

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНТЕРОЛАКТИС



ЭНТЕРОЛАКТИС В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

World
Gastroenterology
Organisation
Global Guidelines



PROBIOTICS
AND PREBIOTICS
February 2023



A Resource Sensitive Solution

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



РОССИЙСКОЕ
НАУЧНОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБЩЕСТВО
ТЕРАПЕВТОВ



НАУЧНОЕ СООБЩЕСТВО
ПО ИЗУЧЕНИЮ МИКРОБИОМА
ЧЕЛОВЕКА

Оглавление БАД «Энтеролактис»

- 5 Перечень клинических исследований
8 Веер доказанных в клинических исследованиях
11 01. Восстановление и модуляция микрофлоры кишечника
23 02. Противовоспалительное и иммуностимулирующее действие
31 02, 03. Противовоспалительное и иммуностимулирующее действие и СРК
41 03. СРК
45 02, 06. Противовоспалительное, иммуностимулирующее действие и дивертикулярная болезнь
51 04. Инфекция *H. pylori*
57 05. СИБР
61 06. Дивертикулярная болезнь
71 07. Острые кишечные инфекции
75 08. Хронический эндометрит
81 09. Другое действие

СРК – синдром раздраженного кишечника,
СИБР – синдром избыточного бактериального роста.

Перечень клинических исследований по БАДу Энтеролактис



Восстановление и модуляция микрофлоры кишечника

- Drago L. et al. Farmaci e terapia. 2002; 19 (1/2): 72-76.
- Arioli S. et al. Front Microbiol. 2018 2; 9: 1720.
- Radicioni M. et al. Eur J Nutr. 2019. Dec; 58(8): 3161-3170.
- Altaha B.M. et al. J of Pharmac. Research Inter., V. 23, 6, P. 1-9.
- Ferrario C. et al. Randomized Controlled Trial J Nutr. 2014; 144 (11): 1787-1796.



Противовоспалительное и иммуностимулирующее действие

- Drago L. et al. Farmaci e terapia. 2002; 19 (1/2): 72-76.
- Arioli S. et al. Front Microbiol. 2018 2; 9: 1720.
- Radicioni M. et al. Eur J Nutr. 2019. Dec; 58(8): 3161-3170.
- Altaha B.M. et al. J of Pharmac. Research Inter., V. 23, 6, P. 1-9.
- Ferrario C. et al. Randomized Controlled Trial J Nutr. 2014; 144 (11): 1787-1796.



СРК

- Cremon C. et al. UEG J. 2018; 6(4): 604-613.
- Compare D. et al. BMC Gastroenterol. 2017.14; 17(1): 53.
- Хлынов И. Б. и др. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. № 190 (6) 2021. p. 58-62.

В исследованиях встречается различное написание штамма в соответствие с действующей на момент публикации таксономической классификацией микроорганизмов.
Написание *Lactocaseibacillus paracasei* DG; *Lactobacillus paracasei* DG; *L. Casei* DG; I-1572 CNCM; DSM 34154 является равнозначным, взаимозаменяемым и соответствует штамму, входящему в состав Энтеролактис.

Проведено более 27 международных клинических исследований, *in vitro* и на животных

Продолжаются более 10 исследований



Инфекция *H. pylori*

- Tursi A. et al. Med Sci Monit 2004; 10 (12): CR662-6.
- Paoluzi O.A. et al. World J Gastroenterol. 2015; 21 (21): 6698-6705.



СИБР

- Rosania R. et al. Curr Clin Pharmacol 2013; 8 (2): 169-172.



Дивертикулярная болезнь

- Tursi A. et al. J Clin Gastroenterol 2006; 40(4): 312-326.
- Tursi A. et al. Hepatogastroenterol 2008; 55 (84): 916-920.
- Tursi A. et al. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 38 (7): 741-75.
- Turco F. et al. United European Gastroenterol. J 2017; 5(5): 715-724.
- Bretto E. et al. J Clin Med. 2022 Mar 30;11(7): 1916.



Острые кишечные инфекции

- Сутовская Д.В., Литвинов Д.И., 2023. Российский педиатрический журнал. 2023; 26(6): 426-429.



Хронический эндометрит

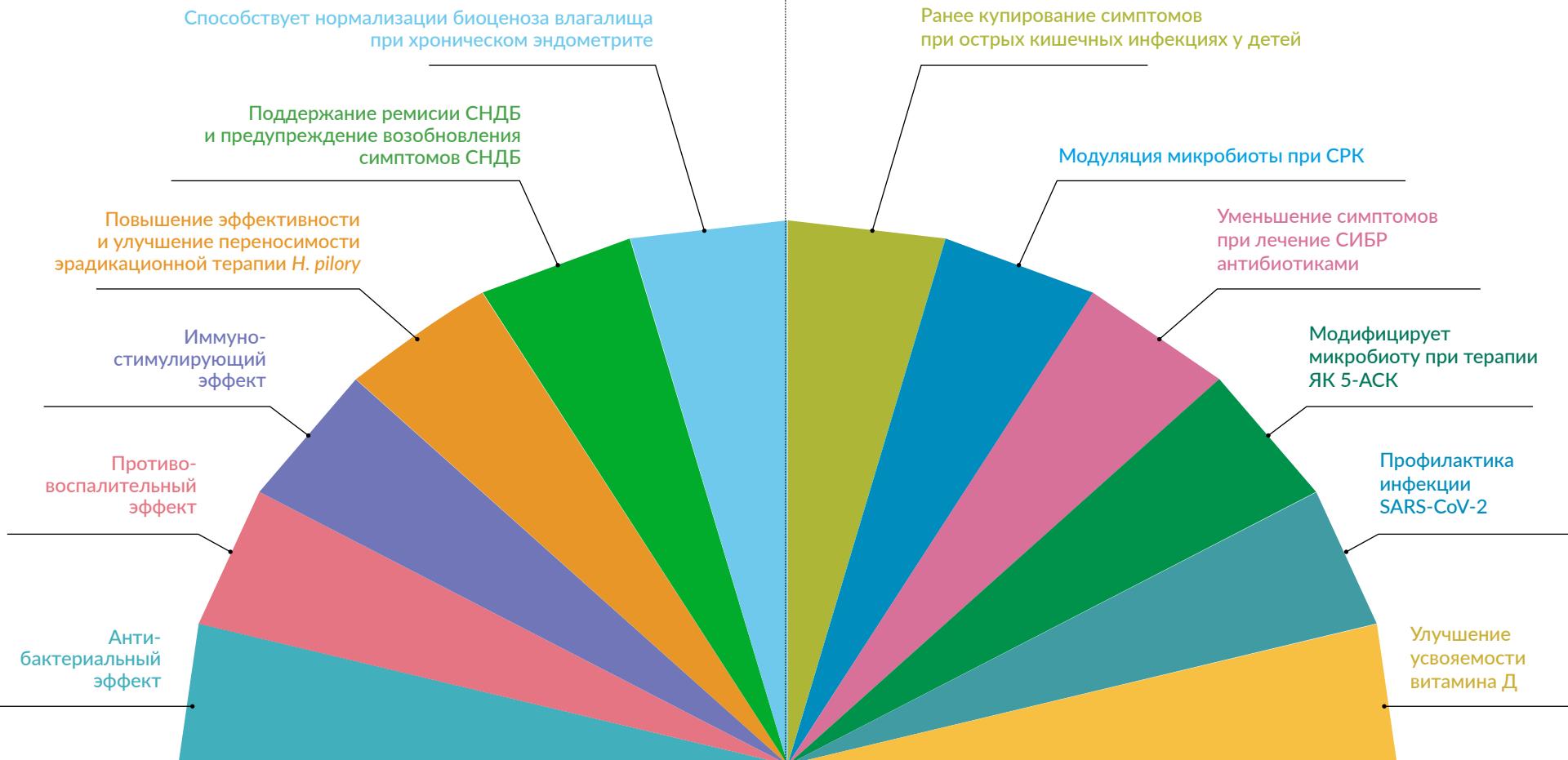
- Каракалис Л.Ю. и др. Акушерство и гинекология. 2023; 12:



Другое действие

- Guida F. et al. Brain Behav Immun 2018; 67: 230-245.
- Cai T. et al. World J Urol 2021 Jan 13.
- Castagliuolo I. et al. Ann Microbiol 2021; 71 (1): 42.
- Francavilla R. et al. J Clin Gastroenterol 2019; 53(3): e117-e125.
- Giorgi A. et al. Nutrients 2020; 12(2): 495.
- Zambori C. et al. J Infect Dev Ctries 2016 Mar 31; 10(3): 214-221.
- Angriman I. et al. Gastroenterology 156, 6, Supplement 1, 2019, P. S-1420.
- Taverniti V. et al. Front Microbiol. 2021 Sep 1; 12: 706135.

«Энтеролактис»: веер доказанных в клинических исследованиях возможностей



СНДБ – симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь, СРК – синдром раздраженного кишечника,
СИБР – синдром избыточного бактериального роста, ЯК – язвенный колит.



01.
ВОССТАНОВЛЕНИЕ
И МОДУЛЯЦИЯ
МИКРОФЛОРЫ
КИШЕЧНИКА

Модуляция фекальных бактерий *Clostridiales* и бутиратом путем пробиотического вмешательства с помощью *Lactobacillus paracasei DG* варьируется среди здоровых взрослых людей

Ferrario C., Taverniti V., Milani C., Fiore W., Laureati M., De Noni I., Stuknyte M., Chouaia B., Riso P., Guglielmetti S., 2014.

ЦЕЛЬ

Определить степень влияния *L. paracasei DG* на микробную экологию кишечника здоровых добровольцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рандомизированное, двойное слепое, перекрестное, плацебо-контролируемое исследование включили 34 здоровых добровольца. После 4-недельного этапа участники были случайным образом распределены в группу А ($n=14$) или группу В ($n=16$). Участники группы А ежедневно принимали капсулы с *L. paracasei DG* в течение 4 недель в дополнение к привычному рациону. После 4-недельного периода вымывания от препарата им выдавали капсулы с плацебо в течение 4 недель. С участниками группы В поступали противоположным образом: плацебо – период вымывания – пробиотик. Пробиотический препарат (Энтеролактис Плюс) состоял из желатиновой капсулы, содержащей не менее 24 миллиардов жизнеспособных клеток бактериального штамма *L. paracasei DG*. Всего было 5 визитов: перед подготовительным периодом (визит V0), перед первым этапом лечения (V1), после первого лечения (V2), перед вторым этапом лечения (V3) и после второго этапа лечения (V4). Во время визитов осуществлялся сбор образцов кала и секвенирование генов рибосомальной 16S-РНК.

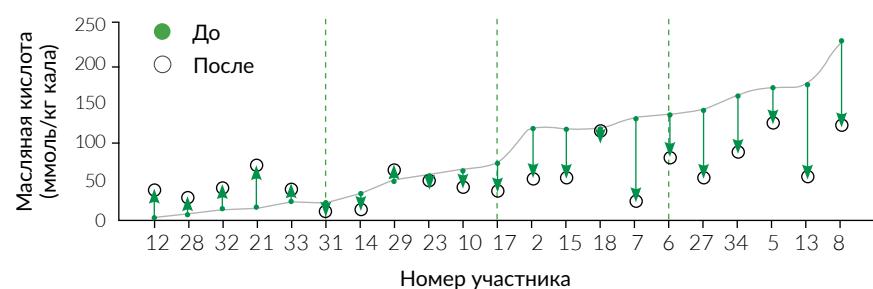
Ferrario C., Taverniti V., Milani C., Fiore W., Laureati M., De Noni I., Stuknyte M., Chouaia B., Riso P., Guglielmetti S. Modulation of fecal *Clostridiales* bacteria and butyrate by probiotic intervention with *Lactobacillus paracasei DG* varies among healthy adults. J Nutr. 2014 Nov; 144(11): 1787–1796. doi: 10.3945/jn.114.197723. Epub 2014 Sep 3. Erratum in: J Nutr. 2015 Apr; 145(4): 839. PMID: 25332478.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прием *L. paracasei DG* индуцировал увеличение *Proteobacteria* ($p=0,006$) и *Clostridiales* рода *Coprococcus* ($p=0,009$), в то время как количество *Clostridiales* рода *Blautia* ($p=0,036$) уменьшилось; тенденция к снижению наблюдалась также для *Anaerostipes* ($p=0,05$) и *Clostridium* ($p=0,06$). Обнаружено, что эффект исследуемого пробиотика зависит от начальной концентрации бутиратов. У участников исследования, у которых концентрация бутиратов была >100 ммоль/кг, после применения *L. paracasei DG* она снизилась на $49 \pm 21\%$, а также уменьшилось количество бактерий 6 родов *Clostridiales*, а именно *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Anaerostipes*, *Pseudobutyribrio*, *Clostridium* и *Butyribrio* ($p=0,021$). А у участников с начальными концентрациями <25 ммоль/кг пробиотик наоборот способствовал увеличению бутиратов на $329 \pm 255\%$ одновременно с уменьшением примерно на 55% *Ruminococcus* ($p=0,016$) и увеличением на 150% рода *Bacteroidales* ($p=0,05$).

ВЫВОДЫ

4-недельное потребление Энтеролактис Плюс, изменяет местную микробную экологию (особенно популяции *Clostridiales*) и тем самым изменяет концентрации короткоцепочечных жирных кислот, особенно бутиратов. Применение *L. paracasei DG* оказалось балансирующее влияние на концентрацию короткоцепочечных жирных кислот, которая в значительной степени зависела от исходных характеристик микробной экосистемы кишечника.



Концентрация бутиратов в образцах кала участников на протяжении всего исследования. Данные распределяются по квартилям (вертикальные пунктирные линии на рисунке). Изменение концентрации, вызванное применением *L. paracasei DG*, отмечено зелеными вертикальными стрелками.

Кишечная колонизация *Lactobacillus casei* подвида *casei* I-1572 CNCM (*L. casei* DG) у здоровых добровольцев и стерильных мышей

Drago L., De Vecchi E., Valli M., Nicola L., Lombardi A., Gismondo M.R., 2002.

ЦЕЛЬ

Исследовать способность *Lactobacillus casei* подвида *casei* I-1572 CNCM (*L. casei* DG), выживать при транзите через желудочно-кишечный тракт и возможность оставаться в кишечнике после прекращения лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 12 здоровых добровольцев, которые принимали *Lactobacillus casei* подвида *casei* I-1572 CNCM (*L. casei* DG) в виде водорастворимого препарата в суточной дозе $8,5 \times 10^9$ КОЕ. Экспериментальные животные представлены были 15 самцами мышей возрастом 5 недель, которым исследуемый пробиотик вводился с помощью зонда в количестве 10^9 КОЕ. Эксперимент проведен в течение 7 дней. Образцы кала были получены перед исследованием (время 0), а также на 3, 5, 7, 14 и 21 день после начала приема. Содержание *L. casei* DG в образцах кала определялось, после разведения образца, путем посева на пластинах с благоприятной средой MPC (Becton Dickinson, Cockeysville, США) и инкубации в течение 48 часов при температуре 37°C в атмосфере, обогащенной CO₂ (10%). Предел чувствительности метода составлял 1×10^2 КОЕ/г кала. Штамм *L. casei* DG был идентифицирован по характерной морфологии колоний (большие белые пастообразные колонии), отличающихся от колоний других молочнокислых бактерий, а также на основе биохимических характеристик, определенных с помощью системы API 50 CHL (Bio Merieux sa, L'Etole, Франция).

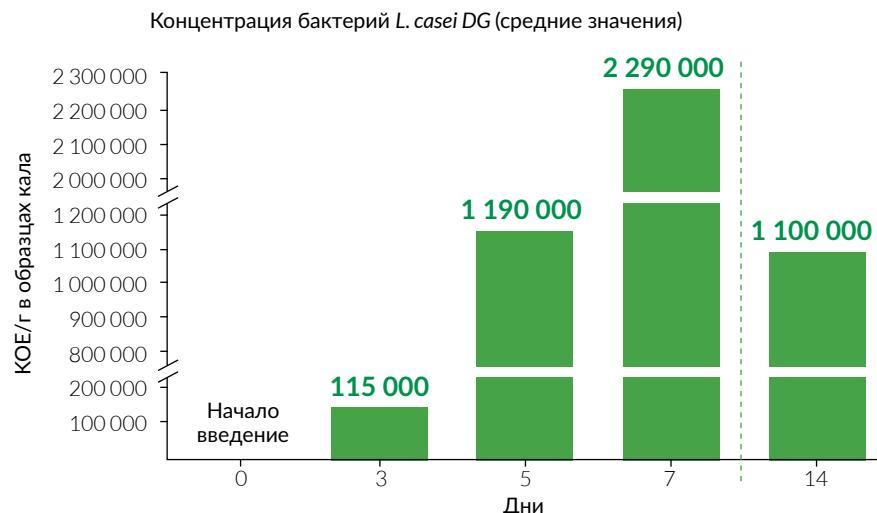
Drago L., De Vecchi E., Valli M., Nicola L., Lombardi A., Gismondo M.R. Colonizzazione intestinale di *Lactobacillus casei* subsp. *casei* I-1572 CNCM (*L. casei*) in volontari sani e in topi germ-free. Farmaci e terapia 2002; 19 (1/2): 72–76.

РЕЗУЛЬТАТЫ

L. casei DG был обнаружен в кале всех добровольцев в течение периода лечения и через 7 дней после введения последней дозы. В период употребления пробиотика было установлено прогрессирующее увеличение концентрации бактерий *L. casei* DG в образцах кала до 7-го дня, после чего наблюдалось ее уменьшение, вызванное прекращением приема пробиотика. Концентрация бактерий *L. casei* DG в образцах кала оставалась значительной в течение 7 дней после прекращения приема. У 8 из 12 добровольцев штамм определялся на 21 день наблюдения (через 14 дней после последнего приема). *L. casei* DG обнаружен в образцах кала всех исследуемых животных в течение всего периода употребления пробиотика. В последствии наблюдалось прогрессирующее уменьшение количества *L. casei* DG, более ускоренное, чем у человека, и через 2 недели после прекращения приема пробиотика бактерии в образцах кала отсутствовали

ВЫВОДЫ

Данные, полученные в исследовании указывают не только на способность *L. casei* DG противостоять воздействию неблагоприятной среды желудка и кишечника, но и задерживаться на две недели в кишечном тракте человека.



Выделение лактобактерий (КОЕ/г в образцах кала) у здоровых добровольцев, получавших бактерии *L. casei* I-1572CNCM в течение 7 дней.

Количественное определение жизнеспособных *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (*L. casei* DG) после желудочно-кишечного пассажа у здоровых взрослых

Arioli S., Koirala R., Taverniti V., Fiore W., Guglielmetti S., 2018.

ЦЕЛЬ

Изучить жизнеспособность *L. casei* DG после их пассажа через ЖКТ после употребления здоровыми взрослыми.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

20 здоровых добровольцев принимали 10 мл питьевой суспензии, содержащей не менее 1 млрд КОЕ *L. casei* DG на голодный желудок, не менее чем за 15 мин до завтрака в течение 7 дней. Образцы кала забирались в 1, 2, 4, день во время приема Энтеролактиса и каждый день на протяжении недели после окончания приема. Количественное определение *L. casei* DG проводили с помощью количественной ПЦР с использованием специфичных для штамма праймеров. Для определения жизнеспособных клеток *L. casei* DG гомогенизированные образцы инкубировали в анаэробных условиях при температуре 37°C в течение 48 часов на агаре MRS с ванкомицином и канамицином. Идентификация колоний проводилась на основе клейкого, нитевидного фенотипа, для подтверждения использовалась методика ПЦР колоний.

