

С.М. Мосійчук¹
М.Б. Хоменко²
Т.С. Михайлова²
Н.Ф. Кігель³
О.В. Карпов³

¹Київська міська лікарня № 7

²Дорожня клінічна лікарня № 1, Київ

³Технологічний інститут молока та м'яса, Київ

Ключові слова: холестерин, гіперхолестеринемія, ішемічна хвороба серця, ліпопротеїни низької щільності, пробіотики, лактобактерії.

ПРОБІОТИКИ: МОЖЛИВІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЇ

Резюме. Обговорено можливість застосування мікроорганізмів-пробіотиків, представників нормальної мікрофлори кишечника людини для зниження рівня холестерину в сироватці крові та холестерину в складі його транспортних форм, зокрема ліпопротеїну низької щільності. Розглянуто роль нормальної мікрофлори кишечника в метаболізмі холестерину та участь екзогенних пробіотиків у цьому процесі. Проаналізовано можливі біохімічні механізми зниження рівня холестерину під впливом пробіотиків та проблему збереження їх життєздатності при внесенні до організму людини. Наводяться результати численних клінічних досліджень щодо позитивного впливу препаратів пробіотиків і харчових продуктів, створених з їх використанням, на загальні рівні сироваткового холестерину в осіб з помірною гіперхолестеринемією, що розглядають як перспективний альтернативний напрямок медикаментозної терапії гіперхолестеринемії.

ВСТУП

Ішемічна хвороба серця — головна причина смертності у багатьох країнах світу, однак аспекти її виникнення й шляхи попередження досі не встановлені. Один із головних факторів ризику виникнення ішемічної хвороби серця та атеросклерозу, а також цереброваскулярного атеросклерозу, гіпертонії, раку різних відділів травного тракту та ряду інших патологічних станів — високий рівень як загального холестерину в сироватці крові (гіперхолестеринемія), так і холестерину в складі ліпопротеїну низької щільності (ЛПНЩ). І навпаки, зниження цих рівнів пов'язане зі зменшенням кількості випадків вказаних захворювань і зниженням смертності від них (Kannel W.B. et al., 1979; Frick M.H. et al., 1987; Pekkanen J. et al., 1990; Mabuchi H., 1999).

Гіперхолестеринемія [або «холестериноз» за термінологією ряду авторів (Лопухин Ю.М. и соавт., 1983)] — це патологічний стан, що характеризується підвищеним накопиченням холестерину в організмі. Згідно з загальноприйнятими поглядами нормальний рівень сироваткового холестерину у дорослої людини становить 3,63–5,20 ммоль/л (140–200 мг/дл) (Тиц Н.У., 1986). За уточненими даними цей показник у нормі становить 4,4 ммоль/л (170 мг/дл); його перевищення розглядають як порушення гомеостазу цього стерину, що потребує медикаментозного втручання. Загалом вважають, що в основі виникнення гіперхолестеринемії можуть бути причини та/або набір таких комплексів:

- накопичення екзогенного холестерину внаслідок надмірного вживання їжі з надмірним його вмістом, що перевищує компенсаторні можливості регуляторних механізмів гомеостазу цього стерину в організмі;

- підвищений синтез холестерину клітинами органів і тканин хазяїна;

- порушення фізіологічної межі швидкості переходу екзогенного й ендогенного холестерину крізь травний тракт;

- зміна швидкості та ступеня абсорбції холестерину та його похідних з кишечника;

- порушення процесу трансформації холестерину в жовчні кислоти та стероїдні гормони;

- порушення процесу трансформації холестерину та його похідних у неадсорбовані форми нейтральних стеринів або розпаду стеринів до кінцевої форми.

Зараз для лікування хворих на гіперхолестеринемію широко використовують різні препарати, що знижують концентрацію холестерину, зокрема інгібітори одного з ферментів, який бере участь у синтезі цього стерину з попередників, а також засоби, які підвищують виведення жовчних кислот (Suckling K.E. et al., 1991). Однак небажані побічні наслідки при застосуванні таких препаратів можуть обмежувати їх терапевтичне застосування (Erkelens D.W. et al., 1988).

Довгий час вважали, що головним шляхом перетворення холестерину в організмі людини і тварин є окислення цієї речовини (як циклічної структури, так і бічних ланцюгів), каталізоване цитохромом P450 клітин хазяїна (Лопухин Ю.М. и соавт., 1983). Однак зараз встановлено, що поряд із вказаним шляхом обмін холестерину в організмі хазяїна здійснюється також ферментними системами численних мікроорганізмів, тимчасово або постійно присутніх на слизових оболонках та шкірі.

НОРМАЛЬНА МІКРОФЛОРА ТА МЕТАБОЛІЗМ ХОЛЕСТЕРИНУ

Розглядаючи роль мікроорганізмів у регуляції холестерину в організмі хазяїна, слід відзначити, що

ще у 1935 р. R. Shoenheimer та співавторами було сформульовано гіпотезу про можливу участь кишкової мікрофлори в регуляції холестеринового обміну. З того часу накопичено достатню кількість експериментальних доказів того, що резидентна і транзитрна мікрофлора хазяїна, які синтезують, трансформують або руйнують екзогенні та ендogenousні стерини, активно беруть участь у холестериновому метаболізмі (Шендеров Б.А., 1998). При цьому швидкість і глибина мікробної трансформації холестерину залежить від кількісного та якісного складу аеробних й анаеробних бактерій, ступеня анаеробіозу, джерела вуглецю (Thompson M., 1986), а також концентрації у кишечнику жовчі, антимікробних агентів та інших факторів (Midtvedt T. et al., 1990).

Мікроорганізми, які знаходяться у травному тракті, можуть втручатися в холестериновий метаболізм в організмі також і шляхом впливу на ферментні системи клітин хазяїна, які синтезують ендogenousний холестерин. У дослідях *in vitro* встановлено, що бактерії знижують вихід холестерину з клітин печінки за рахунок пригнічення активності 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктази, яка відіграє ключову роль у синтезі цього стерину з попередників (Honna N., 1988). До того ж мікроорганізми кишечника, що проявляють протеолітичну, гідролітичну або будь-яку іншу біохімічну активність, здатні до непрямої дії, модифікуючи синтез певних регуляторних сполук, які специфічно регулюють метаболізм холестерину або руйнують ці регуляторні сполуки, чим побічно змінюють темпи утворення в печінці холестерину та жовчних кислот. З іншого боку, окремі компоненти мікробної клітини, такі як ендотоксин, мурамідпептиди, зимозан та інші, здатні викликати підвищений синтез холестерину в організмі, особливо в осіб, схильних до гіперхолестеринемії (Lopes-Virella M.F., Virella G., 1985).

Окрім печінки, важливим джерелом ендogenousного холестерину є клітини війок кишечника. Бактерії, які знаходяться у травному тракті, суттєво впливають на швидкість оновлення кишкового епітелію і в такий спосіб здатні регулювати утворення ендogenousного холестерину. Вміст холестерину в сироватці крові залежить від темпу його абсорбції з кишечника. Цей темп пов'язаний зі швидкістю переходу нейтральних стеринів крізь кишечник, концентрацією у кишковому вмісті іонів (перш за все іонів кальцію) і наявністю й ступенем спорідненості рецепторів кишечника до мікроорганізмів, які беруть участь у трансформації холестерину. Кишкові мікроорганізми, що впливають на вищевказані функції, опосередковано втручаються у регуляцію концентрації холестерину в сироватці крові та печінці. Підтвердженням цього можуть бути дані про те, що при наявності деяких бактерій на поверхні активованих Т-лімфоцитів людини зменшується кількість рецепторів, які фіксують транспортні форми холестерину, особливо ЛПНЩ (Honna N., 1988).

Існує ще один бік проблеми мікробного метаболізму, пов'язаного з холестериновим обміном. Відомо, що головний попередник холестерину ендogenousного походження — ацетат. Утворення останнього значною мірою залежить від ферментації анаеробними та мікроаерофільними бактеріями кишечника різних вуглецевих сполук. З іншого боку, існують свідчення про те, що пропіонат, який утворюється в товстому кишечнику при анаеробній ферментації вуглеводів та жирів, здатний знижувати рівень холестерину в сироватці крові за рахунок пригнічення його синтезу гепатоцитами (Jenkins D.J., 1989). Таким чином, будь-яке втручання, що впливає на склад анаеробних бактерій кишечника, буде змінювати запас ацетату, пропіонату та інших легких жирних кислот в організмі хазяїна і, як наслідок, кількість синтезованого клітинами холестерину.

Окремо слід зазначити, що кишкові та інші бактерії здатні викликати розпад та трансформацію не лише холестерину, але й жовчних кислот, стероїдних гормонів (Midtvedt T. et al., 1990). Внаслідок взаємозв'язку всіх цих трьох груп стеринів можна очікувати, що зміна концентрації однієї з цих сполук індукуватиме утворення або, навпаки, пригнічення синтезу холестерину. Все це в цілому дає змогу розглядати мікрофлору хазяїна як важливий метаболічний та регуляторний орган, що разом з органами і клітинами хазяїна бере участь у підтриманні гомеостазу холестерину, а при патологічних процесах — у розвитку гіперхолестеринемії.

ПРОБІОТИКИ ТА ХОЛЕСТЕРИНОВИЙ ОБМІН

Нормальна мікрофлора покриває шкіру та слизові оболонки, захищаючи їх від пошкоджень та регулюючи взаємовідносини між макроорганізмом та довкіллям. Однак таку рівновагу мікробної системи та організму (еубіотичний стан) можна змінити або порушити впливом різних факторів довкілля, перш за все — через надмірне вживання антибіотиків, які широко використовують у сучасній лікарській практиці, а також при патологічних процесах в організмі хазяїна, імунодефіцитних станах тощо. До руйнування природної системи мікроорганізмів у макроорганізмі ведуть також стреси. Впливають на це зміни у технологіях виготовлення харчових продуктів, які включають процеси ферментації, вільні від застосування бактерій (Finegold S.M. et al., 1983).

У кінці минулого сторіччя мікробіологи встановили, що мікрофлора шлунково-кишкового тракту (ШКТ) здорових людей відрізняється за складом від мікрофлори хворих. Пробиотики (буквально «для життя») — мікроорганізми, які здійснюють оздоровчий вплив на людей та тварин (Salminen S., von Wright A., 1993; McFarland L.V., 2000).

