

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-151-158

Анализ штамм-специфичных эффектов лактобацилл *L. casei* DG (*L. paracasei* CNCM I-1572) и возможность их применения в клинической практике

Торшин И. Ю.^{1,2,4}, Громова О. А.^{1,2}, Максимов В. А.³, Захарова И. Н.³, Малявская С. И.⁴¹ ФИЦ ИУ РАН, Институт фармакоинформатики, 119333, г. Москва, ул. Вавилова, д. 42, Россия² Центр хранения и анализа больших данных (ЦХАБД), МГУ, Москва, Россия³ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия⁴ ФГБОУ ВО Северный Государственный Медицинский Университет МЗ РФ, г. Архангельск, Россия

Analysis of the strain-specific effects of lactobacilli *L. casei* DG (*L. paracasei* CNCM I-1572) and the possibility of their use in clinical practice

I. Yu. Torshin^{1,2,4}, O. A. Gromova^{1,2}, V. A. Maksimov³, I. N. Zacharova³, S. I. Malavskaiya⁴¹ FRC CSC RAS, Institute of Pharmacoinformatics, 119333, Moscow, Vavilova, 42, Russia² Big Data Storage and Analysis Center (CCHD), Moscow State University, Moscow, Russia³ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia⁴ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Northern State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 163000, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51

Для цитирования: Торшин И. Ю., Громова О. А., Максимов В. А., Захарова И. Н., Малявская С. И. Анализ штамм-специфичных эффектов лактобацилл *L. casei* DG (*L. paracasei* CNCM I-1572) и возможность их применения в клинической практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2): 151–158. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-151-158

For citation: Torshin I. Yu., Gromova O. A., Maksimov V. A., Zacharova I. N., Malavskaiya S. I. Analysis of the strain-specific effects of lactobacilli *L. casei* DG (*L. paracasei* CNCM I-1572) and the possibility of their use in clinical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2): 151–158. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-151-158

Торшин Иван Юрьевич, к.х.н., с.н.с. Институт Фармакоинформатики; ScopusAuthorID: 7003300274, РИНЦ SPIN-код: 1375–1114, AuthorID: 54104, ORCID iD 0000–0002–2659–7998, WOSID C-7683–2018

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель Института Фармакоинформатики; РИНЦ SPIN-код: 6317–9833, AuthorID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812, ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, WOS ID J-4946–2017

Максимов Валерий Алексеевич, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, вице-президент научного общества гастроэнтерологов России, профессор кафедры диетологии и нутрициологии

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии; РИНЦ SPIN-код: 4357-3897, AuthorID: 94901, Scopus Author ID: 6333259, ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>

Малявская Светлана Ивановна, д.м.н., проф., проректор по научной работе; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2521-0824>, eLibrary SPIN: 6257–4400

Ivan Yu. Torshin, PhD in Applied Mathematics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems; Scopus Author ID: 7003300274, SPIN-code: 1375–1114 AuthorID: 54104, ORCID iD 0000–0002–2659–7998, WOS ID C-7683–2018

Olga A. Gromova, PhD, Doctor of Medical Sciences, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems; SPIN-code: 6317–9833, AuthorID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812 ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, WOS ID J-4946–2017

Irina N. Zakharova, PhD, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pediatrics, Honored Doctor of Russia; AuthorID: 94901, Scopus Author ID: 6333259, ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>

Svetlana I. Malavskaya, Professor, Doctor of Medicine, Head of Sciences; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2521-0824>; eLibrary SPIN: 6257–4400

✉ **Corresponding author:****Громова Ольга Алексеевна**
Olga A. Gromova
unesco.gromova@gmail.com

Резюме

Эффективность действия пробиотиков штамм-специфична. В настоящей работе представлены результаты систематического анализа перспективного лактобактериального штамма *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (*L. casei* DG; *L. paracasei* DG). *L. casei* DG хорошо выживает в условиях желудка и кишечника, поддерживает полезную микробиоту и тормозит рост патогенных бактерий, проявляет терапевтическое действие при язвенном колите и эрадикации *H. pylori*, дивертикулярной болезни кишечника, синдроме раздраженного кишечника.

Ключевые слова: лактобактерии, пробиотики, пребиотики, *L. casei* I-1572, Энтеролактис

Summary

The effectiveness of probiotics is strain-specific. This paper presents the results of a systematic analysis of the promising lactobacterial strain *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (*L. casei* DG; *L. paracasei* DG). *L. casei* DG well survives in the conditions of the stomach and intestines, supports the beneficial microbiota and inhibits the growth of pathogenic bacteria, exhibits a therapeutic effect in ulcerative colitis, eradication of *H. pylori*, diverticular bowel disease, and irritable bowel syndrome.

Keywords: lactobacilli, probiotics, prebiotics, *L. casei* I-1572, Enterolactis

Введение

Микробиота (микробиом) представляет собой совокупность всех микроорганизмов, заселяющих организм человека. По разным данным, микробиом человека включает от 3×10^{12} до 10^{13} микроорганизмов [1]. Состояние микробиома, описываемое профилем количественной оценки содержания каждой разновидности бактерий, ассоциировано с состоянием здоровья всего организма. В частности, нарушения профиля микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) взаимосвязаны с различными расстройствами кишечника: диареей, вызванной антибиотиками, запорами, синдромом раздраженного кишечника (СРК) и др.