РЕЗУЛЬТАТЫ

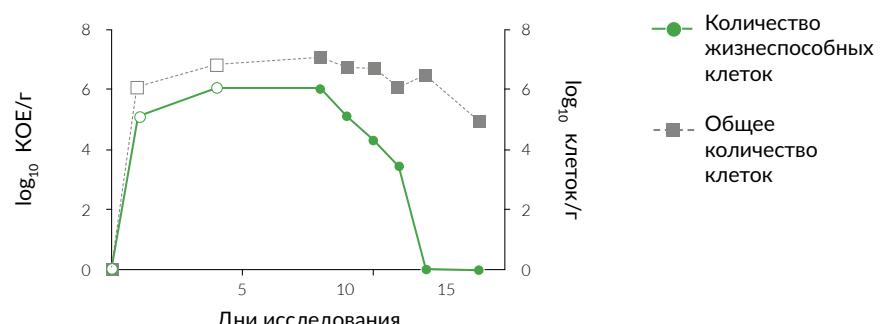
L. casei DG был выделен в течении приема Энтеролактиса и через неделю после окончания у всех добровольцев. Наибольшая концентрация жизнеспособных клеток DG [в количестве от 3,6 до 6,7 log₁₀ колонии-образующих единиц (КОЕ) на грамм кала] в кале отмечалась в период

Arioli S., Koirala R., Taverniti V., Fiore W., Guglielmetti S. Quantitative Recovery of Viable *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (*L. casei* DG) After Gastrointestinal Passage in Healthy Adults. *Front Microbiol.* 2018 Aug 2; 9: 1720. doi: 10.3389/fmicb.2018.01720. PMID: 30116228; PMCID: PMC6083036.

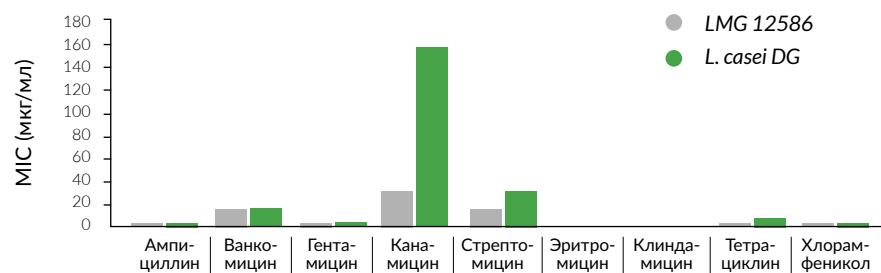
от 4 до 8 дней с момента начала приема препарата Энтеролактис, а также на протяжении до 5 дней после прекращения приема. Общее количество *L. casei* DG, определяемое в образце кала при помощи количественной ПЦР в режиме реального времени, по большей части оказалось выше, чем количество обнаруженных жизнеспособных клеток DG.

ВЫВОДЫ

Клетки *L. casei* DG могут выживать в ЖКТ здоровых взрослых после приема внутрь в составе препарата Энтеролактис.



Общее и жизнеспособное количество клеток *L. casei* DG в образцах кала 20 взрослых добровольцев на протяжении 1 недели использования пробиотика и 1 недели последующего наблюдения. Незаштрихованные символы обозначают данные, полученные в течение недели применения пробиотика, заштрихованные – после окончания применения пробиотика.



Оценки минимальных ингибиторных концентраций (MIC) для штамма *L. casei* DG и эталонного штамма *L. paracasei* LMG 12586. В соответствии с анализом полного генома (хромосом и плазмид) *L. casei* DG не содержит гены резистентности к любому антибиотику (Balzaretti и соавт., 2015). Таким образом, умеренное увеличение резистентности клеток штамма DG в отношении некоторых антибиотиков может объясняться наличием EPS капсулы, которая способна частично нарушить проникновение антибиотика в клетку.

Выживаемость *L. casei DG* (*Lactobacillus paracasei* CNCMI1572) в желудочно-кишечном тракте здоровых детей

Radicioni M., Koirala R., Fiore W., Leuratti C., Guglielmetti S., Arioli S., 2019.

ЦЕЛЬ

Изучить способность пробиотика *L. casei DG* (*Lactobacillus paracasei* CNCMI1572) выживать при транзите через желудочно-кишечный тракт здоровых детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

20 детей в возрасте от 3 до 12 лет получали *L. casei DG* в виде питьевого раствора 1×10^9 КОЕ один раз в день в течение 7 дней подряд. Образцы фекалий оценивали на исходном уровне и в разные моменты времени во время и после введения пробиотика. Также оценивали частоту дефекации, консистенцию фекалий, функцию пищеварения и безопасность продукта.

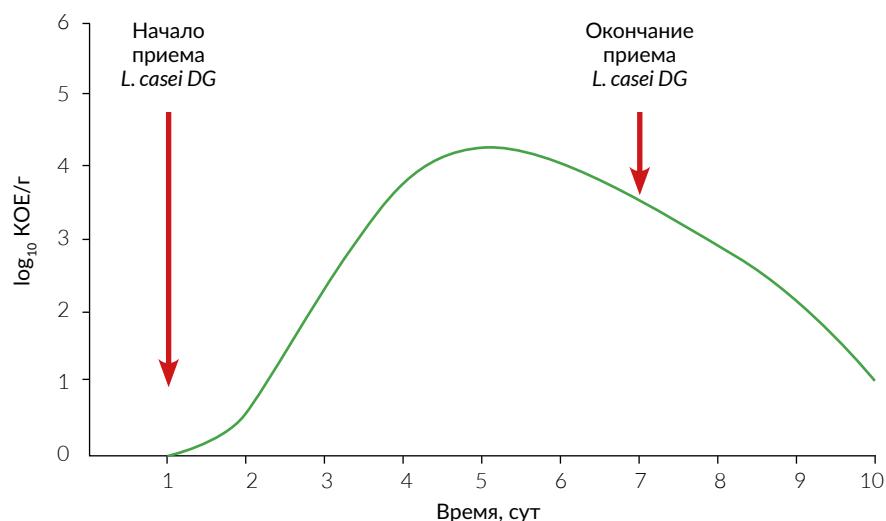
РЕЗУЛЬТАТЫ

У 19 (95%) из 20 включенных в исследование детей жизнеспособные клетки *L. casei DG* были обнаружены в фекалиях по крайней мере один раз в течение исследования, при этом максимальное их количество было достигнуто между 4 и 6 днем после начала исследования. Примечательно, что у большинства детей (57,9%) *L. casei DG* обнаружена в образцах фекалий до 3 дней после окончания лечения. Частота дефекации, консистенция фекалий и пищеварительная функция существенно не изменились ни во время, ни после исследуемого периода наблюдения. Безопасность исследуемого продукта была очень хорошей.

Radicioni M., Koirala R., Fiore W., Leuratti C., Guglielmetti S., Arioli S.. Survival of *L. casei DG* (*Lactobacillus paracasei* CNCMI1572) in the gastrointestinal tract of a healthy paediatric population. Eur J Nutr. 2019 Dec; 58(8): 3161–3170. doi: 10.1007/s00394-018-1860-5. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30498868; PMCID: PMC6842349.

ВЫВОДЫ

L. casei DG выживает во время транзита пищи по желудочно-кишечному тракту у детей и сохраняется в кишечнике до 3 дней после завершения приема, что демонстрирует устойчивость *L. casei DG* к желудочному соку, гидролитическим ферментам и желчным кислотам.



Средние количества живых *L. casei DG* в образцах кала исследуемых детей (n=20) на исходном уровне, в периоды приема пробиотиков и последующего наблюдения.

Обнаружение пробиотической ДНК *Lactobacillus paracasei* в фекалиях здорового человека

Altaha B.M., Wadi J., Shehabi A.A., 2018.

ЦЕЛЬ

Изучить содержание ДНК пробиотических бактерий (*Lactobacillus paracasei*) в фекалиях здоровых взрослых через месяц их употребления и определить профиль чувствительности этих бактерий к противомикробным препаратам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 30 здоровых взрослых, которые принимали в течение 7 дней 1 капсулу Энетеролактис Плюс (24×10^9 КОЕ *L. paracasei* DG). Забор образца стула осуществлен по схеме: перед употреблением пробиотика, на 7, 14 и 21 день исследования. Качественное и количественное определение ДНК *Lactobacillus paracasei* DG в образцах фекалий проводилось с использованием методов ПЦР и ПЦР в реальном времени. Характер antimикробной чувствительности *L. paracasei* DG определялся методом дисковой диффузии на 15 antimикробных дисках (MAST Group Lt, Великобритания).

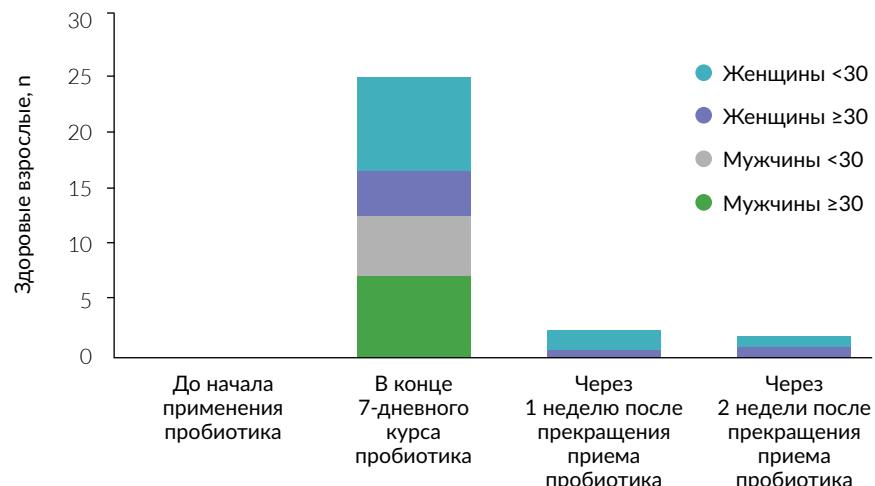
РЕЗУЛЬТАТЫ

ДНК *L. paracasei* DG была обнаружена у 90% участников исследования в течение недели во время применения препарата. После прекращения приема пробиотика ДНК *L. paracasei* DG была обнаружена в 10% и 6% образцов фекалий через одну и две недели, соответственно. При приеме *L. paracasei* DG были зарегистрированы минимальные побочные эффекты. *L. paracasei* DG была чувствительна к ампициллину, хлорамфениколу, клиндамицину, эритромицину, имипенему и пиперациллин-тазобактаму, промежуточно чувствительна к левофлоксацину и ципрофлоксацину и резистентна к амикацину, азtreонаму, цефтазидиму, гентамицину, оксациллину, меропенему и ванкомицину.

Altaha B.M., Wadi J. and Shehabi A.A. Detection Probiotic's DNA of *Lactobacillus paracasei* in Healthy Human Faeces. Journal of Pharmaceutical Research International. 2018; 23(6): 1-9. doi: 10.9734/JPRI/2018/44636.

ВЫВОДЫ

Потребление пробиотика *L. paracasei* DG в течение одной недели приводит к ограниченной во времени колонизации кишечника человека, поэтому предпочтительней более длительный период приема. Чувствительность бактерий *L. paracasei* DG следует учитывать при лечении антибиотиками.



Количество участников исследования, у которых в фекальных отрядах была выявлена ДНК *L. paracasei* DG до, во время и после приема пробиотика.

Название антибиотика	Чувствительность*	Название антибиотика	Чувствительность*
Ампициллин	Ч	Меропенем	P
Азtreонам	P	Оксациллин	P
Амикацин	P	Пиперациллин-тазобактам	Ч
Ванкомицин	P	Хлорамфеникол	Ч
Гентамицин	P	Цефтазидим	P
Имипенем	Ч	Ципрофлоксацин	PЧ
Клиндамицин	Ч	Эритромицин	Ч
Левофлоксацин	ПЧ		

* Ч – чувствительность, ПЧ – промежуточная чувствительность, Р – резистентность.



02.

ПРОТИВОВОС- ПАЛИТЕЛЬНОЕ И ИММУНОСТИ- МУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

Ректальное введение *Lactobacillus casei DG* изменяет состав флоры и экспрессию Toll-подобных рецепторов в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с легким язвенным колитом

D'Inca R., Barollo M., Scarpa M., Grillo A.R., Brun P., Vettorato M.G., Castagliuolo I., Sturniolo G.C., 2011.

ЦЕЛЬ

Оценить влияние пробиотического штамма *Lactobacillus casei* (*L. casei*) *DG* на кишечную микробиоту, баланс цитокинов слизистой оболочки кишечника и экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLR).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

26 пациентов с легким левосторонним язвенным колитом были случайным образом распределены в одну из трех групп 8-недельной терапии: первая группа из 7 пациентов получала перорально 5-аминосалициловую кислоту (5-ACK) 2,4 г/день, вторая группа из 8 пациентов получали перорально 5-ACK 2,4 г/день плюс перорально *L. casei DG* 8×10^8 КОЕ 2 раза в день, а третья группа из 11 пациентов получала перорально 5-ACK 2,4 г/день и ректально *L. casei DG* 8×10^8 КОЕ 2 раза в день. 6 пациентов без патологии слизистой кишечника на колоноскопии были взяты в контрольную группу. Биопсии были взяты из сigmoidной кишки для культивирования микробов, ассоциированных со слизистой оболочкой, и для оценки уровней цитокинов и матричной РНК (мРНК) TLR с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR).

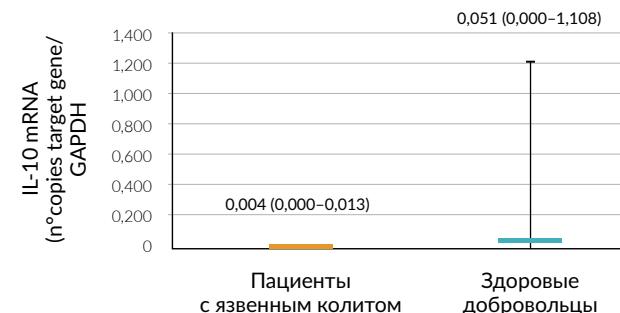
D'Inca R., Barollo M., Scarpa M., Grillo A.R., Brun P., Vettorato M.G., Castagliuolo I., Sturniolo G.C. Rectal administration of *Lactobacillus casei DG* modifies flora composition and Toll-like receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2011 Apr; 56(4): 1178-1187. doi: 10.1007/s10620-010-1384-1. Epub 2010 Aug 25. PMID: 20737210.

РЕЗУЛЬТАТЫ

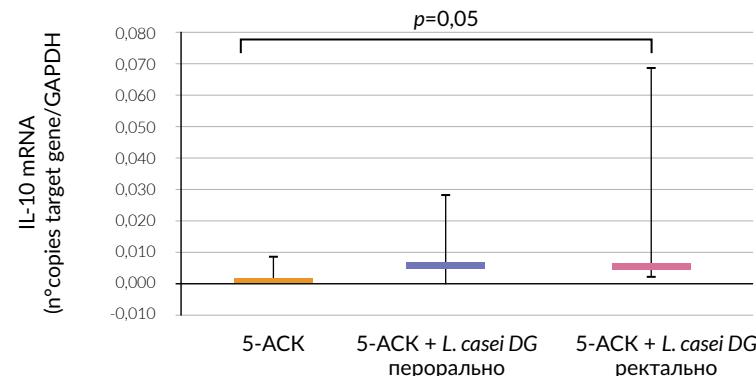
5-ACK отдельно не влияла значительным образом на флору толстой кишки и экспрессию TLR, но в сочетании с *L. casei DG*, вводимым ректально, она модифицировала микробиоту толстой кишки, увеличивая количество *Lactobacillus spp.* и сокращая *Enterobacteriaceae*. Совместно они также значительно снижали уровни мРНК TLR-4 и интерлейкина (IL)-1 β и значительно повышали уровень IL-10 в слизистой оболочке кишечника.

ВЫВОДЫ

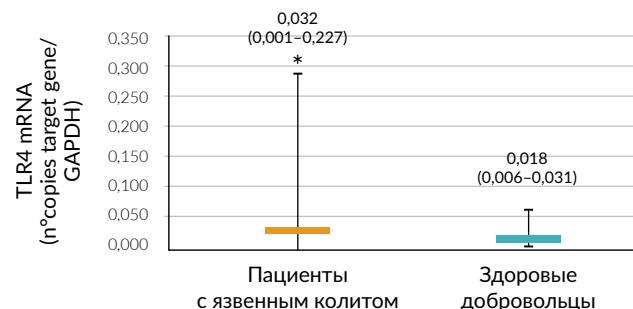
Применение *L. casei DG* совместно с 5-аминосалициловой кислотой приводит к противовоспалительному и иммуностимулирующему действию.



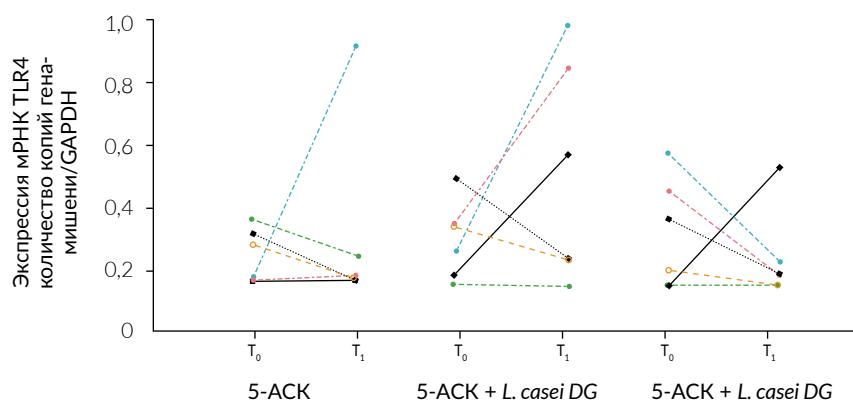
Уровень IL-10 у пациентов с язвенным колитом снижен по сравнению со здоровыми добровольцами.



Повышение уровня противовоспалительного IL-10 при применении *L. casei DG* по сравнению с терапией только 5-ACK.



Пациенты с язвенным колитом характеризуются более высоким уровнем рецепторов Toll-4 по сравнению со здоровыми добровольцами.



Снижение уровня рецепторов Toll-4 при применении L. casei DG.

Новый богатый рамнозой гетероэкзополисахарид, выделенный из *Lactobacillus paracasei* DG, активирует моноцитарные клетки человека THP-1

Balzaretti S., Taverniti V., Guglielmetti S., Fiore W., Minuzzo M., Ngo H.N., Ngere J.B., Sadiq S., Humphreys P.N., Laws A.P., 2017.

ЦЕЛЬ

Проверить гипотезу о том, что способность *L. paracasei* DG взаимодействовать с хозяином по крайней мере частично связана с его способностью синтезировать ассоциированный с поверхностью экзополисахарид (DG-EPS). Исследовать свойства DG-EPS и пути, через которые они реализуются.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

После выявления предполагаемых кластеров генов EPS в геноме *L. paracasei* DG, с поверхности бактерии был выделен специфический экзополисахарид (DG-EPS). Образец DG-EPS был исследован методами ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и химического анализа. Были протестированы три концентрации очищенной молекулы DG-EPS (0,1, 1 и 10 мкг/мл) на индукцию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , CCL20) в клеточной линии моноцитов человека THP-1. Аналогичные эксперименты были проведены в присутствии 1 мкг/мл липополисахарида, стимулирующего воспаление (LPS).

