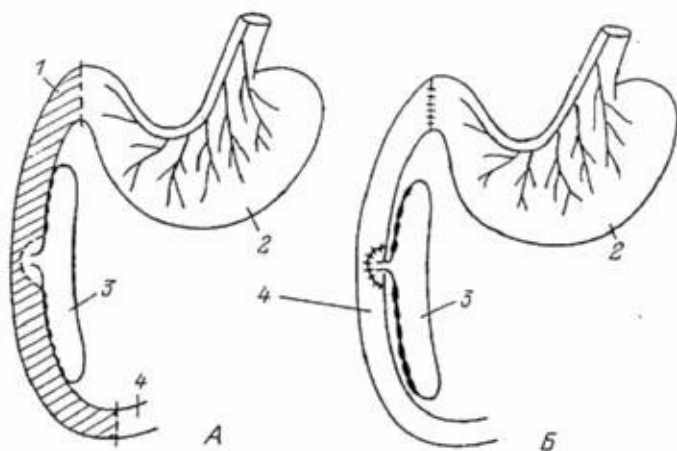


Рис. 6.1. Схема начального (А) и конечного (Б) этапов удаления двенадцатиперстной кишки (по: Уголев, 1978).

Удаляемый отрезок тонкой кишки заштрихован. 1 - двенадцатиперстная кишка; 2 - желудок; 3 - поджелудочная железа; 4 - тощая кишка.

### 6.3.1. Дуоденальная недостаточность

После удаления (но не после изоляции) двенадцатиперстной кишки развивается сложное и специфическое заболевание, которое было названо нами «синдром дуоденальной недостаточности». Решающий аргумент в пользу гормональной природы этого синдрома заключался в отсутствии основных признаков этого заболевания у животных с изолированной

двенадцатиперстной кишкой, т.е. с выключенными пищеварительными и транспортными функциями, но оставшимися эндокринными. Важно, что в этом синдроме преобладали признаки общих нарушений функций организма, а не местных (пищеварительно-транспортных) (обзоры: Уголев, 1978, 1985).

Дуоденальная недостаточность особенно тяжело протекает у кошек, часто со смертельным исходом, и значительно легче у собак. Различия эффектов дуоденэктомии у кошек и собак до сих пор неясны. Мы допустили, что многие эндокринные элементы у кошек локализованы в основном в двенадцатиперстной кишке, тогда как у собак более равномерно распределены в разных отделах тонкой кишки. Эта гипотеза нашла подтверждение в ряде морфологических работ, в том числе Э. Солчия с соавторами (обзоры: Solcia et al., 1975, 1987). Ниже представлена типичная картина дуоденальной гормональной недостаточности у кошек.

Дуоденальная недостаточность развивается в две фазы. Первая фаза характеризуется прогрессирующим истощением, или кахексией, которая достигает максимума примерно через 1.5 мес. (рис. 6.2). К этому времени значительная часть животных теряет до 30-50% исходной массы тела. Температура тела остается нормальной или даже снижается. Резко угнетается аппетит. Кроме того, обнаруживаются нарушения координации движений, мышечная атрофия, подергивания и судороги. В этот период до половины животных погибает, но при вскрытии в большинстве случаев не удается обнаружить каких-либо дефектов операции.

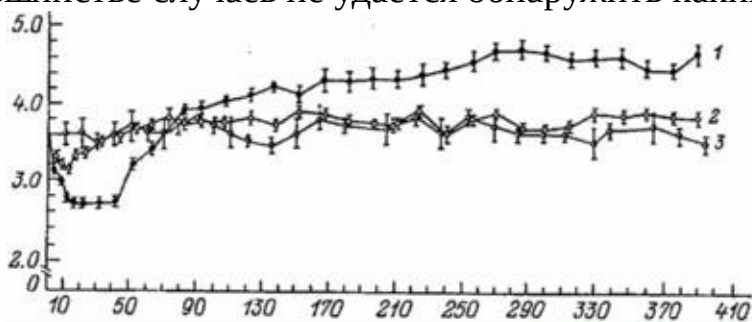


Рис. 6.2. Масса тела у кошек после дуоденэктомии (1), изоляции двенадцатиперстной кишки (2) и у контрольных животных (3) (по: Уголев, 1978). По оси абсцисс — время после операции (сут); по оси ординат — масса тела животных (кг).

Вторая фаза развивается у тех животных, у которых кахексический синдром выражен слабее, и они выживают. Спустя 2-3 мес. после операции у таких животных первоначальная масса тела восстанавливается, а затем развивается ожирение. В отличие от дуоденэктомированных кошек у животных с изолированной двенадцатиперстной кишкой общее состояние и исходная масса тела быстро нормализуются и в дальнейшем не отличаются от контрольных животных.

Если кахексический синдром с трудом можно объяснить нарушениями пищеварения и всасывания, то последующее ожирение на фоне восстановившегося аппетита и отсутствия диареи следует трактовать как общее заболевание, возникшее вследствие выпадения гормональных эффектов. Действительно, дуоденальную недостаточность невозможно объяснить выпадением пищеварительно-транспортных функций двенадцатиперстной кишки. При обследовании дуоденэктомированных животных и животных с изолированной двенадцатиперстной кишкой обнаружено, что лишь у первых сохраняются на протяжении всего периода наблюдения существенные нарушения многих морфологических и биохимических характеристик.

Приведем лишь некоторые примеры, характерные для животных с дуоденэктомией, но не с изоляцией двенадцатиперстной кишки. Так, при дуоденальной недостаточности наблюдаются повышение уровня холестерина в крови, повышение остаточного азота в крови кошек и понижение в крови собак, снижение белковообразовательной функции печени, нарушение

обмена гликопротеинов и липидов, изменение уровня глюкозы в крови. Активность лактатдегидрогеназы, альдолазы, аспартат- и аланинаминопептидаз, кислой и щелочной фосфатаз, липазы и других ферментов также претерпевает существенные изменения. Наблюдаются нарушения водно-солевого обмена и моторно-эвакуаторной функции желудка. Важно отметить, что организм теряет способность отвечать на прием пищи развитием лейкоцитоза (см. также гл. 7).

Итак, анализ полученных данных позволяет заключить, что нарушения, возникающие после удаления двенадцатиперстной кишки, определяются выпадением эндокринных, а не пищеварительно-транспортных функций этого органа.

Выраженное ожирение после удаления двенадцатиперстной кишки напоминает таковое при некоторых поражениях гипоталамуса. Прямые исследования гипоталамо-гипофизарной системы продемонстрировали существование связей последней с двенадцатиперстной кишкой (Скворцова и др., 1973). В частности, поразительна картина супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы, которые сравнивались у здоровых животных, животных после дуоденэктомии и изоляции двенадцатиперстной кишки через различные сроки после операции (от 2 нед до 3 лет). Оказалось, что после дуоденэктомии наблюдается нарушение некоторых структурных показателей нейросекреторных ядер, причем наиболее выражены явления, характерные для застоя нейросекрета.

Ряд данных свидетельствует о наличии дуоденально-тиреоидных влияний. В частности, продемонстрированы морфологические эквиваленты гипофункции щитовидной железы, наблюдающиеся у дуоденэктомированных животных в течение длительного периода наблюдения. В щитовидной железе происходят значительное снижение высоты эпителиальных клеток, увеличение содержания коллоида и уменьшение доли секреторных элементов. Эти сдвиги сохраняются в течение нескольких лет без тенденции к восстановлению.

Были обнаружены также значительные, но постепенно компенсируемые влияния дуоденэктомии на кору надпочечников. Дуоденэктомия приводит к резким нарушениям структуры всех трех зон коры надпочечников (клубочковой, пучковой и сетчатой), уменьшению плотности расположения ядер и изменению состояния клеточных элементов. Нормализация морфологической картины коры надпочечников у дуоденэктомированных животных наблюдается лишь через 4-4.5 мес., тогда как у животных после изоляции двенадцатиперстной кишки - через 2-3 нед.

Возникновение компенсаторных процессов не опровергает важности энтеросупраадреналовых связей, но может говорить о том, что существует другой мощный контур саморегуляции. Более поздние исследования с использованием абдоминального препарата и хирургии *ex vivo* позволили понять возможный механизм компенсации нарушений функций надпочечников после дуоденэктомии (см. 6.4).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о существовании не только местных, но и общих эффектов гормональной системы двенадцатиперстной кишки. Это делает противоречивой существующую классификацию кишечных гормонов. Поэтому мы предложили объединить все кишечные гормоны родовым названием «энтерин», дополняя такое название описанием основных эффектов гормона. Дуоденальную недостаточность следует дифференцировать на недостаточность пищеварительно-транспортных функций двенадцатиперстной кишки и энтеринную недостаточность, т.е. недостаточность эндокринных элементов тонкой кишки (гипоэнтеринизм). Существуют сведения, что гипоэнтеринизм может развиваться не только у животных, но и у человека (обзоры: Уголев, 1978, 1985).

Анализ синдрома дуоденальной недостаточности позволил установить, что

двенадцатиперстная кишка контролирует ряд важнейших метаболических функций организма в значительной степени через гипоталамические центры. Тем не менее первоначально было трудно объяснить факт, полученный нами совместно с А. Л. Поленовым и Н. Б. Скворцовой, о нарушениях нейросекреторной функции гипоталамических ядер и передаче нейросекрета после дуоденэктомии (Скворцова и др., 1973). Свести интерпретацию к действию непроникающего через гематоэнцефалический барьер холецистокинина не представлялось возможным. Нами было высказано предположение о существовании специального гипоталамотропного гормона или группы гипоталамотропных энтерининов, один из которых был назван нами аппетитрегулирующим энтеринином - арэнтеринином, а другой - динамизирующим энтеринином - динэнтеринином (см. гл. 7 и 8). Накапливается все больше данных, что двенадцатиперстная кишка является центром эндокринной регуляции органов брюшной полости и одним из центров эндокринной регуляции жизнедеятельности всего организма. Иными словами, по составу гормонов и с учетом нейрональных элементов гипоталамо-гипофизарной системы двенадцатиперстная кишка как эндокринный орган напоминает гипофиз, и поэтому мы первоначально охарактеризовали ее как «гипофиз брюшной полости» (обзор: Уголев, 1978).

Результаты, полученные при сопоставлении ряда характеристик животных после дуоденэктомии и после изоляции двенадцатиперстной кишки, позволили постулировать существование дуоденально-нейрональной (особенно дуоденально-гипоталамической), дуоденально-тиреоидной, дуоденально-адреналовой, дуоденально-инсулярной, дуоденально-билиарной и других осей (или связей). Наличие таких осей получило подтверждение в более поздних работах с помощью радиоиммунологических, иммуногистохимических и других методических приемов (обзоры: Уголев, 1978, 1985). Кроме того, можно высказать предположение о существовании дуоденально-стероидной оси (см. 6.4).

Изучение кишечной гормональной системы с помощью экспериментально-хирургической техники в сочетании с другими аналитическими подходами делает свои первые шаги, а задачи, стоящие перед исследователем, столь же интересны, сколь и трудны. Однако, как можно заключить из этого очень краткого описания синдрома дуоденальной недостаточности, общие гормональные эффекты двенадцатиперстной кишки чрезвычайно важны и разнообразны. Вместе с тем хирургическая техника не давала возможности делать какие-либо заключения о химической структуре и ограничивала выводы оценкой физиологической роли факторов, продуцируемых удаленными органами. Поэтому ее сочетание с другими методическими подходами представляется особенно привлекательным.

## **6.4. Характеристика гормональных функций желудочно-кишечного тракта, полученная методом изолированного абдоминального препарата *ex vivo***

В течение последних лет были достигнуты значительные успехи в исследовании кишечной гормональной системы благодаря применению иммуногистохимических методов. Они позволили установить присутствие и точную локализацию в эндокринных клетках всех отделов желудочно-кишечного ” тракта большого числа регуляторных пептидов, а также регуляторных аминов. Кроме того, с помощью этих методов выявлено, что многие химические мессенджеры, которые ранее считались исключительно гипоталамо-гипофизарными факторами, продуцируются также и эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта. Изучение точной локализации ряда гормонов в тканях позволило решить вопрос об их происхождении. Было показано, что многие гормоны являются продуктом секреторной деятельности клеток желудочно-кишечного тракта, тогда как другие входят в состав нейросекретов и служат нейромедиаторами.

Ряд так называемых пищеварительных гормонов имеет двойное происхождение и двойную функцию, т.е. являются и гормонами, продуцируемыми эндокринными клетками пищеварительного аппарата, и в то же время нейротрансмиттерами (обзор: Dockray, 1987, и др.). В их число входят ВИП, холецистокинин, гастрин и многие другие. В некоторых случаях удалось обнаружить наличие изогормонов. Так, для секретов клеток желудочно-кишечного тракта характерны одни изогормоны, для медиации в нервных синапсах используются другие. Вместе с тем с помощью традиционных методов во многих случаях не удавалось дифференцировать собственно эндокринные, паракринные и медиаторные функции многих физиологически активных веществ. Это удалось сделать методом сосудистой перфузии комплекса изолированных органов брюшной полости - абдоминального комплекса. В начале 80-х годов нами совместно с В. Г. Смагиным, В. А. Виноградовым, С. А. Булгаковым, Г. М. Бобковым и Г. М. Роциной был использован изолированный абдоминальный препарат крыс (рис. 6.3), что позволило более подробно охарактеризовать ряд гормональных функций пищеварительной системы. Детальная характеристика этого методического подхода дана в отдельных работах (Булгаков и др., 1981, 1982) и в нашей сводке (Уголев, 1985). Первоначально этот метод был разработан нами для исследования пищеварительной системы собак (Уголев и др., 1981), а затем адаптирован для крыс.

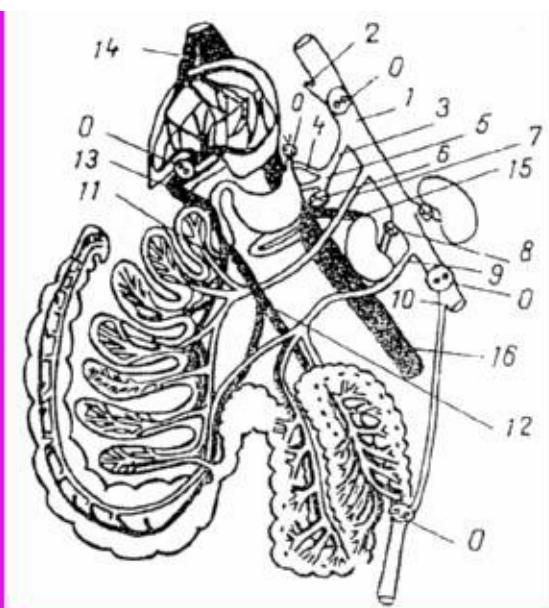


Рис. 6.3. Схема изолированного абдоминального препарата крысы (по: Утолев и др., 1984).

Артерии изображены светлыми, вены - темными. 0 - место наложения лигатуры и перерезки сосуда, пищевода или прямой кишки; 1 - брюшная аорта; 2 - каудальная диафрагмальная артерия; 3 - чревная артерия; 4 - желудочная артерия; 5 - печеночная артерия; 6 - селезеночная артерия; 7 - cranialная брыжеечная артерия; 8 - почечная артерия; 9 - каудальная брыжеечная артерия; 10 - артерия прямой кишки; 11 - cranialная кишечная вена; 12 - каудальная кишечная вена; 13 - воротная вена печени; 14 - печеночная вена; 15 - почечная вена; 16 - каудальная полая вена.

Абдоминальный комплекс состоял из следующих органов: нижней части пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с впадающими в нее протоками и поджелудочной железой, тонкой кишки и части толстой кишки, получающей кровоснабжение от брюшной аорты.

Для изучения эндокринных функций желудочно-кишечного тракта сочетались перфузия изолированного абдоминального комплекса с радиоиммунологическим определением гормонов в оттекающем перфузате. Результаты представлены в табл. 6.2.

**Таблица 6.2. Концентрации гормонов в оттекающей жидкости при перфузии изолированного абдоминального комплекса крыс (по: Булгаков и др., 1981)**

Гормон (пг/мл)	Время после начала перфузии (мин)			
	30	60	90	120
Инсулин (мкед/мл)	41	38	42	37
Гастрин	82	172	286	370
Соматостатин	2	3.6	3.2	4.9
Альдостерон	36	109	100	73
Тестостерон	260	160	310	200
Эстрадиол	3.6	3.5	4.0	5.5

Примечание. Приведены средние данные 3 опытов.

В оттекающем перфузате обнаружен инсулин, концентрация которого приблизительно соответствовала его уровню в крови. Концентрация гастрина в среднем превышала уровень в крови в 2-3 раза. Содержание соматостатина было ниже уровня, определяемого в периферической крови. В незначительных количествах, приблизительно в 10 раз ниже уровня в крови, присутствовали в перфузате тестостерон и эстрадиол. Неожиданно высоким оказался уровень альдостерона, концентрация которого в перфузате была сопоставима с уровнем в крови. Косвенно в пользу секреции альдостерона свидетельствует характерная динамика его выделения, сходная с таковой инсулина, секреция которого абдоминальным препаратом вряд ли

вызывает сомнения. Таким образом, можно предположить возможность желудочно-кишечного происхождения определяемого в оттекающем перфузате альдостерона. В то же время это предположение, имеющее далеко идущие выводы, нуждается в тщательной проверке.

Разработанный нами методический прием позволяет устранить многие неточности в интерпретации содержания в крови некоторых гормонов, обусловленные наличием клеток, продуцирующих одноименные гормоны не только в желудочно-кишечном тракте, но и в других органах, например в мозге. Такая множественная локализация эндокринных клеток продемонстрирована для гастрин, соматостатин, инсулин и многих других пептидных и непептидных гормонов. Столь же существенна возможность разделения с помощью предлагаемого метода эндокринной, паракринной и медиаторной функций физиологически активных веществ в желудочно-кишечном тракте.

Итак, развиваемый методический подход подтверждает истинную эндокринную роль гастрин и инсулин, которые в достаточных количествах секретируются в сосудистое русло. В то же время исследования «абдоминального» соматостатин не дают оснований для подобного заключения, так как уровень этого пептида в перфузате низок и непостоянен, что, возможно, здесь отражает его преимущественно паракринную функцию. Не исключено, что этот пептид в данном случае служит локальным регулятором.

Ранее было упомянуто, что двенадцатиперстная кишка по своим эндокринным функциям напоминает гипоталамо-гипофизарную систему и может вырабатывать факторы, сходные по физиологическим эффектам с тропными гормонами гипофиза. В частности, нами предполагалось, что она может быть источником АКТГ-подобного фактора. Через много лет наличие в желудочно-кишечном тракте АКТГ-подобных пептидов было показано с помощью иммунохимических методов (Larsson, 1979, 1981). Но эта техника не позволяла решить вопрос о секреции кишечного АКТГ в кровь и, следовательно, определить физиологическую значимость этого гормона.

В одном из циклов наших экспериментов предпринята попытка решить вопрос о том, секретируется ли АКТГ кишечного происхождения в кровь, т.е. является ли он истинным гормоном? Результаты опытов представлены в табл. 6.3. Важно отметить большое количество АКТГ-подобной иммунореактивности в оттекающей жидкости, полученной при перфузии абдоминального комплекса контрольных крыс. Уровень АКТГ превышал концентрацию этого гормона в крови в несколько раз. После адреналэктомии уровень АКТГ в перфузате резко возрастал, увеличиваясь по сравнению с контрольными опытами на 177-443%. Такое повышение концентрации АКТГ не может получить объяснения в свете неспецифических изменений состояния самого абдоминального комплекса, поскольку одновременно наблюдаются противоположные изменения концентрации инсулин (его уровень снижается) и остается неизменным содержание гастрин. У контрольных животных с интактными надпочечниками при перфузии изолированного абдоминального комплекса в перфузате обнаружены как гастрин, так и инсулин. Адреналэктомия не приводила к изменению уровня гастрин в перфузате. Концентрация инсулин в перфузате после адреналэктомии значительно снижалась. Выделение основных пептидных гормонов желудочно-кишечного тракта, использованных нами для характеристики эндокринной активности изолированного абдоминального комплекса, а именно гастрин и инсулин, подчиняется ранее известным закономерностям и соответствует данным литературы, полученным при использовании других экспериментальных моделей.

**Таблица 6.3. Концентрация гормонов в оттекающей жидкости при перфузии изолированного абдоминального комплекса крыс (по: Булгаков и др., 1982)**

Гормон	Группа животных	Время после начала перфузии (мин)			
		30	60	90	120

Гастрин (пг/мл)	Контроль /	14.8 /	13.7 /	13.8	13.4±7.1	10.2
	Адреналэктомия	17.5±7.0	11.7±6.9			18.6±9.0
Инсулин (мкед/мл)	Контроль /	17.0 /	13.2 /	6.2±2.4	16.3 /	15.1 /
	Адреналэктомия	5.9±2.9			5.1±3.1	6.0±2.9
АКТГ (пг/мл)	Контроль /	178 /	264 /	349 /		242 /
	Адреналэктомия	858±619	1435±612	1098±719		673±641

Примечание. В контрольном варианте приведены средние данные 5 опытов

По нашему мнению, использование перфузии изолированного абдоминального комплекса позволило во многом преодолеть недостатки иммунохимических методов, так как определение гормонов в перфузате проводилось в условиях, когда присутствие других тканевых белков минимально. Особенно интересным фактом является увеличение уровня АКТГ в перфузате после адреналэктомии. Повышение уровня АКТГ в крови после этой операции принято связывать с разрывом контура обратной связи гипофиз - надпочечники. Но наблюдавшиеся нами изменения могут быть расценены по-другому, а именно как компенсаторная реакция АКТГ-продуцирующих клеток кишечника на адреналэктомию. Иными словами, эндокринные клетки кишечного тракта могут вносить свой вклад в адаптивное увеличение уровня АКТГ в крови после адреналэктомии.

Таким образом, нами обнаружена секреция АКТГ-подобной иммунореактивности изолированным абдоминальным комплексом, что свидетельствует в пользу истинной эндокринной роли кишечного АКТГ. При этом опыты с адреналэктомией указывают на возможную общность механизмов, регулирующих секрецию АКТГ клетками гипофиза и желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время еще трудно решить вопрос, как далеко простирается аналогия между желудочно-кишечным трактом и гипоталамо-гипофизарной системой. В ряде последних опытов с использованием техники, описанной выше, нами установлено, что в оттекающем перфузате присутствует иммунореактивность, сходная с ТЗ (трийодтиронин) и Т4 (тироксин). Так, по данным 5 опытов концентрация ТЗ составила (0.48±0.18), а Т4 - (8.2±4.1) мкг%. Кроме того, в перфузате обнаружена иммунореактивность, подобная лей-энкефалину. Уровень последнего широко варьирует, меняясь от 55 до 514 пг/мл. Однако в отличие от АКТГ для этих факторов еще не выявлены существенные адаптивные изменения секреции, которые служат важным признаком физиологической значимости процесса.

Таким образом, в настоящее время можно утверждать, что клетки желудочно-кишечного тракта продуцируют сходные или идентичные гипоталамо-гипофизарными гормонам АКТГ и тиреотропный гормон. Следовательно, гипоталамо-гипофизарные факторы оказались гормонами желудочно-кишечного тракта. С другой стороны, те гормоны, которые прежде казались по происхождению исключительно желудочно-кишечными, затем были обнаружены в нервных структурах и некоторых других тканях организма.



## 6.5. Заключительные замечания

Классическими методами удалось показать, что кишечная гормональная система - важная часть аппарата, контролирующего основные функции желудочно-кишечного тракта и осуществляющего координацию различных звеньев сложного процесса переработки и усвоения пищи.

В знаменитом английском журнале <Ланцет> Д. Уингейт (Wingate, 1976) развил концепцию кишечной гормональной системы как эупептической, т.е. обеспечивающей оптимальное пищеварение. Эта краткая формулировка включает в себя представление о многообразии влияний кишечной гормональной системы на процессы секреции различных ферментов и жидкостей, всасывание и моторику желудочно-кишечного тракта, трофическое действие гастрин и холецистокинина, поскольку оно ограничено преимущественно пищеварительными органами и практически не проявляется за пределами пищеварительного аппарата, и т.д. Мы же (Уголев, 1978) высказали предположение, что если нарушения трофики обозначить как дистрофию, а нормальную трофику - как эутрофию, то наиболее важная функция кишечной гормональной системы по отношению к организму - функция эутрофическая, в которую в виде сравнительно небольшой ее части входит и эупептическая. Хорошим примером эутрофической функции является гормональная система двенадцатиперстной кишки кошек и в меньшей мере собак.

Использование метода дуоденэктомии в сочетании с изоляцией двенадцатиперстной кишки неожиданно открыло еще одну столь же важную роль системы. Речь идет об общих влияниях кишечных гормонов, охватывающих, как указано выше, различные стороны метаболизма, многие эндокринные железы и гипоталамотропные эффекты.

Судя по эффектам, вызываемым дуоденэктомией, гормоны двенадцатиперстной кишки жизненно необходимы для функционирования организма в целом. Так, кроме пищеварительных эффектов с помощью этих гормонов контролируются важные стороны метаболизма, или во всяком случае без них невозможно его нормальное протекание. Введенное нами первоначальное обозначение двенадцатиперстной кишки как «гипофиза брюшной полости» вскоре перестало отражать истинную роль этого органа в жизнедеятельности организма. В настоящее время по богатству и разнообразию эффектов двенадцатиперстная кишка как нейроэндокринный орган по своему значению в ряде случаев напоминает гипоталамус и гипофиз и может быть более адекватно охарактеризована как «гипоталамо-гипофизарная система брюшной полости» (в связи с объемом и важностью нервных и нейросекреторных компонентов). Кроме того, предлагаемый термин передает важность энтероэндокринных осей, в том числе энтеронейрональной в частности энтерогипоталамической. При этом гипоталамотропные эффекты означают контроль над эмоциональной и мотивационной сторонами пищевого поведения.

