

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-77-85>



Пробиотический штамм *Bifidobacterium longum* BB536 — нутрицевтик широкого профиля

Громова О. А., Торшин И. Ю.

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН (ФИЦ ИУ РАН), Москва, 119333, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Россия

Для цитирования: Громова О. А., Торшин И. Ю. Пробиотический штамм *Bifidobacterium longum* BB536 — нутрицевтик широкого профиля. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;198(2): 77–85. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-77-85

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель
Торшин Иван Юрьевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник

✉ Для переписки:

Громова Ольга Алексеевна
unesco.gromova@gmail.com

Резюме

Бифидобактерия *B. longum* BB536 — безопасный многофункциональный пробиотик с доказанной клинической эффективностью. Модулируя состав микробиома кишечника, штамм BB536 проявляет противовоспалительные, антиаллергические, противовирусные, антибактериальные, фунгицидные свойства, показанные в экспериментальных и клинических исследованиях. Показана эффективность применения штамма BB536 в терапии патологии кишечника (для нормализации стула, в терапии язвенного колита, синдрома раздраженного кишечника и др.) а также для нормализации липидного профиля крови и метаболизма жиров.

Ключевые слова: пробиотики, атеросклероз, деконъюгация желчных кислот, детоксикация, Лактофлорене Холестерол

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Probiotic strain *Bifidobacterium longum* BB536 — a nutraceutical of a wide profile

O. A. Gromova, I. Yu. Torshin

Federal Research Center "Informatics and Control" RAS (FRC IU RAS), 44, building 2, Vavilova str., Moscow, 119333, Russia

For citation: Gromova O. A., Torshin I. Yu. Probiotic strain *Bifidobacterium longum* BB536 — a nutraceutical of a wide profile. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;198(2): 77–85. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-77-85

✉ Corresponding author:

Olga A. Gromova

unesco.gromova@gmail.com

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow, research director of the Institute of Pharmacoinformatics; ORCID: 0000-0002-7663-710X

Ivan Yu. Torshin, PhD in Chemistry, senior research fellow at the Institute of Pharmacoinformatics; ORCID: 0000-0002-2659-7998

Summary

Bifidobacterium B. longum BB536 is a safe multifunctional probiotic with proven clinical efficacy. By modulating the composition of the intestinal microbiome, the BB536 strain exhibits anti-inflammatory, antiallergic, antiviral, antibacterial, fungicidal properties, shown in experimental and clinical studies. The effectiveness of the use of strain BB536 in the treatment of intestinal pathology (for stool normalization, in the treatment of ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, etc.), as well as for normalizing the lipid profile of blood and fat metabolism, has been shown.

Keywords: probiotics, atherosclerosis, bile acid deconjugation, detoxification, *Lactoflorene Cholesterol*

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Состояние микробиома является важным фактором здоровья не только ЖКТ, но и других систем организма. Для нормализации состояния микробиома часто используются пробиотики – живые бактерии, способные заселять различные отделы кишечника и подавлять рост патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Модулируя состояние микрофлоры кишечника, пробиотики проявляют широкий спектр терапевтического воздействия, способствуя (1) нормализации консистенции стула, (2) лечению синдрома раздражённого кишечника (СРК) и антибиотик-ассоциированной диареи (ААД), (3) профилактике и терапии урогенитальных инфекций, (4) профилактике острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), (5) повышению уровней короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и снижению концентрации токсических метаболитов в кишечнике, провоцирующих хроническое воспаление и развитие опухолей [1], (6) снижению системного воспаления, (7) предотвращению развития аллергических реакций и (8) нормализации обмена жиров и углеводов [2].

Систематический анализ 2837 публикаций по пробиотикам методами компьютерного анализа текстов показал, что эффективность и направленность действия бактерий-пробиотиков в существенной мере зависит от свойств конкретных штаммов. Пробиотики целесообразно дополнять пребиотиками (веществами, стимулирующими рост полезной микрофлоры) и микронутриентами

синергидного действия [2]. В настоящей работе рассмотрен один из перспективных пробиотических штаммов: *Bifidobacterium longum* BB536.

Штамм *B. longum* BB536 был впервые обнаружен в 1969 году в кишечнике здорового младенца, находящегося на грудном вскармливании. Позднее выяснилось, что этот штамм – клинически эффективный многофункциональный пробиотик, полезный для лечения желудочно-кишечных, иммунологических и инфекционных заболеваний. Потребление BB536 способствует устранению проблем с дефекацией, снижает вызванные антибиотиками изменения микробиоты кишечника, облегчает течение ААД, язвенного колита и СРК [3].

В целом, бифидобактериальный штамм BB536 признан безопасным на основании того, что является непатогенной, нетоксигенной, негемолитической и пробиотической бактерией, которая не проявляет устойчивости к антибиотикам, не содержит никаких плазмид и не проявляет вредной метаболической активности [4]. Исследование *in vivo*, включавшее приём очень высоких доз BB536 внутрь (1 трлн КОЕ/кг/сут) здоровыми 4-недельными мышами в течение 7 дней, показало, что бифидобактерии BB536 не проникали в кровь, печень, селезенку, почки и мезентериальные лимфатические узлы и не вызывали повреждений слизистой кишечника [5].

