

ЛЕКЦИИ

© Бельмер С.В., 2009

С.В. Бельмер

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ, ПРЕБИОТИКИ, КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА, ИММУНИТЕТ

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава», Москва

Микроэлементы (МЭ), как следует из их названия, содержатся в организме человека в крайне низких концентрациях, однако, являясь необходимыми составляющими большинства ферментов, принимают участие во всех физиологических (и патологических) процессах. На 80 элементов (именуемых МЭ) периодической системы Д.И. Менделеева приходится лишь 1%, однако дефицит даже одного из них может привести к тяжелым последствиям для здоровья.

Одним из таких МЭ является цинк (Zn), входящий в состав супероксиддисмутазы, алкогольдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, карбоангидразы, карбоксипептидазы поджелудочной железы, нуклеотидилтрансферазы (в т. ч. РНК- и ДНК-полимеразы) и многих других ферментов. Даже краткое перечисление, представленное выше, позволяет представить себе широкий спектр нарушений, который может развиться при недостаточном поступлении Zn в организм. Одним из важнейших процессов, находящихся под контролем содержания Zn, является перекисное окисление липидов (ПОЛ). ПОЛ представляет собой естественный процесс, необходимый для обновления липидных структур организма, в первую очередь, клеточных мембран. Процессы ПОЛ усиливаются при воспалительных процессах, обеспечивая элиминацию патогенов. В то же время неконтролируемый процесс окисления липидов может привести к серьезному повреждению тканей. Супероксиддисмутаза является одним из ключевых ферментов антиоксидантной системы, катализируя реакцию дисмутации — нейтрализации супероксидных радикалов. В организме человека встречается два варианта супероксиддисмутазы: Mn-зависимая, обнаруженная в матриксе митохондрий, и Cu/Zn-зависимая — в цитоплазме. Третий вариант этого фермента, Fe-зависимая супероксиддисмутаза, была обнаружена в клетках прокариотических организмов, в т.ч. в *Helicobacter pylori*. Другой важный, постоянно протекающий в организме процесс — ремоделирование соединительной ткани, усиливающийся при повреждении и опухолевом росте, невозможен без участия матриксных металлопротеиназ, 20 эндопептидаз, содержащих в качестве коферментов Zn и кальция. Многочисленными исследованиями было показано, что потребление Zn и ряда других

МЭ (например, селена) значительно усиливается при воспалительных процессах, а дефицит МЭ способствует усугублению этих процессов.

Источником Zn для человека являются продукты питания. Основными источниками Zn являются мясо, рыба, яйца, сыры, грибы, зерновые, бобовые, орехи.

Всасывание Zn происходит в проксимальных отделах тонкой кишки: 40–45% в двенадцатиперстной кишке и 15–21% — в тощей. На остальные отделы желудочно-кишечного тракта приходится не более 5%. Всасывание Zn пропорционально его содержанию в кишечном содержимом. При этом всасывается лишь 30–40% от поступившего в кишечник МЭ. Выведение Zn из организма происходит также через кишечник, однако большая его часть всасывается обратно. При этом за сутки теряется 0,4–2,8 мг этого МЭ. Общее содержание Zn в организме взрослого человека составляет 1,5–2 г.

На кишечное всасывание Zn влияют многочисленные факторы, включая химический состав пищи, с которой Zn поступает в организм. Так, повышают всасывание Zn аминокислоты (белковый компонент пищи) лизин, цистеин, глицин и глутаминовая кислота, а также витамин А. Соответственно, низкобелковая диета и дефицит витамина А влекут за собой снижение поступления Zn в организм. Снижают всасывание Zn также кальций, железо, медь и фитаты. Фитин (инозитолгексафосфорная кислота), содержащийся в значительных количествах в продуктах растительного происхождения (злаковых, бобовых, орехах, в некоторых овощах и фруктах), образует с Zn (а также кальцием, железом и многими другими металлами) труднорастворимые комплексы, что приводит к снижению его всасывания. Из женского молока Zn всасывается лучше, чем из коровьего. Возможно, это тоже связано с особенностями белкового состава, т. к. в женском молоке цинк связан с лактоферрином, а в коровьем — в основном с казеином.