Следует думать, что кишечные гормоны оказывают постоянное влияние на процессы, протекающие в организме, подобно тому как постоянно сказываются влияния кортикоидов, катехоламинов и др. В отношении кишечной гормональной системы, как, впрочем, и в отношении других гормональных систем, возникает вопрос об их специализации, т.е. о тех функциях, где их контроль играет особенно важную роль. Результаты наших исследований позволили прийти к выводу, что кишечные гормоны, и в особенности дуоденальные, контролируют основные этапы процессов ассимиляции, включая потребление пищи, ее переработку и всасывание, перераспределение и трансформацию, имеющие место после всасывания, собственную трофику тканей, аппетит, специфическое динамическое действие пищи, защитные процессы, в частности пищевой лейкоцитоз, и т.д.

В настоящее время еще трудно построить достаточно стройную схему взаимоотношений местных (локальных) и общих эффектов кишечной гормональной системы. Вероятнее всего, локальные эффекты могут сопровождаться некоторыми общими эффектами, проявляющимися в норме и при патологии. С другой стороны, первоначально непищеварительные эффекты кишечных гормонов могут вторично (например, через гипоталамус) отражаться на функциях желудочно-кишечного тракта (рис. 6.4).

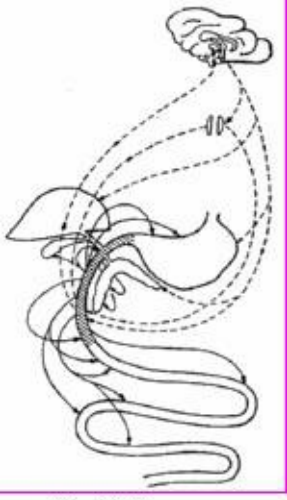


Рис. 6.4. Локальные (непрерывные стрелки) и общие (прерывистые стрелки) эффекты кишечных гормонов (по: Уголев, 1978).

Как отмечено ранее при краткой характеристике потоков, поступающих из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма, регулирующий поток состоит не только из типичных гормонов, продуцируемых пищеварительными органами, но и из экзогормонов (см. гл. 3). К экзогормонам относятся гормоноподобные факторы, поступающие из полости желудочно-кишечного тракта в циркуляторное русло. Экзогормоны имеют сложное происхождение. Они могут как таковые содержаться в пище и выполнять регуляторные функции. В частности, в некоторые периоды жизни животных различных видов важную роль могут играть стероидные гормоны растений (обзоры: Schmidt-Nielsen, 1982; Уголев, 1985, 1987а, и др.). Однако чаще экзогормоны являются метаболитами и образуются под влиянием кишечной бактериальной флоры или ферментных систем макроорганизма. К числу таких регуляторов следует отнести, по-видимому, экзорфины - короткие пептиды, обладающие морфиноподобной активностью, которые образуются при неполном гидролизе некоторых белков. По всей вероятности, наибольшее значение имеют экзорфины, образующиеся при гидролизе казеина и растительных белков. Некоторые авторы полагают, что существует множество соединений, обладающих опиатоподобным действием и образующихся при расщеплении белков не только в желудочно-кишечном тракте, но и в других органах и системах организма (обзоры: The endorphins, 1978; Смагин и др., 1983; Уголев, 1985; Dockray, 1987, и др.).

К числу экзогормонов относится также большая группа различных аминов. Наиболее известные из них - гистамин и серотонин (обзор: Wood, 1987). Эти амины образуются также в организме в качестве нейротрансмиттеров и гормонов. Их общий баланс определяется суммой эндогенных и экзогенных факторов. По всей вероятности, так называемый физиологический оптимум в действительности отражает хорошо сбалансированное соотношение таких эндо- и экзогенных факторов.

Следовательно, желудочно-кишечный тракт вносит существенный вклад в общий гормональный баланс организма с помощью нескольких механизмов: 1) путем продукции ряда гормонов жизненно важного значения; 2) путем образования некоторых экзогормонов, которые

играют важную роль в деградации и трансформации веществ при их энтерогематической циркуляции. Гормональная функция желудочно-кишечного тракта является витальной, как и функция ассимиляции, которая отнюдь не сводится к поступлению нутриентов в организм. По-видимому, подобно видовым особенностям нутритивных потоков, существуют и видовые различия регуляторных потоков. Следует также отметить, что в деградации и трансформации гормонов принимают участие желудочно-кишечный тракт и главным образом его важнейший дериват - печень.

Наконец, в заключение в связи с проблемой кахексии (см. 6.3.1) следует сказать о недавно сделанном поразительном открытии. Речь идет о кахектине. Ранее традиционно принималось, что одним из основных факторов, провоцирующих развитие кахексии у онкологических больных, при тяжелых инфекциях, паразитарных и ряде других заболеваний, является, скорее всего, токсикоз. При этих болезнях наблюдаются снижение массы тела, изменение паттернов лейкоцитов и многие другие симптомы. Однако в настоящее время выяснилось, что феномен кахексии связан с продукцией особого фактора - кахектина. Этот фактор выделен из макрофагов и некоторых других клеток, очищен и идентифицирован как белок с молекулярной массой 17000. Аминокислотная последовательность его гомологична таковой некротического фактора опухоли человека. Установлена также его связь с интерлейкином-1. Введение высокоочищенного фактора достаточно для того, чтобы вызвать специфические для кахексии явления. (Подробно свойства кахектина и механизм его действия освещены в фундаментальном обзоре: Beutler, 1988.)

# Глава 7. Специфическое динамическое действие пищи

## 7.1. Вводные замечания

У большинства организмов можно выделить состояние голода, при котором используются эндогенные пищевые ресурсы (эндотрофия), и состояние сытости после потребления экзогенных пищевых веществ (экзотрофия). Существуют также переходные режимы от голодного состояния к сытому и от сытого к голодному. С точки зрения «транспортной» теории, когда в расчет принимается лишь всасывание пищевых субстратов, эти состояния симметричны и отличаются знаком. Так, при переходе от голодного состояния к сытому эндогенное питание постепенно сменяется экзогенным. При переходе от сытости к голоду в качестве пищи начинают использоваться собственные структуры организма, т.е. экзогенное питание сменяется эндогенным.

Реальный процесс насыщения гораздо сложнее. Он зависит не только от поступления в организм пищевых веществ, но и от регуляции метаболических процессов. В последнем случае под влиянием нервных и химических сигналов меняются как уровень, так и характер обмена веществ (все еще не до конца исследованный). Роль химических сигналов настолько велика, что состояние сытости может изменить обмен, а также переключить его с голодного на сытый без поступления пищевых веществ в организм. Таким образом, ассимиляция пищи связана с поступлением во внутреннюю среду организма не только пищевых веществ, но и трофических регуляторных сигналов.

По-видимому, важно учитывать, что в ходе эволюции у организмов многих групп выработались такие альтернативные физиологические состояния, как голод и сытость, сон и бодрствование, а также переходные режимы от одного состояния к другому. По всей вероятности, для человека и высших животных эти альтернативные функциональные состояния чрезвычайно существенны и в значительной степени связаны с гормональной деятельностью. Многие формы патологии обусловлены нарушением чередования этих двух состояний.

Как же происходит переход от голода к сытости и от сытости к голоду? Для ответа на этот вопрос следует рассмотреть специфическое динамическое действие (СДД) пищи.

## 7.2 Специфическое динамическое действие пищи и объясняющие его теории

Прежде чем охарактеризовать СДД пищи, следует сказать несколько слов об основном обмене. Под основным обменом понимается некоторый минимальный, свойственный данному организму уровень обмена, который отражает энергию, расходуемую на метаболические процессы, кровообращение, внешнее дыхание, обновление структур и т.д. в состоянии покоя. По-видимому, понятие основного обмена справедливо только для высших организмов с их совершенным гомеостазом. Основной обмен, который клиницисты уже давно оценили как один из важных показателей нормального или патологического состояния организма и разработали соответствующие стандарты при его определении, с нашей точки зрения является также суммарным показателем работы гомеостатирующих механизмов. Это дает нам право модернизировать классическое определение основного обмена, охарактеризовав его как уровень энергетических затрат, связанных с поддержанием гомеостаза (Уголев, 1978).

Следует заметить, что основной обмен может меняться под влиянием экстремальных воздействий, при патологии, в зависимости от функционального состояния организма. Основной обмен зависит также от возраста человека, его пола, массы тела, физической активности (табл. 7.1).

**Таблица 7.1. Основной обмен для взрослого населения СССР в зависимости от пола, массы тела и возраста (по: Гаппаров, 1989)**

Масса тела (кг)	Основной обмен (ккал)			
	18-29 лет	30-39 лет	40-59 лет	60-74 года
<b>Мужчины</b>				
50	1450	1370	1280	1180
55	1520	1430	1350	1240
60	1590	1500	1410	1300
65	1670	1570	1480	1360
70	1750	1650	1550	1430
75	1830	1720	1620	1500
80	1920	1810	1700	1570
<b>Женщины</b>				
40	1080	1050	1020	960
45	1150	1120	1080	1030
50	1230	1190	1160	1100
55	1300	1260	1220	1160
60	1380	1340	1300	1230
65	1450	1410	1370	1290
70	1530	1490	1440	1360

При оценке потребностей человека в энергии следует учитывать количество метаболизированной энергии из потребляемой пищи (обзор: Гаппаров, 1989). Состав пищи оказывает существенный эффект на энерготраты организма. В качестве примера можно привести данные (Pi-Sunyer, 1990), свидетельствующие, что уровень жира в пище значительно влияет на потребление энергии (табл. 7.2).

## Таблица 7.2. Потребление энергии и пищи женщинами в зависимости от уровня жира в диете (по: Pi-Sunyer, 1990)

Показатель	Уровень жира в диете (%)		
	15-20	30-35	45-50
Потребление энергии (ккал/сут)	2087±94	2352±112	2714±105
Вес пищи (г/сут)	1496±70	1465±72	1412±64

Феномен СДД пищи, привлекающий пристальное внимание физиологов и клиницистов, был открыт более 100 лет тому назад. (Эта проблема подробно освещена в ряде наших обзоров: Уголев, 1978, 1985.) Под СДД подразумевается интенсификация обмена веществ после приема пищи человеком и высшими животными по сравнению с уровнем их основного обмена. Так, у человека повышение энергетического обмена происходит уже через 15-30 мин после приема пищи, достигает максимума через 3-6 ч и сохраняется в течение 10-12 ч. Наиболее выражено СДД после белковой пищи (повышение обмена достигает 40%), углеводы вызывают существенно меньший эффект. Сходные данные получены на животных. Жиры в отличие от белков и углеводов незначительно повышают обмен по сравнению с основным, а иногда тормозят его. СДД пищи не ограничено лишь повышением энергозатрат организма, но связано с выведением значительных количеств белкового азота с мочой.

Для обозначения СДД пищи нередко используются и другие термины: постпрандиальные эффекты, влияние пищи на основной обмен и т.д. В зарубежной литературе широкое распространение получило понятие термического пищевого эффекта. Однако, с нашей точки зрения, этот термин не вполне удачен, так как в действительности после приема пищи имеет место не только повышение энергетического обмена, но и усиление азотистого и углеводного обмена, изменение водно-солевого обмена, тонуса сосудов, функционального состояния различных эндокринных желез и т.д. По-видимому, так называемый пищевой лейкоцитоз и изменение уровня пищевого возбуждения также являются компонентами СДД пищи, так как отражают интегральную реакцию перехода организма от голодного состояния к сытому.

Как отмечено выше, усиление энергетического обмена, являющееся одним из наиболее типичных и, вероятно, важных признаков СДД пищи, оставляет в тени сложность ответной реакции организма на поступление пищевых веществ, что повлияло на интерпретацию механизмов этого феномена.

В последние десятилетия интерес к СДД пищи резко возрос. Было обнаружено, что между ожирением и, следовательно, комплексом заболеваний, связанных с превышением веса, с одной стороны, и ослаблением или исчезновением СДД пищи - с другой, существует определенная связь. С этими наблюдениями перекликаются данные, свидетельствующие, что связь наблюдается также между СДД пищи и аппетитом. (Для справки см.: Уголев и др., 1989; см. также гл. 8.).

Позволим себе сделать небольшой исторический экскурс, который даст возможность лучше понять как противоречия, так и развитие этой проблемы. Итак, существует несколько теорий СДД пищи. Исторически наиболее старой является теория энергетической стоимости переработки и всасывания пищи К. Цунца и Ф. Меринга (Zunz, Mering, 1883). Согласно этой теории, повышение обмена веществ после приема пищи возникает в результате усиленной работы желудочно-кишечного тракта при его переваривании и всасывании. Однако уже в 1885 г. расчеты К. Фойта показали, что энергетические затраты на переработку и усвоение пищи составляют лишь небольшую часть ее СДД. Кроме того, известно, что жиры, как и белки, требуют значительной активности пищеварительного аппарата, но в отличие от белков не вызывают СДД.

В 1902 г. И. Рубнер (M. Rubner) предложил теорию, позднее развитую Г. Лэском (Lusk, 1931) и многими другими, которую можно было бы назвать пострезорбционной. В соответствии с ней повышение обмена веществ обусловлено прямым действием резорбированных веществ, в особенности аминокислот, на соматические клетки организма. Возникновение этой теории относилось к периоду, когда еще не существовало развитых представлений о механизмах азотистого обмена. Однако уже в то время было обнаружено, что аминокислоты при их потреблении или парентеральном введении способны повышать основной обмен. Возникает вопрос, каким образом аминокислоты стимулируют обмен? В 1957 г. пострезорбционные эффекты поглощенных пищевых веществ получили новую интерпретацию в исследованиях одного из крупнейших современных биохимиков А. Е. Браунштейна. А. Е. Браунштейн связывал возникновение СДД пищи с тем, что ассимиляция, интермедиарный обмен аминокислот, синтез пептидных связей и некоторые этапы катаболической стадии азотистого обмена требуют значительных затрат АТФ с образованием АДФ и неорганического фосфата, стимулирующих процессы клеточного дыхания. Показано также усиленное потребление кислорода и выделение углекислого газа после внутривенного введения смеси аминокислот не только мышцами, но также кишечником и другими внутренними органами.

В 1896 г. в лаборатории И. П. Павлова Н. В. Рязанцев обнаружил некоторые эффекты пищи, коренным образом изменившие представления об ее СДД. Он показал, что при мнимом кормлении собак, когда съедаемая пища вываливается через перерезанный пищевод (и, следовательно, все эффекты присутствия пищевых веществ исключаются), СДД тем не менее сохраняется. В этих работах описано многочасовое усиление азотистого обмена, тестируемого по выделению мочевины почками. На основании этих результатов И. П. Павлов и Н. В. Рязанцев сделали вывод, что СДД пищи является рефлекторным ответом на акт еды. Эта гипотеза намного опередила свое время и в течение длительного времени не комментировалась.

В 40-50-х годах в работах, проведенных главным образом в лабораториях, руководимых К. М. Быковым, А. Д. Слонимом и Р. П. Ольнянской, на человеке и животных было показано, что один лишь акт еды (без поступления пищи для ее дальнейшей переработки и всасывания) вызывает существенное повышение энергетического обмена, изменение уровня глюкозы в крови и т.д. (обзоры: Слоним, 1952; Ольнянская, 1964). Эти данные не оставляли сомнений, что СДД пищи содержит рефлекторный компонент, обусловленный раздражением рецепторов полости рта при еде. В экспериментах на собаках продемонстрировано, что рефлекторный компонент составляет несколько более 50% от СДД пищи, развивающегося после истинного кормления. Если у одного и того же животного исследовать СДД пищи при истинном и мнимом кормлении и при вкладывании мяса в желудок, то сумма эффектов от мнимого кормления мясом и от его вкладывания в желудок близка к СДД при истинном кормлении.

В этих же лабораториях было обнаружено, что при повторении мнимого кормления у одной и той же собаки остается неизменной стимуляция желудочной секреции, но постепенно снижается и исчезает СДД пищи. На основании этих результатов был сделан справедливый вывод, что акт еды возбуждает желудочную секрецию в порядке врожденного безусловного рефлекса, тогда как оральный компонент СДД представляет собой, по-видимому, натуральный условный рефлекс. Однако и в то время и позднее оставалось неясным, на базе каких безусловных реакций формируются натуральные рефлексы, играющие столь важную роль в реализации СДД пищи.

Для понимания физиологической роли СДД пищи и его механизмов следует учитывать, что прием пищи сопровождается не только интенсификацией энергетического обмена и катаболизма аминокислот. Как отмечено выше, разными авторами обнаружены изменения уровня глюкозы в крови, сдвиги водно-солевого баланса, изменения тонуса сосудов и др.



Существуют многочисленные исследования, показывающие, что в комплекс реакций, обозначаемых как СДД пищи, вовлекаются, в частности, симпатико-адреналовая система, гипоталамус и щитовидная железа (обзор: Уголев, 1978).

Мы уже отмечали, что СДД пищи отражает не только дополнительные расходы, необходимые для переработки и усвоения ее определенного количества. Возможно, кроме того, одной из «задач» СДД пищи является авторегуляция энергетических и пластических резервов организма. Вероятно, благодаря СДД пищи сжигается избыток калорий. В пользу такого предположения свидетельствует снижение СДД пищи у людей, склонных к ожирению. В 1976 г. А. И. Клиорин обнаружил эту важную закономерность у детей.

Ответ на многие нерешенные вопросы о механизме развития СДД пищи и его физиологическом значении пришел в связи с изучением функций кишечной гормональной системы. Стало понятно, что СДД пищи отражает некоторые важные эффекты регуляторного потока, стимулируемого ее поступлением.

## 7.3. Специфическое динамическое действие пищи и кишечная гормональная система

Вся совокупность данных позволяет считать классические представления о СДД пищи слишком упрощенной интерпретацией сложного и многообразного процесса, точнее совокупности процессов, связанных с переходом от голодного состояния к сытому. Принято считать, что лишь белки обладают выраженным СДД, углеводы оказывают слабый эффект, а жиры даже тормозят его, причем могут снимать стимулирующее действие мяса. Кроме того, жиры вызывают стимуляцию секреции антидиуретического гормона, и этот эффект полностью или почти полностью снимается алкоголем.

Исследования нашей лаборатории, посвященные физиологической роли кишечной гормональной системы, привели к выводу, что среди механизмов, которые играют первостепенную роль в развитии всех или главных компонентов СДД пищи, находятся и гормоны, продуцируемые клетками желудочно-кишечного тракта после приема пищи. (Данный вопрос детально рассмотрен в наших сводках: Уголев, 1978, 1985.)

В 1966 г. совместно с Л. А. Исаакян мы исследовали влияние мясного завтрака на газообмен у кошек (обзоры: Уголев, 1978, 1985). У контрольных интактных животных были обнаружены типичные для СДД пищи стимулирующие эффекты, тогда как у кошек без двенадцатиперстной кишки потребление мяса в тех же условиях в течение первых 3 ч повышения энергетического обмена не вызывало. Между тем наблюдения проводились через значительные сроки (7 и более мес.) после оперативного вмешательства на животных с хорошим аппетитом, не имеющих расстройств пищеварительной функции. Таким образом, несмотря на сохранение рефлекторных связей, а также процессов пищеварения и всасывания, у дуоденэктомированных кошек сохранялись лишь поздние пострезорбционные эффекты, притом, по-видимому, в существенно ослабленном виде. Эти данные давали серьезные основания считать, что для реализации СДД пищи (особенно в первые часы и частично в более позднее время) необходимо участие кишечной гормональной системы.

Выдвинутая нами в 1966 г. теория о роли кишечных гормонов в развитии СДД пищи сводится к следующему (обзоры: Уголев, 1978, 1985). Пища, поступая в желудочно-кишечный тракт, вызывает выделение кислого желудочного сока, который наряду с различными компонентами самой пищи служит стимулятором продукции кишечных гормонов с локальными и общими эффектами. Опираясь на то, что блокада щитовидной железы предупреждает возникновение СДД мяса после его потребления, а дуоденэктомия приводит к развитию гипофункции щитовидной железы, которая сохраняется на протяжении ряда лет, можно допустить связь между этими явлениями.

Действительно, как продемонстрировал специальный анализ, во всех тех случаях, когда при мнимом кормлении желудочный сок не поступает в двенадцатиперстную кишку, а изливается наружу, повышение энергетического обмена выражено слабо или полностью отсутствует. Из этих же примеров следует, что другие стимуляторы кислой желудочной секреции должны также приводить к повышению обмена, что хорошо совпадает с экспериментальными данными.

С развиваемой точки зрения, становятся понятными стимулирующее действие мнимого кормления, влияние различных стимуляторов желудочной секреции и их неэффективность у дуоденэктомированных животных. Если такое предположение правильно, то имитировать повышение потребления кислорода, которое характерно для СДД пищи, можно прямым введением разбавленного раствора соляной кислоты в двенадцатиперстную кишку без стимуляции рецепторов полости желудка, желудочной секреции, а также без внутри-

желудочного или парентерального введения аминокислот. В самом деле, мы показали, что при орошении двенадцатиперстной кишки 0.1%-ным раствором HCl через хронически вживленный микрокатетер у голодных крыс наблюдается достоверное повышение потребления кислорода, тогда как слабощелочные растворы бикарбоната несколько снижают уровень обмена (рис. 7.1).

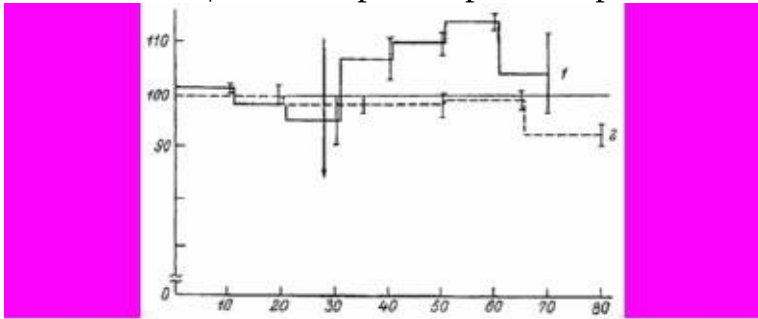


Рис. 7.1. Влияние введения в двенадцатиперстную кишку 0.5 мл 0.1%-ного раствора соляной кислоты (1) и раствора Рингера (2) на потребление кислорода крысами (по: Уголев, 1978).

По оси абсцисс - время (мин); по оси ординат - потребление кислорода (% за 100 принято потребление кислорода до введения соответствующих растворов). Стрелка - момент введения растворов.

Введение соляной кислоты в двенадцатиперстную кишку вызывает не только повышение обмена, но приводит и к изменению таких компонентов СДД пищи, как пищевой лейкоцитоз и уровень различных гормонов в крови. На человеке и животных было продемонстрировано, что соляная кислота или мясной завтрак вызывают развитие пищевого лейкоцитоза, важного компонента СДД пищи. Так, в совместной работе с М. И. Думешем и Н. А. Скуя (Латвийский гастроэнтерологический центр) было показано, что у здоровых людей питье слабокислых растворов (рН 3.0) вызывает достоверный периферический лейкоцитоз, тогда как нейтральные и щелочные растворы не влияют на уровень лейкоцитов в крови (обзоры: Уголев, 1978,1985). Типичная лейкоцитарная реакция развивается у здоровых собак в ответ на мясо и на введение в желудок кислых растворов (рис. 7.2). Однако у животных с удаленной двенадцатиперстной кишкой пищевой лейкоцитоз после кормления мясом отсутствует (рис. 7.3).

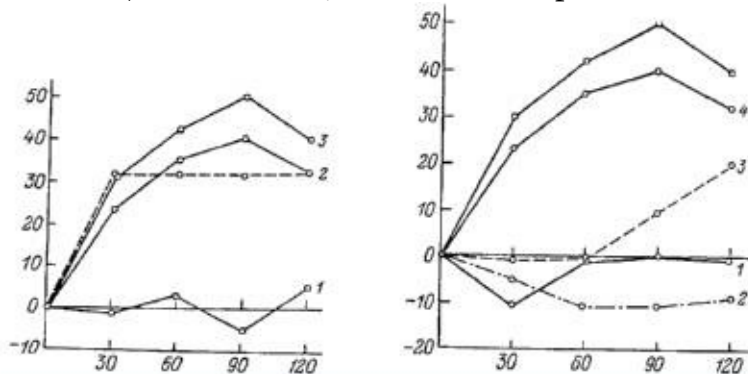


Рис. 7.2. Изменение количества лейкоцитов в крови собак после введения в желудок кислых и щелочных растворов или кормления мясом (по: Уголев, 1978).

По оси абсцисс - время после введения растворов или кормления мясом (мин); по оси ординат - изменение количества лейкоцитов (%). 1- раствор с рН 8; 2 - раствор с рН 3; 3 - кормление мясом.

Рис. 7.3. Изменение количества лейкоцитов в крови интактных и дуоденэктомированных собак после кормления мясом (по:

Уголев,

1978).

По оси абсцисс - время после кормления мясом (мин); по оси ординат - изменение количества лейкоцитов (%). 1-3 - дуоденэктомированные собаки; 4 - интактные животные.

Важную роль кишечной гормональной системы в повышении обмена после приема пищи демонстрируют три группы фактов: 1) выключение верхних отделов тонкой кишки предупреждает возникновение СДД пищи;

типичный стимулятор эндокринного аппарата тонкой кишки - слабый раствор соляной кислоты, введенный в двенадцатиперстную кишку, способен стимулировать также повышение энергетического обмена;

в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки присутствует специфический фактор, парентеральное введение которого вызывает усиленное потребление кислорода. По-видимому, в совокупности эти факты дают серьезное основание для заключения, что в развитии СДД пищи существенную роль играют непищеварительные эффекты кишечной гормональной системы (рис. 7.4).



Рис. 7.4. Схема, характеризующая роль прямых метаболических стимулов, нейрогенных и общих эффектов кишечных гормонов в возникновении специфического динамического действия (СДД) пищи (по: Уголев, 1978).