BB536 производит преимущественно молочную кислоту. Геном BB536 содержит ген BHS,

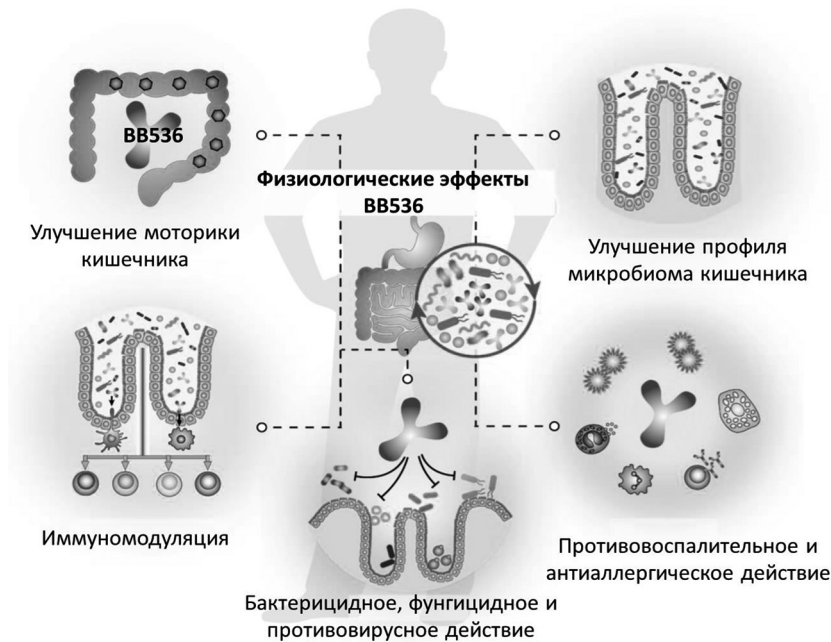


Рисунок 1.

Модуляция микробиома кишечника – главное положительное действие *Bifidobacterium longum* BB536 в укреплении здоровья человека. Действуя совместно с микробиотой кишечника, BB536 модулирует иммунный гомеостаз хозяина и облегчает течение аллергических расстройств и инфекций.

Figure 1.

Modulation of the gut microbiome is the main positive effect of *Bifidobacterium longum* BB536 in improving human health. Together with the gut microbiota, BB536 modulates host immune homeostasis and ameliorates allergic disorders and infections.

кодирующий конъюгированную гидролазу солей желчных кислот. Данный фермент катализирует гидролиз солей желчных кислот и способен деконъюгировать 80–95% солей желчных кислот (таурохолевая кислота, гликохолевая кислота, таурохонодезоксихолевая кислота, гликохонодезоксихолевая кислота, тауродезоксихолевая кислота и гликодезоксихолевая кислота). Высокие уровни этих и других вторичных желчных кислот могут вызывать повреждение ДНК и способствовать канцерогенезу клеток толстой кишки [6]. Многофункциональная активность штамма BB536

объясняется главным образом взаимодействием между BB536 и микробиотой кишечника организма человека (рис. 1).

Далее, последовательно рассматриваются свойства бифидобактериального штамма BB536 как модулятора состава микробиома кишечника, противовоспалительные и антиаллергические свойства, противовирусные, бактерицидные, фунгицидные свойства. Представлены результаты клинических исследований по применению BB536 в терапии патологии кишечника и для нормализации липидного профиля в рамках кардиопрофилактики.

Штамм BB536 как модулятор состава микробиома кишечника

Взаимодействуя с микробиотой кишечника человека, бифидобактерии *B. longum* BB536 модулируют метаболизм кишечника. В частности, BB536 регулирует биосинтез биотина, способствуя выработке пимелата, что позволяет бактериям *Bacteroides* *cassae* метаболизировать пимелат в биотин, тем самым осуществляя микронутриентную поддержку гомеостаза кишечника. Кроме того, BB536 влияет на метаболическую активность комменсальных бактерий, продуцирующих бутират (например, *Eubacterium* *rectale*). Ацетат, продуцируемый BB536, действует как субстрат для поддержания роста эубактерий и стимулирует выработку бутирата (т.е. масляной КЦЖК), тем самым улучшая качество кишечного транзита и перистальтику кишечника (Рис. 2) [3].

Совместное культивирование *B. longum* BB536 с ацетат-превращающей, бутират-продуцирующей бактерией толстой кишки *Roseburia intestinalis* DSM 14610 *in vitro* показало, что *B. longum* BB536 осуществляет начальное разложение олигофруктозы и продуцирование ацетата, что, в свою очередь, способствует расщеплению олигофруктозы бактериями *R. Intestinalis* [7].