З'ясування суттєвої ролі, яку відіграє мікрофлора ШКТ у підтримці здоров'я людини і, зокрема, холестеринового обміну, спонукало до численних

спроб вплинути на склад кишкової мікрофлори з метою лікування. Наприкінці минулого століття мікробіологи ідентифікували мікрофлору у ШКТ здорових людей, що відрізняється за складом від мікрофлори хворих і, як правило, містить менше біфідобактерій та молочнокислих бактерій. Із числа облигатних представників нормальної мікрофлори було вилучено окремі біологічно активні штами, що отримали назву пробіотиків. Пробиотики — живі мікроорганізми, які при вживанні у певній кількості забезпечують корисну для здоров'я дію, додатково до характерної для основного харчування (Salminen S., von Wright A., 1993; McFarland L.V., 2000). Результати численних дослідів довели, що внесення пробіотиків до організму людини позитивно впливає на стан її здоров'я.

Прояви дії пробіотиків на організм. Прямий вплив пробіотиків у ШКТ людей та тварин досить детально описаний. Він включає не тільки гіпохолестеринемічну дію, що обговорюється, але й стосується також пригнічення патогенних штамів мікроорганізмів, зниження ризику виникнення раку прямої кишки та підвищення імунної відповіді організму (Kim H.S., 1989; Gilliland S.E., 1990). В останньому випадку пробиотики регуляторно підвищують синтез імуноглобулінів, таких як IgA, регуляторно знижують рівні запальних цитокінів та посилюють бар'єрну функцію. Існують дослідні дані щодо непрямого системного впливу пробіотиків на цілий ряд захворювань, що включають atopічні синдроми, зниження опірності імунної системи та вагінальні інфекції (Drisko J.A. et al., 2003).

Існування механізмів врівноваження концентрацій сироваткових ліпідів за допомогою пробіотиків доведено в дослідях *in vitro* та *in vivo*. В досліді *in vitro* показано, що клітини молочнокислих бактерій кишечника здатні асимілювати та зв'язувати холестерин та жовчні кислоти (Gilliland S.E. et al., 1985; Bottazzi V. et al., 1986; Hosono A., Tono-oka T., 1995). Ці спостереження послужили основою для припущення про можливе використання згаданих бактерій з метою знизити концентрації сироваткового холестерину в людини. Окрім лактобацил та біфідобактерій, виражена здатність знижувати рівень холестерину в сироватці крові людей та тварин притаманна й іншим кишковим бактеріям.

Життєздатність пробіотиків при внесенні до організму. Внаслідок того, що рН шлунку становить потужний бар'єр для бактерій, у ньому наявні у невеликих кількостях лише деякі грампозитивні бактерії, такі як лактобацили та стрептококи. Ці бактерії, що належать до транзитної мікрофлори, потрапляють до організму з їжею та слиною. W.P. Charteris та співавтори (1998), вивчаючи життєздатність різних штамів лактобацил та біфідобактерій *in vitro* за умов, подібних у ШКТ, виявили, що 14 з 15 досліджуваних штамів втрачали більш як 90% життєздатності.

Опинившись у товстому кишечнику, бактерії утримуються там шляхом специфічного прив'язування

до епітеліальних клітин, неспецифічного зв'язування з іншими кишковими бактеріями або за рахунок проникнення та закріплення у слизових оболонках (Sanders M.E., 1993). Проходження в непошкодженому стані крізь гастроінтестинальний тракт — це дуже важливий етап для подальшого функціонування пробіотиків у кишечнику. Однак лише невелику кількість робіт присвячено вивченню умов збереження життєздатності бактеріальних клітин при проходженні крізь шлунок та кишечник. Так, зокрема, відібрано отримані від людей ефективні за життєдіяльністю штами молочнокислих бактерій і лактобактерій. При цьому враховували не лише здатність знижувати вміст холестерину в живильному середовищі, але й стійкість до дії кислого рН та жовчі, що проявляється в кишковому тракті (Pereira D.I., Gibson G.R., 2002).

Оскільки для гарантування позитивного впливу після внесення пробіотиків мікроорганізми повинні бути життєздатними після контакту із шлунковим соком і тонким кишечником, були проведені спеціальні дослідження *in vitro* із застосуванням штучного живильного середовища. Згадане середовище максимально імітувало умови шлунка й тонкого кишечника (Gilliland S.E., Walker D.K., 1990). Подібні дослідження іноді включають не тільки оцінку стійкості бактерій до жовчі й здатності знижувати вміст холестерину, а й встановлення рівнів адгезії та гідрофобності клітинної поверхні (Mishra V., Prasad D.N., 2005). У цих дослідях, зокрема, доведено, що такі мікроорганізми, як *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*) NCFM та *Lactobacillus sporogenes*, здатні асимілювати холестерин у присутності жовчі й за відсутності кисню; обидві ці умови наявні в кишечнику (Persival M., 1997; Sanders M.E., Klaenhammer T.R., 2001).

У роботі J.Z. Xiao та співавторів (2003) окрему увагу приділено збереженню життєздатності бактеріальних клітин за допомогою застосування сухих дієтичних матеріалів, які змішували з цими клітинами безпосередньо перед внесенням. Показано, що *Bifidobacterium longum* (*B. longum*) — штам BL1 — зберігається за умов контакту з висококонцентрованим штучним шлунковим соком при рН=3,0 протягом 1,5–2 год. Доведено також, що бактерії можуть контактувати в шлунку із середовищем, рН якого лежить у межах від 2,0 до 8,0; значення рН залежить від наявності їжі у шлунку (Hood S.K., Zottola E.A., 1988). Загалом стійкість при рН=3,0 протягом від 1,5 до 2 год розглядається як стандартна умова виживання бактерій при низьких значеннях рН (Itoh T., 1992).

Бактерії, які вижили в шлунку, будуть контактувати з жовчю в тонкому кишечнику. Подальшого розмноження біфідобактерій у тонкому кишечнику очікувати не слід, оскільки ці бактерії належать до облигатних анаеробів (Mitsuoka T., 1978). Виділені у людей ізоляти *L. acidophilus* дуже різноманітні щодо стійкості до жовчі; можливо, це зумовлено різницею умов розмноження для окремих штамів

(Tappock G.W., 1995). Толерантність до жовчі — важливий показник збереження життєздатності біфідобактерій при проходженні їх через тонкий кишечник.

Виявлено, що в процесі свого росту *L. acidophilus* може вилучати холестерин зі згаданого вище штучного середовища; крім жовчних солей до цього середовища додавали міцельований холестерин (Gilliland S.E. et al., 1985; Danielson A.D. et al., 1989; Buck L.M., Gilliland N.E., 1994). Виявлено, що холестерин та вільні жовчні кислоти за таких умов легко випадають в осад. Чим нижче рівень рН середовища, тим активніше формувались копреципітати холестерину та жовчних солей. Ця властивість притаманна *Lactobacillus casei* (*L. casei*) (Nielson J.W., Gilliland S.E., 1985) та деяким іншим пробіотикам. Таким чином, можна зробити висновок, що гіпохолестеринемічна дія пробіотиків залежить не тільки від їх здатності впливати на обмін холестерину, але й не меншою мірою від здатності цих бактерій виживати за специфічних умов ШКТ після внесення до організму.

МЕХАНІЗМИ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ХОЛЕСТЕРИНУ ПІД ВПЛИВОМ ПРОБІОТИКІВ

Шляхи, за допомогою яких бактерії вилучають холестерин з описаного вище штучного середовища, на сьогодні не з'ясовані до кінця. За результатами різних досліджень *in vitro* припускають існування цілого ряду механізмів, які зумовлюють зниження рівнів холестерину під впливом пробіотичних бактерій (Gilliland S.E. et al., 1985; Klaver F.A., van der Meer R., 1993; Noh D.O. et al., 1997; Tahri K. et al., 1996; 1997; Usman, Hosono A., 1999; Lin M.Y., Chen T.W., 2000). Ці механізми можуть бути причетні до безпосередньої асиміляції холестерину бактеріями, зв'язування холестерину клітинними стінками бактерій, ферментативного руйнування жовчних кислот, а також фізіологічної дії кінцевих продуктів ферментації жирних кислот з короткими бічними ланцюгами (а саме пропіонату). Ці гіпотези зараз перевіряють у дослідах за участю тварин та людей, однак точні механізми впливу пробіотичних бактерій на зменшення вмісту холестерину досі невідомі. На сьогодні найбільш експериментально обґрунтовані механізми зв'язування холестерину клітинними стінками бактерій і ферментативний розпад жовчних кислот.

Асиміляція холестерину. Оскільки холестерин входить до складу мембран не тільки клітин тварин та людей, але й мікроорганізмів, висунули припущення, що більшість холестерину, видаленого з такого середовища при розмноженні *L. acidophilus*, вилучається шляхом асиміляції; можливо, що він вбудовується в бактеріальні мембрани. На користь цього припущення свідчать відомості про те, що в процесі росту мембрани *L. acidophilus* дійсно поглинають із середовища деяку частку холестерину (Gilliland S.E. et al., 1985; Noh D.O. et al., 1997). Про

це ж свідчить і профіль жирних кислот мембранної фракції, зокрема наявність гексадеканової, октадеканової, загальних насичених та ненасичених кислот (Liong M.T., Shah N.P., 2005). Внаслідок існування такого явища, а також враховуючи встановлений у дослідах факт, що здатність пробіотиків до асиміляції холестерину залежить від штаму (Drisko J.A. et al., 2003), слід очікувати, що кількість холестерину, зв'язаного мікроорганізмами, визначатиметься видовим та кількісним складом бактерій в організмі хазяїна. Остання обставина може суттєво впливати на запас вільного холестерину, оскільки холестерин, поглинутий бактеріями тонкого кишечника або приєднаний до їх клітин, очевидно не здатен до абсорбції у кров.

Декон'югація жовчних кислот. Спочатку для пояснення гіпохолестеринемічних ефектів *in vivo*, а також підбору бажаних властивостей потенційних пробіотичних штамів використовували модель асиміляції холестерину. Однак результати подальших дослідів засвідчили, що ця модель не враховує вплив бактеріальної декон'югації жовчних солей. Як вказано вище, з метою дослідження механізму гіпохолестеринемічного ефекту молочнокислих бактерій різні штами лактобацил та біфідобактерій культивували на штучному живильному середовищі за наявності холестерину та бичачої жовчі. Виявлено, що за таких умов холестерин і вільні жовчні кислоти легко випадають в осад, причому чим нижчим був рівень рН середовища, тим більша кількість копреципітатів холестерину та жовчних солей формувалася при розмноженні бактерій (Gilliland S.E. et al., 1985; Nielson J.W., Gilliland S.E., 1985; Danielson A.D. et al., 1989). Результати цих спостережень стали основою для припущення щодо розпаду жовчних солей під впливом бактерій як ще одного механізму гіпохолестеринемічної дії пробіотиків. F.A. Klaver та R. van der Meer (1993), спираючись на свої дані, прийшли до висновку, що вилучення холестерину з середовища, де розмножується *L. acidophilus*, відбувається внаслідок руйнування холестеринових міцел (воно зумовлене розпадом їх під дією жовчних солей) та осадження холестерину вільними жовчними солями при рН середовища, закисленого в процесі розмноження бактерій.