Для нормализации состояния микробиома необходимо использовать *пробиотики* – живые и полезные для ЖКТ микроорганизмы, способные достигать все отделы кишечника в активном состоянии. Пробиотики способствуют детоксикации организма, снижению системного воспаления, нормализации консистенции стула, лечению СРК [1], а также профилактике и терапии урогенитальных инфекций, ОРЗ и других инфекционных заболеваний [2], подавлению роста патогенной и условно патогенной флоры (*Clostridium difficile* [3], *H. pylori* [4, 5] и др.), нормализации углеводного метаболизма и липидного профиля [6].

Оценки жизнеспособности штамма *L. casei* DG

Для любого пробиотика принципиально важно выживание и активное размножение при попадании в достаточно агрессивную среду ЖКТ. Клинические исследования показали, что штамм *L. casei* DG, при условии приёма внутрь в виде раствора в смеси с пребиотиками, хорошо выживает в ЖКТ, проявляя устойчивость к действию желудочного сока, гидролитических ферментов, желчных кислот и сохраняется в кишечнике до 10 суток. Например, в клиническом исследовании группы детей 3–12 лет (n=20), получавших *L. casei* DG в виде питьевого раствора (10^9 КОЕ/

Эффективность различных пробиотиков в существенной мере зависит от штамма микроорганизма. В работе [7] были представлены результаты систематического анализа клинической эффективности штамм-специфичных эффектов различных пробиотиков. Выделены штаммы пробиотиков, которые характеризуются наибольшей эффективностью и представительной доказательной базой (*Bifidobacterium animalis* spp *lactis* BB-12 (*B. lactis* BB-12) и др).

Одним из перспективных лактобактериальных штаммов является *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (*L. casei* DG; *L. paracasei* DG), доступный в виде линейки пробиотических продуктов «Энтеролактис» (пр-во СОФАР С.п.А., Италия). Данный штамм интересен тем, что демонстрирует высокую выживаемость при приёме внутрь [8–10], поддерживает положительную микробиоту ЖКТ [11, 12], иммунный ответ организма-хозяина [13], проявляет терапевтическое действие при язвенном колите и способствует эрадикации *H. pylori* [14, 15], поддерживает ремиссию пациентов с дивертикулярной болезнью кишечника [8], полезен при синдроме раздраженной кишки [9]. В настоящей работе представлены результаты систематического анализа эффектов штамма лактобацилл *L. casei* DG.

сут, Энтеролактис, 1 нед.), максимум содержания *L. casei* DG в кишечном транзите достигался к 5-му дню терапии [10] (Рис. 1).

Методом полимерзано-цепной реакции (ПЦР) были проведены оценки содержания *L. casei* DG в кишечном транзите после приёма препарата Энтеролактис здоровыми взрослыми добровольцами (n=20). Оценки показали, что данный штамм может выживать в кишечном транзите при 37 °С не менее 48 ч без значимого снижения числа жизнеспособных лактобактерий [8]. Жизнеспособные лактобактерии *L. casei* DG (Энтеролактис)