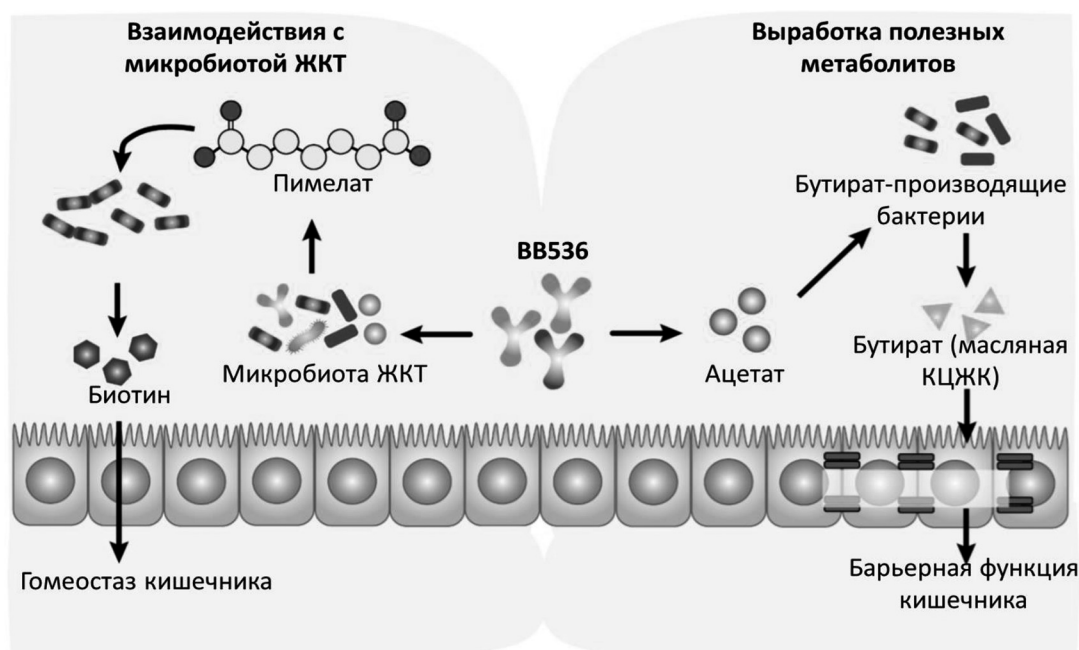
Эксперимент на мышах подтвердил, что влияние *B. longum* BB536 на метаболизм кишечника включает повышение уровня пимелата и бутирата (масляная КЦЖК) в кишечном транзите, что связано со значительным повышением уровня биотина. Повышенный уровень биотина является результатом синтеза биотина бактерией *Bacteroides* *cassae* и масляной кислоты бактерией *Eubacterium* *rectale* [8].

Прием *B. longum* BB536 в течение 7 месяцев здоровыми новорожденными (n=264) показал, что количество бифидобактерий и соотношение бифидобактерий/энтеробактерий было значительно выше в группе принимавших BB536. Количество клеток секретирующих интерферон (ИФН)-гамма и соотношение ИФН-гамма/ИЛ-4 были увеличены в группе BB536, что указывает на улучшение иммунного ответа типа Th1 [9].

Показано воздействие *L. rhamnosus* HN001 (10⁹ КОЕ/сут) и *B. longum* BB536 (4 x 10⁹ КОЕ/сут) на состав кишечной микробиоты у здоровых добровольцев (n=20, за 30 минут до завтрака, 30 дней). Было обнаружено значительное снижение численности Firmicutes вместе со значительным снижением

Рисунок 2.
Модуляция кишечного
метаболизма посредством
B. longum.

Figure 2.
Modulation of intestinal
metabolism by *B. longum*.



численности Proteobacteria. Более высокая численность *Blautia producta*, *Blautia wehlerae* и *Haemophilus ducreyi* вместе с уменьшением численности *Holdemanella filiformis*, *Escherichia vulneris*, *Gemmiger formicilis* и *Streptococcus sinensis*. Дальнейшее снижение количества *Escherichia vulneris* и *Gemmiger formicilis* происходило вместе с уменьшением численности *Roseburia faecis* и *Ruminococcus gnavus*. Напротив, численность *Akkermansia muciniphila* была увеличена по сравнению с образцами, собранными в начале исследования [10].

Показано положительное влияние перорального приема йогурта на основе *B. longum* BB536 на количество энтеротоксигенных *Bacteroides fragilis* в микробиоте здоровых взрослых добровольцев (n=32). Энтеротоксигенные штаммы *B. fragilis* провоцируют острую и стойкую диарею, воспалительные заболевания кишечника и с повышают риск колоректального рака. При приеме йогурта на основе *B. longum* BB536 наблюдалось значительное снижение количества клеток энтеротоксигенного *B. fragilis* на 8-й неделе [11].

Противовоспалительные и антиаллергические свойства штамма BB536

Иммуномодулирующие эффекты *B. longum* BB536 тесно связаны с патофизиологией аллергического воспаления. Дисбиоз кишечника (например, избыток *Bacteroides fragilis*) способствует развитию воспаления и аллергических заболеваний. Как известно, аллергены захватываются дендритными клетками, которые презентуют захваченные аллергены Т-хелперным клеткам типа Th0. Th0-клетки дифференцируются в Th2-клетки, которые секретируют ИЛ-4/ИЛ-5 и стимулируют В-клетки для формирования аллерген-специфического гуморального ответа (продукция антител IgE) [12]. Молекулы IgE прикрепляются к тучным клеткам и к базофилам, тем самым повышая их чувствительность к аллергенам. Штамм BB536, стабилизируя состав кишечной микробиоты, восстанавливает баланс Th1/Th2, тем самым облегчает симптомы аллергии (Рис. 3) [3].

Пред- и послеоперационный прием *B. longum* BB536 (до операции – 7–14 дней, после операции – 14 дней) улучшал микробиоту, снижал воспаление и, в целом, улучшал восстановление пациентов после операций на прямой кишке (n=60). По

сравнению с плацебо, при приеме пробиотика наблюдались более высокие послеоперационные уровни эритроцитов, гемоглобина, лимфоцитов, общего белка и альбумина и более низкие уровни С-реактивного белка. При этом, в группе принимавших BB536 отмечено увеличение количества противовоспалительных актинобактерий, тогда как в группе плацебо отмечено увеличение количества провоспалительных *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* [13].

Показана клиническая эффективность *B. longum* BB536 для лечения симптомов аллергии на пыльцу японского кедр (n=24). По сравнению с плацебо прием BB536 значительно снизил количество глазных симптомов, необходимость приема антиаллергических лекарств и улучшил показатели социальной адаптации [14].