Холінова та дезоксихолінова кислоти, жовчні кислоти, що продукуються з холестерину гепатоцитами, кон'югують відповідно з гліцином і таурином. Ці кислоти спрямовуються до тонкого кишечника, де абсорбуються і потрапляють до печінки. Однак протягом реабсорбції кон'юговані жовчні кислоти піддаються дії кишкової мікрофлори. Встановлено, що коли штам *Lactobacillus*, який гідролізує жовчні солі, внести до кишкового тракту, то кількість гідролізованої жовчі буде збільшуватися (Gilliland S.E., 1990). Це у свою чергу призводить до прискореного перетворення холестерину та підвищеного рівня жовчних кислот (Gilliland S.E., Speck M.L., 1977). Встановлено, що *L. casei* вилучає холестерин зі штуч-

ного середовища подібно до *L. acidophilus* шляхом дестабілізації холестеринових міцел та утворенням копреципітатів холестерину з декон'югованими жовчними солями при значенні $\text{pH} < 6,0$ (Vagshers M.M. et al., 1998).

Обидві бактерії — *L. acidophilus* та *L. casei* — декон'югують при розмноженні жовчні солі за допомогою синтезованого ними специфічного бактеріального ферменту — гідролази жовчної кислоти (холілгліцин гідролази, E.C.3.5.1.24) (Kobashi K. et al., 1978; Dashkevich M.P., Feighner S.D., 1989; De Smet I. et al., 1998). Цей фермент каталізує гідроліз гліцин- або таурин-кон'югованих жовчних кислот до амінокислотних залишків та стероїдного ядра жовчної кислоти. При цьому розчинність декон'югованої жовчної кислоти — холинової кислоти — зменшується, оскільки рівень pH середовища знижується (Dietschy J.M., Wilson D.J., 1970; Dickinson A.V. et al., 1971). Холинова кислота нерозчинна при значеннях $\text{pH} < 5,0$, оскільки її pH лежить у межах від 5,0 до 6,0. *In vitro*, за умов середовища, що закислюється внаслідок розмноження бактерій, холинова кислота випадає в осад; якщо холестеринові міцели зруйновані, вона сприяє осадженню холестерину. Зараз вважають, що підвищення активності гідролази жовчної кислоти за умов *in vivo* теж сприятиме посиленому виведенню холестерину (Klaver F.A., van der Meer R., 1993; Tahri K. et al., 1995). Нез'ясованим залишається питання ролі ферменту, продукованого лактобацилою, оскільки енергетично вони незалежні від процесу декон'югації. Однак наявність даного ферменту може бути необхідною властивістю, що зумовлює здатність цих бактерій виживати на шляху проходження через тонкий кишечник, куди потрапляє відносно велика кількість кон'югованих жовчних кислот (De Boever P., Verstraete W., 1999).

Зміни в метаболізмі жовчних солей внаслідок підвищення гідролазної активності можуть також впливати на холестерин безпосередньо шляхом впливу на його стабільність та кишкову абсорбцію (Taranto M.P. et al., 1998).

In vivo вилучення холестерину з організму теж відбувається внаслідок декон'югації жовчних кислот, які виводяться з організму з фекаліями та сечею. При цьому реабсорбції декон'югованих жовчних кислот у товстому кишечнику не відбувається. Процес виведення жовчі призводить до підвищення синтезу жовчі *de novo* (Thompson M., 1986).

Гідроліз жовчних солей становить частину їхнього метаболізму у ссавців та залежить від кишкової мікрофлори. Окрім групи *Lactobacillus*, активність гідролази жовчної кислоти знайдено в таких групах мікроорганізмів, як *Bifidobacterium* та *Enterococcus* (Ferrari A. et al., 1980; Taranto M.P. et al., 1997), однак ця активність суттєво відрізняється в окремих штамів (Tanaka H. et al., 1999). У групах *Lactococcus*, *Leuconostoc* та *Streptococcus* активності цього ферменту взагалі не виявлено (Tanaka H. et al., 1999). Встановлено також, що бактерії численних видів

Bacteroides, фузобактерії, клостридії та стрептококи, знайдені у ферментованій їжі, гідролізують кон'юговані жовчні кислоти (St-Onge M.P. et al., 2000). Це доводить, що активність гідролази жовчної кислоти становить один із факторів, що сприяють пристосуванню вказаних бактерій до специфічних умов розмноження в кишечнику.

Процес декон'югації жовчних солей прискорює їхнє виведення з організму (Chikai T. et al., 1987). Для заміщення виведених жовчних кислот більшість жовчних солей має бути синтезована з холестерину в печінці у процесі ентерогепатичної циркуляції з подальшим вивільненням у кишечник (Driessen F.M., de Boer R., 1989); як наслідок, загальний рівень холестерину в організмі знижується. При цьому слід зазначити, що надлишкова декон'югація жовчних солей може призводити до патологічних станів. При синдромі надлишкового росту мікрофлори тонкого кишечника (small bowel bacterial overgrowth syndrome) («подразнений» кишечник, дисбактеріоз) декон'югація жовчних солей викликає патологічну абсорбцію ліпідів і вітамінів ліпідного походження (Marteau P. et al., 1995). Потім декон'югація та подальше 7- α -дегідроксилювання жовчних кислот відіграють певну роль в утворенні жовчних каменів (Dowling R.H., Murphy G.M., 1990), а підвищена концентрація жовчних кислот у товстому кишечнику підвищує ризик виникнення раку прямої кишки (Marteau P. et al., 1995).

Декон'юговані жовчні кислоти більш токсичні, ніж кон'юговані. Доведено, що ріст багатьох факультативних та облигатних анаеробних кишкових бактерій за умов *in vitro* пригнічується низькими концентраціями декон'югованих жовчних кислот (Binder H.J. et al., 1975). Вільні жовчні кислоти, що утворюються при декон'югації жовчних солей, можуть пригнічувати ріст коліформ, які спостерігаються у кінці періоду годування.

T. Chikai та співавтори (1987) повідомили, що декон'юговані жовчні кислоти краще прикріплюються до бактерій або до харчових волокон, ніж кон'юговані жовчні кислоти. Завдяки цьому кількість виведеної жовчної кислоти може збільшуватися. Для відновлення гомеостазу жовчних солей вони повинні знову синтезуватися в печінці, підвищуючи тим самим потребу в холестерині як попередника жовчних кислот.

Інші можливі механізми зниження рівнів холестерину під впливом пробіотичних бактерій. Це питання розглянуто у дослідженнях механізму гіпохолестеринемічного впливу ентерокока, проведених K. Ishihara та Y. Kawai (1986). У цих дослідках при введенні окремих фракцій даного мікроорганізму (полісахаридів, білків, РНК) вдалося ізолювати білок ЕФК-622, введення якого суттєво знижувало вміст холестерину в організмі. Доведено, що така дія білка ЕФК-622 обумовлена тим, що він посилює в організмі хазяїна розпад холестерину до жовчних кислот.

Підсумовуючи цю тему, слід зазначити, що обидва процеси — декон'югацію жовчних солей та поглинання холестерину клітинними мембранами — можна буде використати для зниження концентрації сироваткового холестерину в людини.

Як уже згадували, більшість кон'югованих жовчних солей рециклізуються в печінці в ході enteroгепатичної циркуляції. Екскретовані жовчні солі заміщуються новими жовчними кислотами. Останні формуються в організмі з холестерину і зростає використання ендогенного холестерину для синтезу жовчних кислот *de novo*. Отже, чим більше жовчних солей екскретується, тим більше холестерину з запасів, наявних в організмі, буде використано. Це може сприяти зменшенню запасу не тільки загального холестерину, але й холестерину у складі ЛПНЩ. Вільні жовчні солі не сприяють абсорбції холестерину й інших ліпідів з тонкого кишечника в кров, як це відбувається у випадку кон'югованих жовчних солей (Dietschy J.M., Wilson D.J., 1970).

ГІПОХОЛЕСТЕРИНЕМІЧНА ДІЯ ПРЕПАРАТІВ ПРОБІОТИКІВ *IN VIVO*

Для оцінювання здатності пробіотичних препаратів знижувати рівні холестерину безпосередньо на людях детально вивчався *L. acidophilus*. S.Y. Lin та співавтори (1989) провели два дослідження — пробне без плацебо та велике плацебо-контрольоване випробування. У пробному дослідженні 23 особи один раз в день протягом 16 тиж отримували таблетки, які містили 3×10^7 колонієутворюючих одиниць (КУО) *L. acidophilus* (ATCC 4962) та *Lactobacillus bulgaricus* (*L. bulgaricus*) (ATCC 33409), 15 осіб таблеток не отримували. Зразки крові брали натще перед початком дослідження та за 7 і 16 тиж після його початку. При цьому сироватковий холестерин у контрольній групі стабільно залишався в середньому на рівні 4,9 ммоль/л, а в дослідній групі зменшувався від 5,7 до 5,3 ммоль/л після 7 тиж ($p < 0,05$) та до 5,4 ммоль/л — через 16 тиж ($p < 0,05$). Результати наступних досліджень при застосуванні шифрованих проб та плацебо-контрольовані не виявили значного впливу лактобацил на сироватковий холестерин (Lin S.Y. et al., 1989). Два 6-тижневих періоди досліджень були віддалені один від одного трьома тижнями періоду відмивання; до дослідів було залучено 460 добровольців, з яких 354 завершили дослідження. У кінці дослідів середня концентрація сироваткового холестерину в обох групах дорівнювала 5,5 ммоль/л.

У досліді Р. Нлівак та співавторів (2005) вивчали вплив препарату *Enterococcus faecium* M-74, збагаченого селеном, на ліпідний профіль людини (загальний холестерин, холестерин у складі ЛПНЩ та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди). 43 добровольці були розподілені на дві групи. Всі учасники дослідів отримували одну капсулу на день, що становило 2×10^9 КУО ліофілізованих бактерій та 50 мкг органічно зв'язаного селену, або ж плацебо. Дослідження проводили з по-

двійно зашифрованим матеріалом протягом 60 тиж. Для встановлення ліпідних параметрів зразки периферійної крові аналізували перед вживанням капсул, після 6, 12, 23, 44, та 56 тиж вживання, а також через 4 тиж після закінчення прийому капсул. Як виявили, на відміну від контрольної групи (вона отримувала плацебо) концентрація сироваткового холестерину в осіб у дослідній групі через 56 тиж вживання бактерій та селену знизилася на 12% ($p < 0,001$). Це зниження автори пояснюють зниженням концентрації холестерину у складі ЛПНЩ, оскільки значних змін у концентраціях холестерину ЛПВЩ та тригліцеридів відзначено не було.