## 7.4. Некоторые гормональные эффекты при экспериментальных и клинических нарушениях тонкой кишки

В начале 80-х годов появилось много публикаций, в которых сообщалось, что переход от голодного состояния к сытому сопровождается изменением уровня ряда кишечных и других гормонов в крови (Besterman et al., 1982; Champion et al., 1982; Burchol et al., 1983; Jorde, Burchol, 1985, и др.). Получен также ряд фактов, свидетельствующих, что у человека и животных существует постпрандиальное повышение уровня различных гормонов в крови, в частности гастрин, энтероглокагон, мотилин, ВИПа, ГИПа, холецистокинина, соматостатина, панкреатического полипептида, нейротензина и многих других (обзоры: Gut regulatory peptides ..., 1987; Walsh, 1987; Yamada, 1987). Прямыми опытами была продемонстрирована стимуляция щитовидной железы, надпочечников и гипоталамо-гипофизарной системы под влиянием пищевых нагрузок у собак с различными операциями на тонкой кишке (см.: Уголев и др., 1989). С другой стороны, установлено, что нарушения процессов ассимиляции, связанные с синдромом малабсорбции, влекут за собой не только изменения структуры кишечной слизистой, но и нарушения функций и ответных реакций щитовидной железы, половых желез и надпочечников. Функции этих органов восстанавливаются после нормализации состояния пищеварительной системы (Tripathi et al., 1975). В частности, показано, что у здоровых людей белковый завтрак повышает уровень большинства исследованных гормонов: гастрин – примерно на 50%, инсулин – на 160%, глюкагон – на 75%, тиреотропного гормона – на 40%, соматотропного гормона – на 240%, АКТГ – на 75% и т.д. (см. Уголев и др., 1989).

Важная роль различных отделов кишечника в развитии постпрандиальных реакций была показана в прямых экспериментах на собаках с различными операциями. Первоначально совместно с Н. Б. Скворцовой и М. И. Думешем, а затем совместно с М. А. Лабушевой и Я. М. Вахрушевым нами было продемонстрировано, а в других лабораториях подтверждено, что удаление у собак двенадцатиперстной кишки полностью снимает развитие лейкоцитоза в первые часы после еды. Точно так же эта операция предупреждает постпрандиальные гормональные ответы некоторых эндокринных желез.

Нами совместно с М. А. Лабушевой и Я. М. Вахрушевым (Вахрушев и др., 1983; Уголев и др., 1989) продемонстрировано, что удаление или изоляция двенадцатиперстной кишки, удаление или изоляция 2/3 тонкой кишки (2/3 тощей и 2/3 подвздошной) приводят к значительным как базальным, так и постпрандиальным гормональным сдвигам в периферической крови собак по сравнению с интактными животными и либо меняют время развития пищевого лейкоцитоза, либо предотвращают развитие этой реакции (табл. 7.3). Так, было показано, что у интактных животных после еды мяса (белковый завтрак, белковая нагрузка) развивается пищевой лейкоцитоз. Уровень гастрин у этих животных через 1 ч после еды заметно повышен, а через 4 ч возвращается к норме. Уровни трийодтиронина и тироксина после белковой нагрузки увеличены. Через 1 и 2 ч после еды мяса уровень инсулина превышает базальный, а через 4 ч нормализуется.

**Таблица 7.3. Влияние белкового завтрака на количество лейкоцитов и уровни гастрин, инсулин, трийодтиронина и тироксина в периферической крови собак после различных операций на тонкой кишке (по: Вахрушев и др., 1983)**

Вид операции	Базальный уровень	После белкового завтрака (% к базальному уровню)		
		1 ч	2 ч	4 ч

	Абс. Число (100%)			
<b>Лейкоциты (количество)</b>				
Контроль	749±403 (100) n=28	108.5±5.05	124.5±6.7 n=14	13.4±5.9
Дуоденэктомия	7599±208 (100) n=14	95.8±2.7	93.2±6.0 n=7	98.3±2.8
Изоляция двенадцатиперстной кишки	5841±463 (100) n=9	98.6±9.3	110.0±14.7 n=9	127.6±8.3
Изоляция 2/3 тонкой кишки	6730±751 (100) n=6	102.7±6.9	108.4±9.8 n=6	111.5±10.5
<b>Гастрин (пг/мл)</b>				
Контроль	70.6±8.5 (100) n=9	136.4±15.1	118.4±14.1 n=10	53.3±22.8
Дуоденэктомия	127.2±17.0 (100) n=12	109.8±31.4	106.2±31.5 n=6	87.2±16.5
Изоляция двенадцатиперстной кишки	76.1±10.4 (100) n=16	165.9±51.7	134.1±19.3 n=9	147.8±42.3
Изоляция 2/3 тонкой кишки	87.9±7.6 (100) n=10	100.0±17.6	94.2±14.4 n=5	89.3±12.4
<b>Инсулин (мкед/мл)</b>				
Контроль	21.9±2.6 (100) n=22	158.2±40.2	127.4±17.0 n=10	99.8±20.0
Дуоденэктомия	16.5±1.7 (100) n=5	119.4±8.2	181.1±48.6 n=3	166.0±36.2
Изоляция двенадцатиперстной кишки	29.4±8.9 (100) n=12	121.0±17.7	109.9±11.9 n=7	82.3±11.1
Изоляция 2/3 тонкой кишки	22.7±3.5 (100) n=10	176.1±21.3	169.5±69.7 n=4	126.1±29.4
<b>Трииодтиронин (пг/мл)</b>				
Контроль	0.9±0.1 (100) n=27	135.1±23.8	136.4±17.4 n=13	120.9±5.4
Дуоденэктомия	0.9±0.1 (100) n=12	148.2±23.0	142.9±10.2 n=6	119.4±24.7
Изоляция двенадцатиперстной кишки	1.05±0.1 (100) n=16	107.9±13.0	84.3±14.1 n=9	92.4±8.5
Изоляция 2/3 тонкой кишки	0.57±0.03 (100) n=11	132.6±7.5	117.6±12.0 n=5	92.9±22.3
<b>Тироксин (мг/100 мл)</b>				
Контроль	2.5±0.2 (100) n=22	127.4±7.4	135.8±13.5 n=11	114.0±8.7
Дуоденэктомия	2.2±0.3 (100) n=10	122.3±3.2	130.8±12.4	121.6±9.3
Изоляция двенадцатиперстной кишки	3.2±0.4 (100) n=12	112.5±11.3	106.3±11.6	98.7±6.7
Изоляция 2/3 тонкой кишки	2.5±0.2 (100) n=8	103.4±2.3	104.6±4.0 n=4	109.1±13.6

У дуоденэктомированных собак белковая нагрузка не вызывает развития пищевого лейкоцитоза. У этих животных имеют место резкое (на 70-80%) повышение базального уровня гастринина и в сущности отсутствие гастрининового эффекта на белковый завтрак. Уровень

триодтиронина через 1 и 2 ч после еды повышен. Похожая реакция наблюдается в случае тироксина. Инсулярная реакция на мясо у дуоденэктомированных животных невелика через 1 ч и значительно увеличивается через 2 и 4 ч.

У собак с изолированной двенадцатиперстной кишкой развитие пищевого лейкоцитоза запаздывает. Лишь через 4 ч после еды пищевой лейкоцитоз заметно увеличивается по сравнению с базальным уровнем. Отмечено повышение уровня гастрина через 2 ч после еды. Уровни тироксина, триодтиронина и инсулина после белковой нагрузки практически не меняются.

После удаления 2/3 тонкой кишки у собак пищевой лейкоцитоз отсутствует, а базальный уровень инсулина повышается примерно на 50%. Уровни гастрина, триодтиронина и тироксина остаются практически без изменений.

Изоляция 2/3 тонкой кишки, как и резекция этой части, а также дуоденэктомия, предотвращает развитие пищевого лейкоцитоза. Уровни инсулина и триодтиронина у таких животных через 1 ч после поступления пищи увеличиваются, а затем приближаются к исходному. Уровни гастрина и тироксина у животных с изоляцией 2/3 тонкой кишки после еды мяса практически не меняются.

Полученные данные демонстрируют важную роль различных отделов пищеварительного тракта в формировании гормонального фона организма и его изменениях после приема пищи. При этом переход от голодного состояния к сытому сопровождается изменением уровня ряда гормонов в крови, и этот процесс в действительности более сложен, чем предполагалось ранее. Если рассматривать изменения уровня лейкоцитов как один из показателей СДД пищи, то следует вновь отметить значительную роль желудочно-кишечного тракта не только в переработке и всасывании пищи, но и в формировании комплекса нервных и гормональных реакций, характеризующих сытое состояние организма.

Дуоденэктомия приводит к резкому ослаблению первоначального эффекта пищевой нагрузки. Уровни гастрина, инсулина, триодтиронина и тироксина контролируются не только двенадцатиперстной кишкой, но и, как показали наши наблюдения на собаках после резекции и изоляции 2/3 тонкой кишки (тощей и части подвздошной), другими отделами тонкой кишки.

Обращает на себя внимание, что роль различных отделов тонкой кишки по отношению к разным гормональным ответам не идентична. Так, повышение уровня гастрина, наблюдаемое через 2 ч после белковой нагрузки у животных с изолированной двенадцатиперстной кишкой, исчезает после изоляции 2/3 тонкой кишки. Напротив, инсулярная реакция, отмеченная через 1 ч после приема пищи у собак с изоляцией 2/3 тонкой кишки, отсутствует после изоляции двенадцатиперстной.

Итак, детальный анализ полученных результатов показал, что роль различных отделов желудочно-кишечного тракта не идентична по отношению к разным гормональным ответам. В некоторых отношениях сходные сведения о постпрандиальных эффектах были получены у человека. Так, оказалось, что эффекты существенно меняются при поражениях разных отделов пищеварительного тракта (Вахрушев, 1983; Вахрушев, Виноградов, 1983; Вахрушев и др. 1983, 1984).

Большой интерес для понимания механизмов регуляции периферических эндокринных желез представляют различия в реакциях на удаление или изоляцию двенадцатиперстной кишки. При обеих операциях исключается прохождение пищи через двенадцатиперстную кишку, и она поступает непосредственно из желудка в тощую кишку. Однако после изоляции двенадцатиперстной кишки сохраняется определенный уровень внутренней секреции органа. Именно этим принято объяснять развитие специфического синдрома после удаления двенадцатиперстной кишки, но не ее изоляции. Такое же объяснение, вероятно, правомочно при

характеристике реакций гастринпродуцирующих клеток на белковый завтрак.

Приведенные сведения следует рассматривать как первое доказательство важной и специализированной функции различных отделов тонкой кишки в контроле деятельности эндокринных желез. Дальнейший экспериментальный анализ должен осветить механизм этих влияний.



## 7.5. Заключительные замечания

Итак, есть все основания полагать, что СДД пищи связано с биохимическими изменениями в организме при переходе от одного фундаментального состояния (голод) к другому (сытость) и является компонентом сложноорганизованного процесса. Такой переход обусловлен включением многих регуляторных звеньев, как нервных, так и гормональных, причем важную роль в нем играет кишечная гормональная система и ее непищеварительные эффекты. Возможно, кишечная гормональная система существенно влияет на функциональное состояние гипоталамических центров, щитовидной железы и надпочечников, которые необходимы для нормального протекания СДД. Наконец, как это видно из приведенной выше схемы (рис. 7.4), можно найти объяснение особой роли рецепторов ротовой полости, секреции кислого желудочного сока и пассажа желудочного содержимого через двенадцатиперстную кишку в развитии СДД пищи. Стимуляция кишечной гормональной системы может быть той безусловной основой, на которой надстраиваются натуральные пищевые условные рефлексы, вызывающие различные проявления СДД пищи.

Разумеется, приведенные соображения о значении кишечной гормональной системы в развитии СДД пищи нельзя рассматривать как отрицание важности рефлекторных или прямых метаболических эффектов в формировании этого феномена. По-видимому, для высших организмов, и в том числе человека, чрезвычайно существенно двойное управление биологическими процессами, включающее в себя как прямое действие метаболитов на клетки, так и регуляцию с помощью веществ-посредников, продуцируемых эндокринными и нервными структурами. Соотношение этих двух факторов может варьировать в широких пределах.

Предлагаемая нами точка зрения объясняет факты, обнаруженные многими авторами при различных методических условиях. В самом деле, если пища в двенадцатиперстную кишку не поступает, то стимулятором выделения кишечных гормонов становится соляная кислота. Неудивительно поэтому, что не количество секретируемого сока, а поступление соляной кислоты в двенадцатиперстную кишку является главным фактором, определяющим интенсивность реакции. Также существенным кажется запаздывание СДД пищи по сравнению с секрецией соляной кислоты. Действительно, в конечном итоге метаболическая реакция определяется не динамикой секреторного процесса, а динамикой действия соляной кислоты на слизистую оболочку верхних отделов тонкой кишки, т.е. динамикой эвакуации содержимого и его кислотными характеристиками. Наконец, из сказанного неминуемо следует, что при открытой фистуле гормональный компонент будет выпадать. В таких экспериментах, где выделение желудочного сока стимулируется, но его поступление в двенадцатиперстную кишку предотвращается с помощью каких-либо экспериментальных приемов, натуральный условный рефлекс должен быстро угасать, как это и имеет место в действительности.

Как уже отмечено, возникновение СДД пищи (точнее, его кишечная фаза) обусловлено цепью взаимодействий, в которую включены поступление соляной кислоты и пищи в двенадцатиперстную кишку, выделение кишечных гормонов, их действие на гипоталамические центры, а возможно, и непосредственно на периферические эндокринные железы. Это означает, что эффекты СДД пищи могут усиливаться или ослабляться в зависимости от состояния каждого из этих элементов. В частности, как указано, выключение щитовидной железы или блокада симпатико-адреналовой системы предотвращает СДД пищи. Этот подход предсказывает также ослабление СДД пищи при гипоацидных состояниях и недостаточностях кишечной гормональной системы. Вместе с тем можно ожидать усиления СДД пищи при гиперацидных состояниях. Более того, в последнем случае возможно перманентное возбуждение щитовидной

железы. Действительно, существуют сведения, что для гиперацидных гастритов и язв характерны явления, свидетельствующие о раздражении щитовидной железы.

Таким образом, «кишечная гормональная» теория способна объяснить некоторые стороны нарушений обмена при гипо- и гиперацидных состояниях, резекции желудка, выключении верхних отделов тонкой кишки из пассажа пищи, дуоденитах и т.д.

По-видимому, сейчас можно говорить о кишечно-гормональной теории СДД пищи. Ясно, что эта теория не отрицает существования других механизмов развития феномена. Она лишь демонстрирует, что данный механизм является той частью, выпадение которой приводит к нарушениям других механизмов. Более того, наши данные подтверждают ранние наблюдения о роли соляной кислоты желудка в развитии СДД пищи, наглядно продемонстрированные в наших работах с Л. А. Исаакян, М. И. Думешем и др., о рефлекторных воздействиях, о важности щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы, эндогенных стимулов и т.д.

Мы постарались показать, что для многих видов млекопитающих, и в том числе человека, характерны два дифференцированных состояния организма - голодное и сытое, а также два переходных режима - от голода к сытости, или насыщение, и от сытости к голоду, не имеющее подходящего названия. Переход от голода к сытости сопровождается изменениями деятельности ряда систем и, в частности, что чрезвычайно важно, изменением нервного и гормонального статуса организма. Можно говорить здесь и о своеобразном переключении метаболизма одного типа на другой. Нет никаких указаний, что такое переключение происходит по закону «все или ничего», столь часто действующему в биологических системах. Но вместе с тем не исключено, что при переходе от голодного состояния к сытому некоторые звенья всей сложной метаболической цепи работают по закону «все или ничего». Способность к переходу от голода к сытости определяется хорошо скоординированной системой управления, и нарушение такого перехода характерно для некоторых форм патологии. Примером этому может служить ожирение.

Поступление пищи в желудочно-кишечный тракт еще не означает, что она будет полностью ассимилирована. Переход от голодного состояния к сытому в значительной мере связан с наличием потока регуляторных веществ. Вероятно, нарушение нормальных взаимоотношений между регуляторным и нутритивным потоками является одним из факторов, приводящих к нарушению трофики организма и к развитию патологических процессов. Можно предположить, что именно этим обусловлены расстройства трофики, возникающие при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта и, возможно, при старении организма.

Уже сейчас существуют критерии, позволяющие в известной мере различать постпрандиальный поток гормонов, появление которого индуцируется пищей, и поток гормонов, продукция которых стимулируется факторами внутренней среды. Последние эффективно действуют на эндокринные системы желудочно-кишечного тракта. Об этом могут свидетельствовать данные, полученные при сопоставлении эффектов изоляции и удаления различных отделов пищеварительной системы животных.

Интересно, что формирование многих гормональных эффектов требует целостности желудочно-кишечного тракта и нарушается при резекции или даже изоляции определенных отделов тонкой кишки. При этом постпрандиальные эффекты различных кишечных гормонов после операций разных типов на желудочно-кишечном тракте меняются не идентично. Эти наблюдения еще не получили своей окончательной интерпретации, так как увеличение или уменьшение уровня соответствующего гормона в крови может зависеть не только от его усиленной продукции, но и от скорости деградации. Следует также иметь в виду, что в разных отделах желудочно-кишечного тракта одноименные гормоны могут вырабатываться как

эпителиальными, так и нервными элементами.

В настоящее время ясно, что лишь вся совокупность механизмов СДД пищи, рассмотренных в разных теориях, позволяет объяснить сложный процесс перехода от голодного состояния к сытому. Поэтому, по-видимому, наибольшее право на существование имеет комплексная теория, которая включает все упомянутые выше теории как отдельные звенья.

Нетрудно предвидеть, что в зависимости от вида животного при его насыщении могут доминировать различные элементы СДД пищи (например, рефлекторные, пострезорбционные, гормональные). Скорее всего, это будет свидетельствовать лишь о видовой специализации механизмов насыщения. Весьма возможно также, что исполнительные системы отличает только комплекс эффекторов, и поэтому выключение одного из них, например двенадцатиперстной кишки, может приводить к недееспособности других компонентов системы или всей системы в целом.

Мы видим несколько форм нарушений постпрандиального гормонального ответа - замедленный, ускоренный, инертный, усиленный, ослабленный. В большинстве случаев для патологии характерно ослабление гормональных эффектов, обеспечивающих переход от голода к сытости. Складывается впечатление, что здоровье в значительной степени связано с выраженным СДД пищи, тогда как при патологии имеет место его отсутствие или снижение. По-видимому, отсутствие выраженного СДД пищи - характерный спутник ожирения. Более того, вероятно, невозможность перехода от голодного состояния к сытому служит не только симптомом, но и одной из причин переедания и избыточного веса при синдроме ожирения, хотя последний может иметь различную этиологию.

Существуют также косвенные данные в пользу того, что при старении СДД пищи ослабевает. Впервые основания для такого предположения были получены в нашей лаборатории. Мы обнаружили, что экстракты двенадцатиперстной кишки старых крыс вызывают значительно меньший стимулирующий метаболизм эффект, чем молодых. В дальнейшем Л. Н. Валенкевич (1984) показал, что в ответ на стандартные нагрузки, стимулирующие продукцию секретина и холецистокинина, эти гормоны у пожилых людей выделяются в других соотношениях, чем у молодых.

В заключение хотелось бы подчеркнуть следующее.

Участие желудочно-кишечного тракта в формировании СДД пищи обязательно по крайней мере в условиях нормального (т.е. перорального) питания. Хотя некоторые эффекты СДД пищи могут быть воспроизведены при внутривенном введении нутриентов, в особенности аминокислот, возникающая в последнем случае реакция организма лишь частично воспроизводит те изменения, которые характерны для перехода от голодного состояния к сытому.

Влияние желудочно-кишечного тракта включает в себя как рефлекторные, так и гормональные компоненты. Во многих случаях дифференцировать их не удастся. Тем не менее сведения о важной роли рефлексов, что продемонстрировано первоначально в лаборатории И. П. Павлова, а затем и в других лабораториях, в настоящее время дополнены данными о мощных эффектах гормонов желудочно-кишечного тракта. Во многих случаях развитие СДД пищи представляется как сложный механизм, в котором рефлекторные, гормональные и прямые пострезорбционные эффекты образуют сложный комплекс.

Механизм перехода организма от голодного состояния к сытому и наоборот является еще недостаточно изученной проблемой, важность которой становится все более очевидной по мере того, как развиваются ее исследования.



## 8.1. Вводные замечания

Одним из фундаментальных свойств организмов является их способность возмещать потерю расходуемых веществ и поддерживать определенный уровень пластических и энергетических материалов (см. гл. 2 и 3). Это достигается с помощью специального механизма, контролирующего потребление пищи, который все еще остается во многих отношениях загадочным. Благодаря этому механизму обеспечивается соответствие поступающих веществ и веществ, расходуемых на процессы жизнедеятельности, включая основной обмен, рост, размножение, внешнюю работу и т.д. Такое равновесие между поступлением и расходом веществ - неперенное условие длительного существования организмов. Ясно, однако, что для поддержания такого соответствия необходима весьма сложная система управления, особенно учитывая сложность химического состава организма. Система управления должна получать прямые и косвенные сигналы о недостатке или избытке определенных веществ в организме и трансформировать их в соответствующие формы пищевой активности. При этом происходит стимуляция или торможение пищевой деятельности, а также изменение ее направления. В многоканальную систему управления включены как система рецепторов (обонятельных, вкусовых, зрительных, желудочно-кишечного тракта, внутренней среды, центральной нервной системы), так и система гормональных факторов.

На многих этапах химический состав пищи и концентрация жизненно необходимых молекул рецептируются и соответствующая информация поступает в так называемый пищевой центр, контролирующей пищевую активность, т.е. иницирующей и прекращающей потребление пищи, а также участвующий в ее выборе. В отличие от многих традиционных механизмов управления, где поддержание некоторых параметров достигается в пределах самой системы, аппетит регулируется по типу, характерному для открытых систем. В этом случае имеет место гомеостатирование за счет регулирования входа и выхода данной системы.

Мысль об автоматическом управлении потреблением пищи пищевым центром мозга была, по-видимому, впервые высказана И. П. Павловым в 1911 г. В настоящее время вопрос о механизмах регуляции потребления пищи стал привлекать пристальное внимание физиологов, биохимиков и клиницистов. В особенности детально исследуются структура и функции пищевого центра, который охватывает многие структуры центральной нервной системы и контролирует как поведенческие, так и вегетативные процессы, связанные с потреблением и усвоением пищи.

Весьма совершенная регуляция потребления пищи характерна не только для высших форм жизни, но и для примитивных организмов, например кишечнорастных. Более того, даже применительно к простейшим можно, по-видимому, говорить о регуляции потребления пищи и ее выбора, о насыщении и аппетите, о соответствии потребляемой пищи потребностям в ней и т.д. В первом приближении можно считать, что избыток какого-либо вещества приводит к торможению аппетита к данному веществу, а недостаток его в организме вызывает усиленное потребление.

Все эти вопросы рассмотрены в фундаментальных обзорах, посвященных регуляции выбора и потребления пищи, а также взаимоотношениям этих процессов с обменом веществ (Handbook..., 1967; Weser, 1973; Асатиани, Бакурадзе, 1974; Booth, 1974; Slinger, 1974; Hall, 1975; Lepkovsky, 1975; Hunger..., 1976; Committee..., 1980; Management..., 1985; Morley et al., 1985; Fisler, 1987; Замбрицкий, 1989; The physiology..., 1989; Кассиль, 1990; Green et al., 1990, и др.), а также в наших специальных сводках (Уголев, Кассиль, 1961, 1972; Кассиль и др., 1970; Уголев, 1978, и др.).

## 8.2. Регуляция аппетита

Представляется важным начать этот раздел словами, сказанными нами еще в 1961 г.: "...в процессе эволюции аппетит формируется не как реакция на уже возникшее истощение пищевых ресурсов, но как механизм, задолго предупреждающий такое истощение... Теории, связывающие голод и аппетит с исчерпанием запасов, несмотря на подкупающую простоту, должны быть отвергнуты. Аппетит не следует за исчерпанием депо пищевых веществ, но предваряет и не допускает его... Многочисленные раздражители, формирующие состояние голода и аппетита, имеют до известной степени сигнальный характер. Это обуславливает пластичность и нестандартность управления процессами питания" (Уголев, Кассиль, 1961. С. 364).

Как отмечено выше, регуляция аппетита у высших организмов, включая человека, связывается с деятельностью сложноорганизованного и расположенного на многих уровнях центральной нервной системы пищевого центра. Пищевой центр - это не очень определенное понятие о системе структур, локализованных в головном мозге и обеспечивающих различные стороны регуляции пищевой деятельности. В инициации пищевой активности, ее торможении и регуляции пищевого мотивированного поведения важная роль отводится латеральной области и вентромедиальным ядрам гипоталамуса. Это доказывается тем, что разрушение его определенных участков приводит к тяжелым нарушениям питания у экспериментальных животных.

В настоящее время принято, что при всех обстоятельствах гипоталамус является одним из основных звеньев, участвующих в формировании пищевой мотивации. При этом на состояния голода и сытости оказывают влияние так называемые центральные и периферические пептиды, эндогенные факторы, продукты обмена и т.д. Кроме того, продемонстрировано, что пищевое поведение может определяться структурно-функциональным состоянием всех отделов головного мозга, в том числе бледного шара, красного ядра, покрышки среднего мозга, черной субстанции, височной и лобных долей, таламуса, гиппокампа, неокортекса и ряда других. Обширная литература, касающаяся этой проблемы, а также морфофункциональных характеристик пищевого центра, представлена в капитальных обзорах: Замбрицкий, 1989; Кассиль, 1990.

В соответствии с современными взглядами, пищевой гипоталамический центр состоит из нескольких специализированных частей, так называемых центров голода и сытости, которые в свою очередь находятся под корригирующим влиянием ряда центральных образований. Непосредственно в указанные центры через хемочувствительные элементы, а также через различные периферические рецепторы поступают сигналы, приводящие к активации, торможению или модификации пищевой деятельности.

Однако гипоталамические центры являются лишь частью структур, связанных с регуляцией пищевого поведения. Имеется много данных, что и другие подкорковые структуры, в частности бледное ядро, стриопаллидарная система и другие, также принимают участие в регуляции аппетита. Значительную роль в организации пищевых реакций играет лимбическая система. Наконец, огромная роль в формировании пищевого поведения принадлежит коре больших полушарий.

В настоящее время трудно представить полную, а тем более исчерпывающую картину регуляции пищевой активности. Тем не менее установлено, что в регуляции аппетита большое значение имеют периферические и центральные рецепторы, а также специфические и неспецифические гормональные сигналы.