Прием BB536 беременными предотвращает развитие аллергии (n=130) по сравнению с контрольной группой, в которую вошли пары мать-младенец, не получавшие пробиотик (n=36). Риск развития экземы/атопического дерматита в течение первых 18 месяцев жизни был почти в 5 раз ниже у младенцев в группе пробиотиков (ОШ 0,23

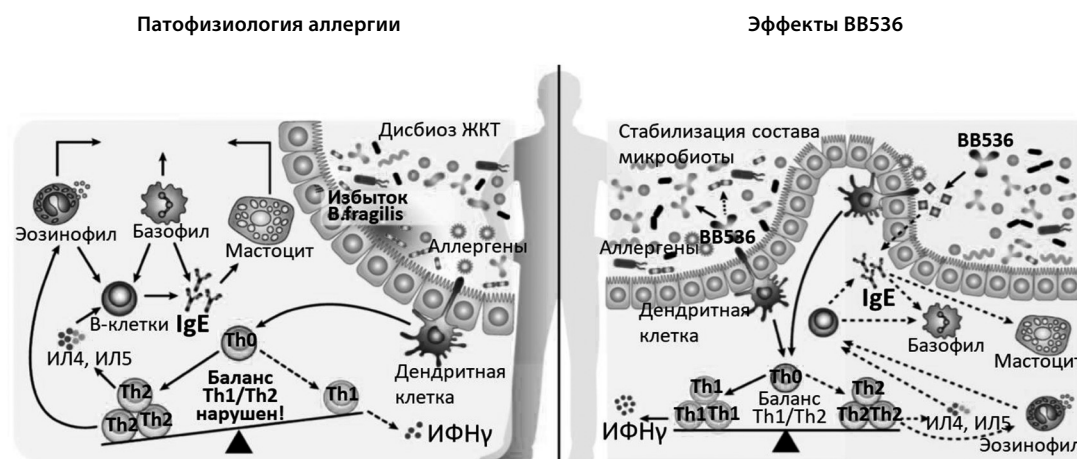


Рисунок 3. Иммуномодулирующий эффект *B. longum* BB536. Сплошная стрелка – стимуляция; пунктирная стрелка – ингибирование.

Figure 3. Immunomodulatory effect of *B. longum* BB536. Solid arrow – stimulation; dashed arrow – inhibition.

95% ДИ 0.08–0.63). Доля стимулирующих воспаление *Proteobacteria* была значительно ниже ($P=0.007$) у матерей во время родов, которые

получали пробиотик и положительно коррелировала с долей протеобактерий у младенцев на момент родов ($r=0.283$, $P=0.024$) [15].

Штамм BB536 и противодействие вирусным заболеваниям дыхательных путей

Микробиом кишечника является основным источником микроорганизмов для формирования микробиоты других органов и тканей, в т.ч. дыхательной системы. Например, ассоциированный с COVID-19 дисбиоз кишечника приводит к усилению воспалительных реакций и стимулирует развитие цитокинового шторма через повышение активности толл-рецепторов [16]. Существующий у пациента дисбиоз кишечника облегчает инвазию различных вирусов и усиливает воспалительные реакции. Поэтому оздоровление микробиома посредством приёма пробиотических штаммов бифидо/лактобактерий и веществ-пробиотиков – важный подход в терапии вирусных заболеваний.

В эксперименте, приём *B. longum* BB536 *per os* снижал тяжесть инфицирования вирусом гриппа у мышей: значительно облегчал симптомы, уменьшал потерю массы тела, подавлял репликацию вирусов в лёгких, снижал уровни ИЛ-6 и гамма-интерферона по сравнению с контролем [17].

Приём *B. longum* BB536 в течение 10 месяцев модулировал профили кишечной микробиоты и облегчал заболевания верхних дыхательных путей у дошкольников 2–6 лет ($n=219$). Продолжительность боли в горле сократилась на 46% ($P=0.018$) с незначительным сокращением продолжительности лихорадки (–27%, $P=0.084$), насморка (–15%, $P=0.087$) и кашля (–16%), $P=0.087$ по сравнению с плацебо. При приёме пробиотика повышалась популяция *Faecalibacterium*, проявляющих противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства [18].

У пожилых людей ($n=27$, возраст 87 ± 7 лет) приём *B. longum* BB536 (100 млрд. КОЕ/сут, 5 недель) облегчал течение гриппа и увеличивал титры антител после вакцинации против гриппа. Доля пациентов, заразившихся гриппом, и пациентов с лихорадкой в группе BB536 была значительно ниже, чем в группе плацебо на фоне повышения активности НК-клеток и бактерицидной активности нейтрофилов [19].

Об антибактериальных и фунгицидных свойствах штамма BB536

Пероральное введение *B. longum* BB536 предотвращало сепсис у мышей после пероральной инокуляции *P. aeruginosa*. Введение 1 млрд КОЕ/сут *B. longum* BB536 в течение 10 дней значительно ($P<0.01$) увеличивало выживаемость по сравнению с группами мышей, которым вводили *Bifidobacterium breve* ATCC 15700. По сравнению с контролем, введение *B. longum* BB536 значительно снижало количество

жизнеспособных бактерий. *P. aeruginosa* в печени, кишечнике и крови [20].

Бифидобактериальный штамм BB536 показал свою эффективность для лечения бактериальных инфекций. В частности, BB536 может подавлять рост грамотрицательных патогенов *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa* [20]

и грибов *Candida* [21, 22]. Приём BB536 нормализовал уровни эндотоксина в плазме (известный фактор вирулентности) и индикана в моче (показатель содержания патогенной и условно-патогенной микрофлоры в кишечнике) у пациентов, получавших

противолейкозную терапию [23]. Приём BB536 увеличивал скорость эрадикации инфекции *H. pylori* при применении в течение 4 недель в сочетании со стандартной тройной терапией (эзомепразол, амоксициллин, кларитромицин) [24].