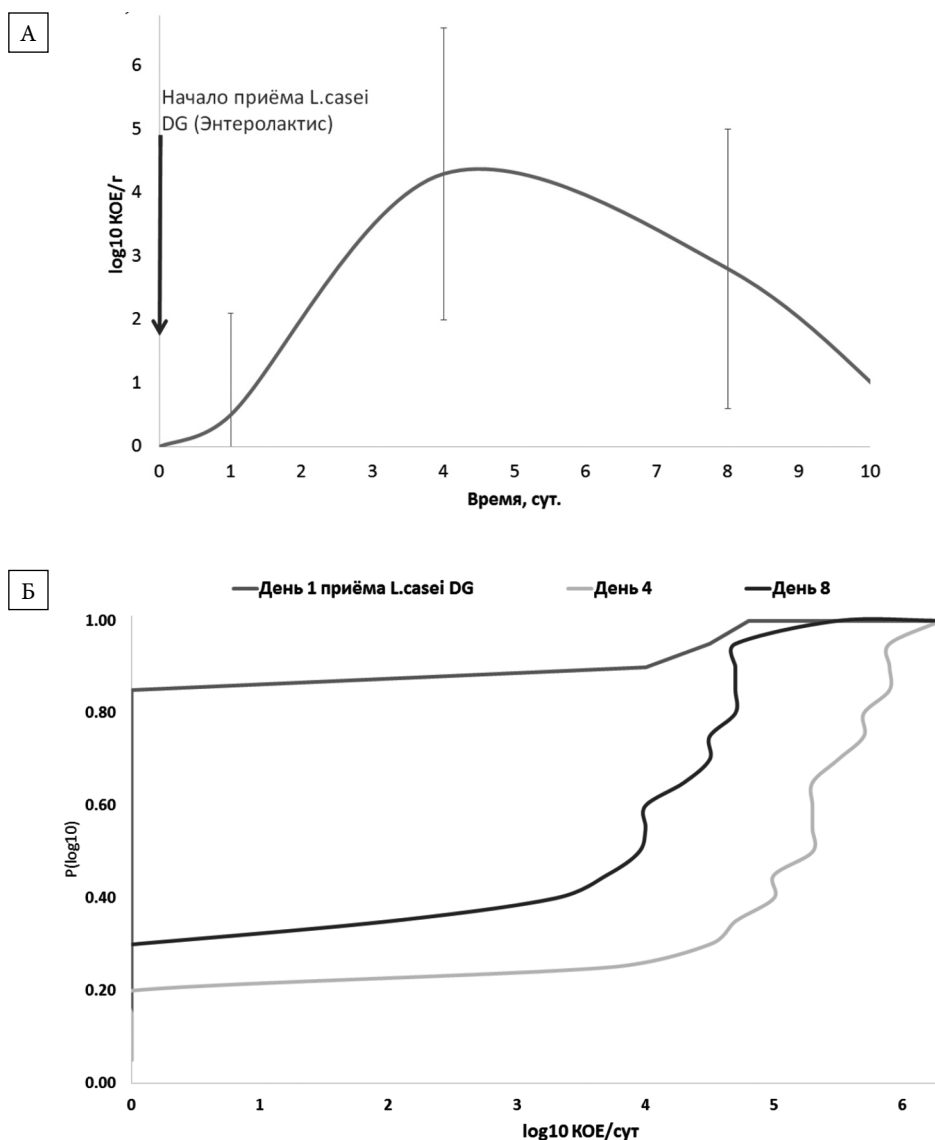


Рисунок 1. Содержание *L. casei* DG в кишечном транзите при приёме внутрь (10^9 КОЕ/сут, 1 нед.) детьми 3–12 лет. А) Динамика содержания в среднем по группе детей ($n=20$). Б) Эмпирические функции распределения на дни 1-е, 4-е, и 8-е сутки. Различия между днём 1 и днями 4 и 8 были статистически достоверны по тесту Колмогорова-Смирнова ($P=0.0077$)

определялись в образцах кала добровольцев на протяжении 5 суток после прекращения приёма *L. casei* DG (Рис. 2).

Помимо выживания в условиях ЖКТ, важным требованием к пробиотикам является его резистентность к антибиотикам, т.к. курсовой приём антибиотиков является наиболее типичной причиной

нарушений микробиоты. Штамм *L. casei* DG более устойчив к воздействию ряда антибиотиков (канамицина, стрептомицина, тетрациклина), чем, например, эталонный штамм *L. paracasei* LMG 12586, использующийся в исследованиях устойчивости лактобактерий к антибиотикам [8] (Рис. 3 – на цветной вклейке в журнал).

Нормализация профиля микробиоты посредством приёма *L. casei* DG

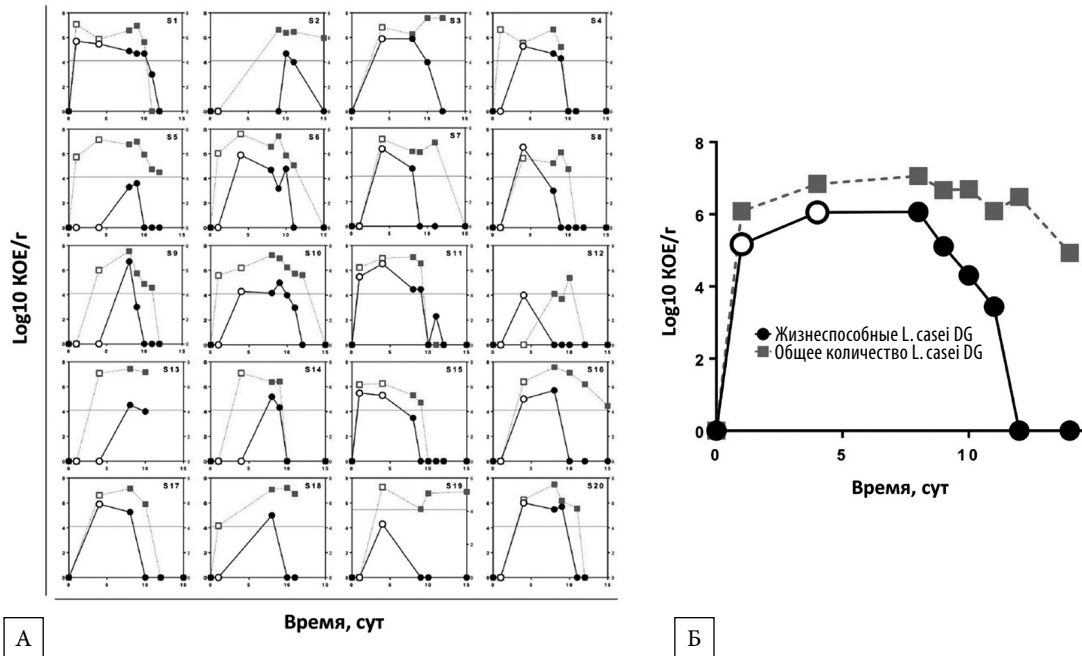
В эксперименте у мышей, антибиотики широкого спектра действия (ампициллин, стрептомицин, клиндамицин) нарушали профиль микробиоты. Последующий приём *L. casei* DG приводил к нормализации профиля микробиоты и поведенческих реакций у животных [11]. При воспроизведении модели дисбактериоза, вызванного антибиотиками, снижались количества бактерий, расщепляющих пищевые волокна (*Roseburia*, *Lachnospira*, *Lachnobacterium*, *Lachnoclostridium*, *Dorea*, *Acetatifactor*, *Ruminococcaceae*, *Oscillospira*, *Eubacterium*, $p<0.05$, см. Рис. 4 – на цветной вклейке в журнал). Приём *L. casei* DG, наоборот, повышал количество

Lachnospiraceae, причем их количество достигало уровня, сравнимого с интактным контролем. Приём *L. casei* DG также снижал количество *Enterococcaceae* и *Vacillaceae* ($p<0.05$) [11].

