

**В.Н. Залесский<sup>1</sup>, Н.В. Великая<sup>2</sup>, С.Т. Омельчук<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Национальный научный центр «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

## Влияние пробиотиков на воспалительный ответ и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Пробиотики — это живые микроорганизмы, содержащиеся в различных пищевых продуктах, которые, попадая в организм природным и безопасным путем, способствуют оптимизации баланса здоровой и болезнетворной микрофлоры кишечника, а также восстановлению патологически измененного функционирования желудочно-кишечного тракта (диарея, воспалительные заболевания кишечника — болезнь Крона, язвенный колит). Сфера влияния пробиотиков на целый ряд патологических состояний, которые служат факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ожирение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, диабет, нарушение метаболизма — гипергомоцистеинемия, окислительный стресс), постоянно расширяется. В данном аналитическом исследовании представлены молекулярно-клеточные механизмы взаимодействия между пробиотиками и организмом хозяина, а также рассматривается природа возникновения благоприятных эффектов, опосредованных кишечным микробиомом. Многие пробиотики модулируют иммунный ответ, вызывая продукцию специфических регуляторных молекул и высвобождая биологически активные пептиды на фоне модуляции активности вегетативной нервной системы.

**Ключевые слова:** пробиотики, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, метаболизм липидов, холестерин, окислительный стресс, воспаление низких градаций.

### Введение

Еще благодаря исследованиям И. Мечникова стало известно, что живые бактерии могут участвовать в поддержании общего состояния здоровья и активного долголетия в определенных этнических группах, при применении пробиотиков в составе ферментированных молочных продуктов питания (Metchnikoff E., 1907). Объединенным рабочим комитетом Продовольственной и сельскохозяйственной организации (Food and Agriculture Organization — FAO) и Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization — WHO) дано следующее определение пробиотиков: «пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина» (FAO/WHO, 2002).

Эти микроорганизмы, преимущественно бактериальной природы, отвечающие за процессы функционирования кишечника в норме, оказались способными активировать иммунную систему (Fuller R., 1991; Kaur I.P. et al., 2002). Как известно, в состав пробиотиков входит большая группа микроорганизмов: бифидобактерии (Agrawal A. et al., 2008), лактобациллы (Lin Y.P. et al., 2008), лактококки (Nishitani Y. et al., 2009), стрептококки (Power D.A. et al., 2008), кишечные палочки (Kruis W. et al., 2004) и грибы, в частности сахаромикеты (Guslandi M. et al., 2000). Микрофлора кишечника выполняет две важнейшие функции в жизнедеятельности организма:

- поддерживает пищеварение, расщепление пищи, усвоение питательных

веществ из продуктов питания, участвует в формировании вторичного потока нутриентов и естественном выведении остаточных продуктов из организма;

- способствует формированию иммунитета (~80%) и природной защиты организма.

Хорошо известна роль пробиотиков в профилактике желудочно-кишечных заболеваний, однако остается не доказанным их общетерапевтическое действие (Hupgin A.P. et al., 2013; Sung V. et al., 2013; Iqbal M.Z. et al., 2014).

Механизм специфических эффектов пробиотиков остается также недостаточно выясненным. Согласно результатам исследований генетических влияний, установлено, что действие пробиотиков связано со следующими доказанными эффектами (Sanders M.E. et al., 2014b):

- продукцией специфических регуляторных молекул — ферментов, витаминов (Sengül N. et al., 2006);
- взаимодействием с местной (резидентной) микрофлорой и продукцией бактериоцинов (Collado M.C. et al., 2007; Corr S.C. et al., 2007);
- взаимодействием с клетками организма хозяина — иммунными клетками (Corthésy B. et al., 2007; Round J.L., Mazmanian S.K., 2009).

Последнее направление исследований представляется перспективным в связи с ролью высвобождаемых цитокинов (с провоспалительной и противовоспалительной активностью) при формировании специфического иммунного ответа.

Новые экспериментальные данные подчеркивают потенциальную положительную роль пробиотиков при мультифакториальных заболеваниях, в том числе обусловленных отклонениями в здоровом образе жизни и разбалансированным питанием (Konturek P.C. et al., 2011; Panwar H. et al., 2013). Такие факторы, как стресс, сверхурочная работа, курение, в сочетании с высококалорийным и низконутриентным питанием могут приводить к нарушениям гомеостатических механизмов и ослаблению природной защиты организма. Это способствует развитию метаболического синдрома, который является комбинацией факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, повышение артериального давления, инсулинорезистентность, хронические провоспалительные процессы низких градаций и протромботические изменения (Grundy S.M. et al., 2004; Eckel R.H. et al., 2005).

Многие факторы питания способствуют снижению риска развития ССЗ (Hill A.M. et al., 2009):

- снижение концентрации холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) путем сокращения потребления насыщенных жиров;
- снижение концентрации триглицеридов путем сокращения потребления сахаров;
- снижение концентрации гомоцистеина путем употребления биоактивных добавок, содержащих витамины B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> и фолиевую кислоту;

- повышение антиоксидантной активности путем употребления овощей и фруктов в больших количествах.

В этом контексте становится понятной необходимость определения влияния пробиотиков на эпителий кишечной стенки, которые также могут играть важную роль в степени формирования кардиоваскулярного риска. Поэтому углубленное рассмотрение действия пробиотиков на абдоминальное ожирение, сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ), гиперхолестеринемию, а также гипергомоцистеинемию и окислительный стресс представляется крайне актуальным.

### Влияние пробиотиков на абдоминальное ожирение

Процесс абдоминального ожирения является сложной медицинской проблемой, особенно с учетом его связи с хроническим вялотекущим воспалением низких градаций в жировой ткани (Wellen K.E., Hotamisligil G.S., 2005; Омельчук С.Т. и соавт., 2013). Внешнесредовые, поведенческие и генетические факторы играют важную роль в развитии и прогрессировании данного процесса. В целом ожирение является результатом разбалансировки энергетического равновесия в потреблении, расходовании и сохранении энергии, а также причиной вторичных метаболических нарушений, развивающихся при СД 2-го типа, заболеваниях сердца и злокачественных новообразованиях (DiBaise J.K. et al., 2008).

Физическая активность или повышение калорийности пищи активно влияют на энергетический баланс в организме человека, регуляция которого может контролироваться гормонозависимыми механизмами (лептин) и/или составом кишечного микробиома. Потенциальные сферы влияния пробиотиков при абдоминальном ожирении представлены на рис. 1.

Появились свидетельства о положительном влиянии многих представителей из состава кишечного микробиома на процессы накопления нутриентов пищи и регуляцию энергетического баланса в организме (Tilg H. et al., 2009). Эти данные подтверждают, что нормальная микрофлора кишечника играет важную роль в регуляции массы тела (DiBaise J.K. et al., 2008). К тому же микрофлора кишечника у животных с ожирением способствует повышенному накоплению энергии, поступающей с пищей (Turnbaugh P.J. et al., 2006). Высказано предположение, что нарушение состава кишечного микробиома снижает уровни TLR5 (Toll-like receptor 5) и промотирует развитие метаболического синдрома у мышей (Vijay-Kumar M. et al., 2010).

Факт повышенного накопления энергии у половозрелых (небеременных) самок мышей используют исследователи для демонстрации механизмов участия микрофлоры кишечника в энергетическом метаболизме и поддержании массы тела. Действительно, оптимальный график активности кишечного микробиома усиливает абсорбцию углеводов и липидов под воздействием ферментирующих субстратов, их транспорт через кишечную стенку,

а также способствует нормальному функционированию механизма регуляции жировых депо (Bäckhed F. et al., 2004; 2005).

У мышей, на 3-и сутки после рождения, выявлена редукция массы жировой ткани по сравнению с половозрелыми животными. Последующая колонизация микрофлорой кишечника у мышей после рождения приводила к 60% повышению массы жировых отложений в организме животных. Эти изменения отмечали на фоне повышения инсулинорезистентности даже при 30% редукции пищевого рациона.

Для обоснования полученных результатов предложены следующие механизмы: повышение абсорбции моносахаридов в кишечнике, являющихся инициаторами печеночного липогенеза; повышение высвобождения имеющихся в распоряжении организма накопленных калорий энергии, благодаря процессу бактериальной ферментации или путем повышения инсулинообразования в результате усиления процессов анаболизма (Bäckhed F. et al., 2004; Cani P.D. et al., 2007).