К. Nakajima та співавтори (1995) відзначили, що застосування дієти з додаванням екстракту *L. casei* знижує кров'яний тиск у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що може стати важливим для клініки. З іншого боку, у роботі М. Naruszewicz та співавторів (2002) відмічалось, що вживання дорослими курцями біодобавки ProViva, яка містить *Lactobacillus plantarum 299v*, теж викликало зниження систолічного кров'яного тиску. На думку авторів, такий результат можна пояснити зниженням резистентності тканин до інсуліну, пов'язаним зі зниженням концентрації лептину в крові. Значення коливань концентрацій нейропептиду Y та ангіотензиногену, а також роль їх впливу на пітуїтарно-адреналову вісь на сьогодні добре вивчені (Schorr U. et al., 1998). Показано сильний взаємозв'язок між концентраціями інсуліну, лептину та систолічним кров'яним тиском у молодих чоловіків незалежно від індексу маси тіла та ступеня ожиріння організму.

Короткочасну лікувальну дію без побічного впливу отримано у хворих із первинною гіперхолестеринемією після перорального прийому $3,6 \times 10^8$ КУО спор *Lactobacillus sporogenes*. Поряд зі зниженням рівня холестерину у сироватці крові хворих знижувався вміст транспортних форм цього холестерину (Mohan J.C. et al., 1990). Результати перорального вживання колибактерину виявляли значну гіпохолестеринемічну дію під час його прийому, що зберігалась протягом трьох місяців (Шендеров Б.А., 1998).

Однак існують інші дані. Так, у дослідженнях із подвійним шифруванням та рандомізованими зразками капсульований ліофілізований препарат *L. acidophilus* (3×10^{10} КУО) або плацебо давали 80 волонтерам з підвищеним рівнем холестерину в крові тричі на день протягом 6 тиж. При цьому ніяких змін у концентраціях сироваткових ліпідів, включаючи холестерин, відзначено не було (Lewis S.J., Burmeister S., 2005).

Здійснюють спроби створити лікувальні препарати гіпохолестеринемічної дії на основі лактобацил, здатних нормалізувати мікроекологію травного тракту. З цією метою досліджували вплив двох порошкоподібних харчових добавок — «Bulgarcicum» та «Biostim», які містили ліофілізовані клітини лактобацил та пектин на ліпідний обмін людини

(Tsekova M., 1994). Виявили, що одноразовий денний прийом цих харчових добавок протягом 15 днів не супроводжувався помітним зниженням рівня сироваткового холестерину, але викликав помітну тенденцію до підвищення рівня холестерину в ЛПВЩ і зниження його в ЛПНЩ. Однак слід зазначити, що не всі молочнокислі бактерії у складі харчових добавок при пероральному введенні знижують вміст холестерину в крові. Як зазначено вище, призначення 354 здоровим людям протягом 3 тиж комерційного препарату лактобацил «Lactipex», який містив суміш *L. acidophilus* та *L. bulgaricus*, не відобразилося суттєво на рівні загального холестерину та холестерину у складі ЛПНЩ та ЛПВЩ у сироватці крові (Lin S.Y. et al., 1989).

ГІПОХОЛЕСТЕРИНЕМІЧНА ДІЯ МОЛОЧНИХ ПРОДУКТІВ, ФЕРМЕНТОВАНИХ ПРОБІОТИКАМИ

Молочнокислі бактерії — це нормальний компонент мікрофлори кишечника у людей та тварин. Відтоді як A.G. Shaper та співавтори (1963), а пізніше G.V. Mann (1974) помітили, що у чоловіків африканських племен Самбуру та Масаї спостерігають суттєве зниження рівня сироваткового холестерину після вживання великої кількості молока, ферментованого диким штамом *Lactobacillus*, з'явився великий інтерес до оздоровчої дії ферментованих молочних продуктів, що містять лактобацили та/або біфідобактерії, на обмін жирів у людини й тварин.

Досліди на тваринах. Для вивчення дії ферментованих молочних продуктів на сироватковий холестерин, впливу деяких штамів молочнокислих бактерій виконано багато експериментальних робіт. В одному з таких досліджень оцінювали вплив молочнокислих бактерій на обмін ліпідів: безмікробним мишам згодовували йогурт, виготовлений на основі *L. acidophilus* та *B. longum*, а також молоко, заквашене тільки *B. longum*. Виявилося, що вживання безмікробними тваринами йогурту, збагаченого біфідобактеріями, супроводжувалося зменшенням маси тіла мишей, зниженням концентрації вільних жирних кислот, загального холестерину та ЛПНЩ у сироватці крові. Йогурт, що не містив біфідобактерій та молока, виготовленого на чистій культурі *B. longum*, менше впливав на ліпідний обмін (Inagaki H. et al., 1991).

В інших досліджах на тваринах оцінювали молочні продукти, що містили різні штами молочнокислих бактерій. Так, виявлено, що йогурт, ферментований *L. acidophilus*, значно знижує концентрацію загального сироваткового холестерину в мишей, в той час як йогурт, ферментований *Streptococcus thermophilus* та *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, такої властивості не має (Akalin A.S. et al., 1997). Результати дослідів на щурах свідчать, що йогурт з біфідобактеріями більше сприяє нормалізації рівня холестерину, ніж звичайний йогурт (Veena A., Prasad V., 1997). У подібних досліджах на тваринах зниження рівня загального сироваткового холесте-

рину та тригліцеридів спостерігали також у випадках окремих штамів, включаючи *L. acidophilus* (Danielson A.D. et al., 1989), *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) (Taranto M.P. et al., 1998), *L. casei* (Hashimoto H. et al., 1999) та *L. gasseri* (Usman, Hosono A., 2000).

D.R. Rao та співавтори (1981) повідомили про зниження рівнів холестерину в шурів, що вживали молоко, ферментоване *Streptococcus thermophilus*; B.Z. De Rodas та співавтори (1996) відзначили подібне явище у свиней, яких годували молоком, ферментованим *L. acidophilus*. Така ж властивість при таманна й *L. reuteri* (Taranto M.P. et al., 1997; 1998). У цих дослідах вживання протягом 7 днів молочного продукту, ферментованого *L. reuteri* (104 КУО на день), мишами з експериментальною гіперхолестеринемією призводило до зниження концентрації загального холестерину на 38%; при цьому сироватковий холестерин знижувався до показника контрольної групи (64 мг/мл). До того ж такі невеликі кількості *L. acidophilus* на 40% знижували концентрацію тригліцеридів та на 20% збільшували співвідношення ЛПВЩ/ЛПНЩ. При цьому нативна мікрофлора не проникала в печінку та селезінку хазяїна.

Описано спроби встановити механізм гіпохолестеринемічної дії кисломолочних продуктів. Спочатку вважали, що фактором, відповідальним за зниження концентрації сироваткового холестерину, є β -гідрокси- β -метилглутарова кислота, що накопичується в йогуртах при розмноженні молочнокислих бактерій у молоці (Mann G.V., 1977). З часом довели, що чинним фактором йогуртів у цьому плані є саме бактерії, і передусім — лактобактерії (Ohtani H. et al., 1990).

Дослідження на людях. Результати ряду досліджень, проведених на людях, достеменно доводять помірне зниження рівнів холестерину під впливом молочних продуктів, ферментованих різними штамми пробіотичних бактерій (Agerbaek M. et al., 1995; Schaafsma G. et al., 1998; Bertolami M.C. et al., 1999; de Roos N.M. et al., 1999; Agerholm-Larsen L. et al., 2000). Декілька досліджень (Mann G.V., 1977; McNamara D.J. et al., 1989) виявили зниження концентрації сироваткового холестерину при вживанні високих доз ферментованих молочних продуктів (від 680 до 5000 мл на день), але ці результати неможливо екстраполювати на повсякденні умови вживання.

Вивчення на людях гіпохолестеринемічної дії ферментованих молочних продуктів розпочалося приблизно з 70-х років минулого століття. Серед ранніх досліджень слід відмітити роботу G. Herper та співавторів (1979), у якій вивчали вплив йогурту на концентрацію сироваткового холестерину людини. Перше рандомізоване дослідження включало 17 здорових осіб, поділених на дві дослідні групи, яким протягом чотирьох тижнів додавали до раціону три порції (по 240 мл) непастеризованого йогурту або 720 мл молока 2% жирності. Після 4-тижне-

вого періоду відмивання склад отримуваних молочних продуктів у групах чергувався. Результати показали, що в групі, яка отримувала непастеризований йогурт, концентрація загального холестерину знижувалася на 5% після 1-го тижня вживання, підвищувалася протягом періоду відмивання та продовжувала дещо підвищуватися, коли вживали молоко. У групі, яка отримувала спочатку молоко, концентрація загального холестерину у плазмі крові незначно знижувалася після 1-го тижня вживання молока, підвищувалася протягом періоду відмивання, а потім знижувалася на 9% після тижневого вживання йогурту. У наступних експериментах брали участь 36 осіб. Добровольці, поділені на 4 досліджувані групи, додавали до свого харчування три денних порції непастеризованого йогурту (по 240 мл), пастеризованого йогурту чи молока 2% жирності (720 мл) або ж залишали дієту незмінною; дослідження проводили протягом 12 тиж. Обидва досліджувані йогурти містили живі культури *L. bulgaricus* та *Streptococcus thermophilus*. Сироватковий холестерин у групі, що вживала непастеризований йогурт, падав на 9% після першого тижня експерименту. У групі, яка вживала йогурти обох типів, зниження концентрації холестерину становило 5%. Автори зробили висновок, що молоко може мати невелику гіпохолестеринемічну дію та що пастеризований та непастеризований йогурти однаково впливають на концентрацію холестерину.

За результатами досліджень на здорових добровольцях встановлено, що вживання двічі на день протягом 8 тиж 200 мл ферментованого молока, яке містить *L. casei* та *Streptococcus thermophilus* NVC 1543, призводить до підвищення концентрації холестерину в ЛПВЩ, знижуючи одночасно концентрацію триацилгліцерину та систолічний кров'яний тиск (Kawase M. et al., 2000; 2001).