Важно отметить, что *L. casei* DG проявляет антибактериальный эффект по отношению к патогенным бактериям. Например, в экспериментальном исследовании было продемонстрировано антимикробное действие пробиотика *L. casei* DG на бактерии зубного налета. Биоплаты, включавшие бактерии *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pasteurella* и *Neisseria*, были взяты от собак с различными заболеваниями зубов. При инкубации в течение

Рисунок 2.

Количество жизнеспособных клеток (черные линии и круги) и общее количество клеток (синие линии и квадраты) *Lactobacillus paracasei* DG в образцах кала здоровых взрослых добровольцев после приема внутрь препарата Энтеролактис в питьевых флаконах один раз в день. (А) Данные индивидуальных участников; (Б) Усреднение по всей выборке участников (n=20).



24 часов *in vitro* штамм *L. casei* DG оказывал бактерицидное действие на все анализируемые виды патогенных бактерий [12]. Антимикробный эффект оценивали посредством измерения радиуса зоны подавления роста при помещении пробиотика на культуру бактерий в агар-агаре (Рис. 5). Наиболее выраженный бактерицидный эффект отмечен по отношению к бактериям *S. medius*, *S. epidermidis*, *S. suis*, которые известны как высокопатогенные бактерии полости рта.

В исследовании здоровых добровольцев было установлено, что приём *L. casei* DG (24×10^9 КОЕ/сут, 4 нед.) увеличивал пропорцию бактериальных *Coprococcus: Blautia*, что соответствует улучшению функционального профиля микробиоты кишечника [13]. Таким образом, штамм *L. casei* DG не только выживает в условиях ЖКТ и проявляет резистентность к определенным антибиотикам, но и может оказывать антибактериальное действие против патогенных бактерий. Эти свойства важны для проявления клинических эффектов штамма.

Клинические исследования штамма *L. casei* DG

Дополнение стандартной терапии пробиотиком *L. casei* DG (16×10^9 КОЕ/сут) обеспечивает высокий уровень эрадикации *H. pylori*, причем *L. casei* DG способствует снижению выраженности побочных эффектов. Например, низкая эффективность эрадикации *H. pylori* на основе комбинации «левофлоксацин+доксциклин» может быть повышена при использовании штамм *L. casei* DG. В группе пациентов, не ответивших на два и более курсов эрадикации *H. pylori* (n=142, 30% мужчин, возраст 53 ± 12 лет), применение *L. casei* DG достоверно повышало частоту успешной эрадикации *H. pylori* (55%, контроль – 43%) [14].

Пробиотики и, в том числе *Lactobacillus casei*, ранее не использовались для терапии пациентов устойчивых к антихеликобактерной терапии. При этом, сама по себе эрадикационная терапия не всегда успешна и может приводить к побочным эффектам, обусловленным нарушением экологического равновесия микросреды кишечника. Кроме того, пациенты, устойчивые к стандартной антихеликобактерной терапии представляют особую группу риска не только в возникновении хронического активного гастрита и тяжелого течения язвенной болезни, но и группу повышенного риска возникновения низкодифференцированной опухоли лимфоид-

ной ткани слизистых оболочек ЖКТ (лимфомы MALT) и риска рака желудка. В исследовании [15] показаны преимущества включения *Lactobacillus casei*, подвид *casei* DG в дозе 16 миллиардов бактерий в 1 капсуле в сутки курсом 10 дней к медикаментозной схеме для терапии персистирующей инфекции, вызванной *H. pylori*. Группа из 70 последовательно отобранных пациентов была разделена на 2 подгруппы по 35 человек. Пациенты первой подгруппы получали 10 дней (1) ранитидин висмута цитрат в дозировке 400 мг 2 раза в сутки, (2) эзомепразол или пантопразол 40 мг в сутки, (3) амоксициллин 1 г 3 раза в сутки, тинидазол 500 мг 2 раза в сутки), и дополнительно 16 миллиардов бактерий *Lactobacillus casei*, подвид *casei* DG. Пациенты второй подгруппы получали 10 дней только 3 препарата (1) ранитидин висмута цитрат в дозировке 400 мг 2 раза в сутки, (2) эзомепразол или пантопразол 40 мг в сутки, (3) амоксициллин 1 г 3 раза в сутки, тинидазол 500 мг 2 раза в сутки. До включения в исследования все пациенты с персистирующей инфекцией *H. pylori*, безуспешно лечились по схеме (ранитидин висмут цитрат 800 мг/сут, эзомепразол или пантопразол 40 мг/сут, амоксициллин 3 г/сут, тинидазол 1000 мг/сут). 33 из 35 пациентов принимавших дополнительно *L. casei* DG были

К статье

Анализ штамм-специфичных эффектов лактобацилл *L. casei* DG (*L. paracasei* CNCM I-1572) и возможность их применения в клинической практике (стр. 151–158)

To article

Analysis of the strain-specific effects of lactobacilli *L. casei* DG (*L. paracasei* CNCM I-1572) and the possibility of their use in clinical practice (p. 151–158)

Рисунок 3.