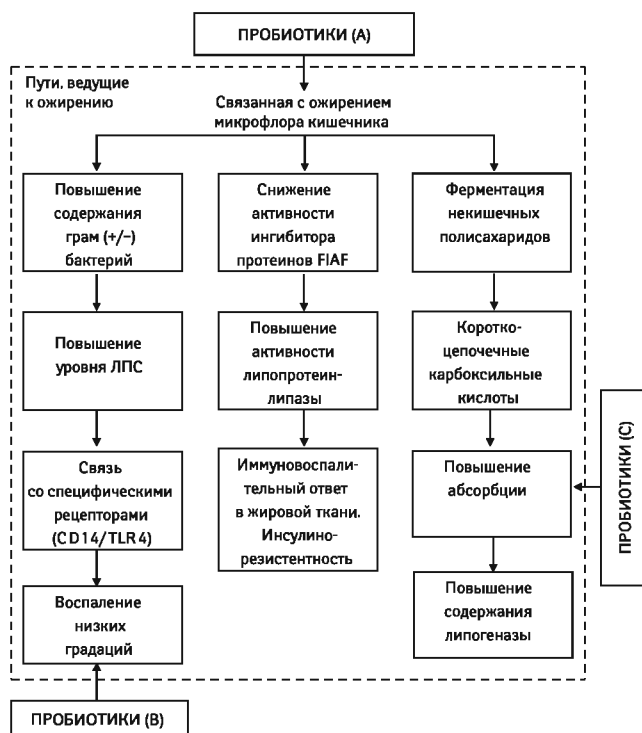
Микрофлора кишечника способна также тормозить экспрессию эссенциальных белков, в частности специфического ингибитора липопротеинлипазы FIAF (fasting — induced adipose factor). Кишечная микрофлора также индуцирует повышение активности липопротеинлипазы, которая способствует накоплению массы жировых отложений (Bäckhed F. et al., 2004). Выявлена способность микрофлоры кишечника у мышей с избыточной массой тела поддерживать повышенную пропорцию бактерий *Firmicute phylum* и, соответственно, снижать объем популяции *Bacteroidetes* (Ley R.E., et al., 2005). Данные наблюдения подтверждают клинические исследования, проведенные у здоровых взрослых добровольцев и у детей с избыточной массой тела (Kalliomäki M. et al., 2008). Они свидетельствуют о существовании связи между составом кишечного микробиома и процессом ожирения. В целом выявлено довольно существенное влияние бактериального соотношения *Firmicute phylum*/*Bacteroidetes* на здоровье организма-хозяина. Однако вопрос причинно-следственной связи этих отличий в балансе кишечного микробиома и избыточной массы тела остается недостаточно изученным (Flier J.S., Meekalanos J.J., 2009; Reinhardt C. et al., 2009).

### Иммуномодулирующие свойства пробиотиков

Клиническая картина абдоминального ожирения (на фоне его очевидного внешнего фенотипа) является общепризнанной в отношении роли хронического вялотекущего процесса воспаления низких градаций, протекающего параллельно с повышенной инфильтрацией макрофагами жировой ткани (Wellen K.E., Hotamisligil G.S., 2005; Caropreso M. et al., 2006; Heilbronn L.K., Campbell L.V., 2008; Омельчук С.Т. и соавт., 2013).

Альтеративные изменения микрофлоры кишечника, а также высокая степень уменьшения объема бифидобактерий у индивидов при абдоминальном ожирении происходят на фоне повышенной концентрации ЛПС в плазме крови. Такой подъем уровня содержания ЛПС обуславливает

Рис. 1



Потенциальные сферы влияния пробиотиков при абдоминальном ожирении

Пробиотики могут восстанавливать потенциал резистентной микрофлоры кишечника (А), ограничивать выраженность провоспалительных событий (В) или редуцировать абсорбцию (С) (Korhonen R. et al., 2001; Schultz M. et al., 2004; Begley M. et al., 2005; Sokol H. et al., 2008). Здесь и далее: ЛПС – липополисахариды.

стимуляцию секреции провоспалительных цитокинов (Cani P.D. et al., 2007).

Жировая ткань включена в воспалительный процесс также благодаря продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухоли (ФНО)-α, адипонектин), а также других биологических субстанций, в частности лептина, играющего важную роль в инсулинорезистентности (DiBaise J.K. et al., 2008). Исходная оценка графика активности нарушенной микрофлоры кишечника на фоне абдоминального ожирения и целевое употребление пробиотиков в процессе приема пищи может стать новым подходом в редукции риска возникновения многих патологических состояний. Например, пробиотики позволяют преодолевать высокую резистентность микрофлоры кишечника (см. рис. 1А) и редуцировать воспалительный ответ (см. рис. 1В), который при отсутствии направленного контроля может приводить к необратимым изменениям и потенциально повышать чувствительность к инфекционным факторам у индивидов с абдоминальным ожирением.

Отдельные представители кишечного микробиома (*E. coli* Nissle 1917, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Faecalibacterium prausnitzii*) оказывают влияние на иммунную систему и отличаются противовоспалительным действием (Korhonen R. et al., 2001; Schultz M. et al., 2004; Sokol H. et al., 2008). Некоторые представители микрофлоры кишечника взаимодействуют с ядерными рецепторами (α, β, γ), в частности с PPAR-γ (Kelly D. et al., 2004), играющими важную роль в поддержании липогенеза (Wellen K.E., Hotamisligil G.S., 2005). Однако прямых связей между микрофлорой кишечника и эндокринной системой до настоящего времени не выявлено (Ali A.A. et al., 2004).

**Модуляция пробиотиками энзиматической активности и липидного обмена**

Благотворное влияние пробиотиков при абдоминальном ожирении также может быть обусловлено торможением метаболизма натриевых солей желчных кислот в печени на фоне редукции жировых депо в организме хозяина (Begley M. et al., 2005) (см. рис. 1С). Известно, что соли желчных кислот способствуют эмульгированию жиров и повышают эффективность их гидролиза, улучшая всасывание жирных кислот и жирорастворимых витаминов.

В исследованиях на мышах продемонстрировано влияние пробиотиков на метаболизм липидов в печени. В частности, пробиотики *L. paracasci* NCC 2461 и *L. rhamnosus* NCC 4007 (10<sup>8</sup> КОЕ в см<sup>3</sup> суспензии кишечного содержимого) снижали концентрацию в плазме крови холестерина ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), наряду с одновременным повышением концентрации триглицеридов. Эти данные могут свидетельствовать об индукции пробиотиками модифицированной энтерогепатической циркуляции желчных кислот на фоне снижения уровня холестерина в плазме крови и системной концентрации липидов периферической крови (Martin F.P. et al., 2008).

В других работах отмечена особенность пробиотиков (*L. acidophilus* CCRC 14079;

*L. acidophilus* LA-5; *L. casei* NCDC 19 и *Bifidobacterium animalis* BB-12) продуцировать диеновые конъюгаты линолевой кислоты (КЛК) под влиянием фермента изомеразы линолевой кислоты (Lin T.Y. et al., 2003; Akalina A.S. et al., 2007; Yadav H. et al., 2007b). Как оказалось, компоненты КЛК обладают жиросжигающей активностью (West D.B. et al., 1998; Terpstra A.H., 2004; Wang Y.W., Jones P.J., 2004; Macouzet M. et al., 2009).

Однако эффект сжигания жира связан также с потреблением экзогенных КЛК с пищей и ассоциируется с инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и появлением печеночного стеатоза (Besnard P. et al., 2005). Тем не менее, длительное (>8 нед) влияние пробиотика *L. rhamnosus* PL60 (1•10<sup>7</sup> КОЕ в см<sup>3</sup>) вызывало редукцию массы тела у мышей с избыточной массой тела без изменений в объеме пищевого рациона.

Следует отметить, что масса тела и объем жировой ткани подвергались пробиотик-ассоциированной редукции на фоне отсутствия развития печеночного стеатоза (Lee H.Y. et al., 2006). Параллельно с этим применение живых микроорганизмов со специфической энзиматической активностью (в частности, жиросжигающее действие дельта-6-десатуразы — фермента — регулятора синтеза полиненасыщенных жирных кислот) также оказалось потенциально благоприятным в редукции жировой ткани.