L.U. Thompson та співавтори (1982) вивчали вплив ферментованого та неферментованого молока з метою виявлення в молоці фактора, відповідального за зниження рівнів холестерину. 68 добровольців брали участь у 10-тижневих дослідженнях, протягом яких вони щодня вживали 250 мл молока 2% жирності. Протягом перших 3 тиж дослідження всі учасники додатково вживали щодня 1 л молока 2% жирності, протягом наступних 3 тиж — по 250 мл. Для дослідження протягом останніх 3 тиж їх поділили на 6 груп. Перші три групи вживали по 1 л вершків, молока 2% жирності та незбираного молока відповідно, група 4 — по 1 л солодкого ацидофільного молока, неферментованого, але інокульованого *L. acidophilus*, група 5 — 1 л вершків, ферментованих *Lactobacillus lactis* (*L. lactis* ssp. *lactis* та *cremoris*), а група 6 вживала 1 л йогурту, ферментованого *L. bulgaricus* та *Streptococcus thermophilus*. Концентрації загального холестерину у плазмі крові та холестерину у складі ЛПНЩ та ЛПВЩ залишалися незмінними. Концентрації триацилгліцерину не змінювалися протягом перших двох періодів та підвищувалися в групах, що отримували йогурт та

ацидофільне молоко в останній період. Відсутність значного впливу ферментованих продуктів на концентрації холестерину автори пояснюють тим, що в осіб, яких обстежували під час цих дослідів, концентрація холестерину <5,0 ммоль/л.

У деяких експериментах досліджували вплив на концентрацію ліпідів крові молока, ферментованого традиційними йогуртовими заквасками, йогурту, що містив два штами *L. acidophilus*, та йогурту, що містив 2,5% фруктоолігосахаридів (Schaafsma G. et al., 1998). Контрольним продуктом у цих дослідженнях було молоко, в яке вносили стандартні йогуртові стартові культури. 30 чоловіків з концентрацією холестерину <7,8 ммоль/л були поділені на 2 групи; підбір проводили за масою тіла, концентрацією загального сироваткового холестерину та фенотипом за аполіпопротеїном Е3. Дослідження проводили з подвійним шифруванням рандомізованих проб, з використанням двох планів досліджень з двома періодами 3-тижневої обробки, розділеними тижневим періодом відмивання. Протягом кожної фази піддослідні вживали три порції (по 125 мл) тестових або контрольних продуктів. Виявили, що тестові продукти знижували концентрацію загального холестерину та холестерину в складі ЛПНЩ порівняно з контрольним продуктом. Однак отримані дані не дали змоги судити про значимість таких змін при екстраполяції їх на базові значення концентрацій згаданих речовин.

Роль ферментованих молочних продуктів як гіпохолестеринемічних агентів у людини виявилась достатньо неоднозначною, оскільки за даними проведених клінічних досліджень не можна зробити чітких висновків (Taylor G.R., Williams C.M., 1998; de Roos N.M., Katan M.B., 2000). Отримано деякі результати, що в цілому заперечували висновок про гіпохолестеринемічну дію ферментованих пробіотиками молочних продуктів. Так, N.M. de Roos та співавтори (1999) провели плацебо-контрольоване дослідження з подвійним шифруванням, у якому 78 здорових нормохолестеринемічних осіб вживали щодня по 500 мл йогурту. Усі добровольці у перші два тижні дослідів отримували контрольний йогурт, зроблений на стартерній культурі *Streptococcus thermophilus*, а далі навмання вибрані особи вживали досліджуваний або контрольний йогурт протягом наступних 6 тиж. Досліджуваний йогурт містив від $4,8 \times 10^9$ до $2,7 \times 10^{10}$ КУО *L. acidophilus* штаму L-1 в об'ємі 500 мл разової дози. Групи були схожі щодо розподілу за статтю, віком, індексом маси тіла та концентрацією загального холестерину на початку досліджень. Через 6-тижневий період у жодній із груп не було зареєстровано змін у концентраціях загального холестерину, холестерину в складі ЛПНЩ або тригліцеридів.

Не виявлено гіпохолестеринемічного ефекту і при вживанні кефіру (канадського виробництва) 30 здоровими чоловіками з підвищеним рівнем холестерину в крові (St-Onge M.P. et al., 2002).

Важливою умовою існування та дієвого впливу бактерій, внесених у складі молочних продуктів, є проникнення їх до травного тракту в неушкодженому стані, а недотримання цієї умови знижує цінність таких продуктів як гіпохолестеринемічних засобів. Додання до ферментованих молочних продуктів деяких олігосахаридів («пробіотиків»), які організм перетравлювати не здатен, може захистити кишкову мікрофлору та стимулювати її ріст (Delzenne N.M., Williams C.M., 2002; Kaur I.P. et al., 2002). У роботі G. Kiessling та співавторів (2002) проведено дослідження гіпохолестеринемічного впливу йогурту, ферментованого *L. acidophilus* 145 та *B. longum* 913, на 29 жінок віком від 19 до 56 років, причому 15 з цих жінок мали нормальний рівень сироваткового холестерину, а у 14 — було виявлено гіперхолестеринемію. Це перехресне дослідження складалося з трьох періодів (по 7 тиж у кожному), протягом яких відповідно до опрацьованої схеми жінки вживали по 300 г йогурту 3,5% жирності, ферментованого стартовими культурами *Streptococcus thermophilus* та *L. lactis*. Пробіотичним йогуртом вважали той самий контрольний йогурт, але з добавками *L. acidophilus* 145, *B. longum* 913 та 1% олігофруктози. Встановлено, що використання йогурту з дослідними добавками не впливало на концентрацію загального холестерину в крові піддослідних осіб і на концентрацію холестерину в складі ЛПНЩ. Однак при цьому значно підвищувалась концентрація холестерину ЛПВЩ, що в цілому привело до зменшення співвідношення холестеринів ЛПНЩ/ЛПВЩ з 3,24 до 2,48 ($p=0,001$). У роботі зроблено висновок, що вживання йогурту підвищує концентрацію холестерину в складі ЛПВЩ та покращує відношення холестерину ЛПНЩ/ЛПВЩ.

Для з'ясування впливу йогурту з біфідобактеріями на рівень сироваткових ліпідів людини проводили масштабні експерименти (Xiao J.Z. et al., 2003). Йогурт із досліджуваними біфідобактеріями і йогурт плацебо мали однаковий вміст молочних жирів, білків, вуглеводів і загальну енергетичну цінність. Різниця полягала лише у присутності або відсутності біфідобактерій. Показано, що на відміну від традиційного йогурту, ферментованого звичайними молочнокислими бактеріями, йогурт, ферментований пробіотиком *B. longum* штам BL1, істотним чином покращує вміст сироваткових ліпідів як у піддослідних тварин (шурів), так і в людей з помірною гіперхолестеринемією. У групі здорових добровольців (з початковим рівнем загального холестерину в межах 220–280 мг/дл), які вживали йогурт з біфідобактеріями, спостерігали незначне зниження рівня загального сироваткового холестерину. На відміну від цього значне зниження загального холестерину після 4 тиж вживання йогурту з біфідобактеріями спостерігали в осіб з початковим рівнем холестерину, вищим за 240 мг/дл; ці дані однозначно не пояснюються. У цих дослідах спостерігали кореляцію між зниженням вмісту холестерину у складі ЛПНЩ та ЛПВЩ на фоні зниження рівня

загального холестерину, однак статистично значущих підтверджень цьому не знайдено ні в групі здорових добровольців, ні в групі осіб з незначною гіперхолестеринемією. Відносні зміни рівнів загального холестерину, а також холестерину у складі ЛПНЩ та ЛПВЩ якоюсь мірою підтверджують припущення про те, що механізм дії бактерій пояснюється посиленням виведенням холестерину та жовчних кислот, а не їх безпосереднім впливом на синтез холестерину в печінці.

Результати інших дослідів на людях показали, що вживання йогурту спочатку значно знижує концентрацію холестерину у здорових чоловіків (від 10 до 12%), але після двох тижнів вживання йогурту концентрація цього стерину повертається до початкового контрольного рівня (Massey L.K., 1984). З'ясовано, що вживання молочних продуктів з пробіотиками не прискорює виведення холестерину в осіб, яким проведено ілеостомію (Marteau P. et al., 1995).

Було проведено два дослідження щодо здатності *Enterococcus faecium* знижувати рівні холестерину. У першому з них 29 чоловіків отримували молоко, ферментоване людським штамом *Enterococcus faecium* (108–1011 КУО/л) та двома штамми *Streptococcus thermophilus*, а 28 чоловіків отримали ацидофільне молоко як контроль (Agerbaek M. et al., 1995). Вживання молока, ферментованого *Enterococcus faecium*, знижувало рівень сироваткового холестерину на $0,37 \pm 0,41$ ммоль/л на 6-й тиждень, в той час як вживання ацидофільного молока таких результатів не давало. Було проведено інше велике дослідження за участю 87 чоловіків та жінок (Richelsen B. et al., 1996). На 4-му та 12-му тижні зниження концентрації ЛПНЩ сироватки було значно виразніше в групі осіб, які вживали молоко, ферментоване *Enterococcus faecium* (та двома штамми *Streptococcus thermophilus*), ніж у групі плацебо ($p < 0,05$). Наприкінці дослідження (24-й тиждень) та після його закінчення (30-й тиждень) концентрація сироваткового холестерину значно не змінювалася. Автори дійшли висновку, що молоко, згорнуте молочною кислотою, і молоко, ферментоване *Enterococcus faecium*, знижують рівень сироваткового холестерину, але в останньому випадку це відбувається швидше.

У цьому напрямку існують вітчизняні розробки. Наприклад, дослідниками Інституту мікробіології і вірусології НАН України з вмісту кишечника довгожителів було ізольовано кокові форми молочнокислих бактерій. Один із штамів належав до панівної мікрофлори довгожителів і належав до роду *Enterococcus*. На основі цього штаму та двох інших термофільних стрептококів виготовлено продукт «Геролакт». Після його 6-тижневого прийому рівень холестерину в плазмі крові знижувався з 0,51 до 0,23 ммоль/л (Смирнов и соавт., 2002). Аналогічні дані при дослідженні цього продукту (за кордоном він випускається під торговою маркою «Gaio») були отримані датськими вченими.

Фахівцями Технологічного інституту молока та м'яса УААН було створено серію заквашувальних препаратів та молочних продуктів, здатних нормалізувати обмін холестерину в організмі. На основі високоактивних молочнокислих бактерій видів *L. acidophilus*, *Streptococcus thermophilus* та *L. casei* розроблено заквашувальний препарат ЛТС (Кігель Н.Ф. та співавт., 2002; Науменко О.В. та співавт., 2003). Застосування цього препарату у виробництві кисломолочного напою «Міленіум» дозволило отримати продукт з високим вмістом пробіотичної мікрофлори, в тому числі вільних амінокислот та незамінних, що сприяє суттєвому зниженню рівня сироваткового холестерину. Ефективними для підтримування концентрації сироваткового холестерину на оптимальному фізіологічному рівні виявилися також кисломолочні продукти «Даринка» та «Фру-фру», для виробництва яких застосовують заквашувальні культури БТП та БАТП відповідно. Останні створено на основі композиції молочнокислих бактерій та біфідобактерій, відібраних за здатністю до асиміляції холестерину та стійкості до жовчних кислот. В результаті клінічних випробовувань згаданих продуктів виявлено, що їх вживання двічі на добу по 100 г протягом 10 днів, а також вживання заквашувальних препаратів БТП і БАТП по 10 мг на добу за такий же термін суттєво знижувало вміст холестерину у сироватці крові людей.