Применение штамма BB536 в терапии патологии кишечника

В эксперименте установлены защитные эффекты *B. longum* BB536 против диклофенак-индуцированной энтеропатии у крыс. Штамм BB536 (5x10⁶ КОЕ/сут) вводили за 1 час до приёма диклофенака внутрь (8 мг/кг/сут) в течение 14 дней. Диклофенак вызывал повреждение кишечника на фоне увеличения уровней миелопероксидазы (МПО), малонового диальдегида (МДА), толл-рецепторов TLR-2/4, активной формы NF-κB (NF-κB-p65) и снижения содержания гемоглобина в крови. *B. longum* BB536 предотвращал вызванное диклофенаком повреждение слизистой кишечника, повышение МПО, МДА, NF-κB-p65 и снижения гемоглобина в крови. Также, *B. longum* BB536 снижал экспрессию TLR-4, тем самым снижая активацию провоспалительного сигнального пути TLR-4/NF-κB [25].

Приём смеси *B. longum* BB536, *L. rhamnosus* и витаминов B6 пациентами с непереносимостью лактозы и с желудочно-кишечными симптомами на безлактозной диете (n=23) улучшал состояние кишечной микробиоты, уменьшал вздутие живота (p=0.028) и запор (p=0.045). Приём этой смеси пробиотиков увеличивал количество видов бактерий, участвующих в переваривании лактозы (в т.ч. бифидобактерий). Относительное содержание КЦЖК (уксусная кислота, 2-метилпропановая кислота), ноненала и 3-метилиндолизина увеличилось, а токсичного фенола – уменьшилось [26].

Прием *B. longum* BB536 и *L. rhamnosus* HN001 пациентами с СРК (n=25, 48±11 лет) приводил

к снижению болей в животе (–48,8%, плацебо: –3,5%) и тяжести заболевания (–30,1%, плацебо: –0,4%). Улучшение балла по шкале Бристоль было более выражено в группе принимавших пробиотики (от 6±0,4 до 4,3±1,1, P <0.00001), чем в группе плацебо (от 6,2±0,7 до 5,3±1,1, P=0.04) [27].

После проведения обходного желудочно-анастомоза приём *B. longum* BB536 уменьшал желудочно-кишечные симптомы и улучшал качество жизни (за счет снижения чрезмерного отхождения газов, неприятного запаха при метеоризме, отрыжки, изжоги, вздутия и боли в животе). Эффекты BB536 сравнимы с эффектами приёма смеси пищеварительных ферментов (100 мг такардиастазы N, 20 мг целлюлазы AP, 50 мг липазы MY и 100 мг панкреатина) [28].

Прием йогурта на основе *B. longum* BB536 и фруктоолигосахаридов здоровыми добровольцами (n=27) тормозит патофизиологические процессы, приводящие к канцерогенезу в толстой кишке. Известно, что повышенное содержание гнилостных бактерий и энтеротоксина *Bacteroides fragilis* увеличивает риск опухолевых заболеваний кишечника. Прием BB536 увеличивал общее количество КЦЖК, снижал уровень бактериоидного энтеротоксина и рост гнилостных бактерий. Эксперименты на культурах клеток рака толстой кишки (линии DLD-1 и WirDr) показали, что масляная кислота и другие КЦЖК ингибируют роста опухолевых клеток кишечника [29].

Штамм BB536, нормализация липидного профиля и метаболизма жиров

Эффективная и безопасная фармакотерапия гиперхолестеринемии – насущная задача современных кардиологии и терапии. Штамм BB536 может вносить существенный вклад в нормализацию липидного профиля крови, особенно в сочетании с синергидными ему пребиотиками, микронутриентами и другими нутрицевтиками. Кроме того, *B. longum* BB536 активирует синтез фитоэстрогенов (эквол, даидзеин) из изофлавонов соевого молока, что также способствует нормализации жирового состава крови [30].

На крысах с моделью гиперхолестеринемии, вызванной обогащенной холестерином диетой, приём *B. longum* BB536 в течение 8 недель значительно снижал общий холестерин, отложение липидов в печени и размер адипоцитов, а также положительно влиял на функцию печени и почек. Эти эффекты значительно усиливались в присутствии пребиотика инулина [31]. Гипохолестеринемический эффект был также продемонстрирован для йогурта на основе *B. longum*

BB536: пробиотик значительно снижал общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП и МДА [32].

Показан защитный эффект верблюжьего молока, ферментированного *B. longum* BB536, на липидный профиль крови у крыс с гиперхолестеринемией. Процентное снижение прироста массы тела составило –40%, а триглицеридов сыворотки –45%. Потребление ферментированного молока также снизило общий холестерин (–30%), ЛПНП (–54%), ЛПОНП (–42%), АСТ (–31%), АЛТ (–39%), мочевины (–34%) и креатинин (–25%) при увеличении уровней ЛПВП (+18%), альбумина (+37%) и общего белка (+29%) [33].

Состав кишечной микробиоты у пациенток с ремиссией рака молочной железы на фоне избыточной массы тела (n=34) улучшался после нормализации диеты (переход на средиземноморское меню) и использования смеси пробиотиков *B. longum* BB536 и *L. rhamnosus* HN001. Терапия приводила к достоверному увеличению индекса бактериального разнообразия (P=0.004), в то время

как применение только диеты не приводило к достоверному эффекту. Соотношение *Bacteroidetes: Firmicutes* значительно снизилось при приёме пробиотиков и увеличилось в контроле ($P=0.004$). Нормализация микробиома сопровождалась уменьшением окружности талии ($P=0.012$), соотношения талии и бедер ($P=0.045$) и концентрации инсулина в крови натощак ($P=0.017$) [34].