Потребление пищи, ее переработка и всасывание в пищеварительном канале, депонирование и расход все эти процессы трансформируются в разнообразные потоки

информации, которые в конечном итоге определяют повышение или понижение (вплоть до прекращения) пищевой активности. Различными исследователями сделаны попытки связать регуляцию аппетита с определенными видами обмена веществ. Так сформировалось несколько теорий регуляции аппетита, которые в сжатом виде охарактеризованы ниже. (Обширная сводка литературы представлена в обзорах: Уголев, 1978; Кассиль, 1990.)

### **8.2.1. Аминоаццидстатическая теория**

Теория, получившая большую популярность, связывает регуляцию аппетита с изменением уровня аминокислот в крови. Действительно, ряд аминокислот может вызывать понижение аппетита и, следовательно, служить физиологическим сигналом сытости. В настоящее время эта теория приобретает дополнительные аргументы, так как показано, что некоторые аминокислоты являются медиаторами или модуляторами в нервной передаче. Такое сочетание создает исключительные условия для функционирования глутамина, аланина, глицина и некоторых других аминокислот в качестве точечных и гибких регуляторов. При этом их уровень в крови может отражать как условия питания, так и функциональное состояние организма.

### **8.2.2. Глюкостатическая теория**

Эта теория регуляции аппетита отводит важную роль уровню глюкозы в крови и его гомеостатированию. В сущности, выдвинуто несколько глюкостатических теорий. Первая из них связывает торможение пищевой активности с повышением концентрации глюкозы в крови, обычно имеющим место при всасывании пищи, а пищевое возбуждение с ее снижением. Однако эта относительно простая теория не получила широкого распространения, так как многие факты противоречили ей. Тем не менее показано, что в центральной нервной системе, особенно в области гипоталамуса, есть специализированные клетки, обладающие высокой чувствительностью к глюкозе, разрушение которых с помощью токсических аналогов глюкозы приводит к развитию гиперфагии. Согласно некоторым точкам зрения, для регуляции аппетита чрезвычайно важен не абсолютный уровень глюкозы в крови, а ее артерио-венозная разница, возрастающая при сытости и падающая до отрицательных значений при голодании. Наличие специализированных глюкорецепторов, связанных с регуляцией аппетита, является аргументом в пользу глюкостатической теории, так же как и ряд фактов, свидетельствующих о том, что в центральной нервной системе имеются нейроны, отвечающие на локальную гипергликемию. Влияние на аппетит глюкозы и аминокислот может реализоваться через некоторые общие звенья метаболизма (см. метаболическую теорию регуляции аппетита).

### **8.2.3. Липостатическая теория**

Весьма привлекательна липостатическая теория, связывающая появление аппетита с переходом от питания экзогенными нутриентами к мобилизации жировых депо. Эта теория говорит, что пищевая деятельность активизируется автоматически в момент перехода от экзотрофии к эндотрофии. Однако остается не вполне ясной природа сигналов, возбуждающих голод. Возможно, в этом процессе определенную роль играет выделение гормонов, обеспечивающих мобилизацию жировых депо.

#### **8.2.4. Дегидратационная теория**

Дегидратационная теория объясняет чувство насыщения физиологическим обезвоживанием крови. Такое обезвоживание происходит при интенсивном пищеварении в связи с переходом части жидкости в виде секретов из крови в желудочно-кишечный тракт. По всей вероятности, такой механизм имеет определенное значение в качестве одного из компонентов сытости.

Однако с позиций этой теории трудно объяснить происхождение голода, который мог бы возникать при питье воды в результате увеличения объема циркулирующей жидкости, чего в действительности никогда не происходит. Физиологическое обезвоживание крови, по-видимому, может иметь большее отношение к регуляции потребления воды, т.е. к возникновению чувства жажды, чем к регуляции голода.

#### **8.2.5. Термостатическая теория**

Особое место занимает теория, связывающая прекращение еды с локальным повышением температуры тела, в частности гипоталамической области, где представлены центры голода и сытости. Согласно этой теории, животные едят для того, чтобы не остывать, и прекращают еду, чтобы не перегреться (Strominger, Brobeck, 1953). Предполагается, что эффект насыщения тем выше, чем больше специфическое динамическое действие (СДД) пищи. Причем чем сильнее повышается температура, тем сильнее тормозится аппетит. Эта точка зрения получила ряд экспериментальных подтверждений. Вместе с тем она подверглась справедливой критике, так как не могла объяснить многих особенностей регуляции аппетита.

#### **8.2.6. Метаболическая теория**

Крупным недостатком всех перечисленных теорий является то, что регуляция потребления пищи связывается с обменом одной из групп пищевых веществ - белков, углеводов, жиров, с обменом воды и т.д. В конце концов становится все более очевидным, что все виды обмена веществ имеют отношение к регуляции аппетита. В связи с этим нами была выдвинута так называемая метаболическая теория, согласно которой регуляция аппетита связана с энергетически наиболее значимыми и в то же время общими конечными звеньями метаболизма всех пищевых веществ - циклом Кребса. Эта теория была предложена нами еще в 50-х годах и затем развита совместно с В. Н. Черниговским и В. Г. Кассилем в течение 60-70-х годов (Уголев, 1962; Кассиль и др., 1970; Уголев, Кассиль, 1972; обзор: Уголев, 1978). Впоследствии эта теория получила новые доказательства и подтверждение (Booth, 1974).

В основе метаболической теории лежит предположение, что регуляция потребления пищи должна быть связана прежде всего с освобождением основной части энергии, поступающей в организм с пищей. Как известно, окисление пищевых веществ (жиров, белков, углеводов) завершается циклом Кребса с освобождением до 70% заключенной в пище энергии. В конечном счете деятельность пищевого центра должна быть связана с оценкой заключенной в пище энергии, что согласуется с данными о гипоталамусе как «счетчике калорий». Если так, то можно думать, что метаболиты цикла Кребса имеют первостепенное значение для регуляции потребления пищи. Экспериментальная проверка показала, что такое предположение правильно. Введение голодным крысам натриевой соли лимонной кислоты - метаболита одной



из первых стадий цикла Кребса - приводит к более глубокому торможению аппетита, чем введение глюкозы. Особенно важно, что насыщение, вызываемое цитратом, наступает значительно быстрее, чем после введения глюкозы. Очевидно, влияние глюкозы на пищевой центр опосредуется через метаболиты цикла Кребса.

Следует иметь в виду, что метаболическая теория регуляции аппетита не отрицает ни одну из упомянутых выше теорий. Напротив, она позволяет понять глубокую связь различных типов обмена веществ с регуляцией аппетита и варьирование у животных разных видов то одних, то других типов сигналов голода и насыщения.

### 8.3. Специализированные аппетиты

Взрослые животные поддерживают собственный вес в течение длительного времени как при ограничении, так и при избытке пищи. Следовательно, они обладают способностью каким-то образом учитывать потребность в пищевых веществах. Потребность в калориях определяется периферическими сигналами и пищевым центром, повреждение или патологические изменения которого могут приводить к недостаточному или избыточному поглощению калорий. Можно было бы свести регуляцию потребления пищи к регуляции потребления калорий. Такое предположение, возможно, справедливо для монофагов, т.е. организмов, питающихся определенным типом пищи с одним составом. Однако оно не пригодно для полифагов, у которых экспериментально доказано существование специализированных аппетитов (Уголев, Кассиль, 1972).

Уже в 1911 г. И. П. Павлов подошел к проблеме специализированного отношения к пище, охарактеризовав пищевой центр как один из важнейших регуляторов «химического равновесия тела». Действительно, регуляцию химического состава организма в сфере пищевого поведения нельзя себе представить иначе, чем с точки зрения существования специализации аппетита, благодаря чему человек и животные находят и выбирают именно те виды пищи, которые в данный момент более всего соответствуют их потребностям. По-видимому, дифференцированное отношение к различным видам пищи долгое время не попадало в поле зрения физиологов по той причине, что пищевые реакции рассматривались как врожденные. Имелось, однако, немало наблюдений, свидетельствующих, что даже животные, питание которых узко специализировано, периодически меняют пищевые склонности. Это обстоятельство привело к необходимости выяснить, какие именно сдвиги в организме приводят к изменению выбора пищи и является ли этот выбор адекватным. Очень важно было также определить физиологические механизмы, лежащие в основе регуляции специализированного пищевого поведения. В ряде случаев изменение пищевых склонностей представлялось целесообразной и адаптивной реакцией, в других - создавалось впечатление, что изменение пищевой реакции не адекватно потребностям организма. Ответы на эти вопросы получены лишь частично.

Нельзя не отметить, что переход от описательной стороны проблемы к экспериментальной также связан с именем И. П. Павлова. Еще в 1892 г. он отметил избирательный отказ от мясной пищи собаками с эккпавловским соустьем. Эта реакция рассматривалась как следствие повышения в крови азота, вызванного выключением печени. В более поздних работах сотрудники И. П. Павлова деятельность пищевого центра оценивали как по пищевому поведению, так и по динамике слюноотделения. Было, в частности, показано, что отрицательная реакция на избыточно введенные в организм сахар или поваренную соль проявляется в отказе от этих веществ и выделении на них большого количества жидкой «отмывающей» слюны.

Значительные успехи в области физиологии специализированных аппетитов были сделаны благодаря разработке метода активного выбора пищи. Этот метод наиболее полно был использован и усовершенствован, начиная с работ П. Янга (Young, 1941) и К. Рихтера (Richter, 1956, 1957). Было установлено, что крысы, получившие возможность свободного выбора отдельных пищевых компонентов, растут и развиваются лучше, чем животные на стандартной диете, составленной в соответствии с теоретически рассчитанной физиологической нормой. Близкие данные были получены и в педиатрической клинике. Оказалось, что дети, получившие возможность после прекращения молочного вскармливания свободно выбирать пищу, хорошо росли и развивались.

Изменение пищевых склонностей у животных особенно четко удалось проследить при различных патологических состояниях. Так, после удаления надпочечников резко возрастает аппетит к солям натрия, что связано с большими потерями этого элемента с мочой (Richter, 1936). Удаление паращитовидных желез повышает потребность организма в кальции, что вызывает у животных предпочтение пищи с высоким содержанием солей кальция. У крыс с удаленной поджелудочной железой снижается потребление углеводов и повышается потребление жиров.

Многочисленные примеры адаптивного изменения пищевого выбора в соответствии со сдвигами во внутренней среде организма (обзор: Young, 1967) уже давно позволили нам (Уголев, Кассиль, 1972) рассматривать специализированные аппетиты как механизм регуляции гомеостаза. Вместе с тем способность адекватного выбора пищи проявляется далеко не во всех случаях нарушения равновесия во внутренней среде организма. Имеется значительное число исследований, не подтверждающих наличие прямой связи между избытком или недостатком определенных веществ в организме, с одной стороны, и формированием пищевых реакций - с другой. Это обстоятельство приводит к тому, что до сих пор не существует единого мнения о формировании специализированных белкового, углеводного, жирового и витаминного аппетитов.

## 8.4. Аппетит и кишечная гормональная система

В течение последних десятилетий получено много данных о важной роли кишечных гормонов в регуляции потребления пищи. Кроме того, в течение последней четверти века представления о регуляции аппетита изменились в связи с открытием специализированных гормональных влияний на потребление пищи.

### 8.4.1. Арэнтерин

В 1960 г. нами (Уголев, 1960б) было продемонстрировано, что экстракты двенадцатиперстной кишки, но не желудка, печени, мышц и селезенки, вызывают специфическое торможение аппетита (рис. 8.1). После введения экстракта двенадцатиперстной кишки поведение голодных крыс напоминало поведение сытых животных. Снижение потребления пищи наблюдалось после введения таких экстрактов как сытым, так и голодным животным. На основании этих данных можно допустить, что существует кишечный гормон или фактор, осуществляющий торможение аппетита, т.е. торможение той важнейшей реакции, которая характеризует изменение поведения человека и животных после удовлетворения пищевых потребностей. В 1962 г. (Уголев, 1962) были получены сведения, которые позволили предположить, что такой фактор, скорее всего, является пептидом. Наличие дуоденального фактора, вызывающего сытость, который был назван нами арэнтерин (аппетитрегулирующим энтерин, т.е. кишечным гормоном), так же как и его пептидная природа получили подтверждение во многих работах. Все же следует отметить, что до сих пор арэнтерин в чистом

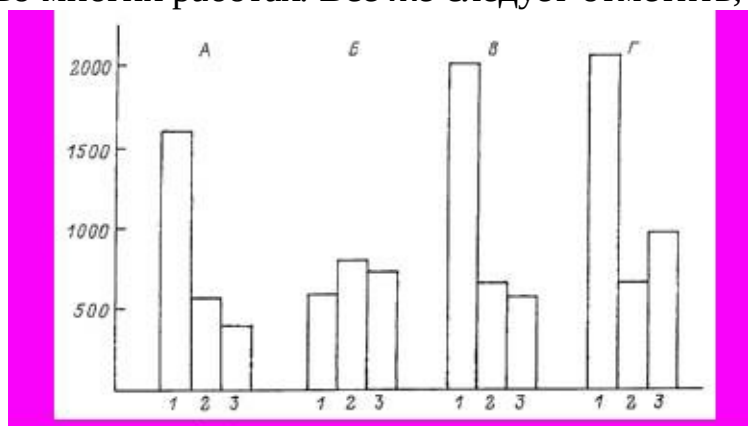


Рис. 8.1. Потребление пищи предварительно голодавшими крысами после введения раствора Рингера (А), экстрактов двенадцатиперстной кишки (Б), желудка (Г) и селезенки (Д) (по: Уголев, 1978).

По горизонтали - время от начала кормления: 1 - 0-30 мин, 2 - 30-60 мин, 3 - 60-120 мин; по вертикали - количество потребляемой пищи (г).

Попытки охарактеризовать арэнтерин были предприняты группой чл.-корр. АН СССР А. С. Хохлова в Институте биорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР и в нашей лаборатории. В середине 70-х годов обеими группами было продемонстрировано, что арэнтерин - это белок с молекулярной массой около 100000 (обзоры: Уголев, 1978, 1985).

### 8.4.2. Другие кишечные гормоны

В 70-х годах было обнаружено, что многие известные гормоны желудочно-кишечного тракта, в частности гастрин и секретин, не оказывают влияния на аппетит. В отличие от них

холецистокинин вызывает сильное торможение пищевой активности. Первым, по-видимому, продемонстрировал специфическое влияние холецистокинина на потребление пищи Х. Купманс с сотрудниками (Koormans et al., 1972). В цикле исследований группы Дж. Смита (Smith et al., 1974) на крысах было показано, что холецистокинин может вызывать торможение аппетита. Авторы, однако, оценивали этот эффект, скорее, как фармакологический, чем физиологический. У обезьян также обнаружено торможение потребления пищи после введения холецистокинина. У человека потребление пищи зависит от дозы введенного холецистокинина и от способа его введения. Так, внутривенное введение гормона в дозе 0.5 ед/кг приводит к торможению аппетита, а постепенное внутривенное введение в дозе 1 ед/кг, напротив, вызывает его стимуляцию (Sturdevant, Goetze, 1976). Прямое действие холецистокинина на центры питания и другие нервные центры показано в электрофизиологическом исследовании Н. Дафни и Е. Джекобсона (Dafny, Jacobson, 1975). Наконец, продемонстрировано, что после введения глюкагона возрастает электрическая активность центра сытости. (Более подробно эти вопросы освещены в монографии: Уголев, 1978.).

В 80-е годы интенсивная работа в этом направлении продолжалась. На человеке и животных было вновь продемонстрировано, что в передаче сигнала насыщения большую роль играют кишечные гормоны. Суммируя полученные за эти годы данные, можно сказать, что экзогенный холецистокинин, в том числе его синтетический октапептид холецистокинин-8, вызывает снижение потребления пищи, которое зависит от дозы гормона и места его введения (периферического или центрального). При этом для развития эффекта насыщения необходим сульфатированный тирозин в 7-й позиции С-терминального конца цепи октапептида холецистокинина. Показана также физиологическая специфичность холецистокинина: он ингибирует потребление пищи, но не воды (Smith, 1983; Gibbs, Smith, 1986, и др.).

В последние годы дискутируется вопрос о периферическом и центральном механизмах действия холецистокинина на аппетит. (Физиологический и фармакологический эффекты гормона дифференцировать достаточно трудно.)

Так как систематические инъекции холецистокинина приводят к резкому изменению пищевого поведения, то предполагается, что гормон должен прямо или опосредованно вызывать изменения функционального состояния мозговых структур. Считается, что основным путем передачи информации после введения экзогенного холецистокинина служат афферентные волокна абдоминальной вагусной системы, с рецепторами которой связывается гормон. Кроме того, гормон может связываться и с рецепторами пилорического сфинктера желудка.

Для объяснения эффекта эндогенного холецистокинина привлекается гипотеза, согласно которой освобождение этого гормона, вызывая чувство насыщения, определяет окончание акта еды, следствием чего является соответствующее поведение. По-видимому, эндогенный холецистокинин может прямо влиять на функции мозга, вызывая торможение аппетита. Принято, что основную роль в этом эффекте играют вентромедиальная и латеральная области гипоталамуса.

В последние годы продемонстрировано, что такие кишечные пептиды, как глюкагон, соматостатин и бомбезин, также вызывают торможение потребления пищи, но в меньшей мере, чем холецистокинин. В отличие от этих гормонов секретин, гастрин и ГИП не обладают таким эффектом.

Подробно история развития проблемы и ее современное состояние освещены в ряде детальных сводок (Smith, 1982, 1983, 1984; Gibbs, Smith, 1986, 1988; Murphy et al., 1988; Кассиль, 1990, и др.).

Наконец, к кишечным пептидным гормонам, ингибирующим потребление пищи, относится также сатиетин (обзор: Замбрыцкий, 1989).

Следует отметить, что влияние на аппетит холецистокинина, глюкагона, энтерогастролина и других гормонов, по-видимому, является важной, но скорее дополнительной (а не основной) функцией. По крайней мере в некоторых случаях можно думать об их фармакологическом, а не физиологическом действии. Эти же факты давали возможность предполагать, что среди кишечных гормонов, возможно, существуют такие, которые обладают преимущественно нейротропным действием, и их аппетиттормозящие эффекты будут выражены более отчетливо, чем у известных гормонов. Действительно, нами было продемонстрировано, что арэнтерин влияет на потребление пищевых веществ более эффективно, чем холецистокинин и секретин. В частности, при внутрибрюшинном введении препарата арэнтерина в дозе 0.1 мг на 100 г массы тела крысы наблюдается резкое торможение потребления раствора глюкозы (рис. 8.2). После введения заведомо большей дозы секретина (0.5 мг на 100 г массы тела) торможения аппетита не происходит. Введение холецистокинина также в дозе 0.5 мг на 100 г массы тела вызывает сравнительно слабый и кратковременный эффект (рис. 8.3) (Уголев, 1978).

Итак, эндокринные клетки тонкой кишки, по-видимому, продуцируют более чем один фактор, способный понижать пищевую возбудимость. В одних случаях некоторые из этих факторов - хорошо известные гормоны, проявляющие новые стороны физиологической (или фармакологической) активности, в других случаях - это «новые» гормоны. К числу последних относится арэнтерин. Заслуживает внимания, что арэнтерин обладает большей продолжительностью действия, чем холецистокинин. В этом смысле арэнтерин вообще отличается от большинства кишечных гормонов, эффект которых непродолжителен. Это означает, что кишечная гормональная система способна не только к кратковременным, но и более продолжительным регуляторным эффектам.

Рассмотрим более обобщенно влияние желудочно-кишечных гормонов на потребление пищи. Следует различать два типа эффектов: 1) прямые (гипоталамотропные) эффекты, в том числе арэнтерина и холецистокинина, на структуры гипоталамуса; 2) косвенные эффекты, которые, по-видимому, следует учитывать в комплексе реакций, связанных с нормальным насыщением. В частности, согласно дегидратационной теории регуляции аппетита, физиологическая дегидратация тканей, вызванная секрецией главных пищеварительных органов, служит одной из причин понижения аппетита и возникновения физиологической жажды. С этой точки зрения, можно думать, что в регуляции аппетита опосредованно участвуют: секретин, который стимулирует секрецию жидкой части поджелудочного сока, и гастрин, который вызывает значительную по объему секрецию желудочного сока. Кроме того, растяжение желудка, ацидификация желудка и верхних отделов двенадцатиперстной кишки являются также источником нервных сигналов, передаваемых главным образом по блуждающим нервам.

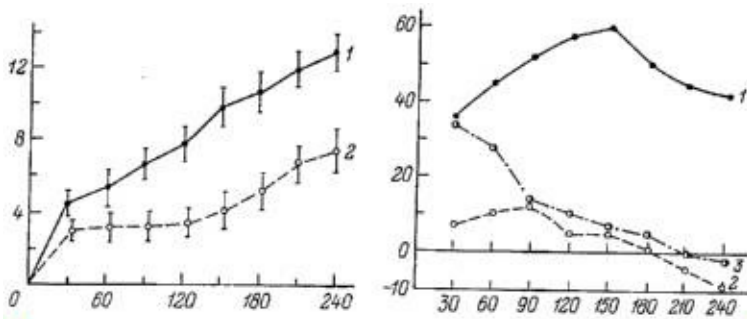


Рис. 8.2. Потребление глюкозы после внутривенного введения раствора Рингера и препарата арэнтерина (по: Уголев, 1978).

По оси абсцисс - время после потребления глюкозы (мин); по оси ординат - количество выпитого 40%-ного раствора глюкозы (мл). 1 - после введения раствора Рингера, 2 - после введения арэнтерина.

Рис. 8.3. Торможение потребления глюкозы после внутривенного введения препаратов арэнтерина, секретина и холецистокинина (по: Уголев, 1978).

По оси абсцисс - время после потребления глюкозы (мин); по оси ординат - торможение потребления 40%-ного раствора глюкозы (% по отношению к исходному уровню). 1 - после

введения арэнтерина, 2 - после введения секретина, 3 - после введения холецистокинина.

Особого рассмотрения заслуживает роль кишечной гормональной системы в потреблении пищи в связи с термостатической теорией регуляции аппетита. Ряд данных позволяет считать, что СДД пищи и изменение внутренней, в частности гипоталамической, температуры могут быть важным компонентом нормального насыщения. Так, показано, что повреждения роstralной области гипоталамуса, связанной с регуляцией как температуры, так и потребления пищи, приводят к нарушению обеих этих функций (обзор: Hamilton, 1967). Здесь необходимо напомнить о существовании обнаруженных нами компонентов СДД пищи (см. гл. 7), контролируемых кишечной гормональной системой и действием желудочного химуса при его прохождении через двенадцатиперстную кишку. Понижение пищевого возбуждения, связанное с интенсификацией обмена, и повышение внутренней температуры также в определенной мере обусловлены включением кишечного гормонального комплекса. В целом прохождение пищи через верхние отделы пищеварительного аппарата вызывает выделение ряда гормонов желудочно-кишечного тракта, прямо или косвенно влияющих на переход от голодного состояния к сытому и во многих случаях к появлению питьевых реакций. К гормонам, вызывающим физиологическую дегидратацию, которая благоприятствует понижению пищевого возбуждения и повышению питьевого, относятся гастрин и секретин. Дегидратация может влиять на пищевой центр как через периферические, так и через центральные осморорецепторы.

В свете обсуждаемых данных обращает на себя внимание недавнее исследование, на основании которого высказано предположение, что мотилин играет важную роль в контроле моторной деятельности не только у собак и людей, но и у свиней (Bull, Sissons, 1988).

Совершенная регуляция потребления пищи включает в себя два типа регуляторов, различающихся по своим временным характеристикам: быстродействующие (кратковременные) и длительно действующие (долговременные). Как правило, регуляция первого типа обеспечивает срочные, но не вполне точные реакции, тогда как медленные регуляции обеспечивают точное соответствие между потребностью в калориях и их поглощением.

Таким образом, если существует несколько типов кишечных гормонов, влияющих на аппетит (а их должно быть несколько, в том числе арэнтерин и холецистокинин), то с их помощью реализуются как более быстрые, так и более медленные типы регуляции аппетита, или потребления пищи (рис. 8.4).



Рис. 84. Схема нейрогуморальной регуляции аппетита с участием артерина (по Углез, 1978).

До сих пор мы рассматривали влияние кишечной гормональной системы на пищевой центр, сузив эту проблему до регуляции потребления пищевых веществ. В действительности речь идет о том, что кишечная гормональная система путем изменения мотиваций участвует в переключении целенаправленного поведения, характерного для голодного животного, на поведение, свойственное сытому животному. Поэтому можно думать, что чем дальше будет развиваться эта проблема, тем больше места в ней будет занимать область нейротропных и психотропных влияний кишечной гормональной системы.

Как отмечено выше, Н. Дафни Е. Джекобсон ( Dafny , Jacobson , 1975) показали, что гормоны желудочно-кишечного тракта, продуцируемые при потреблении пищи, индуцируют насыщение посредством изменения электрической активности центральной нервной системы. По мнению авторов, центр аппетита взаимодействует с вышележащими центрами, которые могут влиять на тонус сосудов, моторику пищеварительного аппарата и секреторную активность. Предполагается, что холецистокинин может действовать как модулятор одного из известных химических мессенджеров. Вместе с тем эти данные подтверждают высказанную нами мысль, что эффекты гормонов желудочно-кишечного тракта должны охватывать в конце концов более значительную сферу реакций, чем только контроль над пищеварительными процессами.

В целом приведенные сведения свидетельствуют, что кишечная гормональная система может играть важную роль не только в контроле обмена веществ за пределами пищеварительного аппарата, но и в управлении поведенческими реакциями, прямо или косвенно связанными с регуляцией потребления пищи.



