

Роль кишечной микрофлоры в обеспечении организма фолиевой кислотой, витаминами B₁₂ и K

С.В.Бельмер

Российский государственный медицинский университет, Москва

Статья посвящена одной из функций кишечной микрофлоры – синтезу витаминов, в частности, наиболее изученным его аспектам – синтезу фолиевой кислоты, витаминов B₁₂ и K. Приведены данные об основных источниках, метаболизме и роли указанных витаминов для человека. Показано, что обеспеченность организма витамином K в большей степени, а витамином B₁₂ в меньшей, зависит от состояния кишечной микрофлоры.

Ключевые слова: витамин B₁₂, витамин K, кишечная микрофлора, пробиотики, фолиевая кислота

The role of intestinal microflora in providing the body with folic acid, vitamins B₁₂ and K

S.V.Belmer

Russian State Medical University, Moscow

The author discusses one of the functions of intestinal microflora, the vitamin synthesis, in particular, its best investigated aspects, the synthesis of folic acid, vitamins B₁₂ and K. The data about the major sources, metabolism and role of these vitamins for an individual are presented. It has been shown that the provision of a human body with vitamin K to a greater extent, and with vitamin B₁₂ to a lesser extent, depends on the state of intestinal microflora.

Key words: vitamin B₁₂, vitamin K, intestinal microflora, probiotics, folic acid

Микрофлора кишечника является важной составляющей человеческого организма и выполняет многочисленные жизненно важные функции. Так, образующийся в процессе жизнедеятельности микробов бутират необходим для нормального существования и функционирования колоноцитов. Он является важным регулятором их пролиферации и дифференцировки, а также всасывания воды, натрия, хлора, кальция и магния. Вместе с другими летучими жирными кислотами он оказывает влияние на моторику толстой кишки, в одних случаях ускоряя ее, а в других – замедляя. Низкое значение pH в просвете толстой кишки, обусловленное продуктами жизнедеятельности нормальной микрофлоры, является важным фактором колонизационной резистентности. Еще одной существенной для макроорганизма функцией кишечных микроорганизмов является синтез витаминов группы B и витамина K.

Человеческий организм, в основном, получает витамины извне с пищей растительного или животного происхождения. Витамины, поступающие в составе пищевых продуктов, в норме всасываются в тонкой кишке и частично утилизируются кишечной микрофлорой. Микроорганизмы, населяющие

кишечник человека и животных, также выделяют ряд витаминов, однако большая их часть утилизируется ими же самими. Наиболее важную роль для человека в этих процессах играют микробы тонкой кишки, так как продуцируемые ими витамины могут всасываться и поступать в кровоток, тогда как витамины, синтезирующиеся в толстой кишке, практически не всасываются и оказываются недоступными для человека. Подавление микрофлоры, например, применением антибиотиков снижает и синтез витаминов. Наоборот, создание благоприятных для микроорганизмов условий (при употреблении в пищу достаточного количества пребиотиков) повышает витаминную обеспеченность макроорганизма [1].

Наиболее изучены в настоящее время аспекты, связанные с синтезом кишечной микрофлорой фолиевой кислоты, витаминов B₁₂ и K.

Фолиевая кислота (витамин B₉) в наибольших количествах содержится в зеленых растениях, в листьях, что и определило ее название (*folio*, лат. – лист). Поступая с продуктами питания, фолиевая кислота хорошо всасывается в тонкой кишке, как и большинство водорастворимых витаминов, однако, только фолиевая кислота, биотин и рибофлавин могут транспортироваться и через толстокишечный эпителий. В то же время синтезирующийся в толстой кишке представителями нормальной кишечной микрофлоры фолат идет исключительно для ее собственных нужд и не утилизируется макроорганизмом. В частности, в экспериментальной работе E.Sepehr и соавт. показали, что пищевые волокна повышают

Для корреспонденции:

Бельмер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней №2 педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета

Адрес: 117513, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (095) 936-9474

Статья поступила 24.05.2005 г., принята к печати 16.08.2005 г.