Прием *B. Longum BB536* в сочетании с умеренными физическими нагрузками у пожилых людей ($n=38$, возраст 66–78 лет) приводит не только к нормализации стула и к увеличению частоты дефекаций (с $5,3 \pm 2,3$ до $6,4 \pm 2,3$ раз/5 дней, $P=0.023$), но и к снижению индекса массы тела (от $24,0 \pm 2,8$ до $23,5 \pm 2,8$ кг/м², $P < 0.001$), и к улучшению когнитивной оценки по Монреальской шкале, включая значительное снижение показателей депрессии и тревожности (от $5,2 \pm 6,3$ до $3,4 \pm 5,5$, $P=0.012$) [35].

У пожилых пациентов с недостаточной массой тела, дефицитом витамина D и патологиями, увеличивающими риск статин-индуцированной миопатии (сахарный диабет, гипотиреоз, хронические заболевания печени и почек), а также у пациентов с непереносимостью статинов перспективно использовать стандартизированные экстракты красного риса, прошедшие ферментирование (ЭКРФ). Стандартизированные ЭКРФ содержат значительные количества полифенолов, проантоцианидинов и “природных статинов” (в том числе монаколина K) [36].

Нутрицевтическая комбинация *B. longum BB536* и экстракта красного риса (10 мг монаколина K на 1 дозу) улучшала значение биомаркеры атеросклероза у пациентов с умеренной гиперхолестеринемией

($n=33$; 18–70 лет). При приёме нутрицевтика общий холестерин снижался на 10,4% [37].

Комбинированный приём смеси *B. longum BB536*, экстракта красного риса (10 мг/сут монаколина K), ниацина и коэнзима Q10 (Лактофлорене Холестерол) является перспективным нутрицевтическим подходом к улучшению липидного профиля крови и снижению сердечнососудистого риска. В частности, монаколины присутствующие в комплексе ингибируют фермент гидроксиметилглутарилкофермент A редуктазу-1 – таргетный белок статиновых препаратов. Фракции изофлавона (антиоксидант), фитостерина (непосредственно стимулировать белки, обеспечивающие трансмембранную экскрецию холестерина в кишечнике и печени), моноколин K из красного риса (натуральный статин) и *B. longum BB536* (бактерия, в геноме которой заложена программа интенсификации обмена жиров) по-разному модулируют гомеостаз холестерина, что приводит к выраженному синергизму гипохолестеринового действия комплекса Лактофлорене Холестерол [36].

Пациенты с низким сердечнососудистым риском (ЛПНП: 3.4–5.2 ммоль/л, $n=33$) получали Лактофлорене Холестерол или плацебо в течение 12 недель. По сравнению с плацебо нутрицевтик значительно ($p < 0.003$) снижал общий холестерин (–17%), ЛПНП (–26%), аполипопротеин В (–17%). Соотношение латостерол: общий холестерин было значительно снижено в результате приёма нутрицевтика, в то время как соотношения кампестерин: общий холестерин и ситостерин: общий холестерин не изменялись, что предполагает снижение синтеза эндогенного холестерина без увеличения его абсорбции [38].

Заключение

Изучение пробиотиков указывает на особенные свойства каждого из штаммов, что позволяет идентифицировать их клинический профиль. Бифидобактериальный штамм *B. longum BB536* характеризуется эффективностью при синдроме раздраженного кишечника, язвенном колите, аллергии, бактериальных и вирусных инфекциях, реабилитации после оперативного вмешательства на ЖКТ. Штамм BB536 содержит конъюгированную гидролазу солей желчных кислот, необходимую для обезвреживания токсичных производных

желчных кислот и для нормализации метаболизма жиров. Важной особенностью BB536 является его участия в контроле липидного профиля крови. Спектр заболеваний, связанных с нарушениями липидного состава крови, включает не только патологию печени и кишечника, но широкий круг заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов). Поэтому, перспективно использование штамма *B. longum BB536* в комплексных программах кардиопрофилактики.

Финансирование: Статья написана в рамках исследований по гос. заданию «Математические методы анализа данных и прогнозирования» № 0063–2019–0003. Анализ фармакологических и медицинских данных.

Funding source: The article was written as part of research on the state. task “Mathematical methods of data analysis and forecasting” No. 0063–2019–0003. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Литература | References