**Влияние пробиотиков на развитие СД**

СД — хроническое заболевание, характеризующееся абсолютной недостаточностью инсулина, вызванной деструкцией β-клеток поджелудочной железы (СД 1-го типа) и связанное с невозможностью эффективно использовать продуцируемый инсулин (СД 2-го типа) (WHO, 1999).

СД 1-го типа — аутоиммунное заболевание, в ≈90% случаев со сверхактивным иммунным ответом, поэтому иммунобио-

логические свойства пробиотиков предложены в качестве основы терапевтического воздействия. Выявлено, что взаимодействие пробиотиков с иммунной системой оказалось довольно существенным процессом, модифицирующим predisпозицию к СД 1-го типа. На рис. 2 представлена схема путей развития СД 1-го типа, а также действия пробиотиков через β-клетки островков Лангерганса, иммунные клетки и симпатическую нервную систему.

В эксперименте на мышах 8-недельное поступление пробиотика *L. casei* в составе пищевого рациона достоверно редуцировало уровень глюкозы в крови на 12-й неделе наблюдения, на фоне торможения продукции Т-лимфоцитов (CD4+) и провоспалительных цитокинов (интерферон (IFN)-γ и ИЛ-2) при прогрессирующем СД 1-го типа (Matsuzaki T. et al., 1997c) (см. рис. 2А). Более того, пробиотик *L. casei* у животных с аллоксановым диабетом замедлял процесс деструкции β-клеток островков Лангерганса (Matsuzaki T. et al., 1997a; b).

В последующих исследованиях отмечали снижение гипергликемии после введения *L. rhamnosus* GG в составе пищевого рациона у животных (Tabuchi M. et al., 2003). Спустя 10-недельный период наблюдения отмечена нормализация процессов продукции инсулина и толерантности к глюкозе (см. рис. 2В). Получены данные о влиянии пробиотика *L. Johnsonii* La 1; (≈1,9•10<sup>8</sup> КОЕ в см<sup>3</sup>) на повышение концентрации инсулина, с одновременным снижением содержания глюкозы и глюкагона в крови у крыс (Yamano T. et al., 2006).

Внутридуоденальное введение пробиотика *L. Johnsonii* La 1 (2•10<sup>10</sup> КОЕ в см<sup>3</sup>) крысам способствовало супрессии симпатической активности мозгового слоя надпочечников и улучшению процесса толерантности к глюкозе благодаря редукции секреции глюкагона (см. рис. 2С) (Yamano T. et al., 2006). Введение крысам пробиотика *L. Acidophilis* (≈1,89•10<sup>8</sup> КОЕ в см<sup>3</sup>) способствовало восстановлению концентрации

Рис. 2

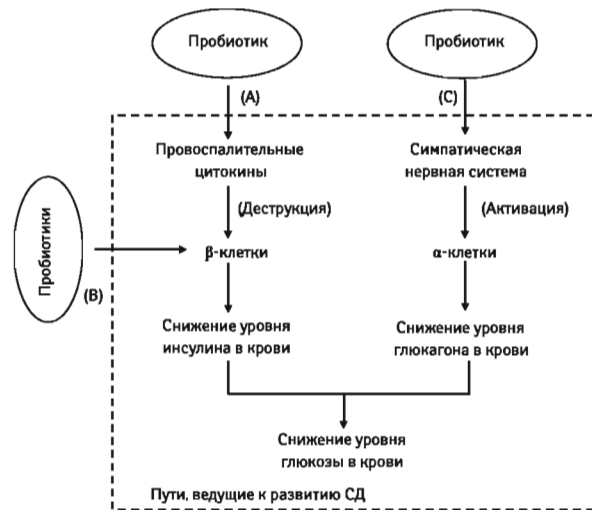


Схема потенциальных путей воздействия пробиотиков при развитии СД 1-го типа

Пробиотики могут предупреждать деструкцию β-клеток, благодаря противовоспалительным свойствам (А); повышать продукцию инсулина (В); или супрессировать адренергическую активность мозгового слоя надпочечников (С) (Matsuzaki T. et al., 1997a; b; c; Taki K. et al., 2005; Yamano T. et al., 2006).

оксида азота — важного регулятора многих физиологических процессов в организме. Как известно, уровень биологической активности оксида азота резко снижен при СД 1-го типа (Harisa G.I. et al., 2009).

При СД 2-го типа метаболические нарушения затрагивают процесс регуляции синтеза глюкозы, что в конечном итоге обуславливает развитие инсулинорезистентности и реактивной гиперинсулинемии. У животных, находящихся на высокофруктозном уровне скармливания (8 нед) отмечено повышение концентрации глюкозы, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и ЛПНП, а также триглицеридов в периферическом кровотоке (Yadav H. et al., 2007a).

Эффекты ферментированного молока, содержащего пробиотики *L. acidophilus* и *L. casei*, также включали положительное влияние пробиотиков на процессы гипергликемии, гиперинсулинемии, дислипидемии и окислительного стресса.

В целом пробиотики при СД 1-го типа оказывают 3-уровневое воздействие на организм: регулируют иммуновоспалительный ответ и редуцируют деструкцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, стимулируют продукцию инсулина посредством влияния на реабсорбцию циркулирующей глюкозы, снижают продукцию глюкагона путем модуляции симпатической активности коры надпочечников (Girard S.A. et al., 2009).

### Влияние пробиотиков на АГ

Распространенность АГ в популяции взрослого населения развивающихся стран составляет  $\approx 25\%$ , что связано с такими факторами риска развития ССЗ, как образ жизни, ожирение, чрезмерное употребление алкоголя, дефицит витамина D (Wang L. et al., 2008; Sanders M.E. et al., 2014a). При этом отмечается тенденция роста кардиоваскулярных событий в общей популяции.

Гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы обуславливает механизм вазоконстрикции и ретенции (сохранения натрия и воды в тканях), поэтому основное направление терапевтического контроля развития АГ в клинике связано с использованием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (Burnier M., Zanchi A., 2006). Потенциальное действие пробиотиков при АГ представлено на рис. 3. Так, иАПФ ответственен за повышение артериального давления благодаря механизму конвертации ангиотензина I в ангиотензин II (вазоконстриктор) и деградации брадикинина — потенциального вазодилатора (Gainer J.V. et al., 1998).

Несмотря на небольшое количество исследований относительно влияния пробиотиков на редукцию АГ как фактора риска ССЗ, данные об их благоприятном действии на артериальное давление представлены в ряде работ. Так, редукция систолического давления у крыс на 6 мм рт. ст. отмечена через 6 нед использования пробиотиков *L. casei TMC 0409* ( $\approx 2,4 \cdot 10^{11}$  КОЕ в  $\text{см}^3$ ) и *Streptococcus thermophilus TMC 1543* ( $\approx 10^{10}$  КОЕ в  $\text{см}^3$ ) (Ebel V. et al., 2014).

Также отмечено достоверное снижение индекса атерогенности плазмы крови

и концентрации триглицеридов в крови уже к окончанию 4-й недели наблюдения.

В другом исследовании представлены подтверждения того, что при внутривидеальном введении пробиотик *L. johnsonii La1* ( $1 \cdot 10^9$  КОЕ в  $\text{см}^3$ ) или его метаболиты снижали артериальное давление благодаря механизму активации вегетативной регуляции через гистаминергические нервные пути и супрахиазматические ядра мозга у крыс (Tanida M. et al., 2005).

В клинических рандомизированных исследованиях пробиотик *L. plautarum 299v* ( $\approx 2 \cdot 10^{10}$  КОЕ в  $\text{см}^3$ ) снижал систолическое давление на 13 мм рт. ст. (Naruszewicz M. et al., 2002). Он также способствовал повышению уровня ЛПВП на 10% и снижению концентрации лептина на 12%, фибриногена — на 21%, ИЛ-6 — на 46%,  $F_2$ -изопропанов — на 31%. Эти показатели служили в качестве биохимических маркеров перекисления липидов и окислительного стресса, а их изменения обуславливали редукцию кардиоваскулярного риска. Похожий результат представлен в исследовании оценки влияния пробиотика *L. helveticus LBK-16H* на уровень артериального давления у 39 пациентов с АГ. К концу 21-й недели наблюдения у данных пациентов отмечали устойчивое снижение систолического артериального давления на 7 мм рт. ст. (Seppo L. et al., 2003).