ГІПОХОЛЕСТЕРИНЕМІЧНА ДІЯ НЕМОЛОЧНИХ ФЕРМЕНТОВАНИХ БІОДОБАВОК

Гіпохолестеринемічна дія притаманна деяким ферментованим харчовим продуктам немолочного походження. Виявлено, що у пацієнтів з помірно підвищеною концентрацією холестерину вживання біодобавки ProViva (Швеція) — функціонального харчового продукту, що містить фруктовий сік, зброжений овес та *Lactobacillus plantarum* 299v, значно знижує концентрацію холестерину ЛПНЩ та фібриногену (Bukowska H. et al., 1997). У схожих дослідках Т. Асаока та співавтори (1996) також виявили зниження загального сироваткового холестерину в частини дорослих чоловіків, які вживали питво з деполімеризованим альгінатом натрію; такий результат спостерігали в осіб з початковим рівнем холестерину вище 220 мг/дл, але не в осіб з нормальним рівнем холестерину (<220 мг/дл) (Xiao J.Z. et al., 2003).

Позитивний вплив дієти з бактеріями може бути прямо пов'язаний з продукцією пропіонової кислоти при ферментації харчових волокон бактеріями. Результати дослідження на щурах свідчать, що споживання стійкого рисового крохмалю підвищує концентрацію пропіонату в сироватці і при цьому знижується концентрація загального холестерину та в складі ЛПНЩ (Cheng H.H., Lai M.H., 2000).

Бактерії, що населяють товстий кишечник, здатні ферментувати харчові волокна. Кінцевим продуктом цього процесу є жирні кислоти з короткими

бічними ланцюгами, головним чином оцтова, пропіонова та масляна кислоти. Тільки оцтова та пропіонова кислоти абсорбуються у кров, проходять у печінку та потрапляють до метаболічних шляхів (Nordgaard I., Mortensen P.V., 1995). Встановлено, що коротколанцюгові жирні кислоти, головним чином пропіонова кислота, покращують проникнення глюкози та пригнічують синтез холестерину в печінці, головним чином за рахунок зниження вмісту вільних жирних кислот у сироватці, а також шляхом підвищення чутливості організму до дії інсуліну (Venter C.S., Vorster H.H., 1989; Nishina P.M., Freedland R.A., 1990).

Дані досліджень за Програмою дієтичного підходу до боротьби з артеріальною гіпертензією (Dietary Approaches to Stop Hypertension/DASH) підтверджують плідність цього напрямку, показуючи зниження артеріального тиску в осіб, які вживають багато городини та фруктів із вмістом великої кількості рослинних волокон (Moore T.J. et al., 1999). У свою чергу М. Naruszewicz та співавтори (2002) виявили при цьому значне зниження впливу факторів ризику ішемічної хвороби серця та пом'якшення умов, притаманних метаболічному синдрому, що настає внаслідок резистентності тканин до інсуліну, надлишкової маси тіла, низької концентрації холестерину ЛПВЩ та артеріальної гіпертензії. Таким чином, вживання їжі, ферментованої пробіотиками, може стати перспективним як підхід до зменшення кількості факторів ризику та попередження атеросклерозу. Однак при цьому слід мати на увазі, що довготривале застосування фармакологічних препаратів на основі живих мікроорганізмів, які знижують рівні сироваткового холестерину, може призвести до розвитку вторинної гіпохолестеринемії з відповідними клінічними проявами (Granot E., Deckelbaum R.J., 1989).

ВИСНОВКИ

З викладеного матеріалу зрозуміло, що застосування деяких ферментованих продуктів з метою знизити рівні сироваткового холестерину в осіб з помірною гіперхолестеринемією вважається досить перспективним альтернативним напрямком медикаментозної терапії. Гіпохолестеринемічна дія таких продуктів, як і інші позитивні впливи пробіотиків на організм людини, стимулювали виробництво різноманітних харчових продуктів, головним чином кисломолочних, що містять пробіотики, а також ферментованої городини як дієтичних продуктів (Young J., 1998; Naidu A.S. et al., 1999; Sanders T.A., 1999; St-Onge M.P. et al., 2000). Відомо, що сьогодні світовий ринок пропонує препарати на основі пробіотиків на суму 6 млн євро (Abbott A., 2004).

Однак, як згадувалося вище, результати досліджень, проведених на людях, виявилися неоднозначними щодо впливу ферментованих молочних продуктів на концентрацію сироваткового холестерину. Це пояснюють багатьма факторами, зокрема різним вмістом жиру в раціонах піддослідних осіб у різних серіях експериментів, що не дає змоги зробити

однозначні висновки з цих робіт. До того ж особи, що брали участь у таких дослідженнях, як правило, мали низькі значення концентрації загального холестерину на початку дослідів. При цьому існує проблема відсутності правильного плацебо, оскільки молоко само по собі, як було показано, має певні гіпохолестеринемічні властивості. Деякі автори стверджують, що розбіжності у видовому складі бактеріальних сумішей та концентрації досліджуваних продуктів ускладнюють порівняння таких досліджень (Rossouw J.E. et al., 1981; Schaafsma G. et al., 1998). Останнє, на наш погляд, найбільш суттєве з огляду на доведену штамспецифічність гіпохолестеринемічної дії пробіотиків та їхньої стійкості до руйнування у ШКТ.

Загалом, беручи до уваги існування правила «1 до 2», яке постулює, що 1% зниження концентрації сироваткового холестерину викликає 2% зниження ризику коронарної хвороби серця (Frick M.H. et al., 1987), вживання вказаних продуктів вважається доцільним не тільки з метою профілактики, а й, до деякої міри, для терапії гіперхолестеринемії. Тому подальші дослідження в цьому напрямку ми вважаємо перспективними.

ЛІТЕРАТУРА

- Кігель Н.Ф., Рожанська О.М., Науменко О.В. (2002) Дослідження *in vitro* холестеразної активності лакто- і біфідобактерій як критерій відбору пробіотичних штамів. Вісник аграрної науки, 8: 59–62.
- Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. (1983) Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). Медицина, Москва, 352 с.
- Науменко О.В., Рожанська О.М., Кігель Н.Ф., Бережницька Т.Г. (2003) Вивчення клінічної ефективності застосування бактеріального препарату «ЛТС». Молочна промисловість, 4(7): 20–22.
- Смирнов В.В., Коваленко Н.К., Подгорский В.С., Сорокулова Н.Б. (2002) Пробиотики на основе живых культур микроорганизмов. Микробиол. журн., 64(4): 62–80.
- Шендеров Б.А. (1998) Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том II: Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. Издательство ГРАНТЬ, Москва, 416 с.
- Abbott A. (2004) Microbiology: gut reaction. Nature, 427(6972): 284–286.
- Agerbaek M., Gerdes L.U., Richelsen B. (1995) Hypocholesterolaemic effect of a new fermented milk product in healthy middle-aged men. Eur. J. Clin. Nutr., 49(5): 346–352.
- Agerholm-Larsen L., Raben A., Haulrik N. et al. (2000) Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. Eur. J. Clin. Nutr., 54(4): 288–297.
- Akalin A.S., Gonc S., Duzel S. (1997) Influence of yogurt and acidophilus yogurt on serum cholesterol levels in mice. J. Dairy Sci., 80(11): 2721–2725.
- Asaoka T., Iwatsuka H., Minowa H. (1996) Effect of «CHOLECUT», a drink containing depolymerized sodium alginate, on serum cholesterol levels in healthy males. Jpn. J. Nutr. Assess., 13: 460–464.
- Beena A., Prasad V. (1997) Effect of yogurt and bifidus yogurt fortified with skim milk powder, condensed whey and lactose-hydrolysed condensed whey on serum cholesterol and triacylglycerol levels in rats. J. Dairy Res., 64(3): 453–457.
- Bertolami M.C., Faludi A.A., Batlouni M. (1999) Evaluation of the effects of a new fermented milk product (Gaio) on primary hypercholesterolemia. Eur. J. Clin. Nutr., 53(2): 97–101.
- Binder H.J., Filburn B., Floch M. (1975) Bile and inhibition of intestinal microorganisms. Am. J. Clin. Nutr., 28(2): 119–125.
- Bottazzi V., Zaccani C., Gonzaga E., Paladino M. (1986) Absorption of cholesterol by intestinal lactic acid bacteria. Ann. Microbiol., 36: 1–5.
- Brashears M.M., Gilliland S.E., Buck L.M. (1998) Bile salt deconjugation and cholesterol removal from media by *Lactobacillus casei*. J. Dairy Sci., 81(8): 2103–2110.
- Buck L.M., Gilliland N.E. (1994) Comparison of freshly isolated strains of *Lactobacillus acidophilus* of human intestinal origin for ability to assimilate cholesterol during the growth. J. Dairy Sci., 77(10): 2925–2933.
- Bukowska H., Pieczul-Mroz J., Jastrzebska M. et al. (1997) Decrease in fibrinogen and LDL-cholesterol levels upon supplementation of diet with *Lactobacillus plantarum* in subjects with moderately elevated cholesterol. Atherosclerosis, 137(2): 437–438.
- Charteris W.P., Kelly P.M., Morelli L., Collins J.K. (1998) Development and application of an *in vitro* methodology to determine the transit tolerance of potentially probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in the upper human gastrointestinal tract. J. Appl. Microbiol., 84(5): 759–768.
- Cheng H.H., Lai M.H. (2000) Fermentation of resistant rice starch produces propionate reducing serum and hepatic cholesterol in rats. J. Nutr., 130(8): 1991–1995.
- Danielson A.D., Peo E.R. Jr., Shahani K.M. et al. (1989) Anticholesteremic property of *Lactobacillus acidophilus* yogurt fed to mature boars. J. Anim. Sci., 67(4): 966–974.
- Chikai T., Nakao H., Uchida K. (1987) Deconjugation of bile acids by human intestinal bacteria implanted in germ-free rats. Lipids, 22(9): 669–671.
- Dashkevich M.P., Feighner S.D. (1989) Development of a differential medium for bile salt hydrolase-active *Lactobacillus* spp. Appl. Environ. Microbiol., 55(1): 11–16.
- De Boever P., Verstraete W. (1999) Bile salt deconjugation of *Lactobacillus plantarum* 80 and its implication for bacterial toxicity. J. Appl. Microbiol., 87(3): 345–352.
- De Rodas B.Z., Gilliland S.E., Maxwell C.V. (1996) Hypocholesterolemic action of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121 and calcium in swine with hypercholesterolemia induced by diet. J. Dairy Sci., 79(12): 2121–2128.
- de Roos N.M., Katan M.B. (2000) Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. Am. J. Clin. Nutr., 71(2): 405–411.
- de Roos N.M., Schouten G., Katan M.B. (1999) Yogurt enriched with *Lactobacillus acidophilus* does not lower blood lipids in healthy men and women with normal to borderline high serum cholesterol levels. Eur. J. Clin. Nutr., 53(4): 277–280.
- De Smet I., De Boever P., Versteaete W. (1998) Cholesterol lowering in pigs through enhanced bacterial bile salt hydrolase activity. Br. J. Nutr., 79(2): 185–194.
- Delzenne N.M., Williams C.M. (2002) Prebiotics and lipid metabolism. Curr. Opin. Lipidol., 13(1): 61–67.
- Dickinson A.B., Gustafsson B.E., Norman A. (1971) Determination of bile acid conversion potencies of intestinal bacteria by screening *in vitro* and subsequent establishment in germ free rats. Acta Pathol. Microbiol. Scand. [B] Microbiol. Immunol., 79(5): 691–698.
- Dietschy J.M., Wilson D.J. (1970) Regulation of cholesterol metabolism. N. Engl. J. Med., 282(21): 1179–1242.
- Dowling R.H., Murphy G.M. (1990) Bile acids and acquired disease: old hypotheses, new concepts. In: R.D. Cohen, B. Lewis, K. G.M.M. Alberti, A.M. Denman (Eds.) Metabolic and molecular basis of acquired disease. Bailliere Tindall, London, UK, pp. 1231–1245.
- Driessen F.M., de Boer R. (1989) Fermented milk with selected intestinal bacteria: a healthy trend in new products. Neth. Milk Dairy, 43: 367–382.