метаболическую активность микрофлоры в толстой кишке, выражающуюся в увеличении концентрации в ней не только летучих жирных кислот, но и фолиевой кислоты. В соответствии с полученными данными, прием с пищей антибиотика угнетал синтез фолата. В то же время, концентрация фолатов в печени коррелировала с содержанием фолиевой кислоты в пище и ни в коей мере не зависела от процессов ее синтеза в толстой кишке [2]. Тем не менее, как будет показано далее, синтез фолата в толстой кишке может иметь большое значение для нормального состояния ДНК колоноцитов.

Витамин B₁₂ содержится в продуктах животного происхождения, в первую очередь, в печени и всасывается исключительно в подвздошной кишке. Кишечные микроорганизмы, синтезирующие витамин B₁₂, обитают как в толстой, так и в тонкой кишке. Среди этих микроорганизмов наиболее активны в данном аспекте представители *Pseudomonas* spp. и *Klebsiella* spp. [3].

Как уже было сказано, витамин B₁₂ содержится исключительно в продуктах животного происхождения, поэтому вегетарианская диета — серьезный фактор риска развития гиповитаминоза. Как правило, возможностей микрофлоры для полной компенсации последнего оказывается недостаточно. Так, W. Herrmann и соавт. обследовали 66 лактовегетарианцев и лактоовоовегетарианцев (группа LV-LOV), 29 строгих вегетарианцев и 79 лиц, употребляющих смешанную пищу, с определением общего уровня витамина B₁₂ в сыворотке крови, а также маркеров его недостаточности: метилмалоновой кислоты, голотранскобаламина II и гомоцистеина. В результате исследования было установлено, что во всех группах вегетарианцев уровень витамина B₁₂ был снижен. Низкий уровень голотранскобаламина II (< 35 пмоль/л) наблюдался только у 11% лиц на смешанном питании, но у 77% человек в группе LV-LOV и у 92% строгих вегетарианцев. Повышение уровня метилмалоновой кислоты (> 271 нмоль/л) было выявлено у 5% лиц на смешанном питании, у 68% в группе LV-LOV и у 83% вегетарианцев. Гипергомоцистеинемия (> 12 мкмоль/л) отмечалась у 16, 38 и 67% испытуемых соответственно [4].

В то же время, установлено, что у жителей регионов, в которых вегетарианство является естественным образом жизни на протяжении многих столетий (например, на юге Индии), численность бактерий в дистальных отделах тонкой кишки намного более значительна по сравнению с жителями регионов, традиционно употребляющих мясную пищу. Возможно, это «перенаселение» тонкой кишки микроорганизмами является приспособительным механизмом, сформировавшимся на протяжении длительного времени и закрепленным генетически. Таким образом, вегетарианство является безопасным лишь для определенных групп лиц с соответствующей наследственной предрасположенностью.

С содержанием в просвете толстой кишки фолата и кобаламина, полученных с пищей или синтезированных микрофлорой, связана способность эпителия кишечника противостоять процессам канцерогенеза. Предполагается, что одной из причин более высокой частоты опухолей толстой кишки, по сравнению с тонкой, является недостаток цитопротекторных факторов, большинство из которых всасывается в средних отделах желудочно-кишечного тракта. Одним из таких факторов является витамин B₁₂ [5]. И фолиевая кислота, и ко-

баламин совместно определяют стабильность клеточных ДНК, в частности, ДНК клеток эпителия толстой кишки. В экспериментальных работах было показано, что даже незначительный дефицит витамина B₁₂, не вызывающий анемии или других тяжелых последствий, тем не менее приводит к значимым абберациям в молекулах ДНК колоноцитов [6]. Возможный механизм этого повреждения связан с уменьшением образования S-аденозилметионина, нарушением процесса метилирования ДНК колоноцитов, изменением содержания урацила с дезинтеграцией содержащейся на ДНК информации. В большом популяционном исследовании было установлено, что недостаточное поступление в организм с пищей факторов, определяющих процессы метилирования ДНК, витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты, ассоциируется с мутацией 2G > A в Ki-ras-гене и с повышенной частотой развития рака толстой кишки. Таким образом, выстраивается обоснованная последовательность событий, включающая дефицит витаминов, нарушение процессов метилирования ДНК, мутацию и рак толстой кишки [7, 8]. Интересно, что в результатах этого же исследования приводятся данные, указывающие на повышение риска Ki-ras-мутации при низком потреблении пищевых волокон и овощей. Следовательно, можно предполагать, что характерное для «Западной диеты» низкое содержание пищевых волокон и других пребиотиков, обеспечивающих нормальное функционирование кишечной микрофлоры, ведет к недостаточному синтезу трофических и протективных в отношении толстой кишки факторов.