Адекватное поступление Zn крайне важно для детей первого года жизни, так как он влияет на становление и функционирование иммунной системы, желудочно-кишечного тракта (регуляция всасывания воды и электролитов), антиоксидантной защиты и деятельности практически всех сис-

тем. Дефицит этого МЭ в антенатальный период приводит к формированию пороков развития плода и/или задержке его развития.

Потребность в Zn для доношенного ребенка в первые 5 месяцев жизни составляет 3 мг в день, а в последующие месяцы первого года жизни — 4 мг в день. Для недоношенных детей в транзитный период потребность в Zn составляет 500–800 мкг/кг/сут. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, могут потребовать дополнительно 0,5 мг/кг/сут Zn.

Причинами дефицита Zn могут быть его недостаток в питании (в т.ч. при искусственном вскармливании), заболевания, в первую очередь, сопровождающиеся диареей, а также врожденный дефект кишечного всасывания (энтеропатический акродерматит).

Всасывание Zn в кишечнике тесным образом связано с характером моторики и наличием диареи любого происхождения. Так, показано, что диарея у детей младше 1 года длительностью 10 дней и более всегда сопровождается развитием дефицита Zn [1], а в более старшем возрасте к этому может привести диарея длительностью более 14 дней [2]. Это связано с комплексом факторов. Во-первых, ускоренная моторика нарушает кишечное всасывание Zn, а также способствует потере Zn секретиремого в просвет кишечника. Во-вторых, дефицит Zn (а также нарушение питания в целом) приводит к нарушению функции энтероцитов, что в свою очередь усугубляет мальабсорбцию. Снижение иммунных функций на фоне дефицита Zn и белково-энергетической недостаточности благоприятствует течению инфекционного процесса и также усугубляет диарею [3]. Дефицит Zn также способствует нарушению всасывания других компонентов пищи, в частности, показано снижение всасывания в кишечнике натрия и воды [4]. Интересно, что дефицит Zn приводит к снижению аппетита, как результат — снижение экспрессии рецепторов к нейропептиду Y в гипоталамусе, тем самым способствует уменьшению потребления пищи [5].

Энтеропатический акродерматит (синдром Брандта) характеризуется врожденным нарушением транспорта Zn через апикальную мембрану энтероцита. Он передается по аутосомно-рецессивному типу и клинически проявляется характерным кожным синдромом (поражение кожи на дистальных участках конечностей и вокруг естественных отверстий), диареей и алопецией. Заболевание манифестирует после прекращения грудного вскармливания, так как женское молоко является важным источником Zn для ребенка в этот период жизни, с постепенным развитием основных симптомов, задержки психомоторного развития, также склонностью к инфекционным заболеваниям. Последнее обусловлено существенной ролью, которую играет Zn в функции иммунной системы, антиоксидантной защиты и даже некоторыми прямыми антиинфекционными

эффектами данного МЭ. Похожее на энтеропатический акродерматит состояние может развиваться и вторично при тяжелой атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, в первую очередь, при целиакии. В обоих случаях для ликвидации дефицита Zn требуется назначение содержащих его препаратов.

Показано также, что адекватное поступление Zn в организм определяет его резистентность к *E. coli* [6]. При этом наличие Zn блокирует экто-5-нуклеотидазу, ключевой фермент, обеспечивающий превращение цАМФ в важный секреторный фактор аденозин, что приводит к снижению кишечной секреции. Во-вторых, Zn снижает адгезию *E. coli* на поверхности энтероцита. В-третьих, он участвует в регуляции проницаемости эпителиального барьера, поддерживая ее на определенном уровне. В связи с этим введение Zn в состав антидиарейных препаратов сегодня считается патогенетически обоснованным, не только с позиций восполнения его дефицита.