Оценки минимальных ингибирующих концентраций (МИС) для штамма *L. casei* DG и эталонного штамма *L. paracasei* LMG 12586.

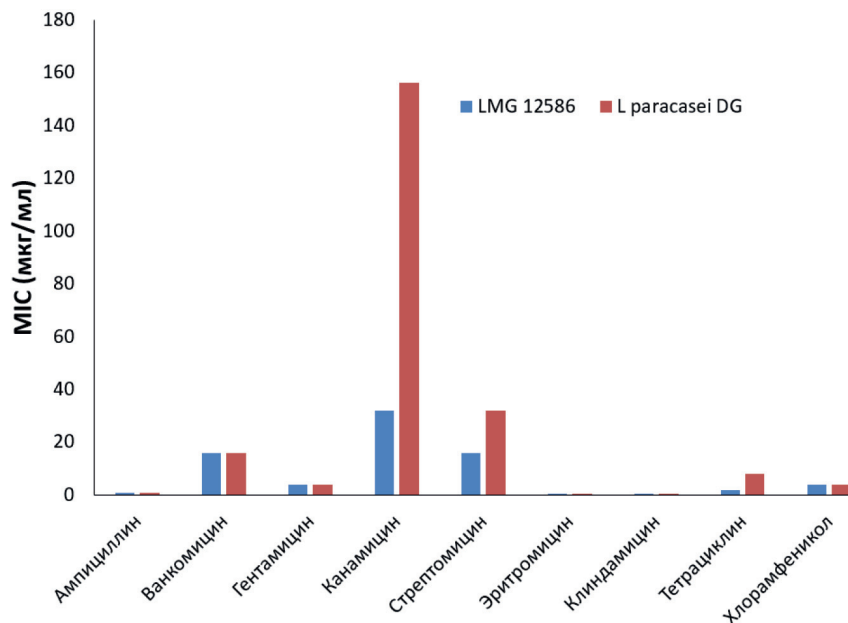
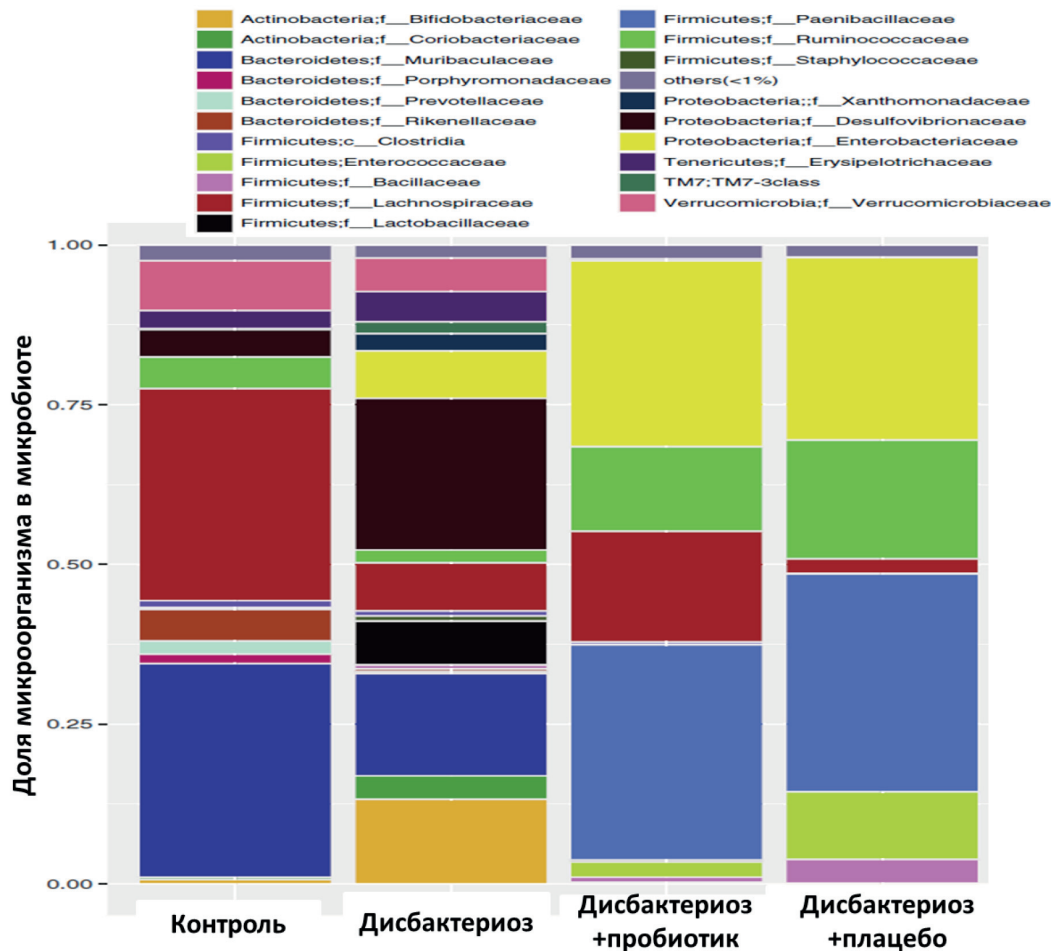


Рисунок 4.