- Drisko J.A., Giles C.K., Bischoff B.J. (2003) Probiotics in health maintenance and disease prevention. *Altern. Med. Revs.*, 8(2): 143–155 (<http://www.thorne.com/altmedrev/full-text/8/2/143.pdf>).
- Erkelens D.W., Baggen M.G., Van Doormaal J.J. et al. (1988) Clinical experience with simvastatin compared with cholestyramine. *Drugs*, 39(Suppl. 3): 87–92.
- Ferrari A., Pacini N., Canzi E. (1980) A note on bile acids transformations by strains of *Bifidobacterium*. *J. Appl. Bacteriol.*, 49(2): 193–197.
- Finegold S.M., Sutter V.L., Mathisen G.E. (1983) Normal indigenous intestinal flora. In: D.J. Hentges (Ed.) *Human intestinal microflora in health and disease*. Academic Press, New York, pp. 3–11.
- Frick M.H., Elo O., Haapa K. et al. (1987) Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 317(20): 1237–1245.
- Gilliland S.E. (1990) Health and nutritional benefits from lactic acid bacteria. *FEMS Microbiol. Rev.*, 7(1–2): 175–188.
- Gilliland S.E., Nelson C.R., Maxwell C. (1985) Assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 49(2): 377–381.
- Gilliland S.E., Speck M.L. (1977) Deconjugation of bile acids by intestinal *Lactobacilli*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 33(1): 15–18.
- 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 (<http://jds.fass.org/cgi/reprint/73/4/905.pdf>).
- Granot E., Deckelbaum R.J. (1989) Hypocholesterolemia in childhood. *J. Pediatrics*, 115(2): 171–185.
- Hashimoto H., Yamazaki K., He F. et al. (1999) Hypocholesterolemic effects of *Lactobacillus casei* subsp. *casei* TMC 0409 strain observed in the rats fed by cholesterol contained diets. *Anim. Sci. J.*, 72: 90–97.
- Hepner G., Fried R., St. Jeor S. et al. (1979) Hypocholesterolemic effect of yoghurt and milk. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32(1): 19–24.
- 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.
- Homma N. (1988) *Bifidobacteria* as a resistance factor in human being. *Bifidobacteria and Microflora*, 7: 115–121.
- Hood S.K., Zottola E.A. (1988) Effect of low pH on the ability of *Lactobacillus acidophilus* to survive and adhere to human intestinal cells. *J. Food Sci.*, 53: 1514–1516.
- Hosono A., Tono-oka T. (1995) Binding of cholesterol with lactic acid bacterial cells. *Milchwissenschaft*, 50: 556–560.
- Inagaki H., Yamada T., Suzuki Y. (1991) The usefulness of *Lactobacillus* and yoghurt as a regulating factor for lipid metabolism in germfree mice. *J. Germfree life Gnotobiol.*, 21: 244–247.
- Ishihara K., Kawai Y. (1986) Hypocholesterolemically active substances of *Enterococcus faecalis*. *Microecology and Therapy*, 16: 167–173.
- Itoh T. (1992) Functional benefits from lactic acid bacteria used in cultured milk. *Anim. Sci. Technol.*, 63: 1276–1289.
- Jenkins D.J. (1989) The link between colon fermentation and systemic disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 84(11): 1362–1364.
- Kannel W.B., Castelli W.P., Gordon T. (1979) Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann. Intern. Med.*, 90(1): 85–91.
- 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.
- Kawase M., Hashimoto H., Hosoda M. et al. (2001) Effect of administration of fermented milk with *Streptococcus thermophilus* TMC1543 on serum lipid levels induced by a high-cholesterol diet in adult subjects. *Milchwissenschaft*, 56: 496–499.
- Kiessling G., Schneider J., Jahreis G. (2002) Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 56(9): 843–849.
- Kim H.S. (1989) Effects of fermented milks on the ecology of the intestine and host benefits. In: *Proceeding of the NIZO-Workshop «Fermented Milks and Health»*. NIZO, Eds, The Netherlands, pp. 15–33.
- Klaver F.A., van der Meer R. (1993) The assumed assimilation of cholesterol by *Lactobacilli* and *Bifidobacterium bifidum* is due to their bile salt-deconjugating activity. *Appl. Environ. Microbiol.*, 59(4): 1120–1124.
- Kobashi K., Nishizawa I., Yamada T., Hase J. (1978) A new hydrolase specific for taurine conjugates of bile acids. *J. Biochem.*, 84(2): 495–497.
- Lewis S.J., Burmeister S. (2005) A double-blind placebo-controlled study of the effects of *Lactobacillus acidophilus* on plasma lipids. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 59(6): 776–780.
- Lin M.Y., Chen T.W. (2000) Reduction of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus* in culture broth. *J. Food Drug Anal.*, 8: 97–102.
- Lin S.Y., Avres J.W., Winkler W. Jr., Sandine W.E. (1989) *Lactobacillus* effects on cholesterol: in vitro and in vivo results. *J. Dairy Res.*, 72(11): 2885–2899.
- Liong M.T., Shah N.P. (2005) Acid and bile tolerance and cholesterol removal ability of *Lactobacilli* strains. *J. Dairy Sci.*, 88(1): 55–66.
- Lopes-Virella M.F., Virella G. (1985) Immunological and microbiological factors in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 37(3): 377–386.
- Mabuchi H. (1999) Primary and secondary prevention of atherosclerotic disease by lipid-lowering therapies. *Nippon Rinsho*, 57(12): 2807–2814.
- Mann G.V. (1974) Studies of a surfactant and cholesterolemia in the Maasai. *Am. J. Clin. Nutr.*, 27(5): 464–469.
- Mann G.V. (1977) A factor in yogurt which lowers cholesterolemia in man. *Atherosclerosis*, 26(3): 335–340.
- Marteau P., Gerhardt M.F., Myara A. et al. (1995) Metabolism of bile salts by alimentary bacteria during transit in the human small intestine. *Microbiol. Ecol. Health Dis.*, 8: 151–157.
- Massey L.K. (1984) Effect of changing milk and yoghurt consumption on human nutrient intake and serum lipoprotein. *J. Dairy Sci.*, 67(2): 255–262.
- McFarland L.V. (2000) Beneficial microbes: health or hazard? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 12(10): 1069–1071.
- McNamara D.J., Lowell A.E., Sabb J.E. (1989) Effect of yogurt intake on plasma lipid and lipoprotein levels in normolipidemic males. *Atherosclerosis*, 79(2–3): 167–171.
- Midtvedt T., Lingaas E., Carlstedt-Duke B. et al. (1990) Intestinal microbial conversion of cholesterol to coprostanol in man. Influence of antibiotics. *APMIS*, 98(9): 839–844.
- Mishra V., Prasad D.N. (2005) Application of *in vitro* methods for selection of *Lactobacillus casei* strains as potential probiotics. *Int. J. Food Microbiol.*, 103(1): 109–115.
- Mitsuoka T. (1978) *Intestinal bacteria and health*. Harcourt Brace Jovanovich Japan Inc., Tokyo.
- Mohan J.C., Arora R., Khalilullah M. (1990) Short term hypolipidemic effects of oral *Lactobacillus sporogenes* therapy in patients with primary dyslipidemias. *Indian Heart J.*, 42(5): 361–364.
- Moore T.J., Vollmer W.M., Appel L.J. et al. (1999) Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. DASH Collaborative Research Group. *Hypertension*, 34(3): 472–477 (<http://hyper.ahajournals.org/cgi/content/full/34/3/472>).
- Naidu A.S., Bidlack W.R., Clemens R.A. (1999) Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 39(1): 13–126.