В частности, в исследовании, проведенном в Бангладеш, было показано, что повышенная парacellularная проницаемость кишечного эпителия у больных холерой существенно уменьшается при назначении в составе оральной регидратации Zn в дозе 5 мг/кг массы тела в день [7]. Введение Zn в состав регидратационных растворов при лечении острой диареи рекомендовано ВОЗ с 2001 г.

Одним из ключевых феноменов в процессе кишечной секреции является образование ГМФ, активирующего цГМФ-зависимую протеин-киназу С. Фосфорилирование последней и следующее за этим дефосфорилирование легких цепей миозина ведет к сокращению энтероцита и расширению межклеточных контактов с повышением межклеточной проницаемости. Кроме того, протеин-киназа С активирует транспортные системы энтероцита, обеспечивающие секрецию хлоридов и воды в просвет кишки. Аналогичным образом секреция стимулируется и через образование цАМФ. Zn регулирует процессы образования цАМФ и цГМФ, стимулируемого оксидом азота, тем самым влияя как на проницаемость, так и на кишечную секрецию.

Роль Zn в функционировании иммунной системы определяется не только его участием в антиоксидантной защите, но также его способностью блокировать синтез оксида азота, индуцируемый интерлейкином 1, а также подавлять активность важного фактора транскрипции NF-κB и, как следствие, снижению продукции цитокинов — интерлейкина 8, фактора некроза опухолей α, трансформирующего фактора роста β и ряда других медиаторов воспалительного процесса [8]. Интересно, что в эксперименте введение интерлейкина 1α крысам, не получающим достаточное количество Zn, приводит к развитию диареи, тогда как этого не происходит у крыс с нормальным содержанием Zn в организме [9]. Также показано, что введение в растворы для пероральной регидратации Zn спо-

способствует более эффективной нормализации состояния слизистой оболочки тонкой кишки [10].

Другим важным фактором становления иммунной системы на первом году жизни ребенка и ее функционирования на протяжении дальнейшей жизни являются пребиотики — компоненты пищи, которые не расщепляются обычными ферментативными системами тонкой кишки и избирательно утилизируются кишечной микрофлорой (КМФ), в первую очередь бифидобактериями, что положительно влияет на их метаболическую активность и здоровье макроорганизма в целом. Функции КМФ весьма многообразны. Обеспечивая питание нормальной КМФ, они метаболизируют в короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), локальное действие которых определяет снижение кишечного pH, обеспечение колонизационной резистентности и регуляции кишечной моторики.

Действие КЦЖК на кишку связано с питанием клеток кишки бутиратом, регуляцией апоптоза, пролиферации и дифференцировки, всасыванием натрия, хлора, воды, кальция, магния, а также регуляцией местного кровотока (ацетат, пропионат). Системными эффектами КЦЖК являются их влияние на обмен воды, электролитов, минералов, липидов и модулирующее действие на иммунную систему.

Пребиотики оказывают воздействие на иммунную систему опосредованно через изменение состава и повышение метаболической активности нормальной КМФ, а также через прямое действие на иммунокомпетентные элементы кишечной стенки.

При этом действие пребиотиков и МЭ тесно взаимосвязано. В экспериментальных и клинических работах показано, что пребиотики (фруктоолигосахариды — ФОС) способствуют всасыванию кальция, магния, железа и Zn. Синтез КЦЖК в результате бактериального метаболизма обеспечивает питание толстой кишки, способствует увеличению числа клеток стенки толстой кишки и их активности, усилению кровотока. При этом имеет место прямое усиление активного транспорта макро- и микроэлементов. В частности, это было показано для кальбидина-D9k, обеспечивающего всасывание кальция. Интересно, что лактоза, будучи пребиотиком,

способствует всасыванию кальция у животных и лиц с низкой активностью лактазы, в то время как при нормальной ее активности данный эффект не прослеживается. Именно при низкой активности лактазы лактоза достигает толстой кишки и оказывает пребиотические эффекты. Под влиянием указанных выше процессов усиливается и пассивный транспорт через эпителиальный барьер. Кроме того, синтез КЦЖК обуславливает снижение pH в просвете толстой кишки и повышение биодоступности минералов. Тем самым при недостаточном всасывании МЭ, в частности Zn, в тонкой кишке благодаря активности микрофлоры, модулируемой пребиотиками, повышается их всасывание в толстой кишке.