Изменения количественного состава микробиоты при воспроизведении модели дисбиоза, вызванного антибиотиками, и после применения *L. casei* DG. Приведён состав микробиоты на уровне семейств.



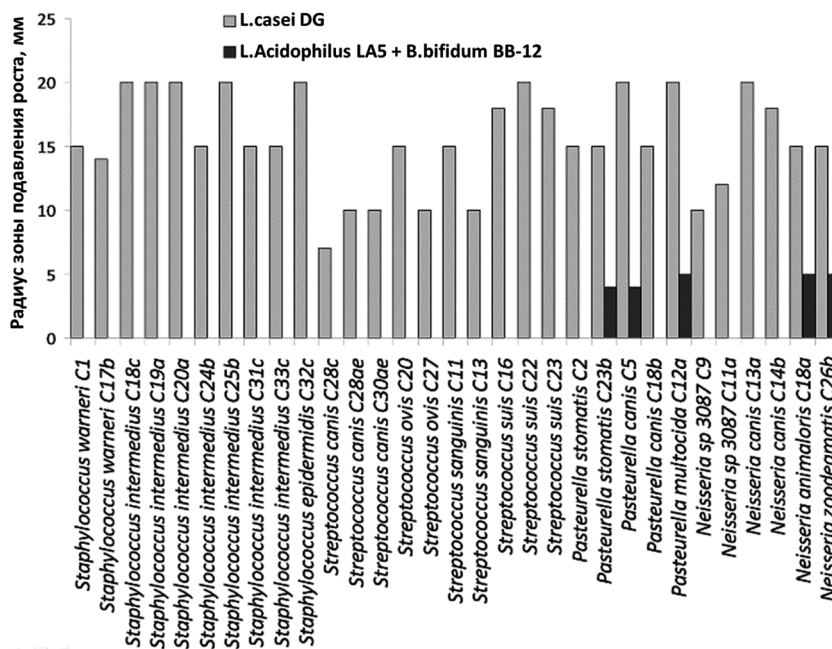


Рисунок 5. Антимикробные эффекты *L. casei* DG, оцененные как радиусы зоны подавления роста патогенных бактерий.

хеликобактер-негативными; у 5 из 34 пациентов наблюдались умеренные побочные эффекты, не приводившие к прекращению терапии.

В контроле побочные эффекты наблюдались у 13 из 32 пациентов (40.6%), причём у 2 пациентов (5.7%) наблюдались тяжелые побочные эффекты, требовавшие прекращения эрадикационной терапии [15]. У пациентов 1 и 2 подгрупп было выполнено эндоскопическое обследование, при котором были взяты четыре образца биопсии слизистой оболочки антрального отдела желудка, 2 из которых были использованы для проведения быстрого уреазного теста и два для окраски по Гимзе. Эрадикация *H. pylori* у пациентов в 1 подгруппе получавших дополнительно штамм *Lactobacillus casei*, подвид *casei* DG, составила 97% (2 подгруппе – только 90%). При этом, в группе пациентов получавших пробиотик побочные эффекты применения фармакотерапии «эзомепразол (пантопразол) + амоксициллин + тинидазол» развивались существенно реже (14%), тогда как в 2 подгруппе к концу терапии (после исключения из группы 2 пациентов с тяжелыми побочными эффектами) побочные эффекты развились у 1/3 пациентов (35%) [15].

L. casei DG может успешно использоваться в профилактике и терапии дивертикулярной болезни кишечника. Дивертикулы толстого кишечника представляют собой мешочкообразные выпячивания ободочной кишки в наиболее слабых участках циркулярного мышечного слоя, в толще которых проходят кровеносные сосуды, снабжающие кровью слизистую оболочку.

Анализ биоптатов слизистой оболочки ободочной кишки от пациентов с дивертикулярной болезнью показал, что слизистая таких пациентов характеризуется разной степенью реактивности в отношении бактериальных патогенов. *L. casei* DG играет важную роль в нейтрализации провоспалительных эффектов энтероинвазивных штаммов

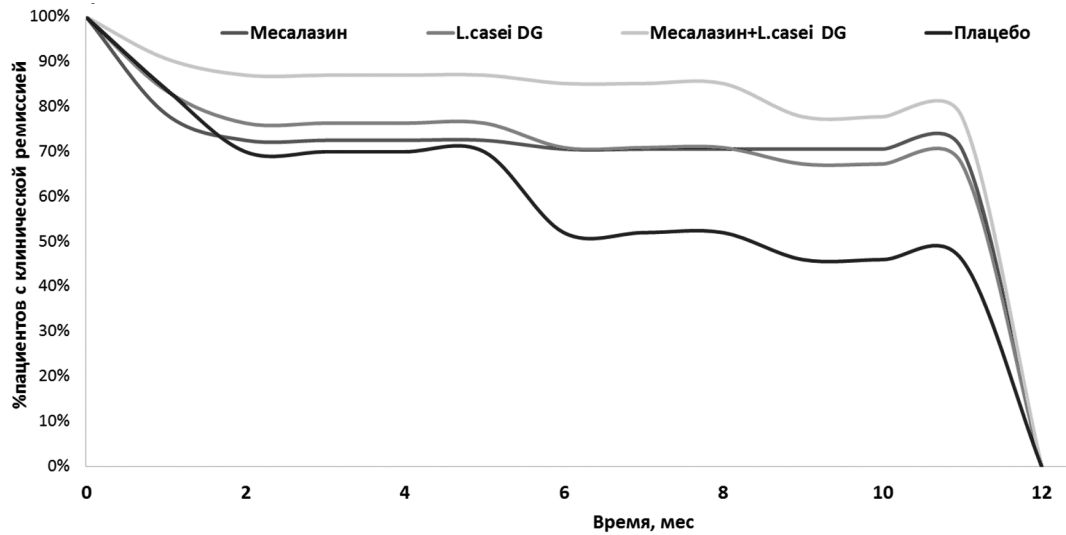
E. coli. Энтероинвазивные *E. coli* способствуют значительному повышению высвобождения NO, в то время как добавление *L. casei* DG к биопсийному материалу ингибирует избыточную секрецию NO [16].