РЕЗУЛЬТАТЫ

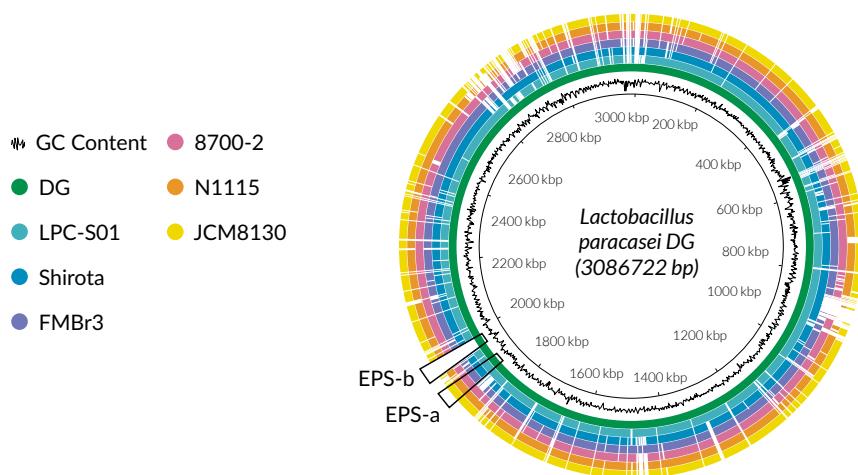
DG-EPS представляет собой уникальную бактериальную макромолекулу, входящую в состав капсулной оболочки бактериальной клеточной

Balzaretti S., Taverniti V., Guglielmetti S., Fiore W., Minuzzo M., Ngo H.N., Ngere J.B., Sadiq S., Humphreys P.N., Laws A.P. A Novel Rhamnose-Rich Hetero-exopolysaccharide Isolated from *Lactobacillus paracasei* DG Activates THP-1 Human Monocytic Cells. Appl Environ Microbiol. 2017 Jan 17; 83(3): e02702-16. doi: 10.1128/AEM.02702-16. PMID: 27913418; PMCID: PMC5244303.

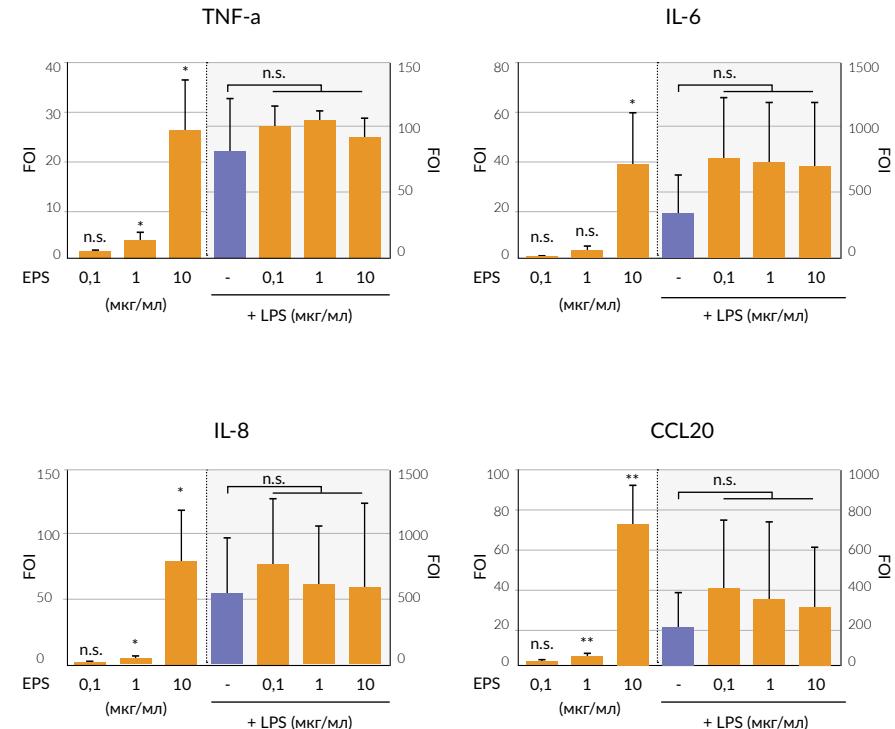
стенки. Было продемонстрировано, что при отсутствии воспаления, вызываемого добавлением LPS, DG-EPS проявляет иммуностимулирующие свойства за счет усиления экспрессии генов провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкина 6 (IL-6), и особенно хемокинов IL-8 и хемокинового лиганды 20 (CCL20), в моноцитарной клеточной линии человека THP-1. При наличии воспаления, индуцированного LPS, DG-EPS не приводит к усилению воспаления, а при увеличении концентрации показывает тенденцию к снижению выработки провоспалительных цитокинов, т.е. демонстрирует противовоспалительный эффект. При этом показано отсутствие влияния на ЦОГ-2 и реализуемое посредством ЦОГ-2 воспаление.

ВЫВОДЫ

Обнаружена новая молекула полисахарида, названная DG-EPS, которая секretируется бактерией *L. paracasei* DG и покрывает ее. Выявлено иммуностимулирующее действие DG-EPS за счет усиления выработки цитокинов при отсутствии воспаления и противовоспалительное действие при наличии воспаления на фоне индукции чужеродным агентом (LPS), за счет снижения выработки провоспалительных цитокинов.



Сравнительный геномный анализ штаммов *Lactobacillus paracasei* DG и других штаммов *L. paracasei* с полными геномными последовательностями. Область EPS-а характерна для всех штаммов *L. paracasei*. Область EPS-б уникальна для *L. paracasei* DG.



Стимуляция иммунного ответа – увеличение уровней провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, IL-8, CCL20 при их низком уровне в отсутствии воспаления (на белом фоне) и отсутствие значимого увеличения уровня воспаления в модели воспаления – в присутствии липополисахарида (LPS) – компонента наружной части клеточной мембранных всех грамотрицательных микроорганизмов (на сером фоне).



02, 03. ПРОТИВОВОСПАЛИ- ТЕЛЬНОЕ И ИММУ- НОСТИМИУЛИРУЮ- ЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ И СРК

Lactobacillus casei DG и его постбиотик снижают воспалительную реакцию слизистой оболочки: модель постинфекционного синдрома раздраженного кишечника ex-vivo на органной культуре

Compare D., Rocco A., Coccoli P., Angrisani D., Sgamato C., Iovine B., Salvatore U., Nardone G., 2017.

ЦЕЛЬ

Оценить роль *Lactobacillus casei DG* (*L. casei DG*) и его постбиотика в модулировании воспалительного/иммунного ответа при постинфекционном синдроме раздраженного кишечника (СРК) с диареей *ex-vivo* на модели культуры слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Биоптаты *ex-vivo* слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки получены от 10 пациентов с диагнозом постинфекционного СРК с преобладанием диареи и 5 здоровых добровольцев (контрольная группа). В часть биоптатов добавляли липополисахарид для стимуляции слизистой. Затем все биоптаты обрабатывали средой содержащей *L. casei DG* (1×10^7 КОЕ) и его постбиотик. Постбиотик получали центрифугированием *L. casei DG* с силой 10000g в течение 15 минут. Оценивали уровни мРНК – IL-1 α , IL-6, IL-8 и IL-10 с помощью ПЦР в реальном времени и экспрессию белка Toll-подобного рецептора 4 (TLR-4) с помощью вестерн-блоттинга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

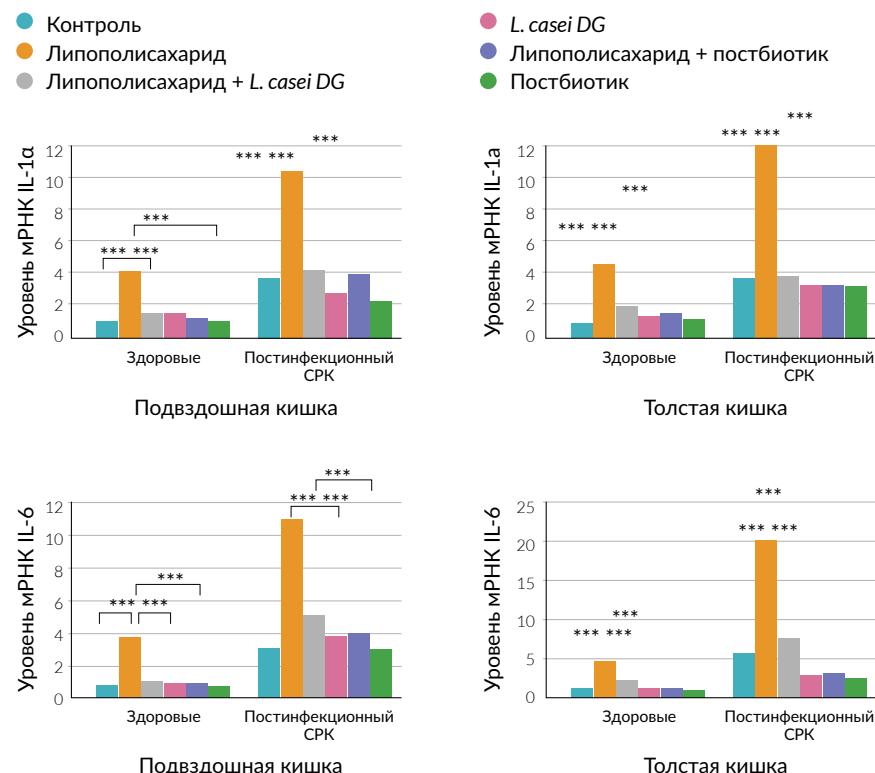
Исходно уровни мРНК IL-1 α , IL-6 и IL-8, а также экспрессия белка TLR-4 были значительно выше, а уровень мРНК IL-10 были ниже при СРК

Compare D., Rocco A., Coccoli P., Angrisani D., Sgamato C., Iovine B., Salvatore U., Nardone G. *Lactobacillus casei DG* and its postbiotic reduce the inflammatory mucosal response: an *ex-vivo* organ culture model of post-infectious irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol. 2017 Apr 14; 17(1): 53. doi: 10.1186/s12876-017-0605-x. PMID: 28410580; PMCID: PMC5391611.

с диареей, чем в группе контроля, как в подвздошной, так и в толстой кишке. *L. casei DG* и его постбиотик значительно снижали уровни мРНК провоспалительных цитокинов и TLR-4 и повышали уровень IL-10 по сравнению с группой контроля. Предварительная стимуляция биоптатов кишечника липополисахаридом не влияла на противовоспалительное действие *L. casei DG*.

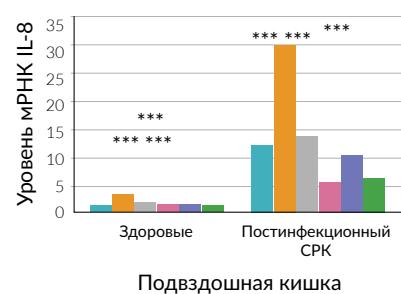
ВЫВОДЫ

L. casei DG и его постбиотик ослабляют воспалительную реакцию слизистой оболочки в культуре органов *ex-vivo* на модели культуры слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки пациентов с постинфекциональным СРК с диареей.



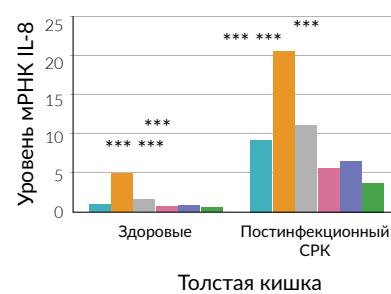
Уровни IL-1 α и IL-6 в биоптатах подвздошной и толстой кишки у здоровых добровольцев и пациентов с постинфекционным СРК с диареей, ***p < 0,0001.

● Контроль
 ● Липополисахарид
 ● Липополисахарид + *L. casei* DG

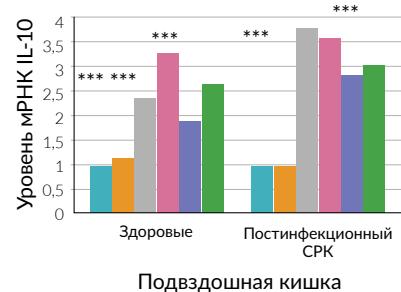


Подвздошная кишка

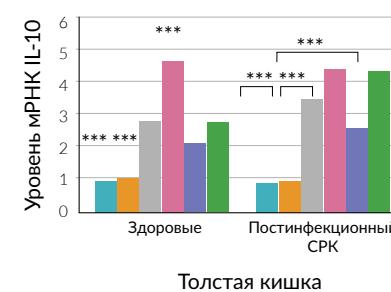
● *L. casei* DG
 ● Липополисахарид + постбиотик
 ● Постбиотик



Толстая кишка



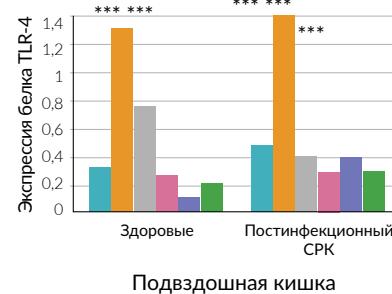
Подвздошная кишка



Толстая кишка

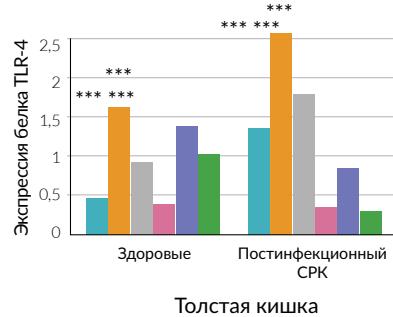
Уровни IL-8 и IL-10 в биоптатах подвздошной и толстой кишки у здоровых добровольцев и пациентов с постинфекционным СРК с диареей , *** $p < 0,0001$.

● Контроль
 ● Липополисахарид
 ● Липополисахарид + постбиотик



Подвздошная кишка

● *L. casei* DG
 ● Липополисахарид + постбиотик
 ● Постбиотик



Толстая кишка

Экспрессия белка TLR-4 в биоптатах подвздошной и толстой кишки у здоровых добровольцев и пациентов с постинфекционным СРК с диареей , *** $p < 0,0001$

Влияние *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 на симптомы, кишечную микробиоту, короткоцепочечные жирные кислоты и иммунную активацию у пациентов с синдромом раздраженного кишечника: пилотное рандомизированное клиническое исследование

Cremon C., Guglielmetti S., Gargari G., Taverniti V., Castellazzi A.M., Valsecchi C., Tagliacarne C., Fiore W., Bellini M., Bertani L., Gambaccini D., Cicala M., Germanà B., Vecchi M., Pagano I., Barbaro M.R., Bellacosa L., Stanghellini V., Barbara G., 2018.

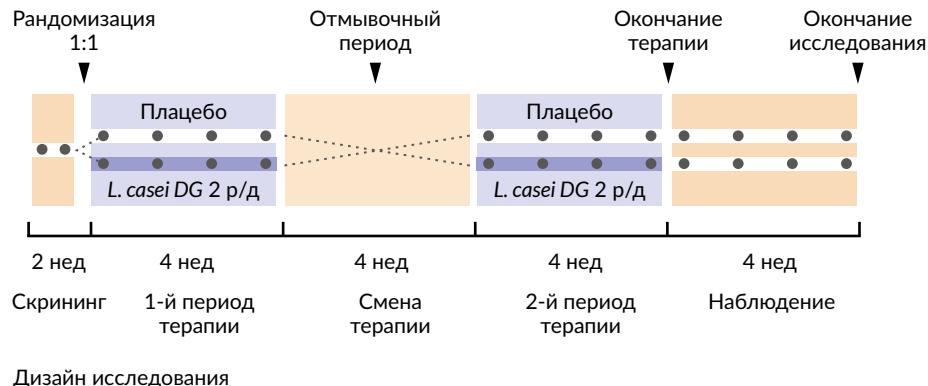
ЦЕЛЬ

Оценить влияние *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (Энтеролактис Плюс) на симптомы, состав фекальной микробиоты, уровни короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), иммуноглобулина А (IgA) и цитокинов в фекальных образцах у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В двойное слепое плацебо контролируемое перекрестное исследование было включено 40 пациентов с СРК. После двухнедельной вводной фазы пациентам случайным образом (1:1) назначали либо капсулы, содержащие 24×10^9 *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (Энтеролактис Плюс) два раза в день в течение четырех недель, либо плацебо. Затем следовал отмычочный период в течение четырех недель, а после этого смена терапии. После окончания второго периода терапии за пациентами наблюдали еще 4 недели. Общая продолжительность исследования составила 18 недель.

Cremon C., Guglielmetti S., Gargari G., Taverniti V., Castellazzi A.M., Valsecchi C., Tagliacarne C., Fiore W., Bellini M., Bertani L., Gambaccini D., Cicala M., Germanà B., Vecchi M., Pagano I., Barbaro M.R., Bellacosa L., Stanghellini V., Barbara G. Effect of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 on symptoms, gut microbiota, short chain fatty acids, and immune activation in patients with irritable bowel syndrome: A pilot randomized clinical trial. *United European Gastroenterol J.* 2018 May; 6(4): 604–613. doi: 10.1177/2050640617736478. Epub 2017 Oct 8. PMID: 29881616; PMCID: PMC5987284.



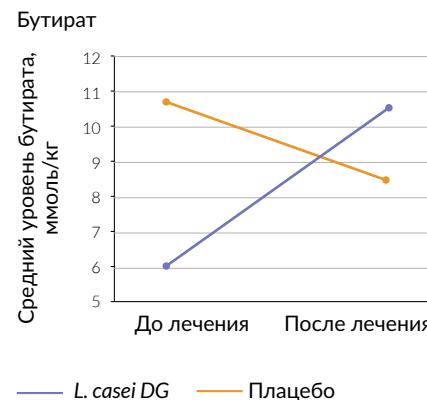
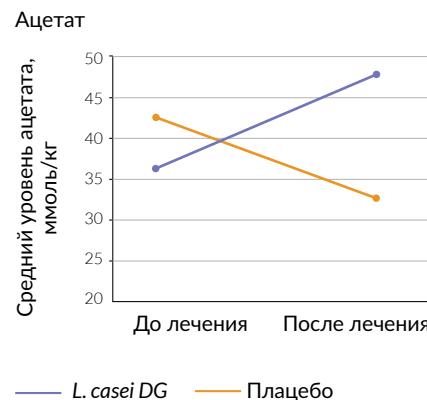
Образцы кала были получены во время 2-го и 3-го визитов (первый период), 4-го и 5-го визитов (второй период) и в конце наблюдения. Микробная экосистема кишечника анализировалась секвенированием гена 16S рРНК. Относительная численность бактерий в каждом образце фекалий регистрировалась на таксономическом уровне типа, класса, отряда, семейства и рода. Уровень КЦЖК определялся с помощью высокоеффективной жидкостной хроматографии и хромато-масс-спектрометрия. Уровень секреторного IgA и цитокинов оценивались с помощью иммуноферментного теста. Симптомы СРК оценивались по шкалам. Проанализированы оценка боли по ВАШ, тревожность и депрессия по HADS, качество жизни по опроснику SF-12. Ежедневная частота и консистенция стула оценивались по Бристольской шкале оценки стула (BSSF). Исследование было зарегистрировано на сайте ClinicalTrial.gov под номером NCT02371499.