Витамин K существует в нескольких разновидностях и необходим человеческому организму для синтеза различных кальций-связывающих белков. Источником витамина K₁, филохинона, являются продукты растительного происхождения, а витамин K₂, группа соединений менахинонов, синтезируется в тонкой кишке человека и многих животных. Микробный синтез витамина K₂ стимулируется при недостатке филохинона в диете и вполне способен его компенсировать. В то же время недостаточность витамина K₂ при сниженной активности микрофлоры плохо корректируется диетическими мероприятиями. Таким образом, синтетические процессы в кишечнике являются приоритетными для обеспечения макроорганизма этим витамином. Витамин K синтезируется и в толстой кишке, но человеку этот витамин обычно недоступен. Интересно, что менахинон был выявлен также в секрете поджелудочной железы, причем его секреция синхронизирована с секрецией трипсина и фосфолипазы, что определенно указывает на единство указанных процессов. В то же время синтезируется ли менахинон в ацинарных панкреатических клетках или поступает в секрет из крови, остается неясным. Также пока не определено и физиологическое значение этого компонента в составе панкреатического сока [9].

Подавление тонкокишечной микрофлоры может привести к развитию геморрагических проявлений. Хорошо описана, в частности, антибиотик-ассоциированная гипопротромбинемия, происхождение которой связано с несколькими процессами [10]. Основным из них является угнетение микрофлоры в тонкой кишке в целом и снижение ее синтетической деятельности, в том числе и витаминообразующей. Второй процесс обуславливает прямое ингибирование микробной K-эпоксид-редуктазы, фермента в цепи синтеза витамина K. Наконец, нарушение синтеза протромбина антибиотиками,

содержащими тиоловые группы, может быть связано и с их действием на уровне макроорганизма.

Другой вариант витамин К-дефицитного состояния – геморрагическая болезнь новорожденных, обусловленная отсутствием микрофлоры, и, соответственно, синтетических процессов в кишечнике и недостаточным поступлением витамина К с пищей при незначительных запасах его в организме. В этой ситуации обеспечение благополучного становления нормальной кишечной микрофлоры на первом месяце жизни является одним из путей профилактики геморрагических состояний у детей первого года жизни.

С другой стороны, при определенных условиях синтез витамина К в кишечнике может даже повышаться, в частности, при избыточном росте тонкокишечной микрофлоры, обусловленном, например, приемом средств, подавляющих желудочную секрецию. В частности, этот эффект был обнаружен при применении блокатора протонного насоса омепразола. В исследовании S.A.Paiva и соавт. 13 здоровых добровольцев на протяжении 35 дней получали питание с ограничением филохинона, а с 15 дня им назначался омепразол в обычной терапевтической дозировке. Уровень филохинона в крови при этом достоверно снижался на 82% ($p < 0,05$) и не менялся на фоне приема блокатора протонного насоса. В то же время, маркеры синтеза протромбина, негативно отреагировавшие на ограничение растительного витамина К, на фоне назначения омепразола в значительной степени восстановились. Естественно, что нежелательные реакции, сопровождающие прием блокаторов протонного насоса, не позволяют использовать его в качестве лечебного средства при гиповитаминозе К [11].

Таким образом, обеспеченность некоторыми витаминами, в первую очередь, витамином К и, в меньшей степени, витамином В₁₂, определяется состоянием нормальной микрофлоры кишечника. Благополучие последней в большой степени зависит от достаточного количества питательных веществ, из которых на первом месте стоят углеводы в качестве энергетического и пластического материала. Нерасщепляющиеся собственными ферментативными системами желудочно-кишечного тракта нутриенты, обычно углеводного происхождения, утилизирующиеся нормальной микрофлорой, способствующие ее росту и, в результате, обеспечивающие здоровье макроорганизма, получили название «пребиотиков». Пребиотики могут быть представлены ди-, олиго-, полисахаридами и пищевыми волокнами, гетерогенной группой соединений^{*} без четкого определения, но включающие в свой состав полисахаридные компоненты. Пребиотики должны присутствовать в рационе человека на протяжении всей его жизни, однако в настоящее время во многих экономически развитых странах среднее потребление их значительно снижено по сравнению с нормой в связи с широким распространением рафинированных продуктов. Очень важную роль играют пребиотики в питании ребенка первого года жизни, особенно первых его месяцев, когда происходит формирование нормальной кишечной микрофлоры и становление всех ее функций [12]. Продукция витаминов (особенно, витамина К) нарастает по мере увеличения ее численности в кишечнике. Отклонение состава микрофлоры и/или задержка ее становления может привести к недостаточному обеспечению макроорганизма многими важными веществами, в том числе и витаминами. Пребиотиками в составе женского молока являются лактоза и олигосахари-