Терапия *L. casei* DG (16×10^9 КОЕ/сут, 10 дней/месяц, 2 года) эффективна для поддержания долгосрочной ремиссии дивертикулярной болезни толстой кишки ($n=75$). После терапии *L. casei* DG 87% пациентов характеризовались стойкой ремиссией без каких-либо симптомов. У четырех пациентов (5.33%), которые приостановили лечение, отмечались рецидивы симптомов (100%), а у 2 из них развился дивертикулит (50%) [17].

Приём пробиотика на основе *L. casei* DG способствует более успешному поддержанию ремиссии у пациентов с неосложненной дивертикулярной болезнью кишечника ($n=210$) [18] (Рис. 6). Комбинация месалазина (800 мг/сут) и *L. casei* DG более эффективна для предотвращения рецидивов дивертикулярной болезни толстой кишки (96%), чем использование только месалазина (76%) [19].

L. casei DG может использоваться в терапии синдрома раздраженного кишечника. СРК является наиболее распространенным функциональным расстройством ЖКТ, встречающимся у 10–20% населения. Желудочно-кишечные расстройства, висцеральная гиперчувствительность, дисфункция кишечника и нарушения психосоматики вовлечены в патофизиологию СРК. Исследования *in vitro* показали, что штамм *L. casei* DG ослабляет воспалительный ответ слизистой оболочки кишечника биоптатов, взятых от пациентов с инфекционным СРК ($n=10$). Обработка штаммом *L. casei* DG культур слизистой подвздошной кишки и толстой кишки значительно снижала уровни мРНК провоспалительных цитокинов и толл-рецептора TLR-4, в то время как экспрессия мРНК противовоспалительного ИЛ-10 увеличивалась [20].

Рисунок 6.
Кривые динамики клинической ремиссии неосложненной дивертикулярной болезни при терапии с использованием *L. casei* DG. Под клинической ремиссией понимали отсутствие рецидивирующей боли в животе с индексом ≥ 5 на протяжении не менее 24 последовательных часов; данные регистрировали в любой момент времени на протяжении последующего наблюдения.



Другие возможности применения *L. casei* DG

В цитируемом ранее экспериментальном исследовании дисбактериоз, вызванный антибиотиками ампициллином, стрептомицином или клиндамицином у мышей, приводил к нарушениям в системе эндоканнабиноидов в кишечнике, реорганизации нейронов и глии в гиппокампе и, как следствие, к развитию депрессии. Наблюдались поведенческие изменения, в том числе ухудшение социальной памяти, нарушением сигнализации BDNF/TkV, фосфорилирования TRPV1 и электрической активности нейронов в гиппокампе [11].

L. casei DG приводил к нормализации профиля микробиоты и поведенческих реакций. В частности, приём *L. casei* DG повышал количество

Lachnospiraceae, причём более высокие уровни *Lachnospiraceae* соответствовали улучшению исследовательской активности и более короткой продолжительности периода неподвижности (апатии) у животных ($p < 0.05$). Приём *L. casei* DG также предотвращал избыточную активацию микроглии и астроцитов, вызванную антибиотиками. Дисбиоз, вызванный антибиотиками, приводил к увеличению числа активированных клеток микроглии в сегменте гиппокампа CA1 по сравнению с контролем, увеличению количества гипертрофированных астроцитов с, маркированных посредством GFAP. Приём *L. casei* DG приводил к снижению выраженности этих изменений [11].

Заключение

Использование эффективных пробиотических препаратов является важным направлением в терапии и профилактике патологий ЖКТ. Разнообразие штаммов, различия в дозировках и жизнеспособности пробиотических бактерий существенно затрудняют выбор врача, не обладающего обширной экспертизой в области микробиологии. Выбор малоэффективных пробиотических штаммов, которые, к тому же, нестойки в условиях ЖКТ, и используются в малых дозах (менее 1 млрд КОЕ/сут) не приводит к клинически значимым результатам, что существенно дискредитирует саму идею пробиотической терапии.

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа перспективного штамма *L. casei* DG (*L. paracasei* CNCM I-1572, *L. paracasei* DG), который хорошо выживает в условиях ЖКТ, поддерживает положительную микробиоту, тормозит рост патогенных бактерий, проявляет терапевтическое действие при язвенном колите и эрадикации *H. pylori*, дивертикулярной болезни кишечника, при синдроме раздраженной кишки и при лечении дисбиотических состояний различ-

ной этиологии (в т.ч. возникающих в результате антибиотикотерапии).