РЕЗУЛЬТАТЫ

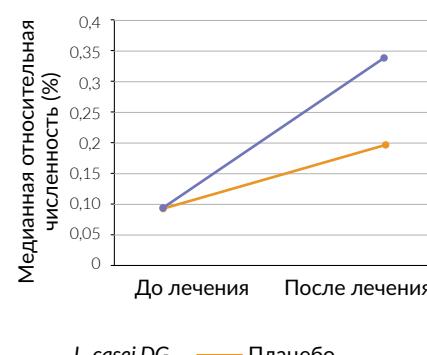
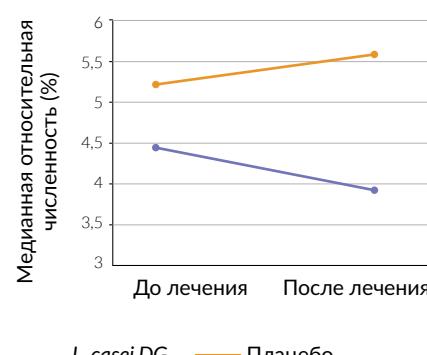
В группе *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (Энтеролактис Плюс) боль/дискомфорт в животе уменьшились у 37,5% пациентов, в группе плацебо у 30%, облегчение всех симптомов СРК наблюдалось у 22,5% в группе пробиотика и у 15,4% в группе плацебо без достижения статистической значимости между группами. Прием *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 значительно сокращал род *Ruminococcus* за счет таксонов *R. bromii* и *R. callidus*, которые рассматриваются в качестве потенциальных микробных биомаркеров для диагностики СРК. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 значительно увеличивал содержание ацетата и бутиратов, а также значительно снижал провоспалительный цитокин IL-15, демонстрировал тенденцию к снижению IgA по сравнению с группой плацебо.

ВЫВОДЫ

В результате исследования выявлена тенденция к более выраженному устранению боли/дискомфорту в животе и облегчению всех симптомов у пациентов, принимавших Энтеролактис Плюс. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 способна модулировать структуру микробиоты кишечника, тем самым снижать иммунную активацию при СРК.



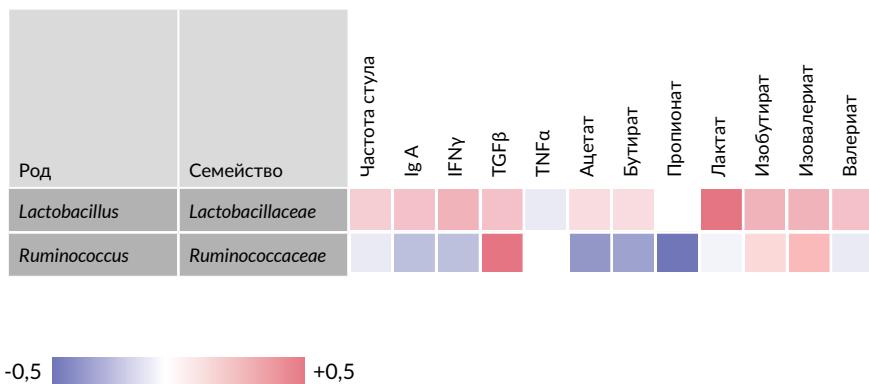
Бактериальные таксоны *Ruminococcus* и *Lactobacillus*, значительно измененные при применении *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572



p_Firmicutes.c_Clostridia.o_Clostridiales.f_Ruminococcaceae.g_Ruminococcus

p_Firmicutes.c_Bacilli.o_Lactobacillales.f_Lactobacillaceae.g_Lactobacillus

Корреляционный анализ относительной численности бактериальных таксонов, модифицированных *L. casei* DG и клинических, иммунологических параметров и уровня КЦЖК в фекалиях.



Цвета ячеек в таблице представляют значение корреляции (синий указывает на обратную корреляцию; красный – на положительную корреляцию).

IgA – иммуноглобулин А; IFNy – гамма-интерферон; TGFβ – трансформирующий фактор роста бета; TNFα – фактор некроза опухоли альфа.



03. CPK

Эффективность и безопасность *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 и фруктоолигосахаридов в лечении больных СРК с запором

Хлынов И.Б., Хлынова Р.И., Воронова Е.И., Гаранина Е.В., Гурикова И.А., Кобзарь Т.И., Лосева М.Э., Одинец С.В., Рябинина О.А., Сагутдинова Л.Т., Фрезе Е.Б., 2021.

ЦЕЛЬ

Определить эффективность и безопасность сочетанного применения мебеверина 200 мг 2 раза в день и синбиотика (5×10^9 KOE *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 с 5,2 г фруктоолигосахаридов (ФОС)) по сравнению с применением только мебеверина 200 мг 2 раза в день у больных СРК с запором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование 80 больных с синдромом раздраженного кишечника с запором. Больные в основной группе (40 человек) принимали мебеверина гидрохлорид 200 мг 2 раза в день и синбиотик (5×10^9 KOE *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 и 5,2 г фруктоолигосахаридов). Пациенты контрольной группы (40 человек) получали только мебеверина гидрохлорид 200 мг 2 раза в день. Курс терапии продолжался 28 дней. До и после лечения пациенты заполняли опросник оценки желудочно-кишечных симптомов (GSRS).

РЕЗУЛЬТАТЫ

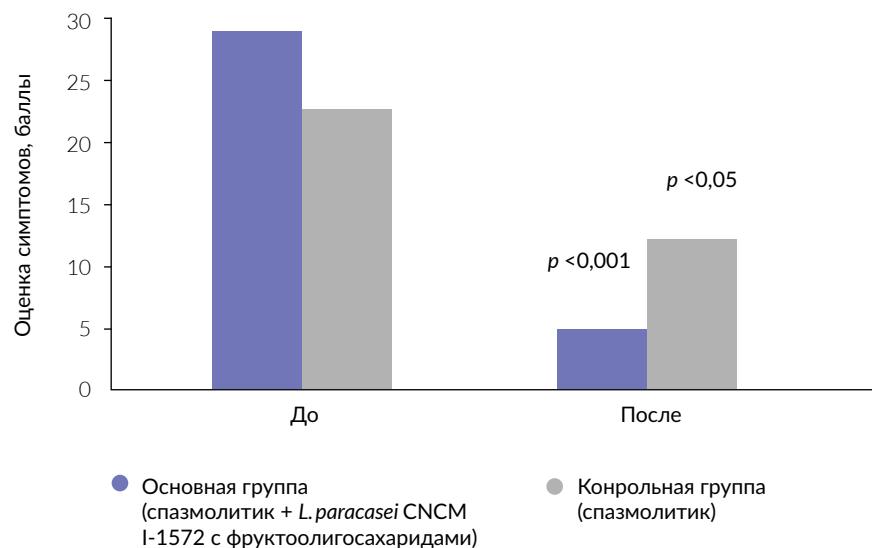
Лечение больных СРК с запором, принимавших только спазмолитик, позволило достичнуть клинической ремиссии у 52,6% пациентов. В группе пациентов, получавших спазмолитик и синбиотик клиническая ремиссия установлена у 92,3%. Прирост больных, достигших клинической

Хлынов И.Б., Хлынова Р.И., Воронова Е.И., Гаранина Е.В., Гурикова И.А., Кобзарь Т.И., Лосева М.Э., Одинец С.В., Рябинина О.А., Сагутдинова Л.Т., Фрезе Е.Б. Эффективность и безопасность *lactobacillus paracasei* cncm i-1572 и фруктоолигосахаридов в лечении больных срк с запором. ЭнКГ. 2021. №6 (190). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-lactobacillus-paracasei-cncm-i-1572-i-fruktooligosaharidov-v-lechenii-bolnyh-srk-s-zaporom>

эффективности, в основной группе по сравнению с контрольной составил 39,7% ($p < 0,01$). Относительный риск клинической ремиссии при включении синбиотика в схему лечения СРК с запором – 1,75 (95% ДИ 1,28–2,4; $p < 0,01$). При анализе нежелательных явлений сравниваемых схем лечения статистически значимых различий не выявлено ($p=0,75$).

ВЫВОДЫ

Результаты исследования демонстрируют достоверное повышение эффективности терапии больных СРК с запором при сочетанном использовании спазмолитика и синбиотика.



Динамика симптомов до и после лечения больных СРК с запором по результатам опросника GSRS.

Примечание: результат принимался как статистически значимый при $p < 0,05$.

Опросник GSRS состоит из 15 пунктов, которые объединены в 6 шкал: абдоминальная боль, гастроэзофагеальный рефлюкс, диарейный синдром, диспепсический синдром, синдром запора, шкала суммарного измерения. Оценку показателей проводили по 6-балльной шкале, при этом более высокие значения соответствуют большей выраженности симптомов (например: 0 баллов – симптом не беспокоил, а 6 баллов – симптом сильно беспокоил). В настоящем исследовании за клиническую ремиссию принимался результат суммы баллов 7 и менее после лечения.

iStock

by Getty Images™



iStock

by Getty Images™



by Getty Images™

02, 06.

ПРОТИВОВОСПАЛИ-
ТЕЛЬНОЕ, ИММУНО-
СТИМУЛИРУЮЩЕЕ
ДЕЙСТВИЕ И
ДИВЕРТИКУЛЯР-
НАЯ БОЛЕЗНЬ

Бактериальные стимулы активируют выработку оксида азота слизистой оболочкой толстой кишки при дивертикулярной болезни. Защитные эффекты *L. casei DG* (*Lactobacillus paracasei CNCM I-1572*)

Turco F., Andreozzi P., Palumbo I., Zito F.P., Cargiolli M., Fiore W., Gennarelli N., De Palma G.D., Sarnelli G., Cuomo R., 2017.

ЦЕЛЬ

Провести оценку экспрессии медиаторов, связанных с оксидом азота (NO), и белка S100B в слизистой оболочке толстой кишки больных дивертикулярной болезнью (ДБ) на модели бактериальной инфекции *ex-vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения эксперимента у 40 пациентов взята биопсия кишечника. Пациенты были распределены на группы по стадиям течения ДБ: 10 человек с дивертикулезом кишечника, 10 – с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью (СНДБ), 10 с дивертикулярной болезнью с предшествующим острым дивертикулитом (ДБ с ОД) и 10 без патологии кишечника – контрольная группа. Культуры клеток кишечника стимулировали пробиотиком *L. casei DG* (LCDG) и/или возбудителем энтероинвазивной кишечной палочки (EIEC). Затем оценивали белок S100B, высвобождение оксида азота (NO) и экспрессию индуцибелльной синтазы оксида азота (iNOS).

РЕЗУЛЬТАТЫ

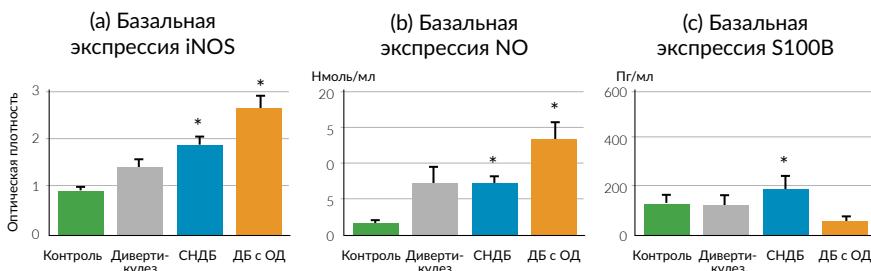
Базальная экспрессия iNOS была значительно повышена у пациентов с СНДБ и ДБ с ОД. Базальная экспрессия NO была значительно

Turco F., Andreozzi P., Palumbo I., Zito F.P., Cargiolli M., Fiore W., Gennarelli N., De Palma G.D., Sarnelli G., Cuomo R. Bacterial stimuli activate nitric oxide colonic mucosal production in diverticular disease. Protective effects of *L. casei DG* (*Lactobacillus paracasei CNCM I-1572*). United European Gastroenterol J. 2017 Aug; 5(5): 715-724. doi: 10.1177/2050640616684398. Epub 2016 Dec 11. PMID: 28815036; PMCID: PMC5548353.

увеличенена при ДБ с ОД. Отличий в базальном уровне белка S100B не обнаружено. Во время эксперимента во всех группах экспрессия iNOS значительно увеличивалась на EIEC и снижалась на LCDG. Во всех группах, кроме ДБ с ОД, EIEC значительно увеличивала уровень NO, тогда как при добавлении LCDG увеличения не наблюдалось. Существенных изменений в уровне S100B в эксперименте не выявлено.

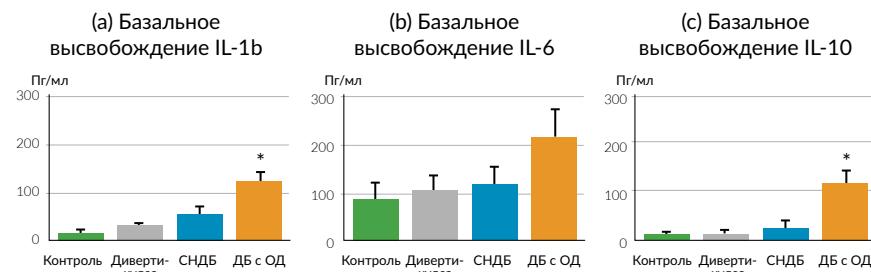
ВЫВОДЫ

Слизистая оболочка толстой кишки больных ДБ характеризуется различной реактивностью на патогенные раздражители. *L. casei DG* играет роль в противодействии провоспалительным эффектам энтероинвазивной кишечной палочки, что свидетельствует о полезной роли *L. casei DG* у пациентов с ДБ.



Базальные экспрессия iNOS и высвобождение NO и S100B в слизистой оболочке толстой кишки в исследуемых группах.

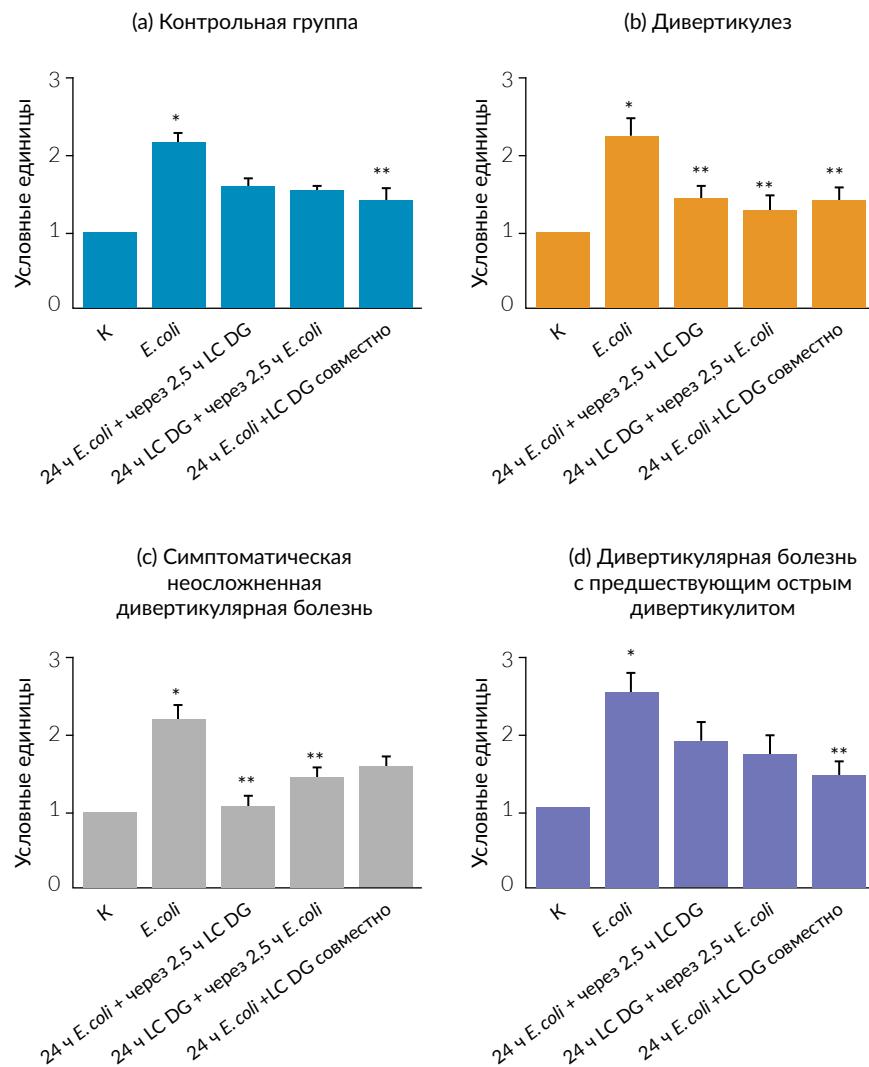
Примечание: * – достоверность различий с контрольной группой ($p < 0.05$).



Базальные уровни цитокинов, высвобождаемые из слизистой оболочки толстой кишки больных в исследуемых группах.

Примечание: * – достоверность различий с контрольной группой ($p < 0.05$).

СНДБ – симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь;
ДБ с ОД – дивертикулярная болезнь с предшествующим острым дивертикулитом.
iNOS – индуцибелльная синтаза оксида азота; NO – оксид азота; S100B – белок S100B.

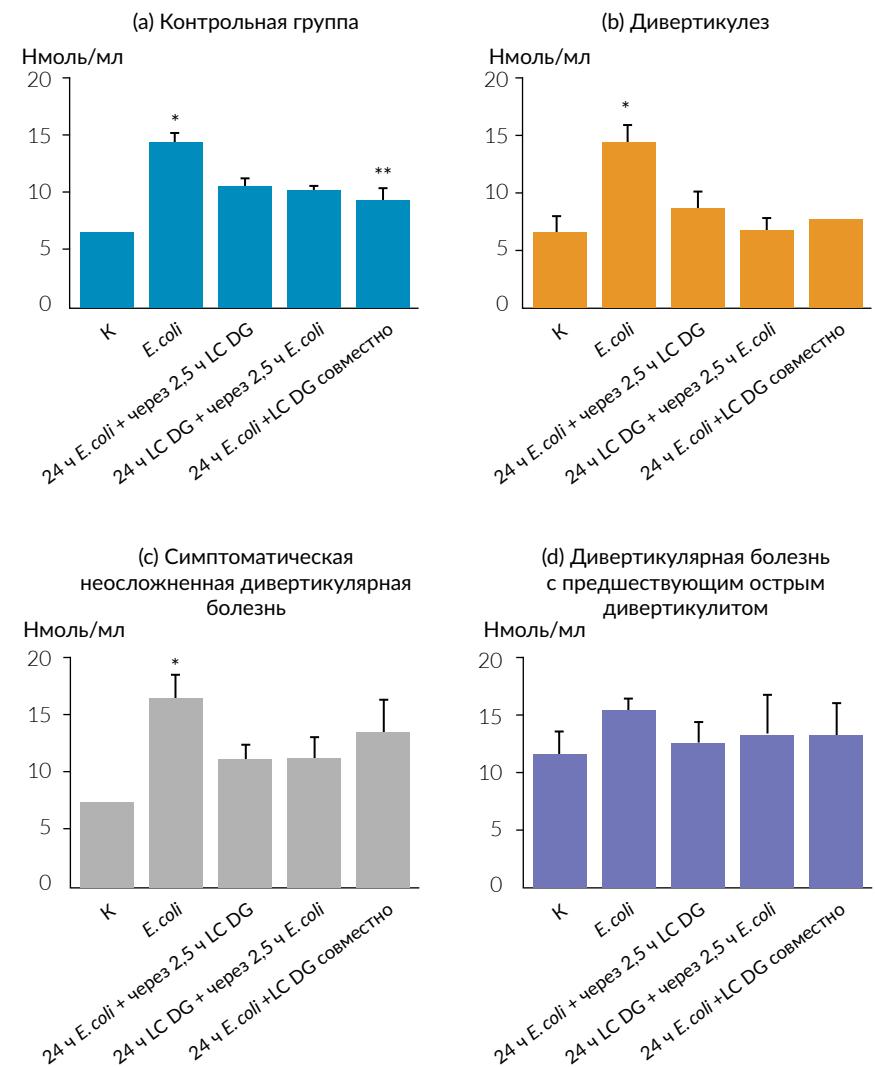


Индукция экспрессии синтазы оксида азота (iNOS) в слизистой толстой кишки исследуемых группах после бактериальной стимуляции и применения *L. casei* DG.