ды, причем последние играют наиболее важную роль в питании микрофлоры кишечника. В связи с этим становится очевидной необходимость обеспечения ребенка на первом году жизни естественным вскармливанием. Однако, если это невозможно, альтернативой становится применение смесей для искусственного вскармливания, обогащенных пребиотиками. Первыми в состав своих продуктов для детского питания смесь олигосахаридов ввели разработчики фирмы «Nutricia» (Голландия) в 2000 г. Смесь галакто- и фруктоолигосахаридов, разработанная в исследовательском центре «Numico» в максимальной степени приближается к составу олигосахаридов женского молока. Проведенные исследования показали эффективность такого подхода в отношении процессов становления нормальной кишечной микрофлоры, в частности, роста бифидобактерий. В настоящее время олигосахариды включены в состав таких продуктов, как «Нутрилон 1», «Нутрилон 2», «Нутрилон Омнео 1», «Нутрилон Омнео 2» и др.

Подобный подход является, по существу, новым этапом адаптации смесей для искусственного вскармливания детей первого года, обеспечивая еще один шаг, приближающий искусственный продукт к естественному, т.е. к женскому молоку. Важность его определяется формированием у детей первого года жизни нормально функционирующей микрофлоры, продуцирующей необходимые для макроорганизма вещества, включая витамины.

Литература

1. Hill M.J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev* 1997; 1: 43–5.
2. Sepehr E., Peace R.W., Storey K.B., Jee P., et al. Folate derived from cecal bacterial fermentation does not increase liver folate stores in 28-d folate-depleted male Sprague-Dawley rats. *J Nutr* 2003; 133: 1347–54.
3. Albert M.J., Mathan V.I., Baker S.J. Vitamin B₁₂ synthesis by human small intestinal bacteria. *Nature* 1980; 283(5749): 781–2.
4. Herrmann W., Schorr H., Obeid R., Geisel J. Vitamin B₁₂ status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 131–6.
5. Kurbel S., Kovacic D., Radic R., Drenjancevic I., et al. Cancer incidences in the digestive tube: is cobalamin a small intestine cytoprotector. *Med Hypotheses* 2000; 54(3): 412–6.
6. Choi S.W., Friso S., Ghandour H., Bagley P.J., et al. Vitamin B₁₂ deficiency induces anomalies of base substitution and methylation in the DNA of rat colonic epithelium. *J Nutr* 2004; 134(4): 750–5.
7. Newmark H.L., Yang K., Lipkin M., Kopelovich L., et al. A Western-style diet induces benign and malignant neoplasms in the colon of normal C57B1/6 mice. *Carcinogenesis* 2001; 22(11): 1871–5.
8. Slattery M.L., Curtin K., Anderson K., Ma K.N., et al. Associations between dietary intake and Ki-ras mutations in colon tumors: a population-based study. *Cancer Res* 2000; 60(24): 6935–41.
9. Thomas D.D., Krzykowski K.J., Engelke J.A., Groblewski G.E. Exocrine pancreatic secretion of phospholipid, menaquinone-4, and caveolin-1 in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319(3): 974–9.
10. Lipsky J.J. Antibiotic-associated hypoprothrombinaemia. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21(3): 281–300.
11. Paiva S.A., Sepe T.E., Booth S.L., Camilo M.E., et al. Interaction between vitamin K nutrition and bacterial overgrowth in hypochlorhydria induced by omeprazole. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(3): 699–704.
12. Edwards C.A., Parrett A.M. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives. *Br J Nutr* 2002; 1: 11–8.