Эти данные согласовывались с результатами плацебо-контролируемого исследования с участием 40 добровольцев и 40 пациентов с эссенциальной гипертензией после ежедневного приема ими пробиотика *L. helveticus CM4* на протяжении 4 нед (Aihara K. et al., 2005). Несмотря на столь позитивные результаты, в одном из последующих исследований выявлен отрицательный эффект влияния пробиотика *L. fermentum* ( $4 \cdot 10^8$  КОЕ в  $\text{см}^3$ ) на артериальное давление после 10 нед наблюдения (Simons L.A. et al., 2006).

По мнению ряда авторов, высокая протеолитическая активность пробиотиков способствует выходу биоактивных пепти-

дов молока (казокинина из казеина, а также лактокинина из  $\alpha$ -лактальбумина и  $\beta$ -лактоглобулина), которые ингибировали активность АПФ (Donkor O.N. et al., 2007) (см. рис. 3А).

Антигипертензивное действие биопептидов молока проявилось благодаря влиянию специфических ферментов стенки лактобактерий — протеиназам (Flambard B., 2002; Nielsen M.S. et al., 2009; Sun T. et al., 2009).

### Влияние пробиотиков на гиперхолестеринемию

На протяжении двух столетий активно поддерживается мнение о роли холестерина в качестве фактора риска ССЗ (Hlivak P. et al., 2005). В периферическом кровотоке выявляют ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП, а также хиломикроны. ЛПНП и ЛПОНП осуществляют транспорт холестерина из печени к другим клеткам и тканям. Депозит холестерина в артериях повышает кардиоваскулярный риск, особенно в сочетании с окислительным стрессом (Durrington P., 2003). ЛПВП выполняют реверсную роль, «собирая» холестерин в периферическом кровотоке и возвращая его в печень (Gordon D.J. et al., 1989).

В 2002 г. подтверждены механизмы взаимодействия между составом кишечного микробиома и его способностью оказывать влияние на жировой обмен и ассимиляцию холестерина (Drouault S. et al., 2002):

1) путем деградации желчных кислот с помощью гидролазы желчных солей (bile salt hydrolase — BSH), которая деконъюгирует желчные соли и редуцирует их реабсорбцию в организме (Gilliland S.E., Walker D.K., 1990) (рис. 4А);

2) путем инкорпорирования холестерина клеточной мембраны с участием пробиотика *L. acidophilus ATCC 4312* (Noh D.O. et al., 1997) (рис. 4В);

3) путем конверсии холестерина в копростанол, который свободно усваивается (ассимилируется) и экскретируется с калом (Cardona M.E. et al., 2000; Veiga P. et al., 2005; Gerard P. et al., 2007) (рис. 4С).

Рис. 3



Потенциальное влияние пробиотиков на АГ

Действие пробиотиков связано с высвобождением ими биоактивных пептидов с противогипертензивными свойствами (А) или ингибитора иАПФ с инактивацией энзимов (В) (Gainer J.V. et al., 1998; Tanida M. et al., 2005; Burnier M., Zanchi A., 2006; Nielsen M.S. et al., 2009; Sun T. et al., 2009).

Также оказалось, что пробиотики участвуют в торможении синтеза холестерина в печени (Fukushima M., Nakano M., 1996; Kawase M. et al., 2000; Chui C.H. et al., 2006) (рис. 4D).

Отмечено также благоприятное влияние пробиотиков на концентрацию холестерина в сыворотке крови. Так, согласно результатам проведенного исследования, выявлено повышение ЛПВП на 28% и снижение концентрации триглицеридов на 20% у экспериментальных животных под влиянием пробиотиков *L. casei TMC 0409* ( $\approx 2,4 \cdot 10^{11}$  КОЕ в см<sup>3</sup>) и *S. thermophilus TMC 1543* ( $\approx 10^{10}$  КОЕ в см<sup>3</sup>) (Kawase M. et al., 2000). Положительный эффект относительно уровня ЛПНП в сыворотке крови оказывал пробиотик *Bifidobacterium longum BL1*, снижая концентрацию ЛПНП на 41% по сравнению с контролем (Xiao J.Z. et al., 2003). При добавлении пробиотика *L. plantarum MA2* в рацион питания мышей на протяжении 5 нед наблюдения, достоверно отмечено снижение уровня холестерина в сыворотке крови на 21% (Wang Y. et al., 2009).

Наряду с экспериментальными исследованиями, в клинических наблюдениях с участием 425 добровольцев установлено благоприятное действие пробиотиков на редукцию концентрации холестерина — снижение общего холестерина на 4% и ЛПНП — на 5% (Agerholm-Larsen L. et al., 2000). В рандомизированном исследовании с участием 43 здоровых добровольцев пробиотик *Enterococcus faecium M-74* способствовал редукции общего холестерина и снижению уровня ЛПНП на 19%, однако какого-либо влияния на уровни ЛПВП и триглицеридов не отмечали (Hlivak P. et al., 2005). Подобные результаты достигнуты при включении в рацион питания исследуемых пробиотиков, входящих в состав йогурта, в частности *L. acidophilus 145* (Andrade S., Borges N., 2009; Ataie-Jafari A. et al., 2009).

### Влияние пробиотиков на гипергомоцистеинемию

На сегодняшний день имеются многочисленные свидетельства корреляционной связи между дефицитом нутриентов (в частности витаминов группы В) и высокой концентрацией гомоцистеина в плазме крови, рассматриваемого в качестве фактора кардиоваскулярного риска (Strain J.J. et al., 2004). Гипергомоцистеинемия непосредственно связана с окислительным стрессом, гемостазом и эндотелиальной дисфункцией, а также способствует снижению продукции оксида азота и может приводить к изменению тонуса гладких мышц кровеносных сосудов (Hofmann M.A. et al., 2001). В связи с выявлением продукции микроорганизмами витамина К и его способности приводить к тромботическому или бляшкообразованию появились основания для применения пробиотиков в редукции гипергомоцистеинемии (Olson R.E., 1984; Morishita T. et al., 1999).

Результаты исследований свидетельствуют, что некоторые молочнокислые и бифидобактерии продуцируют фолаты в ферментированном молоке (Crittenden R.G. et al., 2003; Pompei A. et al., 2007a).

Некоторые лактобактерии в низких концентрациях также можно применять в технологических процессах создания ферментированных молочных продуктов питания (Crittenden R.G. et al., 2003). Установлено, что штамм пробиотика *S. Thermophilus* довольно интенсивно продуцирует фолаты, 4-кратно повышая их концентрацию в молоке (Crittenden R.G. et al., 2003). Кроме того, сочетанное применение различных пробиотиков значительно повышало содержание фолатов в молоке. Такое повышение концентрации фолатов является результатом метаболической активности молочнокислых и бифидобактерий (Rossi M. et al., 2011). В процессе ферментации некоторые пробиотики продуцируют также витамин В<sub>12</sub> (Taranto M.P. et al., 2003; Higashi Y. et al., 2009; Molina V.C. et al., 2009) и витамин В<sub>2</sub> (Hou J.W. et al., 2000).

Методом сравнительного геномно-протеомного анализа идентифицированы новые биохимические сигнальные каскады пробиотика *L. reuteri* — продуцента витамина В<sub>12</sub> в процессе адаптивного эволюционного ответа (Morita H. et al., 2008). Высвобождение пробиотиками витаминов группы В отмечено также *in vivo*. Кроме того, введение трех штаммов бифидобактерий (*B. adolescentis MB 227*; *B. adolescentis MB 239* и *B. pseudocatenulatum MB 116*) ежедневно, на протяжении 2 нед, повышало концентрацию фолатов в печени и сыворотке крови у животных (Pompei A. et al., 2007b).

В рандомизированных клинических исследованиях у детей в возрасте 10 лет отмечено повышение фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub> и снижение гомоцистеина в плазме крови через 6 нед после включения в рацион питания йогурта с *L. acidophilus* (Mohammad M.A. et al., 2006). Также выявлена способность пробиотиков, в частности бифидобактерий (штаммы *B. adolescentis DSM 18352* и *B. adolescentis DSM 18353*), к продукции фолиевой кислоты (Strozzi G.P., Mogna L., 2008). Кроме того, отмечена способность данных пробиотиков к колонизации в кишечнике у человека, а также к синтезу *de novo* фолиевой кислоты. Выявлено положительное влияние бифидобактерий на уровень гомоцистеина у пациентов, находящихся на гемодиализе (Taki K. et al., 2005).