Примечание: * – достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$),

** $p < 0,05$ по сравнению с данными после первичной стимуляции *E. coli*.

1 – контроль, 2 – вестерн-блот анализ через 24 часа после стимуляции энтероинвазивной *E. coli*, 3 – после стимуляции *E. coli* через 2,5 часа добавлена *L. casei* DG, 4 – вначале применена *L. casei* DG затем через 2,5 часа провели стимуляцию *E. Coli*, 5 – *E. coli* и *L. casei* DG применялись совместно.



Высвобождение оксида азота (NO) в слизистой толстой кишки исследуемых группах после бактериальной стимуляции и применения *L. casei* DG.

Примечание: * – достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$),

** $p < 0,05$ по сравнению с данными после первичной стимуляции *E. coli*.

1 – контроль, 2 – вестерн-блот анализ через 24 часа после стимуляции энтероинвазивной *E. coli*, 3 – после стимуляции *E. coli* через 2,5 часа добавлена *L. casei* DG, 4 – вначале применена *L. casei* DG затем через 2,5 часа провели стимуляцию *E. Coli*, 5 – *E. coli* и *L. casei* DG применялись совместно.



04. ИНФЕКЦИЯ *H. pylori*

Влияние добавок *Lactobacillus casei* на эффективность и переносимость новой 10-дневной квадротерапии второй линии после неудачи первой попытки вылечить инфекцию *Helicobacter pylori*

Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M., Modeo M.E., 2004.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 в терапии второй линии у пациентов, устойчивых к первому курсу антхиеликобактерной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 70 пациентов с персистирующей инфекцией, вызванной *H. pylori*. Всем пациентам была назначена антхиеликобактерная терапия: ранитидина висмута цитрат в дозировке 400 мг 2 раза в сутки, эзомепразол или пантопразол 40 мг в сутки, амоксициллин 1 г 3 раза в сутки, тинидазол 500 мг 2 раза в сутки. Пациенты были разделены на: группу А, которая принимала ежедневно 750 мг препарата, содержащего 16 миллиардов бактерий *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 плюс мультивитаминный коктейль (витамин В1, В2 и В6), и группу В, которая получала только антхиеликобактерную терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

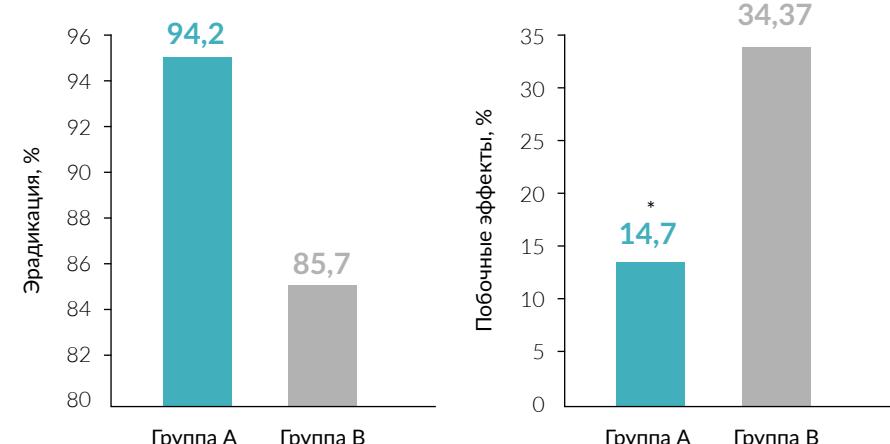
В группе А эрадикация достигнута у 33 из 34 пациентов (94,28%) по сравнению с 30 из 32 (85,71%) ($p > 0,05$). Побочные эффекты статистически значимо реже наблюдались в группе с добавлением пробиотика.

Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M., Modeo M.E. Effect of *Lactobacillus casei* supplementation on the effectiveness and tolerability of a new second-line 10-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure *Helicobacter pylori* infection. Med Sci Monit. 2004 Dec; 10(12): CR662-6. PMID: 15567983.

Частота побочных эффектов в группе А составила 14,7% (у 5 из 34 пациентов), в группе В – 34,4% (у 11 из 32 пациентов) ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Десятидневная четырехкомпонентная терапия обеспечивает высокий уровень эрадикации, при этом пробиотические добавки уменьшают число побочных эффектов и могут способствовать эрадикации *H. pylori*.



Сравнительная эффективность 10-дневной четырехкомпонентной эрадикационной терапии второй линии с добавлением в схему лечения *L. casei DG* и без.

Примечание:
группа А – применение *L. casei DG*,
группа В – без применения *L. casei DG*.

Сравнительная частота побочных эффектов 10-дневной четырехкомпонентной эрадикационной терапии второй линии с добавлением в схему лечения *L. casei DG* и без.

Примечание:
* – достоверность различий с группой В ($p < 0,05$);
группа А – применение *L. casei DG*,
группа В – без применения *L. casei DG*.

Низкая эффективность тройной терапии на основе левофлоксацин-доксициклина в третьей линии эрадикации *Helicobacter pylori* в Италии

Paoluzi O.A., Del Vecchio Blanco G., Visconti E., Coppola M., Fontana C., Favaro M., Pallone F., 2015.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность тройной терапии эзомепразол-левофлоксацин-доксициклин с добавлением *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (Энтеролактис Плюс).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 142 пациента, не ответивших по крайней мере на два курса эрадикационной терапии *H. pylori*. Они были рандомизированы на 2 группы. Обе группы получали семидневную тройную терапию, состоящую из эзомепразола 20 мг два раза в день, левофлоксацина 500 мг два раза в день, и доксициклина 100 мг два раза в день. Группа 1 получала *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (Энтеролактис Плюс) 1 кап. 1 раз в день 7 дней, контрольная группа 2 не получала пробиотик. Статус *H. pylori* проверяли у всех пациентов при включении в исследование и не менее чем через 8 недель после окончания терапии. Также оценивались комплаентность и переносимость терапии. Из 142 пациентов, включенных в исследование, только 39 (27%) согласились на ЭГДС с культуральным тестом на чувствительность к антибиотикам до начала терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

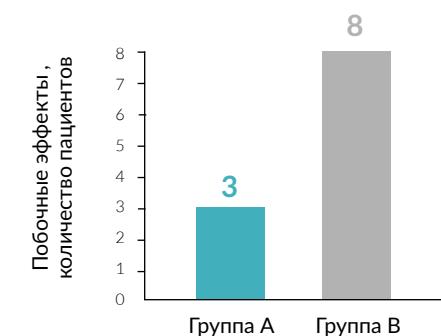
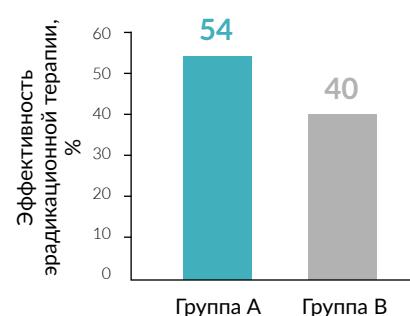
Эрадикация *H. pylori* была достигнута у менее чем 50% пациентов (РР=49%; ITT=46%). Низкий уровень эрадикации, вероятно, был связан с резистентностью к левофлоксацину. Чувствительность *H. pylori* ко всем протестированным антибиотикам была обнаружена у 4/39 (10%)

Paoluzi O.A., Del Vecchio Blanco G., Visconti E., Coppola M., Fontana C., Favaro M., Pallone F. Low efficacy of levofloxacin-doxycycline-based third-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Italy. World J Gastroenterol. 2015 Jun 7; 21(21): 6698-6705. doi: 10.3748/wjg.v21.i21.6698. PMID: 26074708; PMCID: PMC4458780.

пациентов, устойчивость к кларитромицину – у 12/39 (31%), метронидазолу – у 25/39 (64%), левофлоксацину – у 7/39 (18%) больных, множественная резистентность у 31%. Частота эрадикации была выше у пациентов, которым вводили пробиотики, чем у пациентов без таковой (ITT=54% против 40%) ($p > 0,05$). Тройная терапия на основе левофлоксацина хорошо переносилась большинством пациентов. Только у одного пациента (0,7%), принимавшего тройную терапию левофлоксацин-доксициклин без пробиотиков, развился побочный эффект в виде тяжелой диареи, потребовавший отмены терапии. У 8 из 71 пациента (11,3%) в группе без пробиотиков и у 3 из 71 (4,2%) с пробиотиками отмечены легкие побочные эффекты, не нарушающих обычную повседневную активность, состоящих из вздутия живота, извращения вкуса и легкой диареи ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ

Тройная терапия третьей линии с левофлоксацином и доксицикливом имеет низкую эффективность эрадикации *H. pylori*. Успех и переносимость этого лечения могут быть повышенены при использовании пробиотиков. Добавление *Lactobacillus casei* DG показывает тенденцию к улучшению эрадикации *H. pylori*. При приеме *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (Энтеролактис Плюс) наблюдается тенденция к меньшей частоте побочных эффектов.



Сравнительная эффективность тройной терапии на основе левофлоксацина-доксициклина в третьей линии эрадикации *H. pylori* с добавлением в схему лечения *L. casei DG* и без.

Примечание: группа А – применение *L. casei DG*, группа В – без применения *L. casei DG*.

Сравнительная частота побочных эффектов тройной терапии на основе левофлоксацина-доксициклина третьей линии для эрадикации *H. pylori* с добавлением в схему лечения *L. casei DG* и без.

Примечание: группа А – применение *L. casei DG*, группа В – без применения *L. casei DG*.

05. СИБР

Влияние добавок пробиотиков или пребиотиков на антибактериальную терапию при СИБР в тонкой кишке: сравнительная оценка

Rosania R., Giorgio F., Principi M., Amoruso A., Monno R., Di Leo A., Ierardi E., 2013.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность антибактериальной терапии совместно с приемом *Lactobacillus casei DG* у больных СИБР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 40 пациентов с диагнозом СИБР. СИБР был диагностирован с помощью дыхательных водородных тестов с глюкозой и лактулозой, и только тогда оба теста были положительными, пациентов включали в исследование. Была проведена рандомизация на 2 группы: 1 группа получали рифаксимин 400 мг/день в течение 7 дней/месяц, затем *Lactobacillus casei DG* (капсулы, содержащие 24 миллиарда живых бактерий в одной суточной дозе) в течение последующих 7 дней в течение 6 месяцев, а 2 группа после курса антибиотикотерапии получали короткоцепочечные фруктоолигосахариды Актилайт саше, «Альфа Вассерман» Болонья, Италия. Все пациенты до исследования и через 6 месяцев после включения в исследование заполняли опросник для субъективной оценки продолжительности и интенсивности симптомов в соответствии с Римскими критериями III. Учитывали диффузную боль в животе, боль, локализованную в левой подвздошной области, тошноту, метеоризм, флатуленцию, количество дефекаций в день. Пациент присваивал каждому симптуму оценку в диапазоне от 0 до 5. Оценка стула осуществлялась по Бристольской шкале кала.

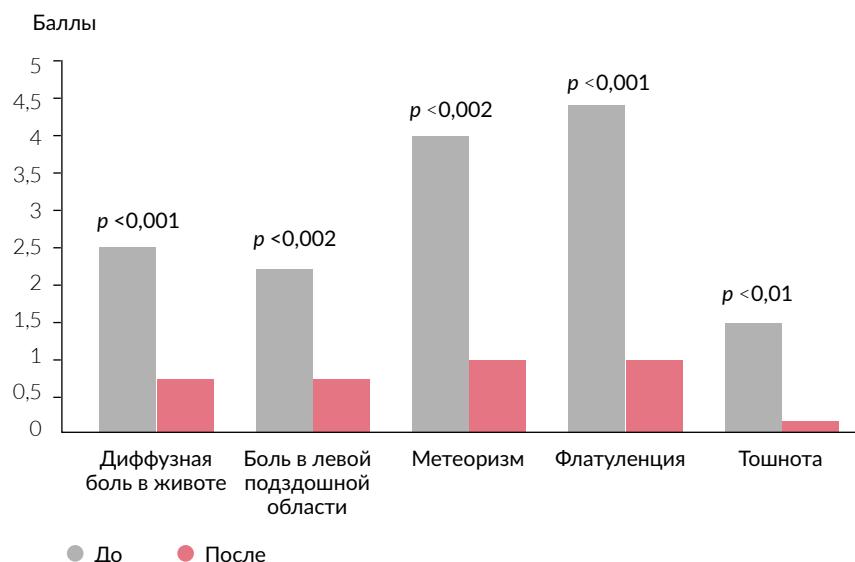
*Rosania R., Giorgio F., Principi M., Amoruso A., Monno R., Di Leo A., Ierardi E. Effect of probiotic or prebiotic supplementation on antibiotic therapy in the small intestinal bacterial overgrowth: a comparative evaluation. Curr Clin Pharmacol. 2013 May; 8(2): 169-172. doi: 10.2174/1574884713089990048. PMID: 23244247.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе 1 значительное улучшение было достигнуто по 5 из 6 симптомов, оцениваемых в анкете, а в группе 2 – по 4 из 6 симптомов (не было улучшений показателей «тошнота» и «количество дефекаций»). Таким образом, по результатам исследования была выявлена тенденция пре-восходящей эффективности пробиотиков по сравнению с пребиотиками (83,3% по сравнению с 66,6%; $p=0,57$). Анализ показателей каждого отдельного пациента показал улучшение числа ежедневных дефекаций и формы стула у 16 из 20 пациентов (80%) в группе 1, тогда как тот же результат был получен у 12 из 20 пациентов (60%) в группе 2.

ВЫВОДЫ

Полученные предварительные данные демонстрируют хороший результат при последовательном применении антибиотиков и пробиотиков/пребиотиков у пациентов с СИБР.



Оценка симптомов СИБР до и после 6 месяцев терапии с ежемесячным семидневным применением пробиотика *L. casei DG* после применения рифаксимина

Примечание: p – достоверность различий до и после лечения.



06.
ДИВЕРТИКУЛЯР-
НАЯ БОЛЕЗНЬ

Месалазин и/или *Lactobacillus casei* в профилактике рецидива симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни толстой кишки: проспективное рандомизированное открытое исследование

Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M., Elisei W., 2006.

ЦЕЛЬ

Изучить эффективность и безопасность применения месалазина, а также месалазина в сочетании с *Lactobacillus casei DG*, в качестве профилактики рецидива симптоматической дивертикулярной болезни (ДБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

90 пациентов, с диагнозом симптоматической неосложненной ДБ (в фазе ремиссии, достигнутой в результате терапии рифаксимином 800 мг/сут с месалазином 2,4 г/сут в течение 10 дней, затем приемом месалазина 1,6 г/сут в течение 8 недель), были включены в 12-месячное исследование. Пациенты были рандомизированы в три группы: Группа М: месалазин 1,6 г/сут; Группа L: 2 капсулы (750 мг) в сутки, содержащие 8 миллиардов жизнеспособных лиофилизованных бактерий в капсуле *L. casei DG*, плюс витаминный коктейль (витамины В1, В2 и В6), в течение 15 дней/мес; Группа LM: месалазин 1,6 г/сут плюс 16 миллиардов *L. casei DG* в течение 15 дней/мес. Были оценены симптомы: запор, диарея, боль в животе, ректальное кровотечение и слизь в стуле. Интенсивность симптомов оценивалась по количественной шкале от 0 до 10 в зависимости от тяжести симптомов: 0 – отсутствие симптомов; от 1 до 2 – незначительные;

Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M., Elisei W. Mesalazine and/or *Lactobacillus casei* in preventing recurrence of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a prospective, randomized, open-label study. J Clin Gastroenterol. 2006 Apr; 40(4): 312-316. doi: 10.1097/01.mrg.0000210092.77296.6d. PMID: 16633103.

от 3 до 5 – легкие; от 6 до 7 – умеренные; от 8 до 10 – тяжелые симптомы. На момент включения в исследование все пациенты были бессимптомными (0 по всем оцениваемым параметрам).

РЕЗУЛЬТАТЫ

85 пациентов полностью завершили исследование (94,5%). У 75 пациентов при назначенному лечении (83,3%) не было симптомов к концу исследования: у 23 пациентов из группы М – 76,7%, 23 пациентов из группы L – 76,7%, 29 из группы LM – 96%. Результаты, полученные в группе LM по сравнению с группой М и группой L, были статистически значимыми ($p < 0,05$). При оценке каждой группы было обнаружено, что к концу исследования общий балл выраженности симптомов был 23 в группе М и 45 в группе L ($p < 0,001$), тогда как в группе LM он был равен 0. Полученные результаты подтверждают, что *L. casei DG*, как одиночный пробиотический штамм, является рациональным выбором для поддержания ремиссии симптоматической дивертикулярной болезни. Во-первых, *L. casei DG* способен колонизировать кишечник человека и противостоять действию соляной кислоты и желчных солей. Кроме того, *L. casei DG* сохраняется в желудочно-кишечном тракте в течение около двух недель после приема, что является важным моментом, так как это позволяет назначать курсовое лечение. Во-вторых, этот бактериальный штамм может быть эффективен при применении против грамотрицательных анаэробов, численность которых повышается при дивертикулярной болезни, и поскольку *L. casei DG* оказывает антимикробное действие против грамотрицательных анаэробов, этот бактериальный штамм также может быть эффективен при дивертикулярной болезни. Полученные результаты подтверждают эту гипотезу; *L. casei DG* отлично поддерживает ремиссию в течение 12 месяцев курсового лечения симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни толстой кишки.

ВЫВОДЫ

Как месалазин, так и *L. casei DG*, по-видимому, эффективны в предотвращении рецидива симптоматической неосложненной ДБ, но их ассоциация представляется более перспективной в лечении данного заболевания.

Месалазин и/или *Lactobacillus casei* в поддержании длительной ремиссии симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни толстой кишки

Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M., Elisei W., 2008.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность использования месалазина и/или *Lactobacillus casei* для поддержания ремиссии при неосложненной дивертикулярной болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное открытое исследование по подбору дозы месалазина было проведено с участием 75 пациентов: месалазин 800 мг/день (группа M1) или месалазин 1600 мг/день (группа M2) в течение 10 дней/мес; месалазин 800 мг/день + *Lactobacillus casei* DG 16 миллиардов DG/день в течение 10 дней/месяц (группа LM1) или месалазин 1600 мг/день + *Lactobacillus casei* DG 16 миллиардов/день в течение 10 дней/месяц (группа LM2); *Lactobacillus casei* DG 16 миллиардов/день в течение 10 дней/мес (группа L). Пациентов наблюдали в течение 24 месяцев.