- Nakajima K., Hata Y., Osono Y. (1995) Antihypertensive effect of extract of *Lactobacillus casei* in patients with hypertension. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 18: 181–187.
- Naruszewicz M., Johansson M.L., Zapolska-Downar D., Bukowska H. (2002) Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76(6): 1249–1255.
- Nelson J.W., Gilliland S.E. (1985) Variation in cholesterol assimilation by individual strains of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* from human intestines. *J. Dairy Sci.*, 68(Suppl. 1): 83.
- Nishina P.M., Freedland R.A. (1990) Effects of propionate on lipid biosynthesis in isolated rat hepatocytes. *J. Nutr.*, 120(7): 668–673.
- 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.
- Nordgaard I., Mortensen P.B. (1995) Digestive processes in the human colon. *Nutrition*, 11(1): 37–45.
- Ohtani H., Hayashi K., Hirata Y. et al. (1990) Effects of dietary cholesterol and fatty acids on plasma cholesterol level and hepatic lipoprotein metabolism. *J. Lipid Res.*, 31(8): 1413–1422.
- Pekkanen J., Linn S., Heiss G. et al. (1990) Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 322(24): 1700–1707.
- Pereira D.L., Gibson G.R. (2002) Cholesterol assimilation by lactic acid bacteria and bifidobacteria isolated from the human gut. *Appl. Environ. Microbiol.*, 68(9): 4689–4693.
- Persival M. (1997) Choosing a probiotic supplement. *Clinical Nutrition Insights*, 6(1): 1–4 (<http://www.acudoc.com/Probiotics.PDF>).
- Rao D.R., Chawan C.B., Pulusani S.R. (1981) Influence of milk and thermophilic milk on plasma cholesterol levels and cholesterologenesis in rats. *J. Food Sci.*, 46: 1339–1341.
- Richelsen B., Kristensen K., Pedersen S.B. (1996) Long term (6 months) effect of a new fermented milk product on the level of plasma lipoproteins — a placebo-controlled and double blind study. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 50(12): 811–815.
- Rossouw J.E., Burger E.M., Van der Vyver P., Ferreira J.J. (1981) The effect of skim milk, yoghurt, and full cream milk on human serum lipids. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34(3): 351–356.
- Salminen S., von Wright A. (1993) Lactic acid bacteria. Marcel Dekker, Inc., New Yorker, NY.
- Sanders M.E. (1993) Effect of consumption of lactic cultures on human health. *Adv. Food Nutr. Res.*, 37: 67–130.
- Sanders M.E., Klaenhammer T.R. (2001) Invited review: the scientific basis of *Lactobacillus acidophilus* NCFM functionality as a probiotic. *J. Dairy Sci.*, 84(2): 319–331 (<http://jds.fass.org/cgi/reprint/84/2/319.pdf>).
- Sanders T.A. (1999) Food production and food safety. *BMJ*, 318(7199): 1689–1693 (<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/318/7199/1689>).
- Schaafsma G., Meuling W.J., van Dokkum W., Bouley C. (1998) Effects of a milk product, fermented by *Lactobacillus acidophilus* and with fructo-oligosaccharides added, on blood lipids in male volunteers. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 52(6): 436–440.
- Schorr U., Blaschke K., Turan S. et al. (1998) Relationship between angiotensinogen, leptin and blood pressure levels in young normotensive men. *J. Hypertens.*, 16(10): 1475–1480.
- Shaper A.G., Jones K.W., Jones M., Kyobe J. (1963) Serum lipids in three nomadic tribes of northern Kenya. *Am. J. Clin. Nutr.*, 13: 135–146.
- St-Onge M.P., Farnworth E.R., Jones P.J. (2000) Consumption of fermented and nonfermented dairy products: effects on cholesterol concentrations and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71(3): 674–681.
- St-Onge M.P., Farnworth E.R., Savard T. et al. (2002) Kefir consumption does not alter plasma lipid levels or cholesterol fractional synthesis rates relative to milk in hyperlipidemic men: a randomized controlled trial. *BMC Complement. Altern. Med.*, 2: 1–7.
- Suckling K.E., Benson G.M., Bond B. et al. (1991) Cholesterol lowering and bile acid excretion in the hamster with cholestyramine treatment. *Atherosclerosis*, 89(2–3): 183–190.
- Tahri K., Crociani J., Ballongue J., Scheider F. (1995) Effects of the three strains of bifidobacteria on cholesterol. *Lett. Appl. Microbiol.*, 21(3): 149–151.
- Tahri K., Grill J.P., Schneider F. (1996) Bifidobacteria strains behaviour toward cholesterol: coprecipitation with bile salts and assimilation. *Curr. Microbiol.*, 33(3): 187–193.
- Tahri K., Grill J.P., Schneider F. (1997) Involvement of trihydroxyconjugated bile salts in cholesterol assimilation by bifidobacteria. *Curr. Microbiol.*, 34(2): 79–84.
- Tanaka H., Doesburg K., Iwasaki T., Mierau I. (1999) Screening of lactic acid bacteria for the bile salt hydrolase activity. *J. Dairy Sci.*, 82(12): 2530–2535.
- Tannock G.W. (1995) Microbiology of gastrointestinal tract in relation to lactic acid bacteria. *Int. Dairy J.*, 5: 1059–1070.
- Taranto M.P., Medici M., Perdigon G. et al. (1998) Evidence for hypocholesterolemic effect of *Lactobacillus reuteri* in hypercholesterolemic mice. *J. Dairy Sci.*, 81(9): 2336–2340.
- Taranto M.P., Sesma F., Holgado A.P., Valdez G.F. (1997) Bile salts hydrolase plays a key role on cholesterol removal by *Lactobacillus reuteri*. *Biotechnol. Lett.*, 19: 845–847.
- Taylor G.R., Williams C.M. (1998) Effects of probiotics and prebiotics on blood lipids. *Br. J. Nutr.*, 80(4): S225–S230.
- Thompson L.U., Jenkins D.J., Amer M.A. et al. (1982) The effect of fermented and unfermented milks on serum cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 36(6): 1106–1111.
- Thompson M. (1986) Metabolism of neutral sterols. In: M.J. Hill (Ed.) *Microbial metabolism in the digestive tract*. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 162 p.
- Tsekova M. (1994) Effect of dairy products containing *Lactobacillus* strain LbL4 on some biochemical parameters in human. *Biotechnol. Biotechnol. Equipment*, 8: 74–77.
- Тид Н.У. (1986) Клиническая оценка лабораторных тестов. Медицина, Москва, 226 с.
- Usman, Hosono A. (1999) Bile tolerance, taurocholate deconjugation, and binding of cholesterol by *Lactobacillus gasseri* strains. *J. Dairy Sci.*, 82(2): 243–248.
- Usman, Hosono A. (2000) Effect of administration of *Lactobacillus gasseri* on serum lipids and fecal steroids in hypercholesterolemic rats. *J. Dairy Sci.*, 83(8): 1705–1711.
- Venter C.S., Vorster H.H. (1989) Possible metabolic consequences of fermentation in the colon for humans. *Med. Hypotheses*, 29(3): 161–166.
- 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 (<http://jds.fass.org/cgi/content/full/86/7/2452>).
- Young J. (1998) European market developments in prebiotic- and probiotic-containing foodstuffs. *Br. J. Nutr.*, 80(4): S231–S233.

ПРОБИОТИКИ: ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

С.М. Мосийчук, М.Б. Хоменко,

Т.С. Михайлова, Н.Ф. Кигель, А.В. Карпов

Резюме. Обсуждалась возможность применения микроорганизмов-пробиотиков, представителей нормальной микрофлоры кишечника человека для снижения уровня холестерина в сыворотке крови и холестерина в составе его транспортных форм, в частности липопротеина низкой плотности. Рассматривалась роль нормальной микрофлоры ки-

шечника в метаболизме холестерина и участие экзогенных пробиотиков в этом процессе. Проанализированы возможные биохимические механизмы снижения уровня холестерина под влиянием пробиотиков и проблема сохранения их жизнеспособности при внесении в организм человека. Приводятся данные многочисленных клинических исследований относительно позитивного влияния препаратов пробиотиков и пищевых продуктов, созданных с их использованием, на общие уровни сывороточного холестерина у лиц с умеренной гиперхолестеринемией, что рассматривают как достаточно перспективное альтернативное направление медикаментозной терапии гиперхолестеринемии.

Ключевые слова: холестерин, гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, липопротеин низкой плотности, пробиотики, лактобактерии.

PROBIOTICS: POSSIBILITY OF APPLICATION FOR HYPERCHOLESTEROLEMIA TREATMENT

S.M. Mosiychuk, M.B. Khomenko, T.S. Mikhailova, H.F. Kigel, A.V. Karpov

Summary. Review article represents data on ability to use microorganisms-probiotics, representatives of normal hu-

man intestinal microflora, purposely to decrease the serum cholesterol level as well as cholesterol content in its transport forms, particularly — low density lipoproteins. The role of normal intestinal microflora in cholesterol metabolism and participation of exogenous probiotics in this process are considered. Possible biochemical mechanisms of the cholesterol level decrease under the influence of probiotics are analysed, as well as the problem on their vitality preservation following introduction to human organism. Results of numerous clinical studies are given on beneficial effects of probiotic preparations and probiotic-based diet products towards total levels of serum cholesterol in persons with moderate hypercholesterolemia, that testify to consider this approach as a promising alternative direction of the hypercholesterolemia pharmacological treatment.

Key words: cholesterol, hypercholesterolemia, ischemic heart disease, low density lipoprotein, probiotics, lactobacteria.

Адреса для листування:

Кігель Наталія Федорівна

02002, Київ, вул. М. Раскової, 4А

Технологічний інститут молока та м'яса УААН

РЕФЕРАТИВНА ІНФОР

Влияние каннабидиола на регионарный церебральный кровоток

Crippa J.A., Zuardi A.W., Garrido G.E., Wichert-Ana L., Guarnieri R., Ferrari L., Azevedo-Marques P.M., Hallak J.E., McGuire P.K., Filho Busatto G. (2004) Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. Neuropsychopharmacology, 29(2): 417–426.

В исследованиях на животных и человеке были установлены анксиолитические свойства каннабидиола, однако центральные механизмы реализации этого эффекта не изучены. Цель исследования — изучить эти механизмы с помощью метода функциональной нейровизуализации. У 10 здоровых мужчин-добровольцев, распределенных методом рандомизации на две группы по 5 человек в каждой, измеряли в покое регионарный церебральный кровоток с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc -этилцистеинат-димером. Каждый субъект обследовали дважды с интервалом в 1 нед. Во время первого обследования испытуемый принимал внутрь каннабидиол (в дозе 400 мг) или плацебо в соответствии с двойной слепой процедурой. Через 90 мин после вмешательства проводили ОФЭКТ. Для оценки субъективного состояния использовали визуальную аналоговую шкалу оценки настроения (Visual Analogue Mood Scale). Во время второго обследования выполняли ту же процедуру, но с применением вмешатель-

ства, не использованного во время предыдущего обследования. Регионарный церебральный кровоток оценивали с использованием статистического параметрического картирования (statistical parametric mapping/SPM) у каждого испытуемого до и после вмешательства (within-subject between-condition). Каннабидиол статистически значимо уменьшал выраженность тревоги и повышал седацию, тогда как статистически значимых изменений при применении плацебо зарегистрировано не было. При оценке функционального состояния участков мозга, предположительно ответственных за реализацию анксиолитического эффекта каннабидиола, было выявлено два кластера вокселей [прим.: воксел — элемент трехмерного изображения] статистически значимого ($p < 0,001$) снижения захвата радиофармпрепарата при применении каннабидиола по сравнению с плацебо. Эти кластеры включали левый амигдалоидно-гиппокампальный комплекс и левую заднюю поясную извилину. Также был выявлен кластер большей активности при применении каннабидиола по сравнению с плацебо, который локализовался в левой парагиппокампальной извилине ($p < 0,001$). Эти результаты свидетельствуют о том, что каннабидиол обладает анксиолитическими свойствами, которые опосредуются влиянием на лимбические и паралимбические области головного мозга.