В целом витаминпродуцирующие пробиотики способны обеспечивать дополнительный эндогенный пул биомолекул, которые не синтезируются животными клетками. Продемонстрирована способность пробиотиков к более эффективному поддержанию гомеостаза, в отличие от пероральных витаминсодержащих препаратов с ограниченной биодоступностью (Strozzi G.P., Mogna L., 2008).

### Влияние пробиотиков на окислительный стресс

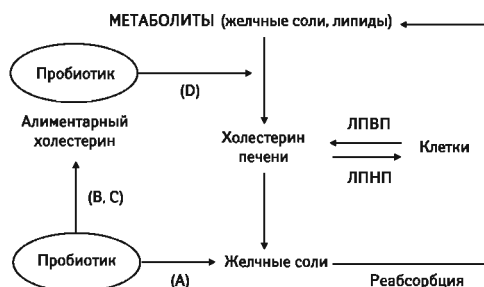
В животных клетках реакции окисления являются важнейшими процессами производства и накопления энергии. Тем не менее, образование радикальных форм кислорода (РФК) или азота в процессе окисления способно приводить к альтеративным изменениям липидов, белков, нуклеиновых кислот, а также вызывать повреждение клеток и тканей (Storz G., Imlay J.A., 1999).

Возникновение окислительного стресса обусловлено дисбалансом между продукцией РФК и способностью биологической системы к их быстрой детоксикации и репарации тканевого повреждения (Torres M.A. et al., 2006). Окислительный стресс является важнейшим фактором риска таких заболеваний, как воспалительные заболевания кишечника, атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, цирроз, СД 2-го типа, ассоциированная с возрастом макулярная дегенерация и ретинопатия (Mikelsaer M., Zilmer M., 2009; Banday A.A., Lokhandwala M.F., 2011; Konturek P.C. et al., 2011). Метаболический синдром, ожирение, ускоренное старение и опухлеобразование также связаны с окислительным стрессом (Vincent H.K. et al., 2007; Chong E.S., 2014).

Повышенное образование РФК является фактором инициации многих патологических процессов, включая атеросклероз (Victor V.M. et al., 2009), апоптоз эндотелиоцитов, окисление липидов, активацию матриксных металлопротеиназ (Harrison D. et al., 2003; Higashi Y. et al., 2009). Поэтому постоянный поиск новых антиоксидантов для редукции окислительного стресса в организме остается по-прежнему актуальным (Pompei A. et al., 2007a; Higashi Y. et al., 2009).

Роль пробиотиков в редукции окислительного стресса интенсивно изучается.

Рис. 4



Влияние пробиотиков на гиперхолестеринемию

Пробиотики снижают концентрацию холестерина благодаря повышению активности фермента BSH (A); в условиях инкорпорирования холестерина в мембрану (B); путем конверсии холестерина в копростанол (C) или за счет торможения синтеза холестерина в печени (D) (Gilliland S.E., Walker D.K., 1990; Noh D.O. et al., 1997; Chui C.H. et al., 2006; Gerard P. et al., 2007).

В исследованиях *in vitro* некоторые пробиотики (*L. fermentum ME-3*), с помощью фермента марганцевой супероксиддисмутазы (manganese superoxide dismutase — MnSOD), способны повышать антиоксидантную защиту (Järveprää S. et al., 2007; Mikelsaar M., Zilmer M., 2009). Лактобактерии и бифидобактерии обладают также антиоксидантными свойствами *in vitro* (Wang Y.C. et al., 2006). Эти пробиотики ограничивают процесс перекисления липидов и выступают в качестве сквендเจอร์ов свободных радикалов. Изложенная ранее концепция антиоксидантной защиты организма пробиотиками от провоспалительных событий *in vivo* (благодаря противовоспалительным свойствам молочной кислоты, продуцируемой молочнокислыми бактериями), подтверждена и дополнена исследованиями с рекомбинантными лактококками (Han W. et al., 2006; Han W., Fioramonti J., 2008), а также с генетически модифицированными лактобациллами (Han W., Fioramonti J., 2008; LeBlanc J.G. et al., 2011).

Рекомбинантные пробиотики продуцировали MnSOD и каталазу, которые участвовали в редукции повреждений на животных моделях с колитом, индуцированным тринитробензол сульфоновой кислотой (trinitrobenzene sulfonic acid — TNBS) и декстраном сульфата натрия (dextran sulfate sodium — DSS). Полученные результаты подтверждали антиоксидантные свойства пробиотиков при профилактике и лечении воспалительных заболеваний кишечника. Сравнительно недавно выявлено влияние пробиотика *S. boulardii* на сверхрегуляцию экспрессии РФК, глутатионпероксидазы и регуляцию экспрессии генов окислительного стресса (D'Souza A. et al., 2010).

Согласно результатам проведенного исследования, прием ферментированного козьего молока с пробиотиком *L. fermentum ML* на протяжении 3 нед значительно снижал риск развития стрессассоциированной атерогенности плазмы крови у испытуемых (Kullisaar T. et al., 2003). В последующих клинических исследованиях показано, что ежедневный прием в течение 3 нед ферментированного молока, содержащего пробиотик *L. fermentum ME-3*, достоверно улучшал показатели общей антиоксидантной активности (total antioxidant activity — TAA) и общего антиоксидантного статуса (total antioxidant status — TAS) (Songisepp E. et al., 2005). Также отмечено повышение индекса TAA у добровольцев при добавлении в рацион питания пробиотика *L. fermentum ME-3* в составе твердого сыра (Songisepp E. et al., 2004). В перекрестном рандомизированном исследовании с участием 33 добровольцев при приеме обычного йогурта и йогурта с пробиотиком *L. casei* достигнута редукция исходно сниженных уровней TAA на фоне повышения содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в обеих тестируемых группах (Fabian E., Elmadfa I., 2007).

## Заключение

Несмотря на достаточно большое количество исследований, посвященных оценке эффективности пробиотиков в профилак-

ке и лечении заболеваний кишечника, в последнее время значительное внимание уделяется их влиянию на степень сердечно-сосудистого риска.

Отмечено позитивное влияние пробиотиков как *in vitro*, так и *in vivo* на процессы развития патологических состояний (ожирение, СД, АГ, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, окислительный стресс), благодаря нормализации провоспалительных событий и ферментатических реакций. Однако в настоящее время проведено недостаточное количество рандомизированных исследований, позволяющих сделать окончательный вывод относительно роли пробиотиков при СД, ожирении и окислительном стрессе.

Кроме того, отсутствуют целенаправленные исследования относительно влияния пробиотиков на факторы риска таких ССЗ, которые включают аневризму аорты, атеросклероз, инсульт, хроническую сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца и заболевания периферических сосудов.

В данном аналитическом исследовании, прежде всего, сделана попытка показать взаимозависимость между патологическими процессами и механизмами действия пробиотиков. Неотъемлемой частью будущих исследований может стать уточнение специфических реакций живых бактерий, а также рекомбинантных штаммов пробиотиков (Bermúdez-Humarán L.G. et al., 2007; Rochat T. et al., 2007), на фоне дальнейшего развития процесса детализации особенностей состава кишечного микробиома и его графика активности у пациентов с мультифакторальными заболеваниями человека (Sokol H. et al., 2008).

## Список использованной литературы

Омельчук С.Т., Великая Н.В., Залеский В.Н. (2013) Abdominal obesity and low-grade inflammation: role of bioactive food factors in controlling inflammatory response. *Problems of nutrition*, 2(39): 11–21.

Agerholm-Larsen L., Bell M.L., Grunwald G.K. et al. (2000) The effect of probiotic milk product on plasma cholesterol: a meta-analysis of short-term intervention studies. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 54: 856–860.

Agrawal A., Houghton L.A., Morris J.A. et al. (2008) Fermented milk containing the *Bifidobacterium animalis*, DN-173 010 (FM) improves abdominal distension, bloating and transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology*, 134(4): 546.

Aihara K., Kajimoto O., Hirata H. et al. (2005) Effect of powdered fermented milk with *Lactobacillus helveticus* on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. *J. Am. Coll. Nutr.*, 24(4): 257–265.

Akalina A.S., Tokuşoğlu Ö., Gönç S. (2007) Occurrence of conjugated linoleic acid in probiotic yoghurts supplemented with fructooligosaccharide. *Int. Dairy J.*, 17(9): 1089–1095.