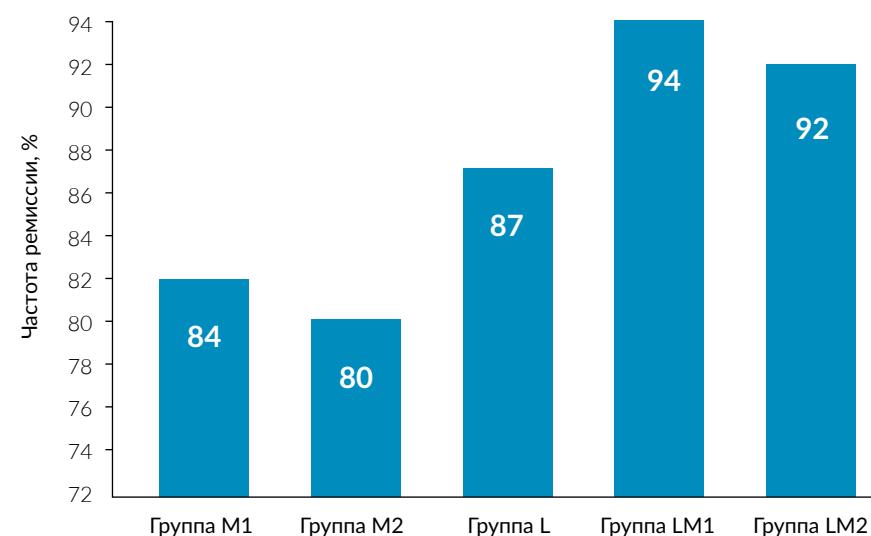
РЕЗУЛЬТАТЫ

71 пациент завершил исследование (94,66%). 66 пациентов (88%) не имели симптомов после 24-го месяца лечения: 11 из группы M1 (ITT: 84%), 8 из группы M2 (ITT: 80%), 15 группы LM1 (ITT: 93,75%), 12 группы LM2 (ITT: 92,30%), 20 в группе L (ITT: 86,95%). 4 пациента (5,33%) приостановили лечение на период наблюдения: у всех развился рецидив симптомов (100%), а у 2 из них развился дивертикулит (50%).

Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M., Elisei W. Mesalazine and/or *Lactobacillus casei* in maintaining long-term remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Hepatogastroenterology*. 2008 May-Jun; 55(84): 916-920. PMID: 18705297.

ВЫВОДЫ

У всех больных, прекративших лечение, развивался рецидив заболевания и осложнения. Месалазин и/или *Lactobacillus casei* DG эффективны в поддержании ремиссии ДБ в течение длительного времени.



Частота ремиссии в течение 24 месяцев у пациентов с диагнозом дивертикулярная болезнь в ответ на различные схемы лечения.

Примечание:

Группа M1 – месалазин 800 мг/день в течение 10 дней/мес.

Группа M2 – месалазин 1600 мг/день в течение 10 дней/мес.

Группа L – *L. casei* DG 16 млрд/день в течение 10 дней/мес.

Группа LM1 – месалазин 800 мг/день + *L. casei* DG 16 млрд/день в течение 10 дней/месяц.

Группа LM2 – месалазин 1600 мг/день + *L. casei* DG 16 млрд/день в течение 10 дней/месяц.

Рандомизированное клиническое исследование: месалазин и/или пробиотики в поддержании ремиссии симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование

Tursi A., Brandimarte G., Elisei W., Picchio M., Forti G., Pianese G., Rodino S., D'Amico T., Sacca N., Portincasa P., Capezzutto E., Lattanzio R., Spadaccini A., Fiorella S., Polimeni F., Polimeni N., Stoppino V., Stoppino G., Giorgetti G.M., Aiello F., Danese S., 2013.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность использования месалазина и/или *Lactobacillus casei DG* для поддержания ремиссии при неосложненной дивертикулярной болезни (ДБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

210 пациентов рандомизировали с использованием двойного слепого метода в четыре группы: группа М (активное лечение месалазином 1,6 г/день плюс плацебо *Lactobacillus casei DG*), группа L (активное лечение *Lactobacillus casei DG* в дозе 24 млрд./сут плюс плацебо месалазина), группа LM (активное лечение *Lactobacillus casei DG* в дозе 24 млрд./сут плюс активное лечение месалазином 1,6 г/день), группа Р (плацебо *Lactobacillus casei DG* плюс плацебо месалазина). Пациенты получали лечение на протяжении 10 дней/месяц в течение 12 месяцев. Диагноз ДБ устанавливали на основании колоноскопии. Рецидивом дивертикулярной болезни считалось повторное развитие боли в животе в процессе последующего наблюдения с индексом ≥ 5 (0 – наилучшее состояние; 10 – наихудшие симптомы) более 24 часов подряд.

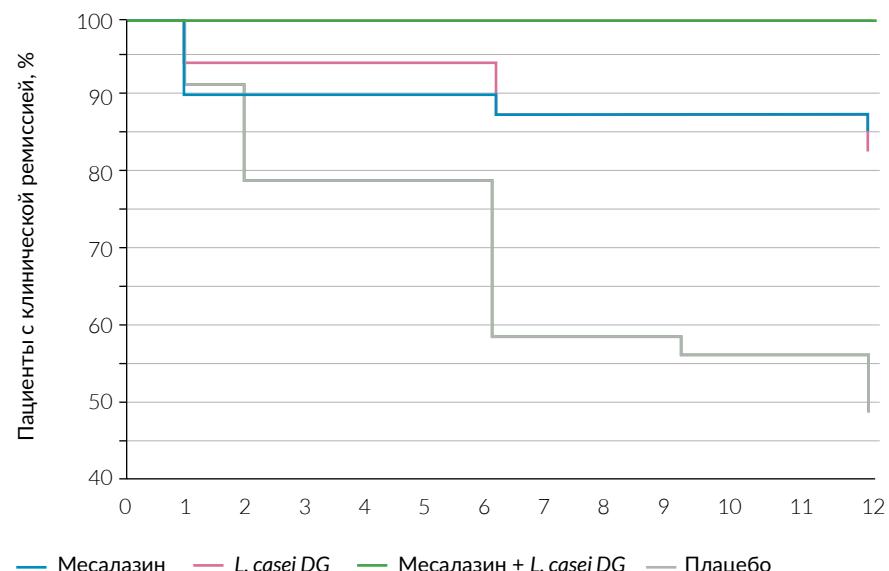
Tursi A., Brandimarte G., Elisei W., Picchio M., Forti G., Pianese G., Rodino S., D'Amico T., Sacca N., Portincasa P., Capezzutto E., Lattanzio R., Spadaccini A., Fiorella S., Polimeni F., Polimeni N., Stoppino V., Stoppino G., Giorgetti G.M., Aiello F., Danese S. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease a double-blind, randomised, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Oct; 38(7): 741-751. doi: 10.1111/apt.12463. Epub 2013 Aug 19. PMID: 23957734.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рецидив отмечен у 0 (0%) пациентов в группе LM, у 7 (13,7%) пациентов в группе М, у 8 (14,5%) пациентов в группе L и у 23 (46,0%) пациентов в группе Р (группа LM в сравнении с группой М, $p=0,015$; группа LM в сравнении с группой L, $p=0,011$; группа LM в сравнении с группой Р, $p=0,000$; группа М в сравнении с группой Р, $P=0,000$; группа L в сравнении с группой Р, $p=0,000$). Острый дивертикулит развился в 6 случаях в группе Р и в одном случае в группе L ($p=0,003$).

ВЫВОД

Оба варианта лечения (циклический курс месалазина и *Lactobacillus casei DG*), особенно при использовании в комбинации друг с другом показали большую эффективность по сравнению с плацебо для поддержания ремиссии неосложненной ДБ с клиническими симптомами.



Анализ Каплана-Майера совокупных показателей стойкости клинической ремиссии. Клиническая ремиссия определялась как отсутствие на протяжении периода наблюдения повторяющихся болей в животе с баллами ≥ 5 в течение как минимум 24 часов подряд.

Lactobacillus paracasei CNCM I 1572: многообещающий кандидат для лечения дивертикулярной болезни толстой кишки

Bretto E., D'Amico F., Fiore W., Tursi A., Danese S., 2022.

Дивертикулярная болезнь (ДБ) является распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта. Пациенты с ДБ испытывают огромное разнообразие неспецифических симптомов, включая боль в животе, вздутие живота и изменение характера стула. Они также подвержены риску осложнений, таких как острый дивертикулит, образование абсцесса, кровотечение и перфорация. Дисбактериоз кишечника и хроническое воспаление недавно были признаны потенциальными ключевыми факторами, способствующими прогрессированию заболевания. Пробиотики, благодаря их способности изменять баланс микробиоты толстой кишки и их иммуномодулирующим эффектам, могут представлять собой многообещающий вариант лечения пациентов с ДБ. *Lactobacillus paracasei* CNCM I 1572 (LCDG) представляет собой пробиотический штамм, способный восстанавливать баланс микробиоты кишечника и уменьшать воспаление кишечника. В этом обзоре обобщены имеющиеся клинические данные об использовании LCDG у пациентов с ДБ толстой кишки.

Схематическая иллюстрация самого важного открытия по LCDG

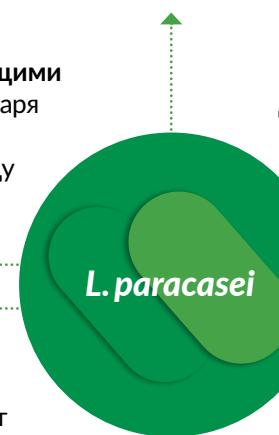
LCDG выживает в желудочно-кишечном тракте, колонизирует кишечник и положительно модулирует микробиоту кишечника

LCDG обладает иммуномодулирующими свойствами благодаря уникальному экзополисахариду

LCDG оказывает «гомеостатическое» действие на уровне КЦЖК (например, бутират) в кишечнике

LCDG оказывает противовоспалительное действие за счет модуляции многих цитокинов, таких как IL-6, IL-8, IL-10

LCDG способен улучшить симптомы таких заболеваний ЖКТ, как СРК, СИБР и дивертикулярная болезнь





07. ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Эффективность применения синбиотика в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей

Сутовская Д.В., Литвинов Д.И., 2023

ЦЕЛЬ

Определить эффективность применения синбиотика в комплексной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей на этапе амбулаторно-поликлинического звена

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

50 детей и подростков возраста 6-17 лет с установленным диагнозом ОКИ (энтеритом, гастроэнтеритом, гастроэнтероколитом) лёгкого или средне-тяжёлого течения рандомизированы в две группы: основную (30 детей) и контрольную (20 детей), сопоставимые по полу и возрасту, клиническим формам и тяжести течения ОКИ. Пациенты основной группы получали патогенетическую терапию ОКИ (диета, оральная регидратация, энтеросорбенты, симптоматическая антиприретическая и спазмолитическая терапия) и Энтеролактис Фибра в дозировке 1 флакон 1 раз в день до еды на протяжении 12 дней; больные контрольной группы получали только патогенетическую терапию ОКИ. Первичный и повторные осмотры больных проводили на 1, 3, 5, 7, 10-й дни, анализ динамики симптомов ОКИ осуществлялся на 2, 4, 6, 8-9, 11-12-й дни. Клиническую эффективность использования синбиотика определяли по следующим параметрам: изменения температуры тела, частота и характер стула, наличие патологических приступов, выраженность диспептических симптомов, тошнота, рвота, её кратность, а также степень выраженности болевого абдоминального синдрома (БАС). У больных основной группы оценивали безопасность использованного синбиотика

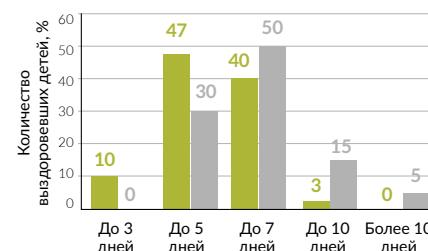
РЕЗУЛЬТАТЫ

Дети 6-7 лет составили более половины респондентов – 28 (56%), 8-12 лет – 14 (28%), 13-17 лет – 8 (16%), что обусловлено возрастной структурой ОКИ у детей. Частой клинической формой ОКИ у обследуемых был гастроэнтерит (70%), реже отмечался энтерит (24%), гастроэнтероколит был установлен у 6% детей.

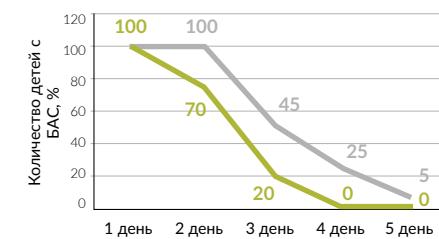
Использование синбиотика в патогенетической терапии ОКИ у детей уменьшает сроки купирования клинических проявлений. При этом выраженность болевого абдоминального синдрома уменьшается значительно быстрее по сравнению с контролем. Аналогично нормализуются частота и характер стула при одновременном назначении синбиотика и патогенетической терапии. Побочные проявления не отмечены.

ВЫВОД

Использование в стартовой патогенетической терапии синбиотика способствует раннему купированию основных клинических симптомов ОКИ, сокращению длительности заболевания, ранней активизации больного ребёнка и возвращению его в повседневную социальную среду, препятствует полиграфмазии за счёт уменьшения числа используемых симптоматических средств (спазмолитики), а также имеет благоприятный экономический эффект (сокращение листа нетрудоспособности ухаживающих за ребёнком родителей).



Длительность ОКИ у детей



Длительность БАС

- Основная группа
- Контрольная группа



08.
ХРОНИЧЕСКИЙ
ЭНДОМЕТРИТ

Подготовка пациенток с хроническим эндометритом к процедуре вспомогательных репродуктивных технологий

Карахалис Л.Ю., Жигаленко А.Р., Доценко С.В., Воронкова В.В., 2023

ЦЕЛЬ

Оценить способность *L. paracasei* CNCM I-1572 в составе Энтеролактис Дуо влиять на течение хронического эндометрита (ХЭ) у пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий и на уровень витамина колекальциферола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 68 пациенток с ХЭ. Гистологическая верификация ХЭ проводилась всем пациенткам в первую фазу менструального цикла. У женщин обеих групп определяли маркер ХЭ – мембранный белок плазматических клеток CD-138, который был выявлен в 100% случаев. В 1-й группе ($n=40$) назначалась стандартная терапия ХЭ, колекальциферол и Энтеролактис Дуо по 1 саше (5 г) 1 раз в день в течение 12 недель, во 2-й группе ($n=28$) – стандартная терапия ХЭ и колекальциферол. До и после окончания терапии проводилось общеклиническое исследование, включающее физикальные методы, общие анализы крови и мочи, определение уровня тиреотропного гормона, витамина D, Фемофлор-16, ультразвуковое исследование матки и щитовидной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам исследования «Фемофлор-16» после терапии в 1-й группе отмечались нормоценоз у 65,0% (26/40) и абсолютный нормоценоз у 35,0% (14/40) пациенток. Во 2-й группе были 2/28 пациентки

Карахалис Л.Ю., Жигаленко А.Р., Доценко С.В., Воронкова В.В. Подготовка пациенток с хроническим эндометритом к процедуре вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2023; 12: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.291>
ХЭ – хронический эндометрит.

с анаэробным дисбиозом (7,1%) при нормоценозе у 26/28 (92,9%) обследованных женщин. Таким образом, использование синбиотика «Энтеролактис Дуо» на фоне стандартной терапии ХЭ способствует нормализации биоценоза влагалища.

Таблица 1. Исходные данные исследования «Фемофлор-16»

	Группа 1, n = 40	Группа 2, n = 28		
Фемофлор-16	абс.	%	абс.	%
Нормоценоз	12	30,0	16	57,1
Абсолютный нормоценоз	5	12,5	0	0
Дисбиоз	19	47,5	1	3,6
Умеренный анаэробный дисбиоз	4	10,0	0	0
Анаэробный дисбиоз	0	0	11	39,3

Таблица 2. Данные «Фемофлор-16» после лечения

	Группа 1, n = 40	Группа 2, n = 28		
Фемофлор-16	абс.	%	абс.	%
Нормоценоз	26	65,0	26	92,9
Абсолютный нормоценоз	14	35,0	0	0
Дисбиоз	0	0	0	0
Умеренный анаэробный дисбиоз	0	0	0	0
Анаэробный дисбиоз	0	0	2	7,1

После лечения также проводилось УЗИ матки и придатков с оценкой состояния эндометрия и признаков ХЭ. Необходимо отметить, что в 1-й группе патология полости матки при проведении УЗИ не выявлена, а во 2-й группе была у 2/28 (7,1%) обследованных женщин. При этом УЗ-признаки ХЭ в 1-й группе отсутствовали у 29/40 (72,5%) пациенток, а во 2-й группе – у 13/28 (46,4%).

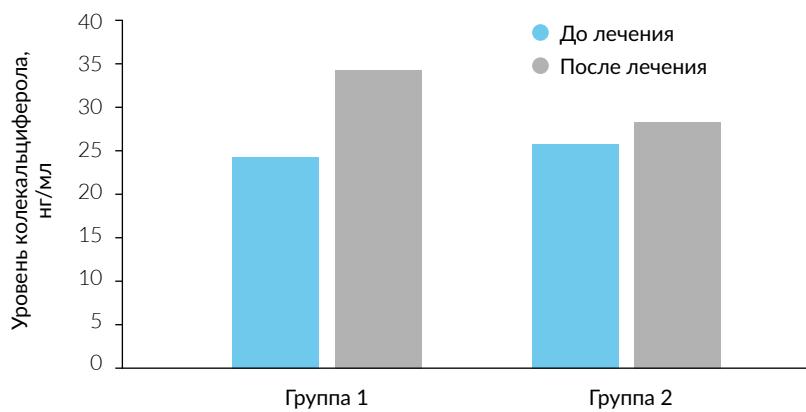
Как и до лечения, гистологическая верификация ХЭ проводилась всем пациенткам в первую фазу менструального цикла. В обеих группах определяли мембранный белок плазматических клеток CD-138,

который отсутствовал в 1-й группе и сохранился у 1/28 (3,6%) пациентки во 2-й группе.

До проведения стандартной терапии ХЭ в обеих группах отмечен дефицит колекальциферола без значимого различия между показателями: в 1-й группе исходный уровень составлял 24,4 нг/мл, во 2-й – 25,6 нг/мл. После 12 недель лечения было выявлено значительно большее увеличение уровня витамина D в 1-й группе – после лечения он был равен 34,4 нг/мл, во 2-й группе – 28,4 нг/мл.

ВЫВОДЫ

Использование синбиотика «Энтеролактис Дуо» на фоне стандартной терапии ХЭ способствует нормализации биоценоза влагалища. Пациентки обеих групп принимали витамин D, при этом в 1-й группе с использованием синбиотика «Энтеролактис Дуо» уровень витамина D вырос значительно больше по сравнению со 2-й группой, что позволило нам сделать вывод о повышении усвоения перорального витамина D на фоне приема Энтеролактис Дуо. Также полученные гистологические и ультразвуковые данные показали способность *L. paracasei* CNCM I-1572 в составе Энтеролактис Дуо оказывать благоприятное влияние на течение ХЭ.