## 8.5. Заключительные замечания

### (точность регуляции потребления пищи и две теории питания)

Концепция идеальной регуляции потребления пищи, по-видимому, соответствует концепции идеального питания. В действительности организмы не являются идеальными системами (см. подробно обзоры: Уголев, 1985, 1987а), и регуляция потребления пищи происходит с большой степенью приближенности. При некоторых режимах питания, например при потреблении высококалорийной пищи, может происходить переедание, а при переходе к низкокалорийной - в течение некоторого времени недоедание. За непродолжительные интервалы времени возникают нарушения баланса (деэквilibрация) ряда компонентов внутренней среды как у животных (в естественных условиях их существования), так и у человека (в значительной мере в искусственных условиях жизни). Однако после этого происходит восстановление нарушенного баланса (резквilibрация) в результате интегрального эффекта изменения выбора пищи и вегетативной регуляции гомеостаза. В нашей лаборатории показано, что солевой баланс у крыс на оптимальном уровне поддерживается не в каждый данный момент, а как результат взаимодействия различных регуляторных систем на протяжении продолжительного времени.

Каким же образом, несмотря на неидеальное управление потреблением пищи, поддерживается высокий уровень жизнедеятельности? (Неидеальное управление питанием понимается в том смысле, что в каждый данный момент нет полного соответствия между потерей и поступлением пищевых веществ и, следовательно, нет сохранения молекулярного состава организма.) По всей вероятности, гомеостаз внутренних сред существует, при этом в случае избыточного поглощения пищи большую роль играет депонирование избытка веществ, а в случае недостаточного поглощения - мобилизация депо, точно так же как и изменение уровня функционирования ряда систем. Такие представления о регуляции потребления пищи больше соответствуют теории адекватного питания с ее многочисленными видовыми и экологическими вариациями, чем концепции идеального питания в свете теории сбалансированного питания.

Возникает вопрос, как происходит узнавание недостающих веществ, учитывая множество незаменимых элементов, при том, что каждый из них должен быть опознан? Можно выдвинуть гипотезу, согласно которой существуют опознающие рекогносцирующие клетки или органы (например, у высших организмов язык), которые в условиях деэквilibрации узнают недостающий во внутренней среде элемент, если он содержится в пище. Например, если для нормального функционирования системы необходимы элементы А, Б и В, то в отсутствие элемента В система работает в измененном режиме. Но при контакте с пищей, содержащей недостающий элемент В, работа системы нормализуется и, следовательно, система специфически опознает такой элемент.

Что касается физиологической роли различных рецепторных зон, то в настоящее время она не может быть полностью охарактеризована. Но уже сегодня можно говорить, что разные рецепторные зоны контролируют различные процессы. Например, нами было обнаружено, что при субдиафрагмальной ваготомии суточное потребление калорий не меняется, но меняется ритм потребления пищи; при выключении синокаротидной рефлексогенной зоны меняется уровень потребления пищи и воды.

Наконец, имеются серьезные основания полагать, что наряду с классическими гормонами желудочно-кишечного тракта существуют гипоталамотропные кишечные гормоны, среди которых, в частности, наиболее подробно изучен аппетитрегулирующий гормон - арэнтерин. Этот гормон, вызывая чувство сытости, тормозит потребление пищи в значительно большей

мере, чем холецистокинин. Состояние сытости, вызываемое холецистокинином, реализуется главным образом через блуждающие нервы. Эффект холецистокинина может быть предупрежден субдиафрагмальной ваготомией. С другой стороны, насыщающий эффект арэнтерина не снижается после субдиафрагмальной ваготомии, что говорит о прямом центральном действии этого гормона. Таким образом, кишечная гормональная система играет существенную роль в регуляции аппетита. Большой интерес представляют данные о взаимодействии гормональных и рефлекторных сигналов.

Влияние различных диет на симпатическую нервную систему представлено в недавнем обзоре (Landsberg, Young, 1985).

# **Глава 9. Трофические аспекты происхождения жизни в свете трофологии. Некоторые биологические аспекты трофологии**

## 9.1. Вводные замечания

Из предшествующего изложения ясно, что трофология в целом останется собранием прикладных направлений, если не будут учтены многие аспекты биологии, и в особенности эволюционные. Действительно, с одной стороны, питание и его условия влияют на эволюцию организмов и служат одним из ее определяющих факторов. С другой стороны, питание и структура трофических связей в значительной мере сами формировались и продолжают формироваться в ходе эволюции с момента возникновения жизни и по сей день, что отражается в организации и перестройках экосистем или отдельных популяций и видов.

Жизнь - это организованный процесс, который включает в себя рост, размножение живых систем и многие другие важные процессы, а в течение длительных интервалов времени - совершенствование самих этих систем. Для всего этого необходим аппарат, обеспечивающий поглощение пищевых веществ (при биотрофии - органических, при абиотрофии неорганических) и их усвоение, а также источник энергии (при биотрофии - ассимилируемые органические вещества, при абиотрофии - свет, определенные минеральные соединения и т.д.). Жизнь требует также некоторых преобразований поступивших веществ, в результате чего осуществляются построение структур тела и ряд других процессов, объединяемых под названием промежуточного обмена. Наконец, в процессе жизнедеятельности из организма выводится ряд веществ, многие из которых представляют собой конечные продукты обмена. Эти процессы сопровождаются интенсивной работой информационных систем различной сложности (вплоть до нервной системы), механических и других систем, которые обеспечивают движение, трансформацию и транспорт веществ, а также другие формы деятельности.

Для понимания закономерностей эволюции ряда систем, в частности ассимиляторных, представляется целесообразным в сжатой форме охарактеризовать (конечно, весьма гипотетично) их возникновение, трофику, трофические взаимодействия и т.д. Важно также, что трофологический анализ позволяет с новых позиций рассмотреть происхождение жизни на Земле, с учетом того, что многие закономерности ассимиляции пищевых веществ живыми системами, стоящими на разных уровнях организации, а также в разных звеньях трофических цепей, универсальны. Различным аспектам проблемы происхождения жизни на Земле посвящены многочисленные фундаментальные обзоры. Приведем лишь некоторые из них: Опарин, 1957, 1966; Происхождение..., 1966; Bernal, 1969; Molecular evolution, 1971; Biology of nutrition, 1972; Evolutionary biology, 1974; Lehninger, 1974; Происхождение жизни..., 1975; The early history..., 1976; Broda, 1978; Lewontin, 1978; Origin of life, 1978; Эволюция, 1981; Уголев, 1985; Babloyantz, 1990, и др.

## 9.2. Происхождение и ранние стадии развития жизни

Современная теория происхождения жизни - это теория появления структур, которые, развиваясь и усложняясь, приобретали определенные функциональные свойства. По-видимому, эти свойства могли возникнуть уже на ранних этапах эволюции, так как некоторые полимеры обладали рядом характеристик, присущих феномену жизни. Однако, несмотря на огромные успехи теории происхождения жизни на Земле, существует множество проблем, которые ждут своего решения.

После знаменитой работы А. И. Опарина, увидевшей свет в 1924 г., а затем работ Дж. Холдейна (Haldane, 1969), Дж. Бернала (Bernal, 1969) и многих других проблема происхождения жизни стала предметом сначала теоретического, а затем и экспериментального научного анализа. В течение длительного времени эту проблему относили главным образом к проблемам химии и биохимии, которые рассматривались применительно к условиям определенного этапа геологического развития Земли. Затем к этим представлениям были присоединены некоторые другие взгляды, в том числе взгляды физиологов.

Интерпретация происхождения жизни на Земле в значительной степени зависит от понимания ее сущности. Мы не будем пытаться уточнить понятие жизни и отошлем читателя к обширной и противоречивой литературе. Заметим лишь, что в отличие от многих натуралистов, и в частности А. Сент-Дьердьи (Szent-Gyorgyi, 1947), которые считают, что в основе жизни лежат лишь немногие фундаментальные принципы организации и эволюции живых систем, мы придерживаемся другой точки зрения. Мы полагаем, что число таких принципов очень велико и многие из них еще предстоит открыть (Уголев, 1985, 1987а, 1989). Другими словами, жизнь не может получить объяснение в свете небольшого числа сколь угодно важных законов, так как фундаментальной особенностью жизни как процесса является многосущность, из чего вытекает и невозможность одного способа ее описания. Нам, однако, достаточно понимания того, что жизнь - это многосущностный процесс с чрезвычайно сложной организацией во времени и пространстве.

В отношении происхождения первых клеток были высказаны две основные гипотезы. Одна из них, впервые выдвинутая еще А. И. Опариним, основное значение придает образованию ферментов и формированию клеточных границ. При этом постулируется, что генетическая система возникла позднее и первооснову жизни составляли белки. Сходной точки зрения придерживается С. Фокс (Fox, 1980). Вторая гипотеза утверждает, что потенциальной формой жизни была нуклеиновая кислота, названная «голый ген», на основе которого стали возможны построение и эволюция белков (см., например, Lehninger, 1974; Florkin, 1975; Dubos, 1978).

Питание является одним из первичных процессов. Мы полагаем, что оно имеется у тех систем, которые носят название протоклеток и микросфер (Уголев, 1985, 1989). Согласно гипотезе А. И. Опарина, первые предклетки появились в тот момент, когда вокруг одной или нескольких макромолекул каталитически активных белков возникла граница, или мембрана. Термин «протоклетка» принят для обозначения промежуточного звена в процессе возникновения жизни. Это звено, по-видимому, находилось между эволюирующими химическими соединениями и биологическими формами, обладающими генетическим аппаратом и подвергающимися естественному отбору. Существенно, что протоклетки обладали уже некоторыми биологическими признаками.

Древнейшие органические микроструктуры имеют возраст около 4 млрд. лет. Вполне вероятно, что они и были протоклетками. Как отмечал К. Фолсом (Folsome, 1982), протоклетки образовались в первобытных водоемах из полимерного материала одновременно с

органическими соединениями. А. И. Опарин в качестве модели протоклеток предложил коацерватные капли, состоящие из смеси коллоидных частиц. Этими частицами могли быть неспецифические макромолекулы, связывающие молекулы воды, и при определенных значениях рН среды, концентрации солей и температуры соединяющиеся друг с другом с образованием коацерватных структур. Последние по своим размерам напоминали клетки. Некоторые коацерватные капли могли поглощать какое-либо низкомолекулярное вещество (глюкозу или аминокислоты), а также примитивный катализатор. Тогда внутри капли могли аккумулироваться как субстрат, так и катализатор. Из этого следует, что такие капли могли обладать примитивным метаболизмом, состоящим из одной реакции.

В соответствии с гипотезой А. И. Опарина, капли, наделенные метаболизмом, должны были взаимодействовать с водным окружением и поглощать все новые соединения, включающиеся в структуру капель, что давало возможность их роста. Под действием ряда физических факторов капли могли распадаться на более мелкие. Некоторые из них могли сохранять в себе молекулы катализатора, что способствовало росту и образованию нового поколения капель. Идеи А. И. Опарина получили экспериментальное подтверждение.

С. Фокс и многие другие (см. обзоры: Fox, Dose, 1975; Fox, 1980; Эволюция, 1981) описали структуры, полученные в модельных экспериментах, которые были названы протеиноидами. Протеиноиды представляют собой белковоподобные полимерные молекулы, преимущественно со случайной последовательностью аминокислот, образующиеся при отщеплении одной молекулы воды в расчете на каждую пептидную связь. Протеиноиды в растворе имеют форму сфер диаметром около 10 мкм и напоминают клетки, ограниченные толстой мембраной. Протеиноиды с большой молекулярной массой, иногда превосходящей 10000, содержат до 18 различных аминокислотных остатков и обладают рядом свойств, характерных для белков. Более того, у некоторых протеиноидов обнаружена способность повышать скорость определенных химических реакций, а у других - хотя и слабая, но отчетливая гормональная активность. Эти факты свидетельствуют, что полипептидные цепи с определенной аминокислотной последовательностью могут возникать самопроизвольно при сравнительно простых условиях.

Протеиноиды обладают также функциями узнавания и дискриминации, которые проявляются в избирательном взаимодействии или отсутствии такового. Наконец, несомненный интерес представляют сообщения о связи различных ферментативных активностей с присутствием в протеиноидах молекул различных типов. Так, протеиноиды, содержащие гистидин, характеризуются эстеразной активностью, а протеиноиды, содержащие гем, - пероксидазной. Вместе с тем, как справедливо отмечает С. Фокс (Fox, 1980), между протеиноидными системами и настоящей жизнью лежит пропасть, так как они не могут осуществлять саморепродукцию. Эта трудность интерпретации не преодолена до сих пор.

С. Фокс и его сотрудники (обзоры: Fox, Dose, 1975; Fox, 1980) описали также самоорганизующиеся структуры - микросферы, напоминающие клетки. Эти структуры появлялись, в частности, при медленном охлаждении образовавшихся при повышенной температуре концентрированных растворов протеиноидов.

Авторы полагают, что аминокислоты концентрировались в испаряющихся водоемах под влиянием тепла и потоков лавы или полимеризовались при высыхании под действием солнечных лучей. После дождя протеиноиды, возникшие в результате самосборки, могли образовывать микросферы, в первом приближении напоминающие примитивные клетки. Последние представляли собой популяцию протоклеток, подвергавшихся отбору в соответствии с их каталитическими активностями, необходимыми для первичного обмена веществ. С. Фокс (Fox, 1980) в своем известном обзоре привел подробный перечень свойств протеиноидных макромолекул и микросфер.

Микросферы - довольно однородные сферические капли диаметром около 2 мкм. При определенных значениях рН внешняя граница микросфер могла приобретать структуру, напоминающую мембрану, хотя липиды в микросферах отсутствуют. Микросферы могли распадаться, делиться или почковаться. Почки могли отделяться от основной микросферы и давать начало новому поколению микросфер. При слиянии микросфер, содержащих различные каталитические активности, возникали микросферы, обладающие исходными активностями. Эти наблюдения важны для понимания механизмов возникновения систем с многими функциями и имеют значение для понимания развития «сложной» жизни из элементов. Таким образом, микросферы являются самоорганизующимися системами и представляют собой полезные модели первых примитивных структур, напоминающих клетки. Сам факт, что микросферы и коацерватные капли обладают зачатками метаболизма, позволяет предполагать, что метаболизм мог служить первым этапом формирования жизни.

Существование микросфер обычно характеризуется как «преджизнь», или «прозябание» (Уголев, 1985). Следует обратить внимание на некоторые важные обстоятельства. Во-первых, при определенных условиях преджизнь, развиваясь, превратилась в жизнь. Во-вторых, на протяжении длительного времени (возможно, многих сотен миллионов лет) феномены преджизни и жизни сосуществовали, что важно для понимания как их баланса, так и эволюции жизни в целом.

Многие авторы обратили внимание на то, что микросферам свойственны функции, характерные для живых систем. Поэтому весьма привлекательно характеризовать эти первичные функции как протофункции. Анализ процессов, реализуемых микросферами, показал, что они воспроизводят взаимодействия, которые С. Фокс обозначил как протосекс (протосексуальные реакции). К протофункциям микросфер могут быть отнесены также протодвижение, протосвязь, проторепродукция (проторазмножение), компартментализация, защитные свойства и др., охарактеризованные С. Фоксом в 1980 г. Кроме того, микросферы растут (это характеризуется как проторост), стареют и погибают (табл. 9.1).

**Таблица 9.1. Протоповеденческие свойства протеиноидов и протоклеток (по: Фокс, 1980)**

Свойства протеиноидов	Свойства микросфер, образованных из протеиноидов	Свойства микросфер
Агрегация; Селективная коагрегация; Электрофоретические; Ферментативные; Гормональные; Фотохимические	Протосоединение; Электорпотенциал; Ферментативные; ?; Фотохимические	Рекомбинация (протосекс); Компартментализация; Деление; Метаболизм; Протодвижение; Диффузия; Осмотическое поведение; Проторост; Проторепродукция; Протосвязь; Старение; Защитные

Примечание. Все свойства, обсуждаемые здесь, рассматриваются как протоповеденческие, эволюирующие до современного поведения. <?> исследования не проводились

Мы ввели понятия прототрофии и протопепсии, имея в виду первичное питание и первичное пищеварение (Уголев, 1985). Мы также выделили два типа прототрофии. К первому из них может быть отнесена диффузия молекул (аминокислот, пептидов, сахаров) или частиц в протоклетки, ко второму - фузия, или слияние, двух протоклеток. Последний механизм во

многим похож на первичный процесс размножения. Действительно, в обоих случаях имеет место слияние двух протоклеток с образованием одной большего размера и интеграцией часто неоднородных элементов. Мы допустили, что некоторые протоклетки, богатые гидролитическими ферментами, будут активно лизировать другие протоклетки, являясь своеобразными протохищниками. Этим мы не хотели показать, что такие протохищники могли служить предками современных редуцентов. Важно другое - уже на заре жизни могли формироваться основные свойства и механизмы биосферы с ее трофическими цепями и взаимодействиями, переносом веществ и энергии и т.д. При этом, как упомянуто выше, трофические цепи начинали строиться «с конца», т.е. с дессимильторной, а не с синтетической части цикла (первая уже создавалась абиогенным путем). На самых ранних этапах возникновения жизни, по-видимому, появилась дифференциация на утилизируемые организмы и организмы, утилизирующие биологические материалы.

Наконец, согласно нашей гипотезе, весьма важно, что способность к аутолизу у протоклеток при некоторых условиях могла трансформироваться в гетеролиз. Этот процесс, вероятно, был по-разному выражен в различных протоклетках. В связи с этим появилась первичная дифференциация на так называемые клетки-протоаккумуляторы, накапливающие органические материалы, и клетки-проторедуцторы, которые этот материал первично использовали. При всех обстоятельствах возникали первичные примитивные трофические цепи.

Наиболее ранний этап возникновения жизни на Земле в современных теориях, как и в теории А. И. Опарина, заключался в формировании основных типов мономеров, составляющих основу биологических структур, т.е. аминокислот, моносахаридов, оснований нуклеиновых кислот, порфиринов и т.д. (рис. 9.1). Вслед за этим должно происходить образование полимеров, характерных для живых систем (протеиноидов и некоторых других). Предбиологическая эволюция приводила к формированию примитивных клеток. С этого момента начинается биологическая эволюция, связанная с естественным отбором. Вероятно, образование первичных клеток явилось критическим моментом в эволюции жизни и тем рубежом, который разделял химическую эволюцию и биологическую. Именно клетка обладает рядом свойств, которые характеризуют истинную жизнь, (и, по-видимому, именно на этом этапе сформировались основные универсальные функциональные блоки, в сжатой форме охарактеризованные в гл. 1 (рис. 9.2).





Рис. 9.1. Схема основных этапов молекулярной эволюции и происхождения жизни на Земле (по: Fox, Dose, 1975).



Рис. 9.2. Схема органической эволюции, демонстрирующая, что протениоиды являются недостающим звеном между молекулярной эволюцией и эволюцией органа на Земле (по: Fox, 1980, с названием дополнено).

Заслуживает внимания аналитико-исторический обзор Б. М. Кедрова и К. Б. Серебровской (1980), в котором хорошо документировано мнение большинства исследователей. Авторы отмечают, что современная теория происхождения жизни - это теория возникновения структур, приобретающих при усложнении и развитии определенные функциональные свойства. По-видимому, эти свойства могут проявляться уже на ранних этапах эволюции, так как некоторые полимеры, особенно протеиноиды, обладают рядом характеристик, присущих жизни. Протеиноиды, организованные в микросферы, обладают уже многими свойствами клеток, в том числе прототрофией и ее первичными механизмами (протопепсией). Вероятно, уже на этом этапе (а может быть, еще ранее) началась организация живого в протобиосферу, что существенно для понимания закономерностей дальнейшей эволюции.

## 9.3. Возникновение клеток

Предполагается, что этапом возникновения жизни на Земле следует считать период, когда сформировались простейшие клеточные системы, ставшие элементарной ячейкой живого. Сведения, касающиеся этой проблемы, освещены в обзорах, посвященных происхождению жизни на Земле (см. 9.1).

На ранних стадиях биологической эволюции последние протобионты и первые бионты поглощали из окружающей среды органические молекулы, синтезированные абиогенным путем. Таким образом, они были необычными существами - анаэробными абиоорганотрофами, использующими растворенные в первичном бульоне органические соединения. Предполагается, что со временем запасы абиогенного органического материала в древних водоемах истощались. Эти условия могли благоприятствовать тем клеткам, которые приобрели способность использовать простейшие неорганические соединения в качестве строительного материала, а солнечный свет и химическую энергию - в качестве источника энергии. В условиях истощения органического материала появились первые аутоотрофные, или абиотрофные, клетки, способные использовать углекислый газ, и первые фотосинтезирующие клетки. Раньше всего, возможно, возникли фотосинтезирующие гетеротрофы, использующие ультрафиолет ( см. также гл. 1).

Первыми фотосинтезирующими клетками, способными выделять кислород, были синезеленые водоросли, возраст которых составляет около 3 млрд. лет. До их появления кислорода в атмосфере было очень мало или не было вообще. Фотосинтезирующие азотфиксирующие сине-зеленые водоросли - кульминационный момент адаптации к существованию в первобытных морях, лишенных органических углеродных и азотистых соединений. С появлением фотосинтезирующих клеток в качестве побочного продукта фотосинтеза в атмосферу стал освобождаться молекулярный кислород. С этого времени уровень кислорода в атмосфере возрастал до его современного значения. В связи с этим произошло появление новых экологических ниш. При увеличении концентрации свободного кислорода стало возможным его использование в качестве высокоэффективного акцептора электронов в аэробном метаболизме. После появления в атмосфере кислорода, по-видимому, возникли аэробные клетки, которые могли вырабатывать на одну молекулу экзогенной глюкозы больше энергии, чем анаэробные организмы. Завершающей стадией было развитие аэробного дыхания и окислительного фосфорилирования, составляющих основу биоэнергетики современных организмов.

Следующий скачок в эволюции - появление эукариотических клеток - произошел примерно 2 млрд. лет назад. Существует предположение, дискутируемое в последние годы, что эукариотические клетки появились благодаря симбиозу. Предполагается, что эукариоты произошли из крупных анаэробных прокариотических клеток, в которые вселились мелкие фотосинтезирующие прокариоты, становящиеся эндосимбионтами. Тогда клетки-хозяева обеспечивали гликолитическое брожение, а клетки-симбионты - фотосинтез или дыхание. Такие эндосимбионты могли стать предшественниками хлоропластов и митохондрий современных клеток. В ходе биологической эволюции под воздействием различных факторов могли возникать изменения в нуклеотидной последовательности генома и происходить отбор наиболее приспособленных мутантов. На развитие аэробных позвоночных и сосудистых высших растений потребовалось более 1 млрд. лет. Человек появился около 1,5-2 млн. лет назад, человек современного вида (*Homo sapiens*) - примерно 40000 лет назад, а по некоторым данным еще раньше.

## 9.4. Происхождение аутотрофии (абиотрофии) и гетеротрофии

Один из остро дискутируемых вопросов, возникающих при анализе происхождения жизни на Земле, это вопрос о пищевых источниках для первичных примитивных организмов, не способных к сложным синтезам. Предполагается, что такие организмы использовали первичный бульон, содержащий все необходимые мономеры. По-видимому, первичные примитивные организмы не могли располагать сложным аппаратом, необходимым для фиксации азота и фотосинтеза. Скорее всего, они получали основные органические вещества в виде мономеров из источников небиологического происхождения. Вместе с тем до сих пор сохраняется альтернативное предположение, что примитивные формы жизни обладали способностью синтезировать органические соединения, необходимые для метаболизма. Принимается, что и в ранний период существования Земли окружающая среда обогащалась метаболитами примитивных организмов. Возможно, как отмечал ДЖ. Моно (Monod, 1971), появились мутантные формы, которые утратили способность к некоторым синтезам и использовали метаболиты, выделяемые другими организмами.

Одна из ярких гипотез, объясняющих происхождение такого фундаментального и решающего для судьбы биосферы свойства, как питание, и в частности аутотрофия (точнее, абиотрофия), была предложена Н. Горовицем еще в 1945 г. (Horowitz, 1945). Автор, как и другие исследователи, исходил из того, что первичные организмы были чрезвычайно примитивны и поэтому могли быть лишь гетеротрофами. Эта точка зрения, принятая уже на первых этапах развития теории происхождения жизни, сохраняет свое значение и до настоящего времени. Из этой в целом справедливой посылки Н. Горовиц сделал совершенно неожиданный вывод. Он предположил, что так как запасы абиогенно синтезированных пищевых веществ не были бесконечны, то по мере исчерпания этих запасов у организмов должно происходить увеличение спектра собственных ферментов и способности к синтезам. В связи с тем что по мере истощения пищевых ресурсов конкуренция и давление отбора по этому признаку возрастали, то преимущества получали те организмы, у которых синтез недостающего вещества или его предшественника был наиболее выражен. Автор полагал, что исходные организмы должны были иметь в окружающей их среде (нутритивном бульоне) все необходимые вещества как для энергетического обмена, так и для построения собственных структур. Так как истощение веществ в бульоне происходило постепенно, то так же постепенно развивалась способность производить недостающие вещества. Другими словами, гипотеза Н. Горовица позволяла построить картину, требовавшую постепенного, растянутого во времени усложнения организмов. Вполне возможно, что путем фузии, или слияния, протоклеток, обладающих наиболее выраженными эффективностями по разным признакам, могли возникать весьма совершенные структуры. Такой принцип, названный автором ретроградной эволюцией, является несомненно интересным и имеет значение не только для понимания жизни, но и более поздних этапов ее эволюции.

Постепенно на основе описанного принципа могли сформироваться многие метаболические цепи. При этом формирование таких цепей, как справедливо отмечает Э. Брода (Broda, 1978), могло происходить в результате включения в них ферментов, первоначально относившихся к другим цепям. Именно так образовалась система трикарбоновых кислот - метаболический цикл Кребса. По мере обеднения водной среды нутриентами по крайней мере у некоторых организмов могли сформироваться системы, позволяющие использовать в качестве источника органического материала CO<sub>2</sub> и воду, а в качестве источника энергии свет или химическую энергию некоторых веществ.

Мы полагаем, что Н. Горвиц недостаточно обоснованно связал свой принцип с формированием в первую очередь анаболических механизмов. Первичная гетеротрофия на основе принципа использования побочных эффектов обеспечила формирование ряда катаболических механизмов. Те же системы способствовали развитию первичных пищеварительных процессов.