Ali A.A., Velasquez M.T., Hansen C.T. et al. (2004) Effects of soybean isoflavones, probiotics, and their interactions on lipid metabolism and endocrine system in an animal model of obesity and diabetes. *J. Nutr. Biochem.*, 15(10): 583–590.

Andrade S., Borges N. (2009) Effect of fermented milk containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium longum* on plasma lipids of women with normal or moderately elevated cholesterol. *J. Dairy Res.*, 76(4): 469–474.

Ataie-Jafari A., Larjani B., Alavi M.H. et al. (2009) Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects. *Ann. Nutr. Metab.*, 54(1): 22–27.

Bäckhed F., Ding H., Wang T. et al. (2004) The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101(44): 15718–15723.

Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al. (2005) Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 307(5717): 1915–1920.

Banday A.A., Lokhandwala M.F. (2011) Oxidative stress causes renal angiotensin II type 1 receptor upregulation, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 3 overstimulation, and hypertension. *Hypertension*, 57(3): 452–459.

Begley M., Gahan C.G.M., Hill C. (2005) The interaction between bacteria and bile. *FEMS Microbiol. Rev.*, 29(4): 625–651.

Bermúdez-Humarán L.G., Nouaille S., Zilberfarb V. et al. (2007) Effects of intranasal administration of a leptin-secreting *Lactococcus lactis* recombinant on food intake, body weight, and immune response of mice. *Appl. Environ. Microbiol.*, 73(16): 5300–5307.

Besnard P., Poirier H., Niot I. et al. (2005) CLA, new nutrients? *Med. Nutr.*, 41(2): 63–68.

Burnier M., Zanchi A. (2006) Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: a key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. *J. Hypertens.*, 24(1): 11–25.

Caní P.D., Neyrinck A.M., Fava F. (2007) Selective increase of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*, 50(11): 2374–2383.

Cardona M.E., de Vibe Vanay V., Midtvedt T., Norin E. (2000) Probiotics in gnotobiotic mice. Conversion of cholesterol to coprostanol *in vitro* and *in vivo* and bile acid deconjugation *in vitro*. *Microbial Ecol. Health Dis.*, 12(4): 219–224.

Caropreso M., Lenta S., Passarelli M. et al. (2006) *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment: A promising tool for improving hypertransaminasemia of obese children. *Digest. Liver Dis.*, 38(10): 89.

Chong E.S. (2014) A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *World J. Microbiol. Biotechnol.*, 30(2): 351–374.

Chui C.H., Lu T.Y., Tseng Y.Y. et al. (2006) The effect of lactobacillus-fermented milk on lipid metabolism in hamsters fed on high cholesterol diet. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 71(2): 238–245.

Collado M.C., Grześkowiak Ł., Salminen S. (2007) Probiotic strains and their combination inhibit *in vitro* adhesion of pathogens to pig intestinal mucosa. *Curr. Microbiol.*, 55(3): 260–265.

Corr S.C., Li Y., Riedel C.U. et al. (2007) Bacteriocin production as a mechanism for the anti-infective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(18): 7617–7621.

Corthésy B., Gaskins H.R., Mercenier A. (2007) Cross-talk between probiotic bacteria and the host immune system. *J. Nutr.*, 137(3): 781–790.

Crittenden R.G., Martinez N.R., Playne M.J. (2003) Synthesis and utilisation of folate by yoghurt starter cultures and probiotic bacteria. *Int. J. Food Microbiol.*, 80(3): 217–222.

DiBaise J.K., Zhang H., Crowell M.D. (2008) Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin. Proc.*, 83(4): 460–469.

Donkor O.N., Henriksson A., Singh T.K. (2007) ACE-inhibitory activity of probiotic yoghurt. *Int. Dairy J.*, 17(11): 1321–1331.

Drouauit S., Juste C., Marteau P. et al. (2002) Oral treatment with *Lactococcus lactis* expressing *Staphylococcus hyicus* lipase enhances lipid digestion in pigs with induced pancreatic insufficiency. *Appl. Environ. Microbiol.*, 68(6): 3166–3168.

D'Souza A., Fordjour L., Ahmad A. (2010) Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on messenger RNA expression of caveolin-1, NOS, and genes regulating oxidative stress in the terminal ileum of formula-fed neonatal rats. *Pediatr. Res.*, 67(5): 526–531.