Таким образом, пребиотики и МЭ различными механизмами влияют на функцию иммунной системы, при этом пребиотики способствуют реализации эффектов МЭ. Исходя из этого, в составе рациона ребенка и взрослого должно присутствовать сбалансированное количество МЭ и других компонентов питания, включая пребиотики. Особенно это важно для детей первого года жизни в процессе становления функций всех органов и систем организма, включая желудочно-кишечный тракт, микрофлору кишечника, иммунную систему. Естественное вскармливание самым благоприятным образом обеспечивает эти процессы у ребенка первых месяцев жизни. В тех же случаях, когда женское молоко оказывается недоступным для питания, должны использоваться адаптированные смеси, содержащие в своем составе все необходимые компоненты, включая МЭ в возрастных количествах и пребиотики, аналогичные таковым женского молока. Например, в формулы детских молочных смесей «Nutrilon» включен Zn и уникальный запатентованный комплекс пребиотиков «Immunofortis» — уникальная смесь галакто- и фруктоолигосахаридов, которые, подобно пребиотикам грудного молока, стимулируют рост полезных бифидо- и лактобактерий, снижают заболеваемость инфекционными заболеваниями [11, 12]. Сбалансированное питание на первом году жизни является важным фактором здоровья ребенка в последующей его жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Naveh Y, Lightman A, Zinder O. Effect of diarrhea on serum zinc concentrations in infants and children. *J. Pediatr.* 1982; 101: 730–732.
2. Black RE, Sazawal S. Zinc deficiency and zinc supplementation for childhood diarrhea in developing countries. *J. Am. Coll. Nutr.* 1998; 17: 516.
3. Wapnir RA. Zinc Deficiency, Malnutrition and the Gastrointestinal Tract. *J. Nutr.* 2000; 130: 1388–1392.
4. Ghishan FK. Transport of electrolytes, water and glucose in zinc deficiency. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1984; 3: 608–612.
5. Lee RG, Rains TM, Tovar-Palacio C et al. Zinc deficiency increases hypothalamic neuropeptide Y and neuropeptide Y mRNA levels and does not block neuropeptide Y-induced feeding in rats. *J. Nutr.* 1998; 128: 1218–1223.
6. Crane JK, Naeher TM, Shulgina I et al. Effect of Zinc in Enteropathogenic *Escherichia coli* Infection. *Infection & Immunity.* 2007; 75 (12): 5974–5984.
7. Roy SK, Tomkins AM. Impact of experimental zinc deficiency on growth, morbidity and ultrastructural development of intestinal tissue. *Bangladesh J. Nutr.* 1989; 2: 1–7.
8. Roselli M, Finamore A, Garaguso I et al. Zinc oxide protects cultured enterocytes from the damage induced by *Escherichia coli*. *J. Nutr.* 2003; 133 (12): 4077–4082.
9. Cousins RJ, Leinart AS. Tissue-specific regulation of zinc metabolism and metallothionein genes by interleukin-1. *FASEB J.* 1988; 2: 2884–2890.
10. Altaf W, Perveen S, Rehman KU et al. Zinc Supplementation in Oral Rehydration Solutions: Experimental Assessment and Mechanisms of Action. *J. Am. Coll. Nutr.* 2002; 21(1): 26–32.
11. Boehm G, Moro G et al. Prebiotics in infant formulas — Immune modulator during infancy. *NUTRAfoods.* 2005; 4: 51–57.
12. Moro G et al. Effect of a prebiotic mixture of galactooligosaccharides(GOS) and fructo-oligosaccharides (FOS) on the cumulative incidence of atopic dermatitis in infants at risk. *Arch. Dis. Child.* 2006; 91: 814–819.