Изменение на фоне лечения



09.
ДРУГОЕ
ДЕЙСТВИЕ

Изменение микробиоты, индуцированное антибиотиками, приводит к нарушению в системе эндоканнабиноидов кишечника, реорганизации нейронов и глии в гиппокампе и развитию депрессии у мышей

Guida F., Turco F., Iannotta M., De Gregorio D., Palumbo I., Sarnelli G., Furiano A., Napolitano F., Boccella S., Luongo L., Mazzitelli M., Usiello A., De Filippis F., Iannotti F.A., Piscitelli F., Ercolini D., de Novellis V., Di Marzo V., Cuomo R., Maione S., 2018.

ЦЕЛЬ

Оценка влияния изменений микробиоты кишечника на функции головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте длительностью 14 дней использовали самцов мышей породы C57/bl6 (в возрасте 6 недель). Экспериментальная группа (группа Dysb) получала раствор антибиотиков (ампициллин, стрептомицин и клиндамицин) 1 мг/мл в течение 2-х недель в воде для питья без ограничений. Мыши из контрольной группы получали питьевую воду без антибиотиков. После этого мышам из групп контроля и экспериментальной группы через желудочный зонд вводился пробиотик (*Lactobacillus casei* DG, 10⁹ клеток в 100 мкл изотонического раствора натрия хлорида) или изотонический раствор без пробиотика в течение 7 дней. В течение периода исследования вода менялась каждые 3 дня. Мышам из третьей группы в течение 7 дней изотонический раствор натрия хлорида или раствор антибиотиков вводились

Guida F., Turco F., Iannotta M., De Gregorio D., Palumbo I., Sarnelli G., Furiano A., Napolitano F., Boccella S., Luongo L., Mazzitelli M., Usiello A., De Filippis F., Iannotti F.A., Piscitelli F., Ercolini D., de Novellis V., Di Marzo V., Cuomo R., Maione S. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. *Brain Behav Immun.* 2018 Jan; 67: 230-245. doi:10.1016/j.bbci.2017.09.001. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28890155.

интраперitoneально (всасываемая квота суточных доз, введенных внутрь). Поведенческие реакции измерялись на 14 и 21 день после начала введения антибиотиков (день 0). В конце каждого набора экспериментов мышей умерщвляли для проведения дальнейших оценок. Время измерения поведенческих реакций было запланировано таким образом, чтобы избежать переноса эффектов предыдущего опыта. Проводили оценку поведения, подобного депрессии, координацию движения, измерение мышечной силы, опознавающую и рабочую память, ноцицептивной боли, коммуникабельности, анализ методом вестерн-блоттинга тканей головного мозга, анализ микробиоты путем выделение ДНК и секвенирование 16S, оценка медиаторов воспаления кишечника и крови, исследовалась электрофизиология и гистохимия головного мозга, липиды в тканях кишечника.

РЕЗУЛЬТАТЫ

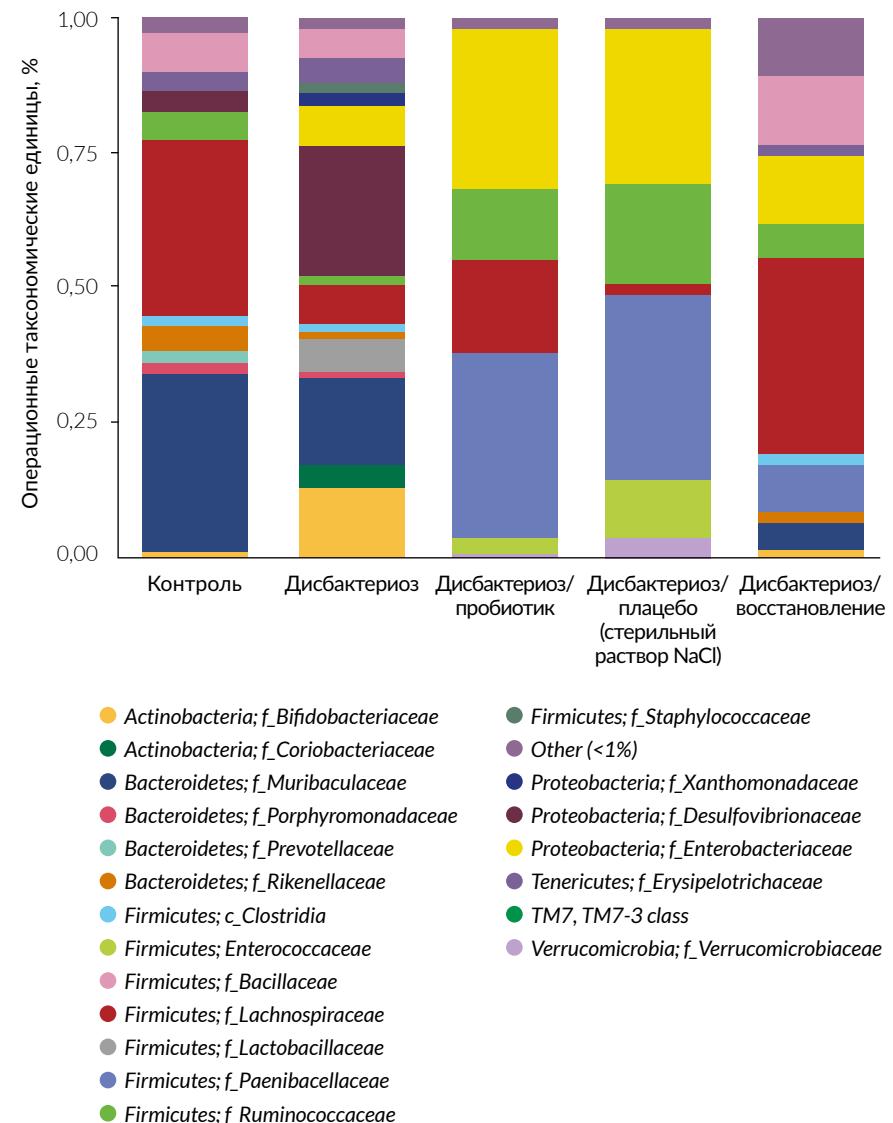
У мышей из группы дисбактериоза (Dysb) время неподвижности было большим, чем у контрольных мышей $p < 0,001$, что указывает на отсутствие поведения, ориентированного на освобождение. При введении *Lactobacillus casei* DG этот показатель значительно снижался. Отмечено значимое уменьшение экспрессии нейротрофического фактора мозга (BDNF) у мышей группы Dysb, связанное с увеличением экспрессии тропомиозинового тирозинкиназного рецептора B (TrkB). Лечение *Lactobacillus casei* DG приводило к увеличению экспрессии белка BDNF, но не влияло на экспрессию TrkB, по сравнению с контролем. Противомикробные препараты индуцировали увеличение количества *Proteobacteria* и *Actinobacteria* и уменьшение количества *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. В частности, у мышей группы Dysb, уменьшилось количество *Lachnospiraceae*, *Muribaculaceae* и *Ruminococcaceae*, но увеличилось количество *Desulfovibrionaceae* и *Enterobacteriaceae* ($p < 0,05$). Анализ на уровне родов показал значимое уменьшение у мышей экспериментальной группы количества бактерий, относящихся к семействам *Lachnospiraceae* (*Roseburia*, *Lachnospira*, *Lachnobacterium*, *Lachnoclostridium*, *Dorea*, *Acetatifactor*) и *Ruminococcaceae* (*Oscillospira*, *Eubacterium*), расщепляющих пищевые волокна.

У мышей, которым вводился *Lactobacillus casei* DG, наблюдалось большее количество *Lachnospiraceae*, и меньшее *Enterococcaceae* и *Bacillaceae*, чем у мышей, которые лечились плацебо ($p < 0,05$). Количество бактерий *Lachnospiraceae* достигло уровня, сравнимого с таковым в группе контроля ($p > 0,05$), но при этом нормальная микрофлора восстановилась

не полностью: количество *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* отличалось от группы контроля ($p < 0,05$). Избыток *Lachnospiraceae* отрицательно коррелировал с продолжительностью периода неподвижности ($p < 0,05$). Экспрессия IL-1 β , TNF α и iNOS в двенадцатиперстной кишке у мышей из группы Dysb, являлась значимо большей, чем у мышей из контрольной группы ($p < 0,05$). Лечение *L. casei DG* привело к значимому уменьшению индуцированной дисбиозом (вследствие применения антибиотиков) экспрессии IL-1 β , TNF α и iNOS ($p < 0,05$) и экспрессию S100B ($p < 0,05$). Применение *Lactobacillus casei DG* привело к увеличению экспрессии мРНК коннексина-43 в подвздошной и в толстой кишке ($p < 0,05$), что указывает на улучшение межклеточных (плотных) и внутриклеточных (GAP) связей в кишечнике. Лечение антибиотиками в течение 2-х недель приводило к увеличению числа активированных клеток микроглии в гиппокампе и количества гипертрофированных астроцитов, маркированных глиальным фибрillярным кислым белком (GFAP) у мышей Dysb по сравнению с данными показателями в контролем. Лечение *L. casei DG* привело к значимому уменьшению морфологических изменений, вызванных дисбиозом, как микроглии, так и астроцитов, по сравнению с изменениями у группы контроля. Концентрация N-арахидонилсеротонина и N-олеоилэлеротонина в ткани тощей кишки значимо уменьшалась ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) у мышей с дисбактериозом и увеличивается после лечения *Lactobacillus casei DG* ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). В подвздошной кишке и двенадцатиперстной кишке у мышей с дисбактериозом значимо уменьшалась не только концентрация N-олеоилэлеротонина ($p < 0,05$), но также наблюдалась тенденция к уменьшению концентрации N-арахидонилсеротонина и ее увеличению после лечения *Lactobacillus casei DG*.

ВЫВОДЫ

Индукционное антибиотиками изменение состава микрофлоры кишечника может приводить к изменению эмоционального поведения подобного депрессии и нарушению социальной активности за счет одновременного приведения в действие нескольких клеточных и молекулярных механизмов в гиппокампе. Выявлены биомолекулы, изменение количества или активности которых, индуцированное дисбиозом, может объяснить измененные поведенческие реакции. Применение *Lactobacillus casei DG* может способствовать уменьшению воспаления кишечника, а также нормализации поведенческих реакций и связанные с ними биохимических и функциональных изменений.



Изменение состава микробиоты на уровне семейств под влиянием приема антибиотиков и *L. casei DG*.

Использование *Lactobacillus casei DG* предотвращает симптоматические эпизоды и снижает использование антибиотиков у пациентов, страдающих хроническим бактериальным простатитом: результаты исследования фазы IV

Cai T., Gallelli L., Cione E., Perletti G., Ciarleglio F., Malossini G., De Pretis G., Palmieri A., Mirone V., Bartoletti R., Johansen TEB, 2021.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (*L. casei DG*) как для предотвращения рецидивов, так и для улучшения качества жизни у пациентов с хроническим бактериальным простатитом (ХБП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 84 пациента с ХБП. Все из них принимали антибиотики в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов, а затем им назначался *L. casei DG* (по 1 капсуле 2 раза в день Энтеролактис Плюс (не менее 24 млрд/кап. *L. casei DG* в течении 3 месяцев). Клинические и микробиологические анализы, оценка шкал CPSI (индекс симптомов хронического простатита), IPSS (Международная шкала симптомов простаты) и QoL (качество самочувствия), сокращение использования антибиотиков проводились до (включение, Т0) и через 6 мес. (Т2) после лечения. Как безопасность, так и приверженность лечению оценивали через 3 месяца (Т1) после включения в исследование.

Cai T., Gallelli L., Cione E., Perletti G., Ciarleglio F., Malossini G., De Pretis G., Palmieri A., Mirone V., Bartoletti R., Johansen TEB. The use of *Lactobacillus casei DG* prevents symptomatic episodes and reduces the antibiotic use in patients affected by chronic bacterial prostatitis: results from a phase IV study. World J Urol. 2021 Sep; 39(9): 3433-3440. doi:10.1007/s00345-020-03580-7. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33442769; PMCID: PMC8510959.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нарушений в приеме препарата не отмечено, следовательно соответствие протоколу исследования 100%. По окончании лечения 61 пациент (72,6%) сообщил о клиническом улучшении симптомов с полным восстановлением качества самочувствия к исходному уровню. Отмечено улучшение клинических симптомов со значительными изменениями в CPSI, IPSS и QoL (средняя разница Т2 по сравнению с Т0: $16,5 \pm 3,58$; $-11,0 \pm 4,32$; $+0,3 \pm 0,09$; $p < 0,001$). Лечение *L. casei DG* вызывало статистически ($p < 0,001$) значимое снижение частоты симптоматических рецидивов за 6- месячный период наблюдения (1,9/3 месяца по сравнению с 0,5/3 месяца), так и снижение необходимости использования антибиотиков. О клинически значимых побочных эффектах не сообщалось.

ВЫВОДЫ

L. casei DG предотвращает симптоматические рецидивы и улучшает качество жизни пациентов с ХБП, снижая использование антибиотиков.



Динамика состояния больных хроническим бактериальным простатитом до и после 6 месяцев приема *L. casei DG*.

Примечание:

p – достоверность различий до и после лечения ($p < 0,001$);

CPSI – индекс шкалы симптомов хронического бактериального простатита;

IPSS – международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы в баллах (ВОЗ, 1992 г.);

QoL – качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания.

Одновременное применение витамина D₃ и *Lacticaseibacillus paracasei DG* повышает уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови мышей

Castagliuolo I., Scarpa M., Brun P., Bernabe G., Sagheddu V., Elli M., Fiore W., De Vitis V., Guglielmetti S., 2021.

ЦЕЛЬ

Оценить способность пробиотиков создавать стабильную суспензию витамина D в воде и способствовать увеличению уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови при введении витамина D₃.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было протестировано шесть штаммов молочнокислых бактерий с потенциальной способностью создавать стабильную суспензию витамина D в воде: *L. paracasei DG*, *L. paracasei LPCS01*, *L. paracasei Shirota*, *L. rhamnosus GG*, *L. reuteri DSM 17938* и *L. acidophilus LA5*. Штамм DG продемонстрировал наибольшую солюбилизирующую способность в отношении витамина D и, следовательно, был использован в испытании *in vivo*. Самцы мышей CD-1 (возраст 8 недель) случайным образом распределены в одну из шести экспериментальных групп: I – контрольная, II – однократный прием витамина D₃, III – ежедневный прием витамина D₃, IV – ежедневный прием *L. paracasei DG*(10⁸ KOE), V – ежедневный прием *L. paracasei DG*(10⁸ KOE) + однократный прием витамина D₃, VI – ежедневный прием *L. paracasei DG*(10⁸ KOE) и витамина D₃. Препараты вводили в течение 7 дней. Затем измеряли концентрацию 25(OH)D методом ИФА в сыворотке мышей, собранной через 3 ч после последнего введения препарата.

Castagliuolo I., Scarpa M., Brun P., Bernabe G., Sagheddu V., Elli M., Fiore W., De Vitis V., Guglielmetti S. Co-administration of vitamin D₃ and *Lacticaseibacillus paracasei DG* increase 25-hydroxyvitamin D serum levels in mice. Ann Microbiol. 2021; 71(1): 42. doi: 10.1186/s13213-021-01655-3. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34690623; PMCID: PMC8522538.

РЕЗУЛЬТАТЫ

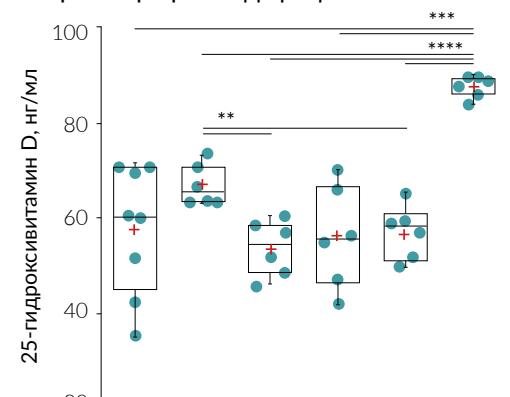
У контрольных мышей, получавших обычный корм (группа I), уровни 25(OH)D в сыворотке колебались между 36 и 71 нг/мл (среднее ± стандартное отклонение 58±13 нг/мл). В группах II и III введение витамина D₃ не имело значительное влияние на уровень 25(OH)D в сыворотке крови по сравнению с контролем. Точно так же ежедневное введение пробиотика *L. paracasei DG* в течение недели, отдельно или в комбинации при однократном приеме витамина D₃ (группы IV и V) не влияло значительно на уровень 25(OH)D в сыворотке по сравнению с контролем. Тем не менее, уровень 25(OH)D в сыворотке был немного, но достоверно выше после однократного приема витамина D₃ (группа II; 67±4 нг/мл) по сравнению с группой III. В совокупности уровни 25-гидроксивитамина D для мышей в группах с I по V все были между 35 и 74 нг/мл. В группе VI концентрация в сыворотке крови 25(OH)D колебался от 84 до 89 нг/мл, что на 50, 62 и 55% больше по сравнению группой I, III и IV соответственно. Примечательно, что значительное повышение уровня 25(OH)D в сыворотке наблюдали только тогда, когда клетки *L. paracasei DG* вводили совместно с витамином D₃ 1 раз в день.

ВЫВОДЫ

Комбинированное введение *L. paracasei DG* совместно с холекальциферолом на масляной основе может способствовать поддержанию адекватного уровня 25(OH)D в сыворотке крови при риске дефицита витамина D.

Уровни 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] в образцах сыворотки мышей, собранных через 3 часа после последнего введения.

Примечание:
 красные символы (+) указывают среднее значение;
 – препарат не применяли;
 + препарат применяли;
 SD – однократное введение витамина D₃;
 D1W – ежедневное введение витамина D₃ в течение 1 недели.
 ***p<0,0001;
 **p<0,001;
 **p<0,01.



	I	II	III	IV	V	VI
Витамин D	-	+	+	-	+	+
<i>L. paracasei DG</i>	-	-	-	+	+	+
Режим введения	/	SD	D1W	/	SD	D1W

Анти микробное действие пробиотиков на бактериальные виды зубного налета

Zambori C., Morvay A.A., Sala C., Licker M., Gurban C., Tanasie G., Tirziu E., 2016.

ЦЕЛЬ

Оценить анти микробный потенциал пробиотиков *in vitro* на микроорганизмах, важных в зоонозных инфекциях после укусов собак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анти микробная роль пробиотиков *Lactobacillus casei* подвида *casei DG* (*L. casei DG*) и смешанной культуры пробиотиков *Lactobacillus acidophilus LA-5* и *Bifidobacterium BB-12* была протестирована на бактериях *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pasteurella* и *Neisseria* выделенных и идентифицированных из наддесневых участков у собак различной породы, возраста, пола, веса и диеты (всего 33) со стоматологическими заболеваниями. После выделения и идентификации микроорганизмы, выделенные от собак были проверены на способность к образованию биопленки в микротитрационных планшетах *in vitro*. Анти микробную активность пробиотиков в отношении патогенных видов бактерий тестировали с использованием метода наложения агара.