- Durrington P.** (2003) Dislipidaemia. *Lancet*, 362(9385): 717–731.
- Ebel B., Lemetals G., Beney L.** (2014) Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases. A review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 54(2): 175–189.
- Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.** (2005) The metabolic syndrome. *Lancet*, 365(9468): 1415–1428.
- Fabian E., Elmadda I.** (2007) The effect of daily consumption of probiotic and conventional yoghurt on oxidant and anti-oxidant parameters in plasma of young healthy women. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 77(2): 79–88.
- FAO/WHO** (2002) Guidelines for the evaluation of probiotics in food in report of joint FAO/WHO in: working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Canada (Ed). Food and Agriculture and WHO, London, Ontario.
- Flambard B.** (2002) Role of bacterial cell wall proteinase in antihypertension. *Sci. Aliment.*, 22(1/2): 209–222.
- Flier J.S., Mekalanos J.J.** (2009) Gut check: testing a role for the intestinal microbiome in human obesity. *Sci. Transl. Med.*, 1(6): 7.
- Fukushima M., Nakano M.** (1996) Effects of a mixture of organisms, *Lactobacillus acidophilus* or *Streptococcus faecalis* on cholesterol metabolism in rats fed on a fat- and cholesterol-enriched diet. *Br. J. Nutr.*, 76(6): 857–867.
- Fuller R.** (1991) Probiotics in human medicine. *Gut*, 32: 434–442.
- Gainer J.V., Morrow J.D., Loveland A. et al.** (1998) Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N. Engl. J. Med.*, 339: 1285–1292.
- Gerard P., Lepercq P., Leclerc M. et al.** (2007) *Bacteroides* sp. Strain 08, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces. *Appl. Environ. Microbiol.*, 73: 5742–5749.
- Gilliland S.E., Walker D.K.** (1990) Factors to consider when selecting a culture of *Lactobacillus acidophilus* as a dietary adjunct to produce a hypocholesterolemic effect in humans. *J. Dairy Sci.*, 73(4): 905–911.
- Girard S.A., Bah T.M., Kaloustian S. et al.** (2009) *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* taken in combination reduce the apoptosis propensity in the limbic system after myocardial infarction in a rat model. *Br. J. Nutr.*, 102(10): 1420–1425.
- Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J. et al.** (1989) High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*, 79(1): 8–15.
- Grundy S.M., Brewer H.B. Jr., Cleeman J.J. et al.** (2004) Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109(3): 433–438.
- Guslandi M., Mezzi G., Sorghi M. et al.** (2000) *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.*, 45(7): 1462–1464.
- Han W., Fioramonti J.** (2008) Anti-inflammatory properties of lactic acid bacteria producing superoxide dismutase. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 294(1): 353 p.
- Han W., Mercenier A., Ait-Belgnaoui A.** (2006) Improvement of an experimental colitis in rats by lactic acid bacteria producing superoxide dismutase. *Inflamm. Bowel Dis.*, 12(11): 1044–1052.
- Harisa G.I., Taha E.I., Khalil A.F.** (2009) Oral administration of *Lactobacillus acidophilus* restores nitric oxide level in diabetic rats. *Aust. J. Basic Appl. Sci.*, 3(3): 2963.
- Harrison D., Griending K.K., Landmesser U. et al.** (2003) Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.*, 91(3): 7–11.
- Heilbronn L.K., Campbell L.V.** (2008) Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr. Pharm. Des.*, 14(12): 1225–1230.
- Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M.** (2009) Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ. J.*, 73(3): 411–418.
- Hill A.M., Fleming J.A., Kris-Etherton P.M.** (2009) The role of diet and nutritional supplements in preventing and treating cardiovascular disease. *Curr. Opin. Cardiol.*, 24(5): 433–441.
- Hlivak P., Odraska J., Ferencik M. et al.** (2005) One-year application of probiotic strain Enterococcus faecium M-74 decreases serum cholesterol levels. *Bratisl. Lek. Listy*, 106(2): 67–72.
- Hofmann M.A., Lalla E., Lu Y.** (2001) Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J. Clin. Invest.*, 107(6): 675–683.
- Hou J.W., Yu R.C., Chou C.C.** (2000) Changes in some components of soymilk during fermentation with bifidobacteria. *Food Res. Int.*, 33(5): 393–397.
- Hungin A.P., Mulligan C., Pot B.** (2013) Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 38(8): 864–886.
- Iqbal M.Z., Qadir M.I., Hussain T. et al.** (2014) Probiotics and their beneficial effects against various diseases. *J. Pharm. Sci.*, 27(2): 405–415.
- Järvenpää S., Tahvonen R.L., Ouwehand A.C. et al.** (2007) A probiotic, *Lactobacillus fermentum* ME-3, has antioxidative capacity in soft cheese spreads with different fats. *J. Dairy Sci.*, 90(7): 3171–3177.
- Kalliomäki M., Collado M.C., Salminen S.** (2008) Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am. J. Clin. Nutr.*, 87(3): 534–538.
- Kaur I.P., Chopra K., Saini A.** (2002) Probiotics: potential pharmaceutical applications. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 15(1): 1–9.
- Kawase M., Hashimoto H., Hosoda M. et al.** (2000) Effect of administration of fermented milk containing whey protein concentrate to rats and healthy men on serum lipids and blood pressure. *J. Dairy Sci.*, 83(2): 255–263.
- Kelly D., Campbell J.L., King T.P.** (2004) Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. *Nat. Immunol.*, 5(1): 104–112.
- Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J.** (2011) Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J. Physiol. Pharmacol.*, 62(6): 591–599.
- Korhonen R., Korpela R., Saxelin M. et al.** (2001) Induction of nitric oxide synthesis by probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in J774 macrophages and human T84 intestinal epithelial cells. *Inflammation*, 25(4): 223–232.
- Kruis W., Fric P., Pokrotnieks J. et al.** (2004) Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*, 53(11): 1617–1623.
- Kullisaar T., Songisepp E., Mikelsaar M. et al.** (2003) Antioxidative probiotic fermented goats' milk decreases oxidative stress-mediated atherogenicity in human subjects. *Br. J. Nutr.*, 90(2): 449–456.
- LeBlanc J.G., del Carmen S., Miyoshi A. et al.** (2011) Use of superoxide dismutase and catalase producing lactic acid bacteria in TNBS induced Crohn's disease in mice. *J. Biotechnol.*, 151(3): 287–293.
- Lee H.Y., Park J.H., Seok S.H. et al.** (2006) Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1761(7): 736–744.
- Ley R.E., Bäckhed F., Turnbaugh P. et al.** (2005) Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(31): 11070–11075.
- Lin T.Y., Lin C.W., Wang Y.J.** (2003) Production of conjugated linoleic acid by enzyme extract of *Lactobacillus acidophilus*. *CCRC 14079. Food Chem.*, 83: 27–31.
- Lin Y.P., Thibodeaux C.H., Peña J.A. et al.** (2008) Probiotic *Lactobacillus reuteri* suppress pro-inflammatory cytokines via c-Jun. *Inflamm. Bowel Dis.*, 14(8): 1068–1083.
- Macouzet M., Lee B.H., Robert N.** (2009) Production of conjugated linoleic acid by probiotic *Lactobacillus acidophilus* La-5. *J. Appl. Microbiol.*, 106(6): 1886–1891.
- Martin F.P., Wang Y., Sprenger N. et al.** (2008) Probiotic modulation of symbiotic gut micro-bial-host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model. *Mol. Syst. Biol.*, 4: 157.
- Matsuzaki T., Nagata Y., Kado S. et al.** (1997a) Prevention of onset in an insulin-dependent diabetes mellitus model, NOD mice, by oral feeding of *Lactobacillus casei*. *APMIS*, 105(8): 643–649.
- Matsuzaki T., Nagata Y., Kado S. et al.** (1997b) Effect of oral administration of *Lactobacillus casei* on alloxan-induced diabetes in mice. *APMIS*, 105(8): 637–642.
- Matsuzaki T., Yamazaki R., Hashimoto S. et al.** (1997c) Antidiabetic effects of an oral administration of *Lactobacillus casei* in a non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) model using KK-Ay mice. *Endocr. J.*, 44(3): 357–365.
- Metchnikoff E.** (1907) The prolongation of life: optimistic studies. William Heinemann, London, United Kingdom.
- Mikelsaar M., Zilmer M.** (2009) *Lactobacillus fermentum* ME-3 — an antimicrobial and antioxidative probiotic. *Microb. Ecol. Health Dis.*, 21(1): 1–27.
- Mohammad M.A., Molloy A., Scott J. et al.** (2006) Plasma cobalamin and folate and their metabolic markers methylmalonic acid and total homocysteine among Egyptian children before and after nutritional supplementation with the probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* in yoghurt matrix. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 57(7–8): 470–480.
- Molina V.C., Médiçi M., Taranto M.P.** (2009) *Lactobacillus reuteri* CRL 1098 prevents side effects produced by a nutritional vitamin B deficiency. *J. Appl. Microbiol.*, 106(2): 467–473.
- Morishita T., Tamura N., Makino T. et al.** (1999) Production of menaquinones by lactic acid bacteria. *J. Dairy Sci.*, 82(9): 1897–1903.
- Morita H., Toh H., Fukuda S. et al.** (2008) Comparative genome analysis of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus fermentum* reveal a genomic island for reuterin and cobalamin production. *DNA Res.*, 15(3): 151–161.
- Naruszewicz M., Johansson M.L., Zapolska-Downar D. et al.** (2002) Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76(6): 1249–1255.
- Nielsen M.S., Martinussen T., Flambard B. et al.** (2009) Peptide profiles and angiotensin-I-converting enzyme inhibitory activity of fermented milk products: effect of bacterial strain, fermentation pH, and storage time. *Int. Dairy J.*, 19(3): 155–165.
- Nishitani Y., Tanoue T., Yamada K. et al.** (2009) *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC alleviates symptoms of colitis induced by dextran sulfate sodium in mice. *Int. Immunopharmacol.*, 9: 1444–1451.
- Noh D.O., Kim S.H., Gilliland S.E.** (1997) Incorporation of cholesterol into the cellular membrane of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121. *J. Dairy Sci.*, 80(12): 3107–3113.
- Olson R.E.** (1984) The function and metabolism of vitamin K. *Annu. Rev. Nutr.*, 4: 281–337.
- Panwar H., Rashmi H.M., Batish V.K. et al.** (2013) Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes — prospects and perspectives. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 29(2): 103–112.
- Pompei A., Cordisco L., Amaretti A. et al.** (2007a) Administration of folate-producing bifidobacteria enhances folate status in Wistar rats. *Nutr.*, 137(12): 2742–2746.
- Pompei A., Cordisco L., Amaretti A. et al.** (2007b) Folate production by bifidobacteria as a potential probiotic property. *Appl. Environ. Microbiol.*, 73(1): 179–185.
- Power D.A., Burton J.P., Chilcott C.N. et al.** (2008) Preliminary investigations of the colonisation of upper respiratory tract tissues of infants using a paediatric formulation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 27(12): 1261–1263.
- Reinhardt C., Reigstad C.S., Bäckhed F.** (2009) Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 48(3): 249–256.
- RoCHAT T., Bermúdez-Humarán L., Grataadoux J.J. et al.** (2007) Anti-inflammatory effects of

*Lactobacillus casei* BL23 producing or not a manganese-dependant catalase on DSS-induced colitis in mice. *Microb. Cell Fact.*, 6(1): 22–32.

**Rossi M., Amaretti A., Raimondi S.** (2011) Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients*, 3(1): 118–134.

**Round J.L., Mazmanian S.K.** (2009) The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 9(5): 313–323.

**Sanders M.E., Klaenhammer T.R., Ouwehand A.C. et al.** (2014a) Effects of genetic, processing, or product formulation changes on efficacy and safety of probiotics. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1309: 1–18.

**Sanders M.E., Lenoir-Wijnkoop I., Salminen S. et al.** (2014b) Probiotics and prebiotics: prospects for public health and nutritional recommendations. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1309: 19–29.

**Schultz M., Strauch U.G., Linde H.J. et al.** (2004) Preventive effects of *Escherichia coli* strain Nissle 1917 on acute and chronic intestinal inflammation in two different murine models of colitis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 11(2): 372–378.

**Sengül N., Aslım B., Uçar G. et al.** (2006) Effects of exopolysaccharide-producing probiotic strains on experimental colitis in rats. *Dis. Colon Rectum.*, 49(2): 250–258.