- O.A., Torshin I. Yu., Tetrushvili N. K., Serov V. N. Systematic analysis of the clinical efficacy of the strain-specific effects of probiotics with docosaheptaenoic acid for use during pregnancy and lactation. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2019; 18 (3): 52–63. (in Russ.) doi: 10.20953/1726-1678-2019-3-52-63
Громова О. А., Торшин И. Ю., Тетруашвили Н. К., Серов В. Н. Систематический анализ клинической эффективности штамм-специфичных эффектов пробиотиков с докозагексаеновой кислотой для использования во время беременности и кормления. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18(3): 52–63. doi: 10.20953/1726-1678-2019-3-52-63.
- Torshin I. Yu., Gromova O. A., Maksimov V. A., Zakharova I. N., Malyavskaya S. I. Analysis of the strain-specific effects of *L. casei* DG lactobacilli (*L. paracasei* CNCM I-1572) and the possibility of their application in clinical practice. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019; 162 (2): 151–158. (in Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-151-158
Торшин И. Ю., Громова О. А., Максимов В. А., Захарова И. Н., Малавская С. И. Анализ штамм-специфичных эффектов лактобацилл *L. casei* DG (*L. paracasei* CNCM I-1572) и возможность их применения в клинической практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;162(2): 151–158. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-151-158
- Wong C., Odumaki T., Xiao J. Beneficial effects of *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BB536 on human health. *Journal of Functional Foods*. 2019, 54:506–519.
- Abe F., Muto M., Yaeshima T., et al. Safety evaluation of probiotic bifidobacteria by analysis of mucin degradation activity and translocation ability. *Anaerobe*. 2010;16(2), 131–136. doi: 10.1016/j.anaerobe.2009.07.006.
- Grill J., Schneider F., Crociani J., Ballongue J. Purification and Characterization of Conjugated Bile Salt Hydrolase from *Bifidobacterium longum* BB536. *Appl Environ Microbiol*. 1995 Jul;61(7):2577–82. doi: 10.1128/aem.61.7.2577-2582.1995. PMID: 16535071
- Falony G., Vlachou A., Verbrugghe K., De Vuyst L. Cross-feeding between *Bifidobacterium longum* BB536 and acetate-converting, butyrate-producing colon bacteria during growth on oligofructose. *Appl Environ Microbiol*. 2006 Dec;72(12):7835–41. doi: 10.1128/AEM.01296-06
- Sugahara H., Odumaki T., Fukuda S., Kato T., Xiao J. Z., Abe F., Kikuchi J., Ohno H. Probiotic *Bifidobacterium longum* alters gut luminal metabolism through modification of the gut microbial community. *Sci Rep*. 2015 Aug 28;5:13548. doi: 10.1038/srep13548
- Wu B. B., Yang Y., Xu X., Wang W. P. Effects of *Bifidobacterium* supplementation on intestinal microbiota composition and the immune response in healthy infants. *World J Pediatr*. 2016 May;12(2):177–82. doi: 10.1007/s12519-015-0025-3
- Toscano M., De Grandi R., Stronati L, De Vecchi E., Drago L. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Bifidobacterium longum* BB536 on the healthy gut microbiota composition at phyla and species level: A preliminary study. *World J Gastroenterol*. 2017 Apr 21;23(15):2696–2704. doi: 10.3748/wjg.v23.i15.2696
- Odumaki T., Sugahara H., Yonezawa S., et al. Effect of the oral intake of yogurt containing *Bifidobacterium longum* BB536 on the cell numbers of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* in microbiota. *Anaerobe*. 2012 Feb;18(1):14–8. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.11.004
- Iwabuchi N., Takahashi N., Xiao J. Z., Yonezawa S., Yaeshima T., Iwatsuki K., Hachimura S. Suppressive effects of *Bifidobacterium longum* on the production of Th2-attracting chemokines induced with T cell-antigen-presenting cell interactions. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009 Apr;55(3):324–34. doi: 10.1111/j.1574-695X.2008.00510.x
- Mizuta M., Endo I., Yamamoto S., Inokawa H., et al. Perioperative supplementation with bifidobacteria improves postoperative nutritional recovery, inflammatory response, and fecal microbiota in patients undergoing colorectal surgery: a prospective, randomized clinical trial. *Biosci Microbiota Food Health*. 2016;35(2):77–87. doi: 10.12938/bmhf.2015-017
- Xiao J. Z., Kondo S., Yanagisawa N., Miyaji K., Enomoto K., Sakoda T., Iwatsuki K., Enomoto T. Clinical efficacy of probiotic *Bifidobacterium longum* for the treatment of symptoms of Japanese cedar pollen allergy in subjects evaluated in an environmental exposure unit. *Allergol Int*. 2007 Mar;56(1):67–75. doi: 10.2332/allergolint.O-06-455
- Enomoto T., Sowa M., Nishimori K., Shimazu S., et al. Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota. *Allergol Int*. 2014 Dec;63(4):575–85. doi: 10.2332/allergolint.13-OA-0683
- Gromova O. A., Torshin I. Yu., Chuchalin A. G., Maksimov V. A. Microbiome, probiotics and COVID-19: promising approaches to support the systems of innate and acquired immunity. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2021; 188 (4): 66–73. (in Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-66-73
Громова О. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г., Максимов В. А. Микробиом, пробиотики и COVID-19: перспективные подходы к поддержке систем врожденного и приобретённого иммунитета. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;188(4): 66–73. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-66-73
- Iwabuchi N., Xiao J. Z., Yaeshima T., Iwatsuki K. Oral administration of *Bifidobacterium longum* ameliorates influenza virus infection in mice. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(8):1352–5. doi: 10.1248/bpb.34.1352
- Lau A. S., Yanagisawa N., Hor Y. Y., Lew L. C., et al. *Bifidobacterium longum* BB536 alleviated upper respiratory illnesses and modulated gut microbiota profiles in Malaysian pre-school children. *Benef Microbes*. 2018 Jan 29;9(1):61–70. doi: 10.3920/BM2017.0063
- Namba K., Hatano M., Yaeshima T., Takase M., Suzuki K. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 administration on influenza infection, influenza vaccine antibody titer, and cell-mediated immunity in the elderly. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74(5):939–45. doi: 10.1271/bbb.90749
- Matsumoto T., Ishikawa H., Tateda K., Yaeshima T., Ishibashi N., Yamaguchi K. Oral administration of *Bifidobacterium longum* prevents gut-derived *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in mice. *J Appl Microbiol*. 2008 Mar;104(3):672–80. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03593.x
- Tomoda T., Nakano Y., Kageyama T. Intestinal *Candida* overgrowth and *Candida* infection in patients with leukemia: Effect of *Bifidobacterium* administration.