Итак, если предположить, что формирование жизни начиналось с предельно простых систем, как того требует логика, то следует признать, что эти системы должны использовать готовый строительный (пластический) материал. Другими словами, такие системы должны быть гетеротрофными. Самые древние организмы получали органические вещества в виде мономеров из окружающей среды и конденсировали их, преобразуя в структуры своего тела, о чем мы говорили ранее. Но в последнее время появилось довольно много сведений, что вполне возможен абиотический синтез полимеров или по крайней мере олигомеров. Это означает, что первичные организмы могли включать в состав своего тела поли- и олигомеры.

Таким образом, наиболее древними организмами (назовем их условно) были первичные гетеротрофы. Эта точка зрения согласуется с данными, касающимися происхождения жизни на Земле (см. 9.1). При благоприятных условиях уже на этой стадии развития излишки органического материала могли накапливаться в виде своеобразных депо. Возможно, эти депо не были четко дифференцированы, а представляли собой клеточные структуры, используемые при недостаточном притоке органических веществ из окружающей среды. Для мобилизации этих «протодепо» служили гидролитические ферменты, наиболее древние из всех известных (см. гл. 1). Эта точка зрения была первоначально высказана нами еще в 1961 г. (Уголев, 1961). Значительно позднее возникло питание за счет сложных полимерных веществ органического происхождения, требовавшее наличия пищеварительных процессов, которое можно было бы охарактеризовать как вторичную гетеротрофию. Ферменты, мобилизующие депо, а также некоторые другие гидролазы и явились, по-видимому, исходным материалом для формирования первичного пищеварения. Оставалось допустить, что гидролазы, первично выполняющие функцию мобилизации депо, постепенно начинали осуществлять также функцию гидролиза пищевых полимеров, находящихся в окружающей среде. Тогда гидролиз пищевых веществ, находящихся в среде, за счет поступающих туда ферментов можно было бы рассматривать как первичное внеклеточное пищеварение, гидролиз субстратов, проникающих в организм, - как первичное внутриклеточное пищеварение, а расщепление веществ, контактирующих с поверхностью примитивных живых систем, - как первичное мембранное пищеварение. В зависимости от многих обстоятельств каждый из этих типов пищеварения у определенных групп организмов мог стать доминирующим.

Итак, при всех обстоятельствах первичными были гетеротрофы, не обладающие пищеварением. Аутотрофия (абиотрофия) - вторичный, сравнительно поздно появившийся признак. Он возник тогда, когда гетеротрофные организмы разделились на организмы, поглощающие первичный бульон, и организмы, поглощающие первичные организмы. Так появилось первичное хищничество. Весьма вероятно, что в то же время сформировался и первичный сапрофитизм в виде использования погибающих организмов, особенно тех, которые подвергались аутолизу. Важно, что аутолиз усиливался в результате действия ферментов активных протохищников. Наконец, за счет систем гетеро- и абиотрофии реализовались трофические взаимодействия, благодаря которым возможно формирование динамического единства биосферы.

## 9.5. Структура, происхождение и эволюция круговоротов и трофических цепей

Жизнь со времени своего возникновения сформировалась как цепной процесс. Что касается трофических цепей, то, как мы упоминали ранее, они образовались «с конца», т.е. с редуцентов - организмов, которые превращали первичные абиотически синтезированные вещества в неорганические. Предполагается, что синтезы различных биологических органических веществ возникали постепенно в результате выживания организмов, приспособившихся к истощению запасов все большего числа типов абиогенных органических молекул. Таким образом, постепенно в ходе эволюции происходило построение трофической цепи, начиная с редуцентов и кончая фото- и минералзависимыми абиотрофами (см. гл. 1).

Возникает вопрос, мог ли длительное время существовать мир абиотрофов без гетеротрофов, а мир гетеротрофов без абиотрофов? Очевидно, что мир гетеротрофов без абиотрофов долго существовать не мог. Даже при наличии значительных количеств органических веществ, образовавшихся абиотическим путем (например, вследствие вулканических синтезов на Земле в древние времена), эти вещества должны были бы быстро исчерпаться, а лишённые пищи гетеротрофы - погибнуть. Однако, по-видимому, абиотрофы также не могли бы существовать длительное время без гетеротрофов. Действительно, накопление органического материала должно было бы привести к истощению запасов неорганических элементов, из которых абиотрофами синтезируется органический материал, а также к заполнению ниш обитания отмершими абиотрофными организмами.

В огромной биосфере, которая является своеобразным мегагомеостатом, функции обратной связи выполняют гетеротрофные организмы. Другими словами, биосфера - это гомеостат, где важнейшие функции взаимодействия и ауторегуляции при современных условиях принадлежат трофическим механизмам. Следовательно, биосфера представляет собой трофостат. Понятно, что огромный биотический цикл возник на основе первичной гетеротрофии.

Представление, что одновременно с появлением преджизни появились и специализированные формы питания на первый взгляд кажется нереальным. Между тем для этого имеется довольно много оснований. Прежде всего естественным представляется разделение организмов на трофические группы, или ряды. В первый трофический ряд попадают организмы, использующие в качестве пищи абиогенные материалы, во второй ряд - организмы, поглощающие пищу в виде существующих живых систем, в третий - организмы, использующие погибающие группы или индивидуальные структуры живых систем. Такая модель придает некоторую устойчивость системе в целом и позволяет ей осуществлять гомеостатирование при определенных изменениях окружающей среды и вместе с тем эволюировать.

В отношении формирования первичного ассимиляторного аппарата гетеротрофов мы уже давно предложили гипотезу (Уголев, 1961), более подробно рассмотренную в сводке (Уголев, 1985). Суть ее сводится к тому, что первичная гетеротрофия возникла на основе использования гидролитических ферментов, первоначально обеспечивающих функцию внутриклеточного гидролиза, связанного с перестройкой и мобилизацией собственных полимерных структур. Такие гидролазы (по общему мнению наиболее древние, о чем мы упоминали выше) послужили основой для формирования эндотрофии, т.е. питания за счет внутренних ресурсов организма (см. гл. 1). Предполагается также, что эти ферменты могли затем послужить основой для утилизации структур других организмов. На более высоких этапах эволюции появились фототрофы - организмы, по всей вероятности, сходные с цианобактериями. В то же время образовалась система с обратной связью и многими свойствами гомеостата. Такая система

могла совершенствоваться и заполнять все новые трофические ниши, что было одним из наиболее существенных путей эволюции живого.

## 9.6. Трофические цепи и экология

Одним из следствий развиваемого нами трофологического подхода (см. гл. 1) является признание того, что процветание вида во многом определяется его положением в трофической цепи. Это положение обеспечивается эффективностью взаимодействий не только с предшествующими, но и с последующими членами трофической цепи. Другими словами, существенную роль играет не только источник питания и его эффективное поглощение, но и поедаемость данного члена экосистемы.

Трофическая цепь возможна лишь при соответствии структур предшествующего трофического звена, т.е. трофического субстрата, ферментам следующего трофического звена, утилизирующего предыдущее как пищевое вещество. Такое соответствие должно быть и между ферментами данного звена трофической цепи и его же собственными субстратами, что необходимо для реализации различных функций внутри данного организма.

Во взаимоотношениях хищник-жертва, независимо от того, рассматриваются ли два вида животных, или растительноядное животное и поедаемое растение, жертва как вид может сохраниться лишь при наличии у нее укрытия и средств активной и пассивной защиты. Нередко два последних эффекта достигаются с помощью ядов.

Животные для защиты и нападения часто используют яды и токсины. В качестве таких примеров можно привести змей, пауков, скорпионов, пчел, ос и др. (см. обзоры: Rice, 1978; Сравнительная физиология..., 1978; Schmidt-Nielsen, 1982; Odum, 1986, и др.). У многих организмов яд служит не только средством защиты от врагов, но и средством поражения добычи. Интересные средства защиты применяются некоторыми многоножками, которые продуцируют синильную кислоту, или жуками-бомбардирами, выбрасывающими в виде защиты струю аэрозоля с температурой 100 С. Широко распространены растительные яды, предохраняющие растения (первичные продуценты трофической цепи) от поедания. Однако существуют примеры химических взаимодействий, при которых хищник может использовать жертву без отрицательных для себя последствий. Так, гусеницы бабочки-капустницы могут питаться капустой и горчицей без вредных для себя последствий, тогда как эти же крестоцветные ядовиты для гусениц других бабочек. Более того, горчичные масла этих растений представляют собой аттрактанты, привлекающие бабочек для откладки яиц. Один из способов защиты некоторых животных заключается в аккумуляции токсических веществ растений, что делает этих животных несъедобными для врагов. Таким примером может служить американская бабочка-данаида, которая, потребляя в пищу обычный ваточник, синтезирующий гликозиды, становится вредной для своих хищников.

В ряде случаев растения продуцируют вещества, действующие на эндокринную систему насекомых и позвоночных. Так, некоторые американские вечнозеленые растения вырабатывают сходные с ювенильным гормоном биологически активные вещества, которые тормозят размножение насекомых, останавливая переход последних во взрослое состояние. Некоторые пастбищные растения, в частности бобовые, синтезируют биологически активные вещества, обладающие эстрогенными эффектами. Эти вещества влияют на половые функции животных, нарушая цикл воспроизводства крупного рогатого скота и овец. Кроме того, фитоэстрогены могут регулировать численность диких полевых грызунов.

В некоторых случаях показана прямая зависимость между размножением животных и продуктивностью растений. Так, в Калифорнии при засухе ряд однолетних растений вырабатывает фитоэстрогены, ингибирующие появление потомства у перепелов. Напротив, при благоприятных условиях концентрация этих эстрогенов в растениях становится низкой, что

способствует размножению птиц. Упомянутый ранее ваготник синтезирует сердечные гликозиды, которые оказывают действие на сердце и мозговые центры поедающих его животных, провоцируя рвоту.

Приспособление к питанию растениями, содержащими сердечные гликозиды, выработалось у некоторых насекомых в результате мутации, вызвавшей потерю чувствительности  $\text{Na}^+, \text{K}^+$  - АТФазы к убаину. В качестве примера можно вновь привести бабочку-данаиду, у которой этот фермент в отличие от АТФаз других организмов не чувствителен к убаину. Эта точковая мутация - несомненно полезный селективный признак, так как данаида питается растениями, содержащими сердечные гликозиды.

Этих примеров вполне достаточно для иллюстрации сложности трофических отношений в природе между различными организмами и широким распространением ядовитых веществ.

Одним из примеров интересных путей эволюции могут быть насекомые с их изощренными механизмами нападения и умерщвления жертвы, ее обездвиживания и сохранения в живом, но неподвижном состоянии на протяжении длительных интервалов времени. Однако хотелось бы обратить внимание на другое обстоятельство. Во всех случаях убивающие и парализующие яды оказались агентами, действующими на определенные универсальные функциональные блоки (см. гл. 1), причем сами яды являются соединениями, достаточно широко распространенными в природе. Общность функциональных блоков настолько велика, что, хотя ветви насекомых и млекопитающих разошлись задолго до формирования систем свертывания и противосвертывания крови, у многих насекомых синтезируются биологически активные факторы, идентичные таковым млекопитающих. Примером может служить гепарин. Если насекомое питается тканевой жидкостью, то вводится гиалуронидаза, повышающая проницаемость тканей. Этот же фактор входит в физиологическую цепь регуляции вазопрессином некоторых функций почечных канальцев.

Наконец, существует еще один этап усвоения пищи в естественных условиях - индуцированный аутолиз (см. гл. 1).. Так, пауки для извлечения питательных веществ из жертвы прокалывают ее челюстями и вводят пищеварительные соки, которые, как предполагалось, растворяют ткани. Затем пауки высасывают полученный раствор. Анализ в этих соках состава ферментов, обеспечивающих внеклеточное пищеварение, заставляет думать, что интерпретация данного феномена неправильна, так как внеклеточные ферменты реализуют преимущественно начальные этапы гидролиза. По всей вероятности, пауки наряду с пищеварительными ферментами вводят факторы, индуцирующие аутолиз. В этом случае образуется гидролизат, близкий к набору конечных продуктов расщепления, который и используется хищниками. Аналогичный механизм применяется и другими беспозвоночными, например жуками-плавунцами.

Рассмотрим еще один конкретный случай, за которым, однако, скрываются общие закономерности. У многих высших организмов ранние этапы онтогенеза обеспечиваются тем, что происходит прямой обмен макромолекулами и макромолекулярными функциональными комплексами между материнским и детским организмами. Такой обмен происходит при молочном питании у млекопитающих и имеет место при псевдомолочном питании у некоторых птиц. У голубя, и особенно у пингвина, вырабатывается питательная жидкость - так называемое молоко. Местом его образования у голубя служит зоб, и выработка молока стимулируется пролактином. У пингвина такое молоко образуется в пищеводе. Обращает на себя внимание близость состава птичьего молока и молока млекопитающих (табл. 9.2) (Prevost, Vilter, 1962). Ясно, что в обоих случаях молочное питание позволяет избежать случайностей, связанных с внешними обстоятельствами, и обеспечивает химическое гомеостатирование внутренней среды потомства в раннем постнатальном периоде.



**Таблица 9.2. Состав «молока» голубя, императорского пингвина и молока кролика (по: Prevost, Vilter, 1962)**

Компонент молока	Состав молока (% от общего количества сухого остатка)		
	голубь	пингвин	Кролик
Белки	54.7	59.3	50.6
Липиды	34.2	28.3	34.3
Углеводы	0	7.8	6.4
Минеральные вещества	6.5	4.6	8.4

## 9.7. Заключительные замечания (взаимодействие в биоценозах)

Рассмотрим биохимические взаимодействия живых организмов в естественных условиях, которые распространены чрезвычайно широко и стали объектом специальной науки - аллелопатии (см. гл. 1). Примеры таких взаимодействий приведены в ряде обзоров (Rice, 1978; Сравнительная физиология..., 1978; Schmidt-Nielsen, 1982; Odum, 1986, и др.). В результате этих взаимодействий организм-продуцент, выделяющий биологически активные регуляторные вещества, которые оказывают влияние на организмы других видов, в ходе естественного отбора получает преимущества. Важную роль в биохимическом взаимодействии видов, вероятно, играют позитивные кооперативные взаимодействия, примером которых служат взаимодействия высших растений и нитрифицирующих бактерий, грибов и одноклеточных водорослей и т.д. При рассмотрении конкурентных аспектов аллелопатии обнаруживаются многие токсические вещества, используемые для борьбы высших растений с высшими растениями, бактерий с бактериями, бактерий с высшими растениями и т.д.

Микроорганизмы и растения выделяют множество веществ, токсически действующих на разные функции высших и низших животных. Многие микроорганизмы продуцируют специфические агенты, влияющие на организм животных, на растения и микроорганизмы других видов. Некоторые особенности биоценозов могут быть результатом сигнального химического взаимодействия их различных сочленов. Так, молочай вредно влияет на лен, плевел - на пшеницу. В ряде случаев кажущееся истощение почв является результатом накопления токсинов, продуцируемых растениями, что служит одной из причин сукцессий. Интересно, что в насаждениях белой акации отсутствуют почти все другие виды растений, а в различных частях акации обнаружены сильнодействующие ингибиторы. Имеются данные о выраженных стимулирующих и ингибирующих влияниях высших растений на микроорганизмы почв, в том числе на бактерии. Так, активность аммонифицирующих бактерий во влажном тропическом лесу выше, чем в окультуренных почвах, а нитрификация значительно ниже.

Одним из примеров химических взаимодействий растений и насекомых служит образование галлов под действием химических веществ, продуцируемых насекомыми, которые стимулируют пролиферацию тканей растений. В свою очередь растения выделяют вещества, имеющие большое значение в жизнедеятельности насекомых. К таким веществам могут быть отнесены экдизон, влияющий на рост и линьку насекомых, ювенильный гормон и феромоны, привлекающие насекомых к их растениям-хозяевам. Несомненный интерес представляет возможность регуляции растениями пищевого поведения растительноядных насекомых. В частности, гессипол и родственные ему соединения, содержащиеся в хлопчатнике, могут подавлять рост личинок насекомых, нападающих на хлопчатник.

Экологическое значение химических взаимодействий растений и других животных изучено в меньшей мере. Так, бактерии и грибы образуют вещества, токсичные для млекопитающих, в том числе для человека. Некоторые виды лютика образуют протоанемонин, вызывающий судороги и гибель домашних животных. Как отмечено выше, наперстянка и некоторые другие растения продуцируют сердечные гликозиды, вызывающие сердечные приступы у поедающих их животных.

С позиций экологии биохимические взаимодействия различных организмов, в том числе растений друг с другом и растений с животными, обладают многими общими чертами. При этом видовая неспецифичность является хотя и единственным, но обязательным условием организации сложных экосистем и их частей. Таким образом, активное поддержание постоянства определенных сред, гомеостатирование биоценозов с помощью регуляции не

только химического состава, но и продукции специфических регулирующих факторов и выделения их в окружающую среду имеют большое значение для поддержания экосистем. Наконец, приспособление организмов к условиям питания является одним из важных условий эволюции. Многие экологи считают его едва ли не самым важным в эволюции животного мира.

# Послесловие

В течение длительного времени казалось, что классическая теория сбалансированного питания достаточно совершенна и будет основной на протяжении еще очень длительного времени. Предполагалось также, что в будущем она будет лишь дополняться и уточняться в деталях, не меняющих ее сущность и аксиоматику. Однако к концу 70-х годов стало очевидно, что для описания процессов питания и ассимиляции пищи в целом на новом уровне знаний необходима принципиально другая теория. Как было продемонстрировано выше, эта новая теория опирается на систему постулатов, причем в этой теории классические постулаты составляют небольшую, хотя и существенную, часть. Более того, имея в виду, что новая теория адекватного питания включает в себя представления, способы анализа и оценки, которые не применялись ранее, ее было бы правильнее называть новой парадигмой в том смысле, в каком использовал этот термин Т. Кун (Кип, 1975), рассматривая революции в науке.

Чем же отличается новая теория питания от классической? В заключении нашей работы рассмотрим основные различия еще раз.

Из классической теории новая теория адекватного питания заимствует главным образом первый основной постулат - соответствие расхода веществ их поступлению. Однако эти две теории даже в этом главном совпадающем постулате имеют серьезные различия. Равенство поступления и расхода веществ, согласно классическим представлениям, должно достигаться в течение возможно более коротких промежутков времени. Причем в идеальном случае эти процессы должны быть уравновешены. В соответствии с теорией адекватного питания равновесие между поступлением и потерей веществ достигается в сравнительно продолжительные интервалы времени, тогда как в более короткие интервалы могут преобладать либо расход, либо поступление веществ. Эта особенность трофического гомеостаза обусловлена существованием депо и вегетативных механизмов контроля внутренней среды. Имеют также значение особенности питания различных видов и индивидуальные адаптационные характеристики, а часто и сезонные перестройки организма или популяции.

В соответствии с классической теорией, питание сводится к поступлению в организм нутриентов, содержащихся в пище, тогда как, согласно новой теории, для нормального протекания процессов ассимиляции пищи необходим также поток регуляторных веществ. Его составляют преимущественно истинные гормоны, образующиеся эндокринными клетками алиментарной системы под влиянием пищи как регулятора, проходящего через желудочно-кишечный тракт. Кроме того, регуляторные вещества (так называемые экзогормоны) могут находиться в пище или образовываться из нее под действием пищеварительных ферментов и в результате влияния на нутритивные и балластные компоненты бактериальной флоры. Роль регуляторного потока на различных этапах ассимиляции пищи и в регуляции ее потребления широко варьирует у различных представителей животного мира и служит одной из важнейших характеристик адаптивной эволюции процессов пищеварения и ассимиляции в целом.

Согласно классической теории, питание является результатом извлечения нутриентов из пищевого объекта благодаря двум основным процессам - гидролизу сложных пищевых соединений и всасыванию. Согласно новой теории, существует два типа нутриентов. Один из них (первичные нутриенты) поступают из окружающей среды в составе пищи, тогда как другие (вторичные нутриенты) образуются в организме из предшественников чаще всего его симбионтами. Вторичные нутриенты играют огромную роль в питании растений (фотосинтез). Питание вторичными нутриентами преобладает у животных с симбионтным питанием, например у жвачных, некоторых насекомых и ряда других групп организмов, у которых пища

целиком преобразуется благодаря симбионтам (бактериям и простейшим). Однако даже у высших моногастричных организмов, и в том числе у человека, образование и использование вторичных нутриентов играют, по-видимому, существенную, а в некоторых случаях и жизненно важную роль. В частности, у человека бактериальная флора синтезирует многие витамины и незаменимые аминокислоты.

В соответствии с новой теорией, что совпадает с результатами последних исследований, нормальный метаболизм у высших животных является метаболизмом надорганизменной системы макроорганизм-симбионты, формирующейся в ходе эволюции вида, популяции и онтогенеза данной особи. Собственный метаболизм лидирующего организма, как правило, оказывается дефектным как из-за отсутствия некоторых вырабатываемых симбионтами веществ, так и вследствие нарушенных регуляторных взаимодействий между организмом и его симбионтами.

Классической теорией принято, что пища состоит из полезных компонентов - нутриентов и компонентов, которые индифферентны для организма (балластные вещества) или даже вредны (ксенобиотики и токсины). Пищеварение сводится к отделению нутриентов, поступающих во внутреннюю среду организма, от балласта. Новая теория постулирует, что в ходе эволюции произошла адаптация ко всему пищевому комплексу, включая балластные вещества и даже некоторые токсические соединения.

Ряд следствий, в том числе самых важных, теоретических и практических рекомендаций теории сбалансированного питания также не выдержали проверки временем.

Итак, перед читателем прошла не просто незавершенная, а, скорее, лишь начатая в своем построении теория адекватного питания. Многочисленные ее пробелы очевидны. Но любой натуралист понимает разницу между пробелами и изъянами, проблемами и теориями. Действительно, изъяны - это признак тупика, тогда как пробелы - это, напротив, признак неохваченных возможностей, новых горизонтов и интересных нераскрытых закономерностей.

Теория адекватного питания - не отступление от стремления классической теории к физико-химической точности, а, напротив, попытка достичь этой точности на более широкой основе, включая общие биологические, и особенно эволюционные, подходы. Это делает новую теорию применимой ко всему разнообразию живых существ с их многочисленными способами питания. Поэтому на первый взгляд может показаться, что речь идет не об универсальной теории адекватного питания, а о нескольких теориях адекватного питания, применяемых к различным организмам. Однако, как можно видеть, уже сегодня обнаружен ряд общих основных принципов и сформулированы видовые особенности, отражающие широкую вариабельность и гибкость этих основных принципов. (Так, в одних случаях питание связано преимущественно с утилизацией мономеров, например паразиты, тогда как в других - с использованием главным образом вторичных нутриентов.) Мы видим, таким образом, что питание может быть положено в основу мегасистемы всех живых организмов (с учетом новых достижений в этой области).

Нужно вновь повторить, что теория адекватного питания построена на значительно более широкой базе, чем теория сбалансированного питания. Новая теория опирается не только на физиологию и биохимию, но и на гастроэнтерологию, многие разделы классической зоологии и протозоологии, микологию, микробиологию, ботанику, экологию и ряд других наук. Это означает, что для современной науки в целом свойственны синтетические системные подходы. Отсюда вытекает необходимость формирования специальной науки - трофологии.

В конце 70-х годов мы предложили принципиально новые подходы, позволившие раздвинуть горизонты нутрициологии как науки, направленной на решение задач рационального питания человека, до масштабов трофологии. Последняя, как мы неоднократно отмечали, как новая междисциплинарная наука охватывает весь комплекс трофологических проблем - от

клетки до биосферы - во всем их разнообразии.

Теория сбалансированного питания в ее современной интерпретации является одним из аспектов более общей теории гомеостаза. Эта теория принимает, что в процессе питания гомеостатирование молекулярного состава организма обеспечивает равновесие между потерей и поступлением веществ и энергии. В то же время мы могли неоднократно продемонстрировать, что системы, контролирующие потребление пищи, в реальных условиях поддерживают равновесие молекулярного состава организма в течение определенного (большого или меньшего) интервала времени, в пределах которого преобладают поступление или потери одного, нескольких или многих нутриентов. Таким образом, как мы упоминали, адекватное питание включает в себя не только периоды сбалансированного поступления и расхода веществ, но и периоды их накопления или значительных потерь. Эти процессы не только физиологичны, но для многих видов организмов должны рассматриваться как элементы эволюционно адекватного питания (например, физиологическое голодание или физиологическое ожирение у многих групп животных, жизнедеятельность которых обусловлена сезонными ритмами).

По всей вероятности, изменение уровня питания и связанное с этим функционирование депо - нормальные явления в жизни человека. Эта проблема нашла отражение в глубоких традициях, все еще недостаточно проанализированных наукой.

Анализ на основе общих научных подходов закономерностей, свойственных самым далеким группам организмов, проведенный в рамках трофологии, а также сопоставление процессов, которые рассматривались ранее разными науками, особенно важны для теории адекватного питания. Эта теория описывает закономерности питания не только у человека или у некоторых сельскохозяйственных животных, но и у беспозвоночных животных, простейших, растений и бактерий. С такой точки зрения, новая теория питания составляет важную часть трофологии. Биологичность и эволюционность теории адекватного питания характерны и для трофологии как науки.

Чрезвычайно большое значение имеют практические аспекты трофологии, и в частности значение теории адекватного питания для практики питания. Из общих концепций трофологии вытекает идея культуры Питания, которая включает в себя эволюционно обоснованное питание, в том числе питание различных народов, и учитывает климатические, исторические и другие условия жизни, а также адекватность, возможность приспособления, изменение приспособляемости в разные возрастные периоды и т.д. Теория адекватного питания крайне важна для построения питания различных возрастных групп, в особенности новорожденных и сосущих младенцев, а также лиц пожилого возраста. Необходимо упомянуть, что понятие адекватности в этих случаях приобретает чрезвычайно большое значение.