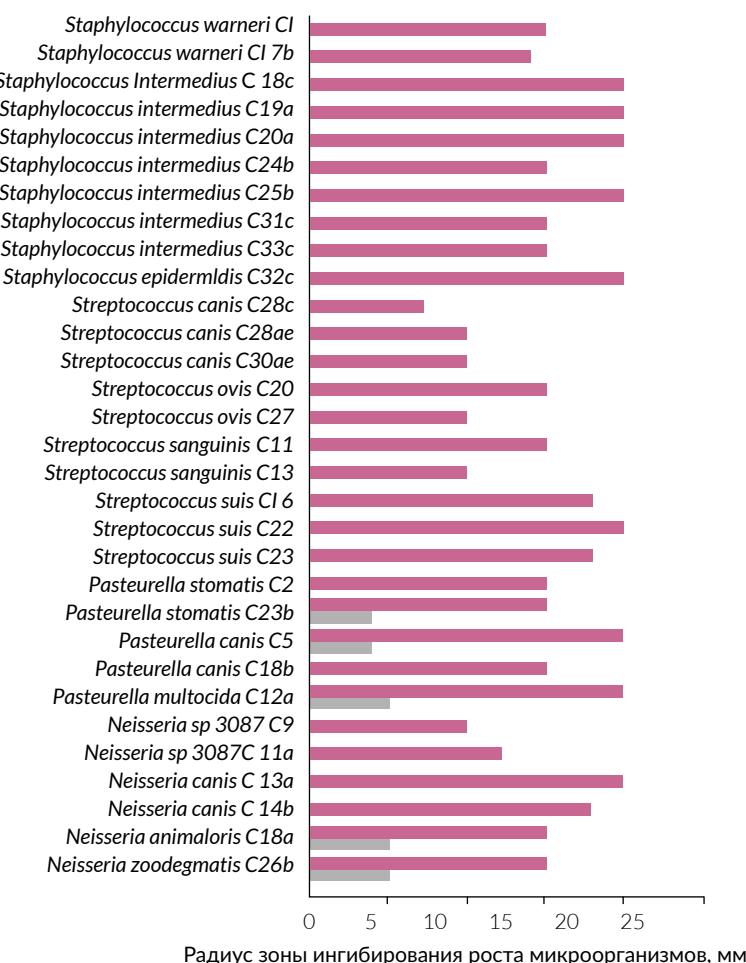
РЕЗУЛЬТАТЫ

L. casei DG оказал бактерицидное действие на все анализируемые виды, выделенные из родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pasteurella* и *Neisseria* после 24 часов инкубации. Смешанная пробиотическая культура, состоящая из *L. acidophilus LA-5* и *Bifidobacterium BB-12*, не оказывала бактерицидного действия на резистентные виды родов *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Однако она оказывала бактериостатическое действие на несколько видов родов *Pasteurella* и *Neisseria*.

Zambori C., Morvay A.A., Sala C., Licker M., Gurban C., Tanasie G., Tirziu E. Antimicrobial effect of probiotics on bacterial species from dental plaque. J Infect Dev Ctries. 2016 Mar 31; 10(3): 214–221. doi: 10.3855/jidc.6800. PMID: 27031452.

ВЫВОДЫ

В работе освещен анти микробный потенциал пробиотиков *in vitro*, показано, что пробиотик *L. casei DG* оказывает бактерицидное действие на все анализируемые виды, выделенные из зубного налета, тогда как смешанная культура пробиотика *L. acidophilus LA-5* и бифидобактерии *BB-12* оказывает только бактериостатическое действие.



Радиус зоны ингибиции роста микроорганизмов, мм

● *L. casei* subsp. *casei* DG (*L. casei DG*) ● *L. acidophilus LA-5* и *Bifidobacterium BB-12*

Анти микробный эффект испытанных пробиотиков.

Микробиота и иммунная микросреда при илеостоме (MEP1): промежуточный анализ рандомизированного контролируемого исследования по пероральному введению *Lactobacillus casei DG* в течение 8 недель после закрытия илеостомы

Angriman I., Scarpa M., D'Inca R., Martinato M., Kotsafti A., Caruso A., Savarino EV, Bardini R., Castagliuolo I., Scarpa M., 2019.

ЦЕЛЬ

Оценить влияние пробиотического штамма *Lactobacillus casei* (*L. casei*) *DG* на активацию дендритных клеток, макрофагов и Т-клеток в слизистой оболочке подвздошной кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

18 пациентов, перенесших восстановительную проктокоэктомию, были рандомизированы для получения ежедневного приема *L. casei DG* или плацебо в течение 8 недель с момента закрытия илеостомы до эндоскопии кишечника. 12 пациентов вошли в группу приема *L. casei DG* и 6 в группу плацебо. Со слизистой оболочки собирали биоптаты для оценки активации дендритных клеток, макрофагов (экспрессия Cd40 и Cd80) и Т-клеток (экспрессия CD69) с помощью проточной цитофлуориметрии с двойным окрашиванием.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Angriman I., Scarpa M., D'Inca R., Martinato M., Kotsafti A., Caruso A., Savarino E.V., Bardini R., Castagliuolo I., Scarpa M. Microbiota and immune microenvironment in pouchitis (mep1): interim analysis of a randomized controlled trial on oral administration of *lactobacillus casei DG* for 8 Weeks after ileostomy closure. *Gastroenterology* Volume 156, Issue 6, Supplement 1, May 2019, Pages S-1420.

При закрытии илеостомы ни у одного пациента не было выявлено клинических признаков хронического паучита. Через 8 недель после закрытия илеостомы в группе плацебо активировались макрофаги (CD163 + CD40 +, $p = 0,05$), дендритные клетки (CD1a+CD40+, $p=0,02$ и CD1a+CD80+, $p=0,02$) и Т-лимфоциты (Cd4 + cd69 +, $p=0,04$ и CD8 + CD69 +, $p=0,02$), показатели были значительно выше исходного уровня. Напротив, через 8 недель после закрытия илеостомы в группе *L. casei DG* только дендритные клетки (CD1a + CD80 +, $p=0,05$) были значительно выше исходного уровня, в то время как Т-лимфоциты (CD8 + CD69 +, $p=0,09$) имели тенденцию быть ниже исходного уровня. Через 8 недель после закрытия илеостомы среднее значение флуоресценции (MFI) CD8 + CD69 + был значительно выше ($p=0,03$) в группе *L. casei DG*, чем в группе плацебо, но частота визуализации клеток CD8 + Cd69 + была ниже в группе *L. casei DG* ($p=0,09$).

ВЫВОДЫ

Модулирование микробиоты с помощью *L. casei DG* предотвращало активацию Т-клеток слизистой оболочки кишечника, снижая активность иммунной системы.

Lacticaseibacillus paracasei DG усиливает действие лактоферрина против SARS-CoV-2 в клетках Caco-2

Salaris C., Scarpa M., Elli M., Bertolini A., Guglielmetti S., Pregliasco F., Brun P., Castagliuolo I., 2021.

ЦЕЛЬ

Исследовать иммуномодулирующие эффекты и активность против SARS-CoV-2 трех различных пробиотических штаммов *Lacticaseibacillus*, отдельно или в сочетании с лактоферрином, с использованием линии клеток кишечного эпителия Caco-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для эксперимента использовались – линия кишечных клеток Caco-2, бактериальные штаммы: *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103), *L. paracasei* DG (CNCM I-1572; Enterolactis) и *L. paracasei* LPC-S01 (DSM26760), бычий лактоферрин. Вирус SARS-CoV-2 был выделен от пациента в больнице. Во всех протоколах лечения кишечные клетки Caco-2 были индивидуально обработаны 3 различными бактериальными штаммами. Лактоферрин был добавлен в концентрации 100 мкг/мл к клеткам Caco-2 одновременно с бактериальными штаммами или без них.

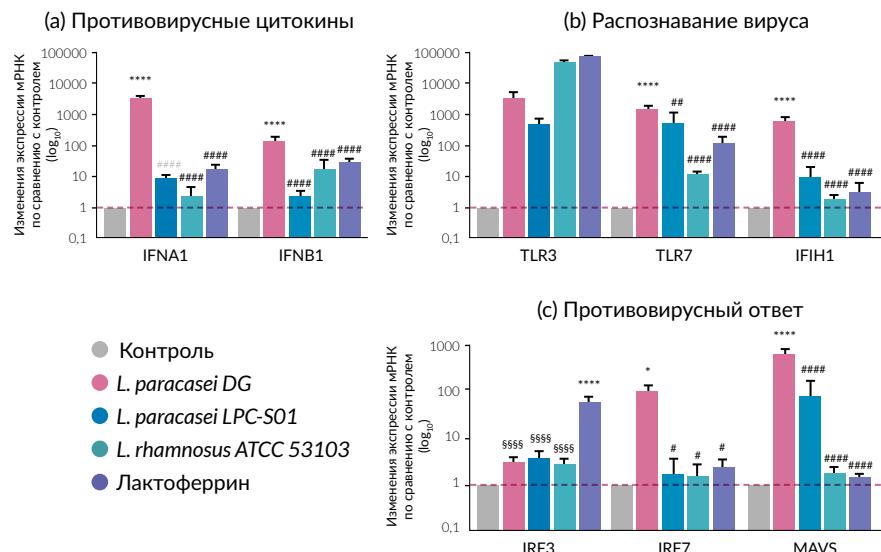
РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлено, что штамм *Lacticaseibacillus paracasei DG* значительно индуцировал экспрессию генов, участвующих в защитном противовирусном иммунитете, и предотвращал экспрессию провоспалительных генов, запускаемых инфекцией SARS-CoV-2. Более того, *L. paracasei DG* значительно ингибировал (около 50%) инфекцию SARS-CoV-2 *in vitro*. *L. paracasei DG* также положительно влиял на противовирусную иммунную активность лактоферрина и значительно усиливал его активность против SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках кишечника Caco-2.

Salaris C., Scarpa M., Elli M., Bertolini A., Guglielmetti S., Pregliasco F., Brun P., Castagliuolo I. *Lacticaseibacillus paracasei DG enhances the lactoferrin anti-SARS-CoV-2 response in Caco-2 cells*. Gut Microbes. 2021 Jan-Dec; 13(1): 196–197. doi: 10.1080/19490976.2021.1961970. PMID: 34365895; PMCID: PMC8354669.

ВЫВОДЫ

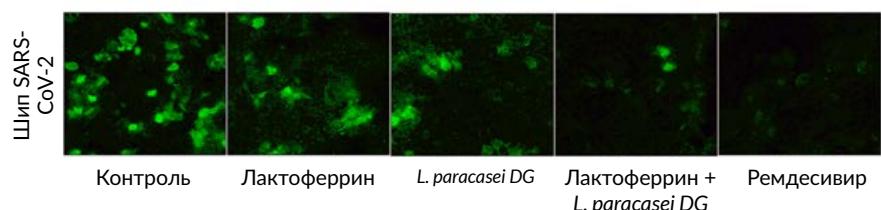
L. paracasei DG обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием с профилактическим потенциалом против инфекции SARS-CoV-2.



Оценка в режиме реального времени параметров врожденного иммунного ответа в клетках Caco-2 через 24 часа после 3-часовой обработки пробиотическими штаммами.

Примечание: * $p < 0,05$; **** $p < 0,0001$ по сравнению с отсутствием лечения.
$p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$; ##### $p < 0,0001$ по сравнению с *L. paracasei DG*; и §§§§ $p < 0,0001$ по сравнению с лактоферрином.

IFNA1 – интерферон альфа, IFNB1 – интерферон бета, TLR 3 – толл-подобный рецептор 4, TLR 7 – толл-подобный рецептор 7, мембранный белок, входящий в группу толл-подобных рецепторов, обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета, IFIH1 – ген, кодирующий MDA5, который является молекулярным сенсором вирусной РНК, IRF3 – регуляторный фактор интерферона 3, IRF7 – регуляторный фактор интерферона 7, MAVS – митохондриальный антивирусный сенсор.



Окрашивание на присутствие шипа SARS-CoV-2 в инфицированных клетках Caco-2, предварительно обработанных или не обработанных лактоферрином или *L. paracasei DG* отдельно или в комбинации.

Пробиотики модулируют микробиоту кишечника мыши и влияют на экспрессию кишечных иммунных и серотонинергических генов в зависимости от места действия

Taverniti V., Cesari V., Gargari G., Rossi U., Biddau C., Lecchi C., Fiore W., Arioli S., Toschi I., Guglielmetti S., 2021.

ЦЕЛЬ

Выяснить, влияет ли место введения пробиотиков в кишечнике на их эффекты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Двухмесячные самки мышей C57BL/6 были разделены на четыре группы, которым в течение 5 дней 1 раз в день вводили через зонд бактериальные клетки *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg, *Lactobacillus helveticus* MIMLh5 и *Lactobacillus paracasei* DG. Четвертая группа была контрольной: животным через желудочный зонд вводили физиологический раствор с фосфатным буфером. На 5-й день исследования (после умерщвления) у мышей были взяты биопсии дистального отдела подвздошной, слепой кишки и проксимального отдела толстой кишки, затем провели геномный анализ кПЦР с секвенированием гена 16S рибосомной РНК. Оценивали местный иммунный ответ, эпителиальную проницаемость и перистальтику кишечника, уровень цитокинов (IL-10, IL-1 β , IL-6, TGF- β и TNF- α), циклооксигеназы (ЦОГ)-2, индуцируемую синтазу оксида азота (iNOS) и зонулин.

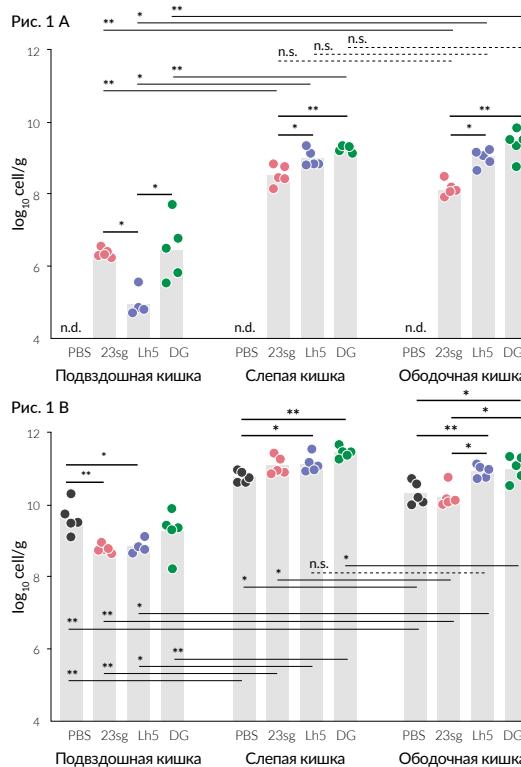
РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пробиотики предпочтительно колонизировали слепую и ободочную кишку, при этом штамм *Lactobacillus paracasei* DG более значительно распространен в подвздошной кишке, чем другие штаммы (рис. 1A). Кроме

того, прием пробиотиков увеличивал в слепой и ободочной кишке относительное обилие бактериальных таксономических единиц по сравнению с подвздошной кишкой (рис. 1B). *Lactobacillus paracasei* DG в подвздошной кишке достоверно ($p < 0,01$) активировал трансформирующий фактор роста (TGF- β), индуцируемую синтазу оксида азота (iNOS), значительно снижал экспрессию основного гена, участвующего в синтезе серотонина (TPH1) и серотонинового рецептора 5HTR4, в слепой кишке значимо ($p < 0,01$) снижал TPH1, в ободочной кишке снижал ($p < 0,01$) 5HTR4 и зонулин (рис 2).

ВЫВОДЫ:

Lactobacillus paracasei DG влияет на экспрессию маркера проницаемости зонулина в дистальном отделе кишечника и способен модулировать кишечную микробиоту. Влияние *Lactobacillus paracasei* DG на серотонинергические гены предполагает участие в контроле подвижности кишечника. Примечательно, что наблюдаемые эффекты *Lactobacillus paracasei* DG различались в разных отделах кишечника.



Количественное определение бактерий с помощью кПЦР в участках кишечника мышей. (A) анализ по кПЦР, выполненный с соответствующими штаммоспецифичными праймерами.

(B) кПЦР анализ, проведенный с панбактериальными праймерами.

PBS, контрольные мыши, которым через желудочный зонд вводили физиологический раствор с фосфатным буфером;

23sg, мыши, которым через желудочный зонд вводили *B. bifidum* MIMBb23sg;

Lh5 – мыши, которым через желудочный зонд вводили *L. helveticus* MIMLh5;

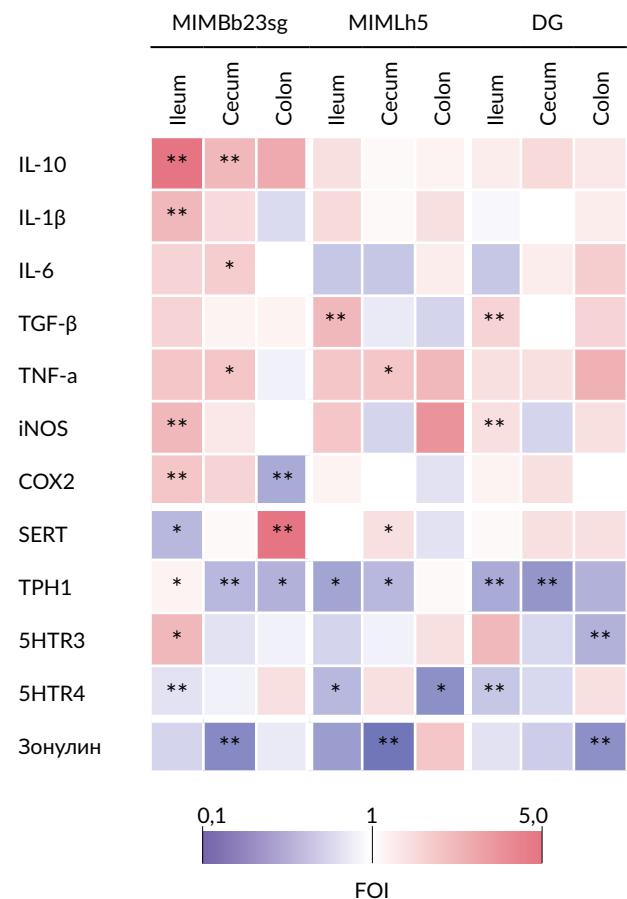
DG, мыши, которым через желудочный зонд вводили *L. paracasei* DG.

Статистика соответствует U-тесту Манна-Уитни;

** $p < 0,01$;

* $p < 0,05$;

ns – не значимо.



Тепловые карты, суммирующие результаты анализа экспрессии генов, выполненного с помощью количественной ПЦР в реальном времени для идентификации генов, экспрессия которых была значительно модулирована обработкой пробиотическими штаммами, по сравнению с контрольными условиями (введением через зонд физиологического раствора).

IL-10 – интерлейкин 10; IL-1β – интерлейкин 1β; IL-6 – интерлейкин 6; TGF-β – трансформирующий фактор роста; TNF-α – фактор некроза опухоли α; iNOS – индуцируемая синтаза оксида азота; COX-2 – Циклооксигеназа 2; SERT – транспортер обратного захвата серотонина; TPH1 – триптофангидроксилаза 1; 5HTR3 – рецептор 5-гидрокситриптамина (серотонина) 3; 5HTR4 – рецептор 5-гидрокситриптамина (серотонина) 4.

Коэффициент индукции (FOI) для каждого гена отображается цветом от синего до красного.

Звездочки указывают на статистически значимые различия по U-критерию Манна-Уитни;

* $p < 0.05$;

** $p < 0.01$.

ЭНТЕРОЛАКТИС

Пробиотик на основе штамма
*Lacticaseibacillus paracasei DG**

Дирижер
микробного оркестра



Без лактозы
и глютена



Оригинальная
формула



Знак качества
«Марка года»



Сделано
в Италии



Сертификат
«Халаль»

*штамм молочнокислых бактерий



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.