- Bifidobacteria and Microflora*. 1988;7(2), 71–74. doi: 10.12938/bifidus1982.7.2_71
21. Inturri R., Trovato L., Volti G. L., Oliveri S., Blandino G. In vitro inhibitory activity of Bifidobacterium longum BB536 and Lactobacillus rhamnosus HN001 alone or in combination against bacterial and Candida reference strains and clinical isolates. *Heliyon*. 2019 Nov 22;5(11): e02891. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02891
22. Kageyama T., Tomoda T., Nakano, Y. The effect of Bifidobacterium administration in patients with leukemia. *Bifidobacteria and Microflora*, 1984;3(1), 29–33. doi: 10.12938/bifidus1982.3.1_29
23. Chitapanarux T., Thongsawat S., Pisespongsa P., Leerapun A., Kijdamrongthum P. Effect of Bifidobacterium longum on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Journal of Functional Foods*, 2015;13, 289–294. doi: 10.1016/j.jff.2015.01.003.
24. Fornai M., Pellegrini C., Benvenuti L., et al. Protective effects of the combination Bifidobacterium longum plus lactoferrin against NSAID-induced enteropathy. *Nutrition*. 2020 Feb;70:110583. doi: 10.1016/j.nut.2019.110583
25. Vitellio P., Celano G., Bonfrate L., Gobetti M., Portincasa P., De Angelis M. Effects of Bifidobacterium longum and Lactobacillus rhamnosus on Gut Microbiota in Patients with Lactose Intolerance and Persisting Functional Gastrointestinal Symptoms: A Randomised, Double-Blind, Cross-Over Study. *Nutrients*. 2019 Apr 19;11(4):886. doi: 10.3390/nu11040886
26. Bonfrate L., Di Palo D. M., Celano G., Albert A., Vitellio P., De Angelis M., Gobetti M., Portincasa P. Effects of Bifidobacterium longum BB536 and Lactobacillus rhamnosus HN001 in IBS patients. *Eur J Clin Invest*. 2020 Mar;50(3): e13201. doi: 10.1111/eci.13201
27. Chen J. C., Lee W. J., Tsou J. J., Liu T. P., Tsai P. L. Effect of probiotics on postoperative quality of gastric bypass surgeries: a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2016 Jan;12(1):57–61. doi: 10.1016/j.soard.2015.07.010
28. Ohara T., Suzutani T. Intake of Bifidobacterium longum and Fructo-oligosaccharides prevents Colorectal Carcinogenesis. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2018 Jan-Jun;8(1):11–17. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1251
29. Mustafa S. E., Mustafa S., Ismail A., et al. Impact of prebiotics on equol production from soymilk isoflavones by two Bifidobacterium species. *Heliyon*. 2020 Oct 23;6(10): e05298. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05298
30. Al-Sheraji S. H., Amin I., Azlan A., Manap M. Y., Hassan F. A. Effects of Bifidobacterium longum BB536 on lipid profile and histopathological changes in hypercholesterolaemic rats. *Benef Microbes*. 2015;6(5):661–8. doi: 10.3920/BM2014.0032
31. Al-Sheraji S. H., Ismail A., Manap M. Y., Mustafa S., Yusof R. M., Hassan F. A. Hypocholesterolaemic effect of yoghurt containing Bifidobacterium pseudocatenulatum G4 or Bifidobacterium longum BB536. *Food Chem*. 2012 Nov 15;135(2):356–61. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.04.120
32. El-Zahar K. M., Hassan M. F. Y., Al-Qaba S. F. Protective Effect of Fermented Camel Milk Containing Bifidobacterium longum BB536 on Blood Lipid Profile in Hypercholesterolemic Rats. *J Nutr Metab*. 2021 Oct 29;2021:1557945. doi: 10.1155/2021/1557945
33. Pellegrini M., Ippolito M., Monge T., et al. Gut microbiota composition after diet and probiotics in overweight breast cancer survivors: a randomized open-label pilot intervention trial. *Nutrition*. 2020 Jun;74:110749. doi: 10.1016/j.nut.2020.110749
34. Inoue T., Kobayashi Y., Mori N., Sakagawa M., Xiao J. Z., Moritani T., Sakane N., Nagai N. Effect of combined bifidobacteria supplementation and resistance training on cognitive function, body composition and bowel habits of healthy elderly subjects. *Benef Microbes*. 2018 Dec 7;9(6):843–853. doi: 10.3920/BM2017.0193
35. Torshin I. Yu., Gromova O. A. Alternative approaches to correcting hypercholesterolemia: the effects of standardized red rice extracts and its synergists. *General Medicine*. 2021;(1):89–98. (in Russ.) doi: 10.24412/2071-5315-2021-12283
 Торшин И. Ю., Громова О. А. Альтернативные подходы к коррекции гиперхолестеринемии: эффекты стандартизированных экстрактов красного риса и его синергистов. *Лечебное дело*, № 1, 2021, с. 89–98, doi: 10.24412/2071-5315-2021-12283
36. Cicolari S., Pavanello C., Olmastroni E., et al. Interactions of Oxysterols with Atherosclerosis Biomarkers in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia and Effects of a Nutraceutical Combination (Bifidobacterium longum BB536, Red Yeast Rice Extract) (Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study). *Nutrients*. 2021 Jan 28;13(2):427. doi: 10.3390/nu13020427
37. Ruscica M., Pavanello C., Gandini S., et al. Nutraceutical approach for the management of cardiovascular risk – a combination containing the probiotic Bifidobacterium longum BB536 and red yeast rice extract: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2019 Feb 22;18(1):13. doi: 10.1186/s12937-019-0438-2