В рамках трофологии следует проводить и рассмотрение процессов питания с координированной системой свойств пищевых продуктов и с механизмами их ассимиляции. В результате развития этой науки возможно изменение многих традиционных представлений в различных областях знаний, что должно эффективно служить прикладным задачам. Трофология пытается решить комплекс первоочередных задач, которые входят в несколько наиболее крупных проблем современности. Действительно, ООН и Римский клуб полагают, что сейчас перед человечеством стоят следующие глобальные проблемы: снабжение пищей, обеспечение сырьем, снабжение энергией и состояние экологии в целом. Что касается первой из них, то снабжение пищевыми продуктами - одна из самых насущных задач, так как в настоящее время каждый пятый человек на Земле страдает от голода, а каждую неделю в мире от недоедания и болезней умирает 280000 детей. Однако ограничиться только снабжением населения Земли достаточным количеством пищи невозможно. Действительно, питание - не менее важная и критическая проблема, стоящая перед современным человечеством.

Заканчивая книгу, вновь хотелось бы подчеркнуть, что трофология - это наука, охватывающая все аспекты ассимиляции пищи на всех уровнях организации живых систем - от клеточного до планетарного. Столь широкий подход, на первый взгляд, кажется слишком трудным. Вместе с тем он необходим, так как только единство научных подходов, попытка понять общие закономерности и их взаимосвязь позволят глубже проникнуть в одну их глубочайших тайн жизни - тайну того, как начинается метаболизм. Мы полагаем, что обмен веществ, по-видимому, берет начало с процессов питания. Питание - это не только первое звено в метаболической цепи, но и одно из самых древних понятий, возникших у человека, когда тот едва начал осознавать свои взаимоотношения с окружающим миром.

Развитие трофологии кажется неизбежным. Это определяется теми преимуществами, которые дает нам интерпретация различных аспектов ассимиляции пищи с позиций общих закономерностей. Кроме того, это зависит от практических потребностей человечества, таких как снабжение пищей, регуляция экосистем и, наконец, освоение космического пространства, что требует создания искусственных микробиосфер и микротрофосфер.

- Аксенов Г. П. Пространство - время живого в биосфере // В. И. Вернадский и современность. М.: Наука, 1986. С. 129-139.
- Асатиани А. В., Бакурадзе А. Н. Нейрогуморальные механизмы пищевой деятельности. Тбилиси: Мецниереба, 1974. 160 с.
- Ашмарин И. П. Регуляторные пептиды, происхождение и иерархия // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1982. Т. 18, N 1. С. 3-10.
- Безвредность пищевых продуктов / Под ред. Г. Р. Робертса. М.: Агропромиздат. 1986. 287 с.
- Белковый обмен и питание / Под ред. В. Ф. Вракина, И. С. Ковальчук. М.: Колос, 1980. 352 с.
- Биология старения / Под ред. В. В. Фролькиса. Л.: Наука, 1982. 616 с.
- Биосфера / Под ред. М. С. Гилярова. М.: Мир, 1972. 183 с.
- Браунштейн А. Е. Значение аминокислот в питании и в регуляции обмена веществ // Вопр. питания. 1957. Т. 16, N 5. С. 18-30.
- Будыко М. У. Эволюция биосферы. Л.: Гидрометеиздат, 1984. 488 с.
- Булгаков С. А., Рощина Г. М., Бобков А. И. и др. Характеристика гормональных функций пищеварительного аппарата, основанная на сочетании перфузии изолированного алиментарного комплекса и радиоиммунологического определения гормонов // Докл. АН СССР. 1981. Т. 259, N 6. С. 1506- 1508.
- Булгаков С. А., Рощина Г. М., Бобков А. И. и др. Изолированный желудочно-кишечный тракт синтезирует АКТГ и, возможно, тиреоидные гормоны и энкефалины // Докл. АН СССР. 1982. Т. 266, N 4. С. 1017-1019.
- Быстров А. П. Прошлое, настоящее и будущее человека. Л.: Медгиз, 1957. 314 с.
- Вайсфельд М. Л., Кассиль Г. Н. Гистамин в биохимии и физиологии. М.: Наука, 1981. 271 с.
- Валенкевич Л. И. Пищеварительная система человека при старении / Под ред. А. М. Уголева. Л.: Наука, 1984. 224 с.
- Валенкевич Л. Н., Морозов К. А., Уголев А. М. Взаимоотношения полостного и мембранного пищеварения при старении // Физиология человека. 1978. Т. 4, N 1. С. 77-85.
- Валенкевич Л. Н., Уголев А. М. Пищеварительная система // Биология старения / Под ред. В. В. Фролькиса. Л.: Наука, 1982. С. 343-369.
- Вальдман А. Р. Питание и микрофлора // Химические и физиологические проблемы создания и использования синтетической пищи. Рига: Зинатне, 1972. С. 60-89.
- Васильев П. С. Современное состояние проблемы парентерального питания и задачи ее дальнейшего развития // Вестн. АМН СССР. 1988. N 9. С. 44-49.
- Вахрушев Я. М. Специфическое динамическое действие пищевых нагрузок у больных язвенной болезнью с нарушением резорбционной функции тонкой кишки // Терапевт, арх. 1983. N 2. С. 32-35.
- Вахрушев Я. М., Виноградов И. А. Исследование специфического динамического действия пищи у больных хроническим энтеритом // Новые методы диагностики и лечения в гастроэнтерологии. Пермь, 1983. С. 50-52.
- Вахрушев Я. М., Лабушева И. А., Уголев А. М. Кишечная гормональная система и специфическое динамическое действие пищи // Докл. АН СССР. 1983. Т. 268, N 6. С. 1509-1512.
- Вахрушев Я. М., Трусов В. В., Уголев А. М. Специфическое динамическое действие пищи и



- гормональные сдвиги у человека // Физиология человека. 1984. N 3. С. 445-449.
- Вернадский В. И. Биосфера. Л.: Науч. хим.-техн. изд-во, 1926. 148 с.
- Вернадский В. И. Химическое строение биосферы Земли и ее окружение. Л.: Наука, 1965. 374 с.
- Вернадский В. И. Проблемы биогеохимии// Труды биогеохимической лаборатории. М.: Наука, 1980. Т. 6. 320 с.
- Волгарев М. Я., Фатеева Е. М., Тутельян В. А. и др. К обоснованию формулы заменителей женского молока // Вопр. питания. 1990. N 4. С. 5-10.
- Высоцкий В. Г. Медико-биологические аспекты разработки и применения продуктов энтерального питания // Вопр. питания. 1990. N 4. С. 11-18.
- Гальперин Ю. М., Лазарев П. И. Пищеварение и гомеостаз. М.: Наука, 1986. 304 с.
- Гаппаров М. М.-Г. Физиологический подход к определению и классификации потребностей населения в СССР в энергии // Вопр. питания. 1989. N 6. С. 4-8.
- Геллер Л.ИУ. Основы клинической эндокринологии системы пищеварения. Владивосток: Изд-во Дальневосточного университета, 1988. 152 с.
- Григорашвили Г. З., Мониава И. И., Карчава Г. Е. Новый вид хлеба, обогащенного пищевыми волокнами // Вопр. питания. 1989. N 3. С. 69-70.
- Григоров Ю. Г., Козловская С. Г., Семесько Т. М., Медовар Б. Я. Связь особенностей фактического питания с состоянием здоровья пенсионеров и лиц предпенсионного возраста, занятых в машиностроительном производстве // Вопр. питания. 1988. N 2. С. 23-27.
- Добровольский В. В. Идеи В. И. Вернадского о геохимических циклах и миграции тяжелых металлов в биосфере // В. И. Вернадский и современность. М.: Наука, 1986. С. 180-188.
- Долинский И. Л. О влиянии кислот на отделение сока поджелудочной железы. Дис. СПб., 1894. 51 с.
- Дудкин М. С., Казанская И. С., Черно Н. К., Патюков С. Д. Определение содержания пищевых волокон и их компонентов в пшеничных и ржаных отрубях // Вопр. питания. 1988. N 1. С. 66-67.
- Елецкий Ю. К., Цибулевский А. Ю. Ультраструктура и молекулярные основы транспорта веществ через щеточную кайму энтероцита тонкой кишки // Успехи соврем. биологии. 1979. Т. 87. С. 304-320.
- Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы / Под ред. М. Гроссмана и др. М.: Медицина, 1981. 211 с.
- Завадский К. М., Колчинский Э. И. Эволюция эволюции: Историко-критические очерки проблемы. Л.: Наука, 1977. 236 с.
- Замбржицкий И. А. Пищевой центр мозга. М. Медицина, 1989. 304 с.
- ивашкин В. Т., Минасян Г. А., Уголев А. М. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины, Л.: Наука, 1990. 303 с.
- Каневский Е. М., Краснянский Э. В., Лысов М. М., Новоженев Ю. М. О продуктах и культуре потребления. М.: Экономика, 1984. 230 с.
- Кассиль В. Г. Пищевое поведение в онтогенезе. Л.: Наука, 1990. 220 с.
- Кассиль В. Г., Уголев А. М., Черниговский В. Н. Регуляция выбора и потребления пищи и обмен веществ // Успехи физиол. наук. 1970. Т. 1, N 4. С. 64-97.
- Кедров Б. М., Серебровская К. Б. Проблема происхождения и сущности жизни и ее философский аспект // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. 1980. Т. 25, N 3. С. 252-266.
- Климов П. К. Физиологическое значение пептидов мозга для деятельности пищеварительной системы. Л.: Наука, 1986. 256 с.

- Клиорин А. И. Заболевания органов пищеварения // Пособие по педиатрии. Л., 1976. С. 83-100.
- Коньшев В. А. Питание и регулирующие системы организма. М.: Медицина, 1985. 223 с.
- Коньшев В. А. Плюрализм научных концепций и развитие науки о питании // Вопросы питания. 1990. N 3. С. 8-13.
- Кочаровский Б. В., Логинский В. Е., Лыхман И. А. Влияние жировой эмульсии на клеточный иммунитет в эксперименте при парентеральном питании // Вопр. питания. 1988. N 5. С. 51-54.
- Кушак Р. И. Пищеварительно-транспортная система энтероцитов. Рига: Зинатне, 1983. 304 с.
- Лапо А. В. Следы былых биосфер. М.: Знание, 1987. 208 с.
- Лечебное питание / Под ред. И. С. Савощенко. М.: Медицина, 1971. 408 с.
- Лондон Е. С. Физиология и патология пищеварения. Пгр.: Практ. медицина, 1916. 168 с.
- Мазо В. К., Марокко И. Я., Гмошинский И. В., Шацкая Н. Г. Ферментативные белковые гидролизаты для питания детей, страдающих пищевой аллергией // Вопр. питания. 1990. N 2. С. 16-22.
- Мембранный гидролиз и транспорт: Новые данные и гипотезы / Под ред. А. М. Уголева. Л.: Наука, 1986. 240 с.
- Membrane digestion: New facts and concepts /Ed. A. M. Ugolev. Moscow: Mir, 1989. 288 p.
- Несмеянов А. Н., Беликов В. М. Проблема синтеза пищи // 9-й Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. М.: Наука, 1965. С. 24.
- Никитин В. Н. Экспериментальные подходы к продлению жизни // Биология старения / Под ред. В. В. Фролькиса. Л.: Наука, 1984. С. 548-562.
- Николаев Ю. С., Нилов Е. И., Черкасов В. Г. Голодание ради здоровья. М.: Сов. Россия, 1988. 240 с.
- Никольский Н. Я. Всасывание сахаров // Физиология всасывания / Под ред. А.М. Уголева. Л.: Наука, 1977. С. 122-151.(Руководство по физиологии) ред. А. М. Уголева. Л.: Наука, 1977. С. 122-151.
- Ольнянская Р. П. Очерки по регуляции обмена веществ. М.; Л.: Наука, 1964. 233 с.
- Опарин А. И. Происхождение жизни. М.: Моск. рабочий, 1924. 127 с.
- Опарин А. И. Возникновение жизни на Земле. М.: Изд-во АН СССР, 1957. 458 с.
- Опарин А. И. Возникновение и начальное развитие жизни. М.: Медицина, 1966. 203 с.
- Павлов И. П. (1892, совместно с М., Ганом, В. Н. Массеном, М. Ненцким). Экковский свищ вен, нижней полой и воротной, и его последствия для организма // Полн. собр. соч. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1951. Т. 2, кн. 1. С. 210-238.
- Павлов И. П. (1893) Живосечение // Полн. собр. соч. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1952. Т. 6. С. 9-27.
- Павлов И. П. (1911) О пищевом центре // Полн. собр. соч. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1951. Т. 3, кн. 1. С. 147-158.
- Петровский К. С. Азбука здоровья: 0 рациональном питании человека. М.: Знание, 1982. 112 с.
- Печей А. Человеческие качества. М.: Прогресс, 1985. 312 с.
- Пищевые волокна // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Физиология человека и животных. М., 1986. Т. 32. 142 с.
- Покровский А. А. Роль биохимии в развитии науки о питании: Некоторые закономерности ассимиляции пищевых веществ на уровне клетки и целостного организма. М.: Наука, 1974. 121 с.
- Покровский А. А. Метаболические аспекты фармакологии и токсикологии пищи. М.:

Медицина, 1979. 184 с.

Попельский Л. Б. О секреторно-задерживающих нервах поджелудочной железы. Дис. СПб., 1896 118 с.

Проблемы клинической и экспериментальной энтерологии / Под ред. Л. Н. Валенкевича. Л., 1981. 132 с.

Проблемы теории молекулярной эволюции / Под ред. Р. И. Салганика. Новосибирск: Наука, 1985. 2 63 с.

Происхождение предбиологических систем / Под ред. А. И. Опарина. М.: Мир, 1966. 462 с.

Происхождение жизни и эволюционная биохимия / Под ред. Г. Деборина. М.: Наука, 1975. 404 с.

Развитие эволюционной теории в СССР (1917- 1970-е годы) / Под ред. С. Р. Микулинского, Ю. И. Полянского. Д.: Наука, 1983. 613 с.

Рязанцев Н. В. Пищеварительная работа и выделение азота в моче // Арх. биол. наук. 1986. Т. 4, вып. 4. С. 391-410.

Самсонов М. А., Мещерякова В. А. Питание людей пожилого возраста. М.: Медицина, 1979. 80 с.

Скворцова Я. Б., Поленов А. Л., Уголев А. М. Гипоталамо-гипофизарная нейросекреторная система (ГГНС) у кошек после удаления и изоляции двенадцатиперстной кишки: о возможности влияния интестинальных гормонов на ГГНС // Докл. АН СССР. 1973. Т. 211, N 1. С. 252-255.

Скуя Н. А., Рубенс Ю. Я. Роль сбалансированного рациона и клетчатки в терапии и профилактике хронического панкреатита // Вопросы питания. 1988. N 1. С. 67-71.

Слоним А. Д. Животная теплота и ее регуляция в организме млекопитающих. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1952. 328 с.

Смагин В. Г., Виноградов В. А., Булгаков С. А. Лиганды опиатных рецепторов: Гастроэнтерологические аспекты. М.: Наука, 1983. 272 с.

Смирнов К. В., Уголев А. М. Космическая гастроэнтерология. М.: Наука, 1981. 278 с.

Соколов Б. С. Биосфера: понятие, структура, эволюция // В. И. Вернадский и современность. М.: Наука, 1986. С. 98-122.

Сравнительная физиология животных / Под ред. Л. Проссера. М.: Мир, 1977. Т. 1. 608 с.; Т. 2. 571 с.

Сравнительная физиология животных/ Под ред. Л. Проссера. М.: Мир, 1978. Т. 3. 653 с.

Строде Я. Я., Паварс А. Я. Патологические аспекты энтерального питания // Современные аспекты теоретической и практической гастроэнтерологии. Рига, 1988. С. 92-96.

Татаринов Л. П. Очерки по теории эволюции. М.: Наука, 1987. 251 с.

Тимофеев-Ресовский Н. В., Воронцов Н. Я., Яблоков А. В. Краткий очерк теории эволюции. М.: Наука, 1977. 301 с.

Уголев А. М. Результаты полного удаления двенадцатиперстной кишки и ее общие гормональные эффекты // Докл. АН СССР. 1960а.Т. 133, N 4 С. 988-991.

Уголев А. М. Влияние экстрактов двенадцатиперстной кишки на общий аппетит // Докл. АН СССР. 1960б.Т. 133, N 5. С. 1251- 1254.

Уголев А.М. Пищеварение и его приспособительная эволюция. М.: Высшая школа, 1961. 306 с.

Уголев А. М. Современные представления о связи энергетического обмена с регуляцией аппетита // Функциональные взаимоотношения между различными системами организма в норме и патологии: Матер,

науч. конф. Иваново, 1962. С. 481-483.

Уголев А.М. Пристеночное (контактное) пищеварение. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1963. 170 с.

- Уголев А.М. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения. Л. : Наука, 1967. 230 с.
- Уголев А. М. Мембранное пищеварение: Полисубстратные процессы, организация и регуляция. Д.: Наука, 1972. 358 с.
- Уголев А. М. Энтеринная (кишечная гормональная) система. Л.: Наука, 1978. 315 с.
- Уголев А. М. Трофология - новая междисциплинарная наука // Вестн. АН СССР. 1980. N 1. С. 50-61.
- Уголев А. М. Функциональная эволюция и гипотеза функциональных блоков // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1983. Т.19, N 4. С.390-399.
- Уголев А. М. Значение физиологии и трофологии в решении прикладных проблем питания // Из в. АН СССР. Сер. биол. 1984а. N 1. С. 5-17.
- Уголев А. М. Достижения физиологии и проблемы питания // Вестн. АН СССР. 1984б. N 6. С. 34-45.
- Уголев А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций: Элементы современного функционализма. Л.: Наука, 1985. 544 с.
- Уголев А. М. Биосфера и ее трофосфера // В. И. Вернадский и современность. М.: Наука, 1986а.С. 170-180.
- Уголев А. М. Формирование новой концепции питания - теории адекватного питания // Клин. медицина. 1986б. N 6. С. 15-24.
- Уголев А. М. Естественные технологии биологических систем. Л.: Наука, 1987а. 317 с.
- Уголев А. М. Трофология - новая междисциплинарная наука // Природа. 1987б. N 2. С. 3-14.
- Уголев А. М. Теория адекватного питания // Природа. 1987б. N 3. С. 73-86.
- Уголев А. М. Питание через призму здравоохранения // Коммунист. 1988. N 17. С. 42-48.
- Уголев А. М. Принципы организации и эволюции биологических систем // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1989. Т. 25, N 2. С. 71-89.
- Уголев А. М. Концепция универсальных функциональных блоков и дальнейшее развитие учений о биосфере, экосистемах и биологических адаптациях // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1990. Т. 26, N 4. С. 441-454.
- (Уголев А. М.; Де Лей П., иезуитова Я. Я. и др.) Ugolev A. M., De Laey P., Iezuitova N. N. et al. Membrane digestion and nutrient assimilation in early development // Development of mammalian absorptive processes. Ciba Found. Symp. 70. / Eds K. Elliott, J. Whelan. Amsterdam etc.: Excerpta Medica, 1979. P.221-246.
- Уголев А. М., иезуитова Н. Н. Идеальная пища и идеальное питание в свете новой науки - трофологии // Наука и человечество. 1989. С. 19-32.
- Уголев А. М., Иезуитова Я. Я., Цветкова В. А. Эволюционная физиология пищеварения // Эволюционная физиология / Под ред. Е. М. Крепса. Л.: Наука, 1983. Ч. 2. С. 301-370, 482-490. (Руководство по физиологии).
- Уголев А. М., иезуитова Н. Я., Цветкова В. А. Эволюционная физиология и биохимия пищеварения и некоторые проблемы паразитологии // Паразитология / Под ред. А. П. Маркевича. Киев: Наукова думка, 1985. С. 93-103.
- Уголев А. М., Кассиль В. Г. Физиология аппетита // Успехи соврем. биологии. 1961. Т. 51, вып. 3. С. 352-358.
- Уголев А. М., Кассиль В. Г. Белковое питание и регуляция аппетита // Химические и физиологические проблемы создания и использования синтетической пищи. Рига: Зинатне, 1972. С. 90-144.
- Уголев А. М., Лабушева М. А., Вахрушев Я. М. Кишечная гормональная система и специфическое динамическое действие пищи // Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. 1989.

Т. 75, N 5. С. 609- 618.

Уголев А. М., Нефедов В. П., Маркелов У. М. и др. Изолированный алиментарный комплекс как новый методический подход к экспериментальной гастроэнтерологии // Физиология и патология пищеварения: Тез. докл. 3-го билатер. симпоз. СССР-ЧССР Кишинев, 1981. С. 167-170.

Уголев А. М., Рощина Г. М., Эккерт Л. Г. Изолированный абдоминальный препарат крысы // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1984. N 8. С.247- 249

Уголев А. М., Цветкова В. А. Индуцированный аутолиз как важный механизм начальных стадий пищеварения в естественных условиях // Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. 1984. Т. 70, N 11. С. 1542-1550.

Фатеева Е. М., Гмошинский У. В., Гмошинская М.В. Поступление антигенов пищи в грудное молоко // Вопр. питания. 1989. N 5. С. 10-16.

Фойт К. Руководство по физиологии. СПб.: Изд-во Л. Германна, 1885. Т. 4, ч. I.

Фролькис А. В. Энтеральная недостаточность. Л.: Наука, 1989. 207 с.

Фролькис В. В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л. : Наука, 1988. 239 с.

Химические и физиологические проблемы создания и использования синтетической пищи. Рига: Зинатне, 1972. 145 с.

Химические и физиологические проблемы создания и использования синтетической пищи: Углеводное питание. Рига: Зинатне, 1975. 232 с.

Химические и физиологические проблемы создания и использования синтетической пищи: Белковое питание. Рига: Зинатне, 1976. 214 с.

Чахава О. В., Горская Е. М., Рубан С. З. Микробиологические и иммунологические основы гнотобиологии. М.: Медицина, 1982. 160 с.

Эволюционные идеи в биологии // Под ред. Ю. И. Полянского. Л. : Изд-во ЛГУ, 1984. 128 с.

Эволюция / Под ред. М. В. Миных. М.: Мир, 1981. 264 с.

Эмануэль Н. М., Заиков Г. Е. Химия и пища. М.: Наука, 1986. 173 с.

Adibi S. A. Experimental basis for use of peptides as substrates for parenteral nutrition: a review // Metabolism. 1988. Vol. 36. P. 1001-1011.

Allen J., Nelson M. Space biospheres. Arizona; London: Synergetic Press. 1986. 89 P.

Alpers D. H. Digestion and absorption of carbohydrates and proteins // Physiology of the gastrointestinal tract / Ed. L. R. Johnson. New York: Raven Press, 1987. Vol. 2. P. 1469-1487.

(Babloyantz A.) Баблюанц А. Молекулы, динамика и жизнь: Введение в самоорганизацию материи. М.: Мир, 1990. 375 с.

(Bahna S. L., Heiner D. C.) Бахна С. Л., Хейнер Д. К. Аллергия к коровьему молоку. М.: Медицина, 1985. 206 с.

Bayliss W. M., Starling E. H. Mechanism of pancreatic secretion // J. Physiol. (London). 1902. Vol. 28. P. 325-353.

(Bernal J.) Бернал Дж. Возникновение жизни. М.: Мир, 1969. 391 с.

Besterman H. S., Adrian T. E., Mallinson C. N. et al. Gut hormone release after intestinal resection // Gut. 1982. Vol. 23. P. 854-861.

Beutler B. Cachexia: a fundamental mechanism // Nutr. Rev. 1988. Vol. 46. P. 369-373.

Biology of nutrition: The evolution and nature of living systems: The organization and nutritional methods of life forms / Ed. R. N.T-W-Fiennes. Oxford etc.: Pergamon Press, 1972, 681 p. (International Encyclopaedia of food nutrition Vol. 18).

Biotechnology in the feed industry / Ed. T. P. Lyons. Nicholasville: Alltech Technical Publ., 1989 277 p.

Booth D. A. Food intake compensation for increase or decrease in the protein content of the diet //

Behav. Biol. 1974. Vol. 12. P. 31-40.

Brain neurotransmitters and hormones / Eds R. Collu et al. New York: Raven Press, 1982. 409 p.

(Broda E.) Брода Э. Эволюция биоэнергетических процессов. М.: Мир, 1978. 304 с.

Brooke O. G. Nutritional requirements of low and very low birthweight infants // Annu. Rev. Nutr. 1987. Vol. 7. P. 91-116.

Bull J. S., Sissons J. M. Endocrine regulation of digestive function in the growing pig // Digestive physiology in the pig. Jablanna, 1988. P. 71-75.

Burchol P. G., Jorde R., Florhomen J. et al. Diurnal profiles of plasma somatostatin, secretin, VIP and CCK and serum trypsin // Scand. j. gastroenterol. 1983. Vol. 18, suppl. 86. P. 11.

Campos R. V., Wheeler M. B., Pederson R. A. et al. The effect of total parenteral nutrition (TPN) on gastrin in the rat // Regul. Peptides. 1987. Vol. 15. P. 281-289.

Caspary W. F., Lembcke B., Elsenhans B. Bacterial fermentation of carbohydrates within the gastrointestinal tract // Clin. Res. Rev. 1981. Vol. 1, suppl. 1. P. 107-117.

Champion M. C., Sullivan S. N., Bloom S. R. et al. Effect of naloxone and morphine on postprandial gastrointestinal hormone secretion // Amer. J. Gastroenterol. 1982. Vol. 77. P. 607-620.

Cheng A. H. R., Brunser O., Espinoza J. et al. Long-term acceptance of low-lactose milk // Amer. J. Clin. Nutr. 1979. Vol. 32. P. 1989-1993.

Clifford W. L., Walker A. Changes in the gastrointestinal tract during enteral or parenteral feeding // Nutr. Rev. 1989. Vol. 47. P. 193-198.

Committee on dietary allowances, food and nutrition board, commission on life sciences // Recommended diet: Allowances. Washington: Nat. Acad. Press, 1980. P. 137-165.

Cooke H. J. Neural and humoral regulation of small intestinal electrolyte transport // Physiology of the gastrointestinal tract / Ed. L. R. Johnson. New York: Raven Press, 1987. Vol. 2. P. 1307-1350.

Crane R. K., Menard D., Preiser H., Cerda J. Молекулярные основы болезней мембран щеточной каймы // Мембраны и болезнь. М.: Медицина, 1980. С. 240-252.