**Seppo L., Jauhainen T., Poussa T. et al.** (2003) A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure-lowering effect in hypertensive subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 77(2): 326–330.

**Simons L.A., Amansec S.G., Conway P.L.** (2006) Effect of *Lactobacillus fermentum* on serum lipids in subjects with elevated serum cholesterol. *Nutr. Metab. Cardiovasc.*, 16(8): 531–535.

**Sokol H., Arnaud-Pigneur B., Watterlot L. et al.** (2008) Counterbalancing dysbiosis in Crohn's disease: faecal bacterium *prausnitzii*, a major commensal bacterium, exhibits *in vitro* and *in vivo* anti-inflammatory effect. *Gastroenterology*, 134(4): 359.

**Songisepp E., Kals J., Kullisaar T. et al.** (2005) Evaluation of the functional efficacy of an antioxidant probiotic in healthy volunteers. *Nutr. J.*, 4(4): 22 p.

**Songisepp E., Kullisaar T., Hütt P. et al.** (2004) A new probiotic cheese with antioxidative and antimicrobial activity. *J. Dairy Sci.*, 87(7): 2017–2023.

**Storz G., Imlay J.A.** (1999) Oxidative stress. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2(2): 188–194.

**Strain J.J., Dowe L., Ward M.** (2004) B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD. *Proc. Nutr. Soc.*, 63(4): 597–603.

**Strozzi G.P., Mogna L.** (2008) Quantification of folic acid in human feces after administration of *Bifidobacterium* probiotic strains. *J. Clin. Gastroenterol.*, 42(3): 179–184.

**Sun T., Zhao S., Wang H.** (2009) ACE-inhibitory activity and gamma-aminobutyric acid content of fermented skim milk by *Lactobacillus helveticus* isolated from Xinjiang koumiss in China. *Eur. Food Res. Technol.*, 228: 607–612.

**Sung V., Collett S., de Gooyer T. et al.** (2013) Probiotics to prevent or treat excessive infant crying: systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.*, 167(12): 1150–1157.

**Tabuchi M., Ozaki M., Tamura A. et al.** (2003) Antidiabetic effect of *Lactobacillus* GG in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 67(6): 1421–1424.

**Taki K., Takayama F., Niwa T.** (2005) Beneficial effects of *Bifidobacteria* in a gastroresistant seamless capsule on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *J. Ren Nutr.*, 15(1): 77–80.

**Tanida M., Yamano T., Maeda K. et al.** (2005) Effects of intraduodenal injection of *Lactobacillus johnsonii* La1 on renal sympathetic nerve activity and blood pressure in urethane-anesthetized rats. *Neurosci. Lett.*, 389: 109–114.

**Taranto M.P., Vera J.L., Hugenholtz J. et al.** (2003) *Lactobacillus reuteri* CRL 1098 produces cobalamin. *J. Bacteriol.*, 185(18): 5643–5647.

**Terpstra A.H.** (2004) Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *Am. J. Clin. Nutr.*, 79(3): 352–361.

**Tilg H., Moschen A.R., Kaser A.** (2009) Obesity and the microbiota. *Gastroenterology*, 136(5): 1476–1483.

**Torres M.A., Jones J.D., Dangi J.L.** (2006) Reactive oxygen species signaling in response to pathogens. *Plant Physiol.*, 141(2): 373–378.

**Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al.** (2006) An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122): 1027–1031.

**Veiga P., Juste C., Lepercq P. et al.** (2005) Correlation between faecal microbial community structure and cholesterol-to-coprostanol conversion in the human gut. *FEMS Microbiol. Lett.*, 242(1): 81–86.

**Victor V.M., Rocha M., Solá E. et al.** (2009) Oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Curr. Pharm. Des.*, 15(26): 2988–3002.

**Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Carvalho F.A. et al.** (2010) Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*, 328(5975): 228–231.

**Vincent H.K., Innes K.E., Vincent K.R.** (2007) Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes. Metab.*, 9(6): 813–839.

**Wang L., Manson J.E., Buring J.E. et al.** (2008) Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension*, 51(4): 1073–1079.

**Wang Y., Xu N., Xi A. et al.** (2009) Effects of *Lactobacillus plantarum* MA2 isolated from Tibet kefir on lipid metabolism and intestinal microflora of rats fed on high-cholesterol diet. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 84(2): 341–347.

**Wang Y.C., Yu R.C., Chou C.C.** (2006) Antioxidative activities of soymilk fermented with lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Food Microbiol.*, 23(2): 128–135.

**Wang Y.W., Jones P.J.** (2004) Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 28(8): 941–955.

**Wellen K.E., Hotamisligil G.S.** (2005) Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.*, 115(5): 1111–1119.

**West D.B., Delany J.P., Camet P.M. et al.** (1998) Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. *Am. J. Physiol.*, 275(3): 667–672.

**WHO** (1999) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO consultations. WHO, Geneva, 66 p.

**Xiao J.Z., Kondo S., Takahashi N. et al.** (2003) Effects of milk products fermented by *Bifidobacterium longum* on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers. *J. Dairy Sci.*, 86(7): 2452–2461.

**Yadav H., Jain S., Sinha P.R.** (2007a) Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition*, 23(1): 62–68.

**Yadav H., Jain S., Sinha P.R.** (2007b) Production of free fatty acids and conjugated linoleic acid in probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* during fermentation and storage. *Int. Dairy J.*, 60: 1006–1010.

**Yamano T., Tanida M., Nijima A. et al.** (2006) Effects of the probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* strain La1 on autonomic nerves and blood glucose in rats. *Life Sci.*, 79(20): 1963–1967.

## Вплив пробіотиків на запальну відповідь та інші фактори ризику серцево-судинних захворювань

**В.М. Залеський, Н.В. Велика, С.Т. Омельчук**

**Резюме.** Пробиотики — це живі мікроорганізми, що містяться в різних харчових продуктах, які, потрапляючи в організм природним і безпечним шляхом, сприяють

оптимізації балансу здорової та хвороботворної мікрофлори кишечника, а також відновленню патологічно зміненого функціонування шлунково-кишкового тракту (діарея, запальні захворювання кишечника — хвороба Крона, виразковий коліт). Сфера впливу пробіотиків на цілий ряд патологічних станів, що служать чинниками ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ожиріння, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, діабет, порушення метаболізму — гіпергомоцистемія, окисний стрес), постійно розширюється. У наведеному аналітичному дослідженні представлені молекулярно-клітинні механізми взаємодії між пробіотиками і організмом господаря, а також розглядається природа виникнення сприятливих ефектів, опосередкованих кишковим мікробіомом. Численні пробіотики модулюють імунну відповідь, викликаючи продукцію специфічних регуляторних молекул і вивільняючи біологічно активні пептиди на тлі модуляції активності вегетативної нервової системи.

**Ключові слова:** пробіотики, серцево-судинні захворювання, ожиріння, метаболізм ліпідів, холестерин, окисний стрес, запалення низьких градацій.

## Influence probiotics on inflammatory responses and other risk factors cardiovascular disease

**V.N. Zalessky, N.V. Velikaya, S.T. Omelchuk**

**Summary.** Probiotics — are live microorganisms contained in various foods are getting into the body natural and safe way, contribute to optimize the balance of healthy intestinal flora and pathogens, as well as the restoration of pathologically altered functioning of the gastrointestinal tract (diarrhea, inflammatory bowel disease — Crohn's disease, ulcerative colitis). The sphere of influence of probiotics on a number of pathological conditions that are risk factors for cardiovascular disease (obesity, hypercholesterolemia, hypertension, diabetes, metabolic disorder — hyperhomocysteinemia, oxidative stress) is constantly expanding. In this analytical study provides molecular-cellular mechanisms of interaction between probiotics and the host organism, as well as examines the nature of occurrence of favorable effects mediated intestinal microbiome. Many probiotics to modulate immune responses, inducing the production of specific regulatory molecules and releasing bioactive peptides for the modulation background activity of the autonomic nervous system.

**Key words:** probiotics, cardiovascular disease, obesity, lipid metabolism, cholesterol, oxidative stress and low-grade inflammation.

### Адрес для переписки:

Залеський Вячеслав Николаевич  
03151, Київ, ул. Народного ополчення, 5  
Национальний научний центр  
«Інститут кардіології  
імені Н.Д. Стражеско» НАМН України  
Получено 05.10.2014