Подчеркнём, что такая разносторонняя клиническая эффективность *L. casei* DG обусловлена, во многом, высокой выживаемостью штамма в ЖКТ. Поэтому, при выборе того или иного пробиотика не следует оценивать их эффективность именно количеством штаммов в пробиотике. Гораздо более важными критериями качества пробиотиков является время его выживания в ЖКТ (*L. casei* DG – не менее 48 ч при 37 °C) и используемая доза пробиотика (не менее 1 млрд КОЕ/сут).

Примером удачного синбиотика (пробиотика+пребиотика) на основе *L. casei* DG является Энтеролактис Фибра (пр-во СОФАР, Италия). Данный препарат характеризуется высоким содержанием живых бактерий (не менее 5 млрд. КОЕ в суточной дозе). В процессе употребления препарата пациентом бактерии перемещаются из герметичной алюминиевой капсулы в пребиотический водный раствор, содержащий пребиотики – фруктоолигосахариды и фруктозу, после чего осуществляется приём препарата внутрь. Поступление *L.casei* DG в составе пребиотического раствора существенно

повышает выживаемость лактобактерий в условиях ЖКТ.

Работа выполнена при поддержке гранта № 16–29–12936 РФФИ.

Литература | References

1. Sender, R; Fuchs, S; Milo, R. Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*. 2016, 164 (3): 337–40. doi:10.1016/j.cell.2016.01.013. PMID:26824647.
2. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2008;111:1–66. doi: 10.1007/10_2008_097. PMID:18461293
3. Folkers BL, Schuring C, Essmann M, Larsen B. Quantitative real time PCR detection of *Clostridium difficile* growth inhibition by probiotic organisms. *N Am J Med Sci*. 2010 Jan;2(1):5–10. doi: 10.4297/najms.2010.15. PMID:22624106
4. Garcia C A, Henriquez A P, Retamal R C, Pineda C S, Delgado Sen C, Gonzalez C C. [Probiotic properties of *Lactobacillus* spp isolated from gastric biopsies of *Helicobacter pylori* infected and non-infected individuals]. *Rev Med Chil*. 2009 Mar;137(3):369–76. doi: /S0034–98872009000300007. Epub 2009 Jun 15. PMID:19621178
5. Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12((R)). *Microorganisms*. 2014 Mar 28;2(2):92–110. doi: 10.3390/microorganisms2020092. PMID:27682233
6. Dolatkhan N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Mehrabi Y, Abbasi MM. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. *J Health Popul Nutr*. 2015 Nov 25;33:25. doi: 10.1186/s41043–015–0034–9. PMID:26825666
7. О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. К. Тетруашвили, В. Н. Серов. Систематический анализ клинической эффективности штамм-специфичных эффектов пробиотиков с докозоексаеновой кислотой для использования во время беременности и в период кормления, Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, № 3, 2019.
8. Arioli S, Koirala R, Taverniti V, Fiore W, Guglielmetti S. Quantitative Recovery of Viable *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (*L. casei* DG(R)) After Gastrointestinal Passage in Healthy Adults. *Front Microbiol*. 2018 Aug 2;9:1720. doi: 10.3389/fmicb.2018.01720. eCollection 2018. PubMed ID:30116228
9. Cremon C, Guglielmetti S, Gargari G, Taverniti V, Castellazzi AM, Valsecchi C, Tagliacarne C, Fiore W, Bellini M, Bertani L, Gambaccini D, Cicala M, Germana B, Vecchi M, Pagano I, Barbaro MR, 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. PubMed ID:29881616
10. Radicioni M, Koirala R, Fiore W, Leuratti C, Guglielmetti S, Arioli S. Survival of *L. casei* DG((R)) (*Lactobacillus paracasei* CNCMI1572) in the gastrointestinal tract of a healthy paediatric population. *Eur J Nutr*. 2018 Nov 29. pii: 10.1007/s00394–018–1860–5. doi: 10.1007/s00394–018–1860–5. PubMed ID:30498868
11. 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 FA, 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.bbi.2017.09.001.
12. Zambori C, Morvay AA, 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):214–21. doi: 10.3855/jidc.6800.
13. 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):1787–96. doi: 10.3945/jn.114.197723.
14. Paoluzi OA, 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):6698–705. doi: 10.3748/wjg.v21.i21.6698.
15. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Modeo ME. 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.
16. Turco F, Andreozzi P, Palumbo I, Zito FP, Cargioli M, Fiore W, Gennarelli N, De Palma GD, Sarnelli G, Cuomo R. Bacterial stimuli activate nitric oxide colonic mucosal production in diverticular disease. Protective effects of *L. casei* DG(R) (*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572). *United European Gastroenterol J*. 2017 Aug;5(5):715–724. doi: 10.1177/2050640616684398. Epub 2016 Dec 11.
17. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, 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):916–20. PubMed ID:18705297
18. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Picchio M, Forti G, Pianese G, Rodino S, D'Amico T, Sacca N, Portincasa P, Capezzuto E, Lattanzio R, Spadaccini A, Fiorella S,

- Polimeni F, Polimeni N, Stoppino V, Stoppino G, Giorgetti GM, 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):741–51. doi: 10.1111/apt.12463. Epub 2013 Aug 19. PubMed ID:23957734
19. *Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, 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):312–6. doi: 10.1097/01.mcg.0000210092.77296.6d. PubMed ID:16633103
20. *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. PubMed ID:28410580