Dafny N., Jacobson E. D. Cholecystikinin and central nervous regulation of appetite // Gastrointestinal hormones. A symposium / Ed. J. C. Thompson. Austin; London: Univ. Texas Press, 1975. P. 643-649.

Diet and maintenance of mental health in the elderly // Nutr. Rev. 1988. Vol. 46. P. 79-82.

Dockray G. J. Physiology of enteric neuropeptides // Physiology of the gastrointestinal tract / Ed. L. R. Johnson. New York: Raven Press, 1987. Vol. 1. P. 41-66.

Doe W. F. The intestinal immune system // Gut. 1989. Vol. 30. P. 1679-1685.

Domschke S., Domschke W. H receptor blocking agents // Gut hormones / Eds S. R. Bloom, J. M. Polak. Edinburgh etc.: Livingstone, 1981. P. 176-182.

Dubos R. Biological memory, creative associations, and the living Earth // Nature of life / Ed. W. Heidcamp. Baltimore: Univ. Park Press, 1978. P. 1-21.

Endocrinology of the gut / Eds W. Y. Chey, F. P. Brooks. Thorofare; New Jersey: C. B. Slack Inc., 1974. 373 p.

Evans W. H., Graham J. M. Membrane structure and function. Oxford etc.: IRL Press; Oxford Univ. Press, 1989. 86 p.

Evolutionary biology. Vol. 7 / Eds T. Dobzhansky et al. New York: Plenum Press, 1974. 314 p.

Fahrner H. Faster als Therapie. Stuttgart: Hippokrates-Verlag, 1985. 208 S.

FAO/WHO Expert Committee; Energy and protein requirements // WHO Techn. Rep. Ser. 1973. N 522.

Ferguson A. Immunology // Scientific basis of gastroenterology / Eds H. L. Duthie, K. G. Wormsley. Edinburgh etc.: Livingstone, 1979. P. 49-70.

Field J. O. Implementing nutrition programs: lessons from an unheeded literature (Nutritional

anthropology) // *Annu. Rev. Nutr.* 1985. Vol. 5. P. 143-172.

Fisler J. S. Starvation and semistarvation diets in the management of obesity // *Annu. Rev. Nutr.* 1987. Vol. 7. P. 465-484.

Florhin M. Ideas and experiments in the field of prebiological chemical evolution // *Comprehensive biochemistry* / Eds M. Florkin, E. H. Stotz. Amsterdam: Elsevier, 1975. Vol. 29, part B. P. 231-260.

(Folsome C. E.) Фолсом К. Происхождение жизни. М.: Мир, 1982. 158 с.

Forstner G. G., Forstner J. F. Structure and function of gastrointestinal mucus // *Molecular and cellular basis of digestion* / Ed. P. Desnuelle. Amsterdam etc.: Elsevier, 1986. P. 125-143.

Fox C. W. The origin of behavior in macromolecules and protocells // *Comp. Biochem. Physiol.* 1980. Vol. 67B. P. 423-436.

(Fox S. W., Dose K.) Фокс С., Дозе К. Молекулярная эволюция и возникновение жизни. М.: Мир, 1975/ 374 с.

Freter R. Interactions between mechanisms controlling the intestinal microflora // *Amer. J. Clin. Nutr.* 1974. Vol. 27. P. 1409-1416.

Fuller R. Intestinal bacteria - passengers or partners? // *Nutrition and Health*. 1985. Vol. 3. P. 241-246.

Gardner M. L. G. Intestinal assimilation of intact peptides and proteins from the diet - a neglected field? // *Biol. Rev.* 1984. Vol. 59. P. 289-331.

Gardner M. L. G. Gastrointestinal absorption of intact proteins // *Annu. Rev. Nutr.* 1988. Vol. 8. P. 329-350.

*Gastrointestinal hormones* / Ed. W. Creutzfeldt. London: Saunders, 1980. 803 p.

Germfree research; biological effect of gnotobiotic environments // Ed. J. B. Heneghan. 4th Intern. Symp. on Germfree Res. New York; London: Acad. Press, 1973. 673 p.

Gibbs J., Smith G. P. Gut peptides and feeding behavior: the model of cholecystokinin // *Feeding behavior* / Eds R. Ritter et al. Orlando: Acad. Press, 1986. P. 329-352.

Gibbs J., Smith G. P. The actions of bombesinlike peptides on food intake // *Ann. New York Acad. Sci.* 1988. Vol. 547. P. 210-216.

Gorden P., Carpentier J.-L., Fan J.-Y., Orci L. Receptor mediated endocytosis of polypeptide hormones: mechanism and significance // *Metabolism*. 1982. Vol. 31. P. 664-669.

(Green N. P. O., Stout G. W., Taylor D. J., Soper R.) Грин Н., Стаут Г., Тейлор Л., Сопер Р. Биология. М.: Мир, 1990. 327 с.

Grossman M. I. Gastrointestinal hormones // *Physiol. Rev.* 1950. Vol. 30. P. 33-90.

*Gut hormones* / Eds S. R. Bloom, J. M. Polak. Edinburgh etc.: Livingstone, 1981. 605 p.

*Gut regulatory peptides: their role in health and disease* / Ed. E. Blazguer. *Frontiers of hormone research*. Basel etc.: Karger, 1987. Vol. 16. 234 p.

Haenel H. Human nutritional needs with special reference to balance between protein, carbohydrate, fat and vitamins at different levels of food supply // *Workshop of food and nutrition* / Ed. S. Rajki. Budapest: Academiai Kiado, 1979. P. 33 -48.

Haenel H., Schulze J. Contributions of gnoto-biology to nutrition science // *Folia Microbiol.* 1979. Vol. 24. P. 197-204.

Hairston N. G., Smith F. K., Slobodkin L. B. Community structure, population control and competition // *Amer. Nat.* 1960. Vol. 94. P. 421-425.

(Haldane J. B.) Холдейн Дж. Возникновение жизни // Дж. Бернал. Возникновение жизни. М.: Мир, 1969.

C. 295-303.

Hall R. J. C. Normal and abnormal food intake // *Gut*. 1975. Vol. 16. P. 744-752.

Hamilton C. L. Food and temperature // *Handbook of physiology*. Sect. 6. Alimentary canal. Vol. 1.

Control of food and water intake / Sect. ed. C. F. Code. Washington: Amer. Physiol. Soc., 1967. P. 303-317.

Handbook of physiology. Sect. 6. Alimentary canal. Vol. 1. Control of food and water intake / Sect. ed. C. F. Code. Washington: Amer. Physiol. Soc., 1967. 460 p.

(Harrison G. A., Weiner J. S., Tanner J. M. et al.) Харрисон Дж., Уайнер Дж., Тэннер Дж. и др. Биология человека. М.: 24ир, 1979. 611 с.

Henning S. J. Functional development of the gastrointestinal tract // Physiology of the gastrointestinal tract / Ed. L. R. Johnson. New York: Raven Press, 1987. Vol. 1. P. 285-300.

Heusner A. A. Body size and energy metabolism // Annu. Rev. Nutr. 1985. Vol. 5. P. 267-293.

Holst J. J. Hormonal regulation of digestive secretion // Molecular and cellular basis of digestion / Ed. P. Desnuelle. Amsterdam etc.: Elsevier, 1986. P. 79-112.

Hopfer U. Membrane transport mechanism for hexoses and amino acids // Physiology of the gastrointestinal tract / Ed. L. R. Johnson. New York: Raven Press, 1987. Vol. 2. P. 1499-1526.

Horowitz N. H. On the evolution of biochemical synthesis // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1945. Vol. 31. P. 153-157.

Hoshi T., Himukai M. Na<sup>-</sup>coupled transport of organic solutes in animal cells // Transport and bioenergetics in biomembranes / Eds R. Sato, Y. Kagawa. Tokyo etc.: Japan Scient. Soc. Press; Plenum Press, 1982. P. 111-135.

Human milk and the premature baby // Nutr. Rev. 1988. Vol. 46. P. 287-289.

Hunger: basic mechanisms and clinical implications / Eds D. Norin et al. New York: Raven Press, 1975. 510 p.

Immunology of the gut. Ciba Found. Symp. 46. In memory of the late Joseph Hermans. Amsterdam etc.: ASP, 1977. 376 p.

Interaction of elemental diets and chemotherapeutic agents // Nutr. Rev. 1988. Vol. 46. P. 24-25.

Intestinal adaptation to massive small-bowel resection follows total parenteral nutrition supplemented with short-chain fatty acids // Nutr. Rev. 1989. Vol. 47. P. 267-268.

Jeffries G. H., Weser E., Slesinger M. H. Malabsorption // Gastroenterology. 1964. Vol. 46. P. 434-466.

Jorde R., Burchol P. G. Diurnal profiles of gastrointestinal regulatory peptides // Scand. j. gastroenterol. 1985. Vol. 20. P. 1-4.

Kagnoff M. F. Immunology of the digestive system // Physiology of the gastrointestinal tract / Ed. L. R. Johnson. New York: Raven Press, 1987. Vol. 2. P. 1699-1728.

Konnel W. B. Nutrition and the occurrence and prevention of cardiovascular disease // Nutr. Rev. 1988. Vol. 46. P. 68-78.

Koopmans H. S., Deutsch J. A., Branson P. J. The effect of cholecystokinin-pancreozymin on hunger and thirst in mice // Behav. Biol. 1972. Vol. 7. P. 441-444.

Kreutzenberg S. V., Lisato G., Riccio A. et al. Metabolic control during total parenteral nutrition: use of an artificial endocrine pancreas // Metabolism. 1988. Vol. 37. P. 510-513.

Kritchevsky D. Dietary fiber // Annu. Rev. Nutr. 1988. Vol. 8. P. 301-328.

(Кип Т.) Кун Т. Структура научных революций. М.: Прогресс, 1975. 288 с.

Landsberg L., Young J. B. The influence of diet on the sympathetic nervous system // Neuroendocrine perspectives / Eds E. E. Muller et al. Amsterdam etc.: Elsevier, 1985. P. 191-218.

Larsson L.-I. Radioimmunochemical characterization of ACTH-like peptides in the antro-pyloric mucosa // Life Sci. 1979. Vol. 25. P. 1565-1570.

Larsson L.-I. ACTH-related peptides in gastrin cells // Gut hormones / Eds S. R. Bloom, J. M. Polak. Edinburgh etc.: Livingstone, 1981. P. 449-454

Legaspi A., Roberts J. P., Horowitz G. D. et al. Effect of starvation and total parenteral nutrition on



electrolyte homeostasis in normal man // J. Parent, and Enteral Nutr. 1988. Vol. 12. P. 109-115.

(Lehninger A. L.) Ленинджер А. Биохимия: Молекулярные основы структуры и функции клетки. М.: Мир, 1974. 957 с.

Le Magnen J. Body energy balance and food intake: A neuroendocrine regulatory mechanism // *Physiol. Rev.* 1983. Vol. 63. P. 314-368.

Lepkovsky S. Regulation of food intake // *Adv. Food Res.* 1975. Vol. 21. P. 1-69,

Levin R. J. Fundamental concepts of structure and function of the intestinal epithelium *Ij Scientific basis of gastroenterology* / Eds H. L. Duthie, K. G. Wormsley. Edinburgh etc.: Livingstone, 1979. P. 308-337.

(Lewontin R. C.) Левонтин Р. Генетические основы эволюции. М.: Мир, 1978. 351 с.

Lindblad B. S., Aim J., Lindsjo A., Rafter J. J. Absorption of biological amines of bacterial origin in normal and sick infants // *Development of mammalian absorptive processes* / Eds K. Elliott, J. Whelan. Amsterdam etc.: Excerpta Medica, 1978. P. 281-288.

Lowry S. F., Legaspi A., Albert J. D. et al. Thermogenic and nitrogen response to submaximal exercise in parenterally repleted normal man // *Amer. J. Clin. Nutr.* 1987. Vol. 46. P. 237-242.

Lusk Gr. Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe // *Ergebn. Physiol.* 1931. Bd 33. S. 103-136.

Management of obesity by severe caloric restriction / Eds G. L. Blackburn, G. A. Bray. Littleton: PSG Publ., 1985. 396 p.

Martin S. A. Understanding competition for nutrients by ruminal bacteria: mechanisms and regulation of soluble sugar transport // *Biotechnology in the feed industry* / Ed. T. P. Lyons. Nicholasville: Alltech Techn. Publ., 1989. P. 85-100.

Mirtallo J. M., Oh T. A key to the literature of total parenteral nutrition: update 1987 // *Drug Intell. and Clin. Pharmacol.* 1987. Vol. 21. P. 594-606.

Molecular basis of biomembrane transport / Eds F. Palmieri, E. Quagliariello. Amsterdam etc.: Elsevier, 1988. 284 p.

Molecular evolution. I. Chemical evolution and the origin of life / Eds R. Buvet, C. Ponnampereuma. Amsterdam: North-Holland, 1971. 560 p.

Molish H. Der Einfluss einer Pflanze auf die andere Allelopathie. Jena: Fischer, 1937. 106 S.

Monod J. Chance and necessity. New York: Knopf, 1971. 143 p.

Moog F. Selective absorption in the small intestine // *Nutrition and Health.* 1982. Vol. 1. P. 92-94.

Morley J. E., Levine A. S., Gosnell B. A. et al. Control of food intake // *Neuroendocrine perspectives* / Eds E. E. Muller et al. Amsterdam etc.: Elsevier, 1985. P. 145-190.

Murphy JR. B., Schneider L. H., Smith G. P. Peripheral loci for the mediation of cholecystokinin-induced satiety // *Cholecystokinin antagonists* / Eds R. Y. Wang, R. Schoenfeld. New York: Alan R. Liss, Inc., 1988. P. 73-91.

Nasrallah S. M. Lactose intolerance in the Lebanese population and in "Mediterranean lymphoma" // *Amer. J. Clin. Nutr.* 1979. Vol. 2. P. 1994-1996.

Neithercut W. D., Smith A. D. S. Pathological biochemistry during parenteral nutrition revisited // *Clin. Nutr.* 1988. Vol. 7. P. 15-18.

Nicholl C. G., Polak J. M., Bloom S. R. The hormonal regulation of food intake, digestion, and absorption // *Annu. Rev. Nutr.* 1985. Vol. 5. P. 213-239.

Nielsen F. H. Nutritional significance of the ultratrace elements // *Nutr. Rev.* 1988. Vol. 46. P. 337-341.

Nutrition in aging, and the elderly / Eds H. N. Munro, D. E. Danford. New York: Plenum Press, 1989. 395 p.

Nutrition during infancy / Eds R. C. Tsang, B. L. Nichols. Philadelphia: Hanley and Belfus, 1988.

Nutrition for special needs in infancy: Protein hydrolysates: clinical disorders in pediatric nutrition series / Ed. F. Lifshitz. New York: Raven Press, 1985. 315 p.

Nutrition in infancy and childhood / Ed. P. L. Pipes. St. Louis: Times Mirror, Mosby College Publ., 1989. 425 p.

(Odum E. P.) Одум Ю. Экология. М.: Мир, 1986. Т.1.328с.; Т.2.376с.

O'Neill G. K. The high frontier, ruman colonies in space. New York: William Morrow, 1977. 288 p.

Origin of life / Ed. H. Noda. Proc. 2nd ISSOL Meet. and 5th ICOL Meet. Center for Acad. Publ. Japan: Japan Scient. Soc. Press, 1978. 637 p.

Parenteral health belfus, may cause failure to thrive // Nutr. Rev. 1988. Vol. 46. P. 217-219.

Parks J. R. A theory of feeding and growth of animals. Berlin etc.: Springer, 1982. 322 p.

Peptide transport in bacteria and mammalian gut / Eds K. Elliott, M. O'Connor. Ciba Found. Symp. Amsterdam:ASP, 1972. 161 p.

Pharmacology of intestinal permeation / Ed. T. Z. Csaky // Handbook of experimental pharmacology. Berlin etc.: Springer, 1984. Vol. 70/1. 708 p.; Vol. 70/2. 589 p.

Pineault M., Chessex P., Bisailon S. et al. Total parenteral nutrition in the newborn: amino acids-energy interrelationships // Amer. J. Clin. Nutr. 1988. Vol. 48. P. 1065-1069.

Pi-Sunyer F. X. Effect of the composition of the diet on energy intake // Nutr. Rev. 1990. Vol. 48. P. 94-105.

Practical nutrition for the elderly // Nutr. Rev. 1988. Vol. 46. P. 83-87.

Prevost J., Vilter V. Histologie de la secretion oesophagienne du MancJnot Empereur // Proc. 13th Intern. Ornithol. Congr. Baton Rouge: Amer. Ornithol. Union. 1962. Vol. 2. P. 1085-1094.

(Prosser L., Brown F. A.) Проссер Л -, Браун Ф. Сравнительная физиология животных. М.: Мир, 1967. 766 с.

(Rice E. L.) Райс Э. Аллелопатия. М.: Мир, 1978, 302 С.

Richter C. P. Increased salt appetite in adre-nalectomized rats // Amer. J. Physiol. 1936. Vol. 115. P. 155-161.

Richter C. P. Salt appetite mammals: its dependence on instinct and metabolism // L'instinct dans le comportement des animaux et de l'homme. Paris, 1956. P. 577-629.

Richter C. P. Production and control of alcohol cravings in rats // Neuropharmacology (Trans. 3rd Confer.). New York: Macy, 1957. P. 39-146.

Rosensweig N. S. On lactose-hydrolyzed milk // Amer. J. Clin. Nutr. 1979. Vol. 32. P. 1979.

Saavedra J. M., Perman J. A. Current concepts in lactose malabsorption and intolerance // Annu. Rev. Nutr. 1989. Vol. 9. P. 445-502.

Sakata T. Chemical and physiological trophic effect of dietary fibre on the intestine of mono-gastric animals // Digestive physiology in the pig. Jablanna, 1988. P. 128-136.

(Schmidt-Nielsen K.) Шмидт-Нильсен К. Физиология животных: Приспособление и среда. М.: Мир, 1982. Т. 1. 416 с.; Т. 2. 384 с.

Scientific basis of gastroenterology / Eds H. L. Duthie, K. G. Wormsley. Edinburgh etc.: Livingstone, 1979. 498 p.

Scrimshaw N. S., Behar M., Wilson D. et al. Allvegetable protein mixtures for human feeding // Nutr. Rev. 1989. Vol. 47. P. 346-349.

Semenza G. Intestinal oligo- and disaccharidases // Carbohydrate metabolism and its disorders / Eds P. J. Randle et al. London etc.: Acad. Press, 1980. Vol. 3. P. 425-479.

Semenza G., Corcelli A. The absorption of sugars and amino acids across the small intestine // Molecular and cellular basis of digestion / Ed. P. Desnuelle. Amsterdam etc.: Elsevier, 1986. P.381-412.

Sheard N. F., Walker W. A. The role of breast milk in the development of the gastrointestinal tract //

Nutr. Rev. 1988. Vol. 46. P. 1-7.

(Sherman H.) Шерман Г. Химия пищи и питания. М.; Л.: Изд-во биол. и мед. литературы, 1937. 503 с.

Shiau Yih-Fu. Lipid digestion and absorption // Physiology of the gastrointestinal tract / Ed. L. R. Johnson. New York: Raven Press, 1987. Vol. 2. P. 1527-1556.

Shulman R. J. Effect of different total parenteral nutrition mixes on small intestinal growth and differentiation in the infant miniature pig // Gastroenterology. 1988. Vol. 95. P. 85-92.

Silk D. B. A. Amino acid and peptide absorption in man // Peptide transport and hydrolysis / Eds K. Elliott, M. O'Connor. Ciba Found. Symp. 50. Amsterdam etc.: ASP, 1977. P. 15-29.

Simon G. L., Gorbach S. L. Intestinal flora and gastrointestinal function // Physiology of the gastrointestinal tract / Ed. L. R. Johnson. New York: Raven Press, 1987. Vol. 2. P. 1729-1748.

Slanger J. L. The role of hypothalamic noradrenergic neurons in food intake regulation // Progress in brain research. Vol. 41. Integrative hypothalamic activity, 1974. P. 395-407.

Smith F. E. Today the environment, tomorrow the world // Biol. Science. 1969. Vol. 19. P. 317-320.

Smith G. P. The physiology of the meal // Drugs and appetite / Ed. T. Silverstone. London etc.: Acad. Press, 1982. P. 1-21.

Smith G. P. Gut hormones and postprandial satiety // Functional disorders of the digestive tract / Ed. W. Y. Chey. New York: Raven Press, 1983. P. 29-33.

Smith G. P. Gut hormones and feeding behavior: intuitions and experiments // Peptides, hormones and behavior / Eds C. B. Nemeroff, A. J. Dunn. New York: Spectrum Publ., 1984. P. 463-495.

Smith G. P., Gibbs J., Young R. C. Cholecystokinin and intestinal satiety in the rat // Federat. Proc. 1974. Vol. 33. P. 1146-1149.

Snoeyenbos G. H. The gut microflora: the first line of defense of any animal // Biotechnology in the feed industry / Ed. T. P. Lyons. Nicholasville: Alltech Technical Publ., 1989. P. 261-270.

Solcia E., Capella C., Buffa R. et al. Endocrine cells of the digestive system // Physiology of the gastrointestinal tract / Ed. L. R. Johnson. New York: Raven Press, 1987. Vol. 1. P. 111-130.

Solcia E., Polak J. M., Buffa R. et al. Endocrine cells of the intestinal mucosa // Gastrointestinal hormones. A symposium / Ed. J. C. Thompson. Austin; London: Univ. Texas Press, 1975. P. 155-168.

(Stanier R. Y., Adelberg E. A., Ingraham J. L.) Стейниер Р., Эдельберг Э., Ингрэм Дж. Мир микро бов. М.: Мир, 1979. Т. 3. 486 с.

Strominger J. L., Brobeck J. R. A mechanism of regulation of food intake // Yale J. Biol. Med. 1952. Vol. 25. P. 383-390.

Sturdevant R. A. L., Goetz H. Cholecystokinin both stimulates and inhibits human food intake // Nature. 1976. Vol. 261. P. 713-715.

(Szent-Gyorgyi A.) Сент-Дьердьи А. О мышечной деятельности. М.: Медгиз, 1947. 175 с. The atherogenic potential of food // Nutr. Rev. 1980. Vol. 46. P. 313-315.

The early history of the Earth / Ed. B. F. Windley. New York: Wiley, 1976. 540 p.

The endorphins // Eds E. Costa, M. Trabucchi. New York: Raven Press, 1978. 379 p.

The physiology of human eating disorders: preclinical and clinical perspectives / Eds L. H. Schneider et al. New York: New York Acad. Sci., 1988. 626 p.

Tripathi S., Mirsa A. K., Srivastava S. K. An assessment of gastrointestinal and endocrine function in patients with the malabsorption syndrome // Amer. J. Proctol. 1975. Vol. 26. P. 79-86.

Vahouny G. V. Effects of dietary fiber on digestion and absorption // Physiology of the gastrointestinal tract / Ed. L. R. Johnson. New York: Raven Press, 1987. Vol. 2. P. 1623-1648.

Vallentyne J. R. Solubility and the decomposition of organic matter in nature // Arch. Hydrobiol. 1962. Vol. 58. P. 423-434.

Vanbelle M. The European perspective in the use of animal feed additives: a world without

antibiotics, anabolic agents or growth hormones? // *Biotechnology in the feed, industry* / Ed. T. P. Lyons. Nicholasville: Alltech Technical Publ., 1989. P. 191-208.

Volkheimer G. Persorption of particles: physiology and pharmacology // *Adv. Pharmacol. Chemotherapy*. Vol. 14. P. 163-187.

Walker W. A. Gastrointestinal host defence: importance of gut closure in control of macromolecular transport // *Development of mammalian absorptive processes* / Eds K. Elliott, J. Whelan. Amsterdam etc.: Excerpta Medica, 1979. P. 201-219.

Walsh J. H. Gastrointestinal hormones // *Physiology of the gastrointestinal tract* / Ed. L. R. Johnson. New York: Raven Press, 1987. Vol. 1. P. 181-253.

Weems W. A. Intestinal fluid flow: its production and control // *Physiology of the gastrointestinal tract* / Ed. L. R. Johnson. New York: Raven Press, 1987. Vol. 1. P. 571-593.

Weser E. Nutrition and the gastrointestinal tract // *Gastrointestinal disease: Pathophysiology. Diagnosis. Management* / Eds M. H. Sleisenger, J. S. Fordtran. Philadelphia etc.: Saunders, 1973. P. 20-34.

Wiegert R. G., Owen D. F. Trophic structure, available resources and population density in terrestrial vs. aquatic ecosystems // *J. Theoret. Biol.* 1971. Vol. 30. P. 69-81.

Williams P. E. V. The mode of action of yeast culture in ruminant diets: a review of the effect on rumen fermentation patterns // *Biotechnology in the feed industry* / Ed. T. P. Lyons. Nicholasville: Alltech Technical Publ., 1989. P. 65-84.

Wingate D. The eupeptide system, a general theory of gastrointestinal hormones // *Lancet*. 1976. March C. P. 529-532.

Winitz M., Seedman D., Graff J. Studies in metabolic nutrition employing chemically defined diets: Extended feeding of normal human adult males // *Amer. J. Clin. Nutr.* 1970. Vol. 23. P. 525-545.

Wood J. D. Physiology of the enteric nervous system // *Physiology of the gastrointestinal tract* / Ed. L. R. Johnson. New York: Raven Press, 1987. Vol. 1. P. 67-130.

Yamada T. Local regulatory actions of gastrointestinal peptides // *Physiology of the gastrointestinal tract* / Ed. L. R. Johnson. New York: Raven Press, 1987. Vol. 1. P. 131-142.

Young P. T. The experimental analysis of appetite // *Psychol. Bull.* 1941. Vol. 38. P. 129-164.

Young P. T. Palatability: the hedonic response to foodstuffs // *Handbook of physiology. Sect. 6. Alimentary canal. Vol. 1. Control of food and water intake* / Sect. ed. C. F. Code. Washington: Amer. Physiol. Soc., 1967. P. 353-366.

Zunz K., Mering F. Inwiefern beeinflusst Nahrungszufuhr die thierischen Oxydationsprocesse? // *Arch. ges. Physiol. Mensch. Thiere*, 1883. Bd 32.