

Полифакториальные эффекты *Lactobacillus paracasei* DG в регуляции микробно-тканевого комплекса

С.М. Захаренко✉

ФГБУ «Детский научно-клинический центр по инфекционным болезням» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Микробиом кишечника человека представляет собой сложную биологическую систему, функции и метаболические процессы которой являются результатом множественных взаимодействий между микробными группами. Внутри этих групп и между ними формируются специфические взаимосвязи, позволяющие дублировать и резервировать отдельные функции, системно управлять их реализацией и в целом обеспечивать надежное функционирование всего микробиома, в том числе в интересах макроорганизма-хозяина. Решающая роль в функционировании микробиоценоза как цельной системы принадлежит функционально-метаболическому микробному ядру. Современный пробиотик *Lactobacillus paracasei* DG благодаря природным свойствам выполняет функцию «дирижера» микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, регулируя метаболическую активность нормофлоры кишечника, реализуя иммунотропные эффекты благодаря продукции экзополисахаридов, в том числе неизвестного ранее экзополисахарида b, поддерживая целостность кишечного эпителиального барьера, оказывая противовирусное действие, дистантные эффекты в отношении микробиоценозов других экологических ниш.

Ключевые слова: микробиом, *Lactobacillus paracasei* DG, микробиоценоз-ориентированная терапия, микробно-тканевый комплекс

Для цитирования: Захаренко С.М. Полифакториальные эффекты *Lactobacillus paracasei* DG в регуляции микробно-тканевого комплекса. Терапевтический архив. 2024;96(2):168–175. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202649

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Multifactorial effects of *Lactobacillus paracasei* DG in the regulation of the microbial-tissue complex: A review

Sergey M. Zakharenko✉

Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The human gut microbiome is a complex biological system whose functions and metabolic processes are the result of multiple interactions between microbial groups. Within these groups and between them, specific relationships are formed that allow duplicating and reserving individual functions, systematically managing their implementation and, in general, ensuring the reliable functioning of the entire microbiome, including in the interests of the host macroorganism. The functional and metabolic microbial nucleus plays a crucial role in the functioning of microbiocenosis as a whole system. Due to its natural properties, the modern probiotic *Lactobacillus paracasei* DG performs the function of a conductor of the microbiocenosis of the gastrointestinal tract, regulating the metabolic activity of the intestinal normoflora, realizing immunotropic effects due to the production of exopolysaccharides, including previously unknown exopolysaccharides b, maintaining the integrity of the intestinal epithelial barrier, exerting antiviral action, exerting distant effects against microbiocenoses of other ecological niches.

Keywords: microbiome, *Lactobacillus paracasei* DG, microbiocenosis-oriented therapy, microbial-tissue complex

For citation: Zakharenko SM. Multifactorial effects of *Lactobacillus paracasei* DG in the regulation of the microbial-tissue complex: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(2):168–175. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202649

Микробно-тканевый комплекс как базис здоровья человека

Формирование индивидуального и уникального симбиоза между собственным организмом и населяющими его микроорганизмами интенсивно происходит после рождения и является ключевым для сохранения здоровья и благополучия. Это личное симбиотическое равновесие является результатом обогащения микробиоты (МБ) человека за счет внешних источников. Это разнообразие в настоящее время массово подвергается значимым изменениям, связанным как с собственной медицинской деятельностью, так и воздействием окружающей среды, питания и др. Для двух последних поколений характерны драматические изменения в жизни и пищевых привычках, двигательной активности, приеме лекарственных препаратов и нагрузке загрязняющими веществами. Анализируя накопленные объемы данных, мы можем измерить влияние этих измене-

ний на разнообразие микрофлоры кишечника. Не вызывает сомнений тот факт, что эти модификации образа жизни оказались связаны с резким увеличением заболеваемости иммунными, метаболическими, аллергическими и воспалительными заболеваниями и, вероятно, нейродегенеративными и психическими расстройствами [1].

Рассматривая МБ с позиций большого видового разнообразия со значительными индивидуальными колебаниями огромного количества микроорганизмов, неравномерно размещенных по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), двух существенно различающихся ниш в ЖКТ – просвета кишки и пристеночного слоя, различной функциональности не только отдельных видов, но и родов одного и того же микроорганизма, мы осознаем поливалентность практически любого влияния на нее и существенную зависимость от нутритивной поддержки и генетических факторов хозяина и микрорукружения.

Информация об авторе / Information about the author

✉ Захаренко Сергей Михайлович – канд. мед. наук, доц, зам. дир. E-mail: zaharenko.sm@niidi.ru; ORCID: 0000-0001-8666-6118

✉ Sergey M. Zakharenko. E-mail: zaharenko.sm@niidi.ru; ORCID: 0000-0001-8666-6118

Кишечный эпителиальный барьер (КЭБ) – не «железный занавес», а сложно регулируемое «сито», функционирование которого зависит как от макроорганизм-обусловленных модулирующих факторов, так и от микробиоценоза (МБЦ)-опосредованных сигналов.

Поддержание барьерной функции кишечника необходимо для предотвращения различных патологических состояний, которые характеризуются повышением проницаемости и попаданием в кровотоки микробных агентов, таких как бактерии и вирусы, а также биологически активных молекул, образующихся в кишечнике, в том числе при участии кишечной МБ (КМБ). КЭБ играет решающую роль в поддержании гомеостаза кишечника, поскольку обеспечивает сложные перекрестные взаимодействия между кишечными микроорганизмами (как комменсалами, так и патогенами) и иммунной системой хозяина. Высокоспециализированные эпителиальные клетки непрерывно контролируют множество защитных и вредных агентов, поддерживая многочисленные физиологические функции барьера, а также его целостность.

Эпителий представляет собой высокодинамичную ткань, которая реагирует на множество сигналов, включая КМБ и сигналы иммунной системы. Такой эпителиальный ответ на эти сигналы регулирует барьерную функцию, состав МБ и иммунный гомеостаз слизистой оболочки (СО) в собственной пластинке СО. Таким образом, эпителий можно рассматривать как «переводчика» между МБ и иммунной системой, а aberrantная передача сигнала между эпителием и соседними иммунными клетками может способствовать иммунной дисрегуляции [2, 3]. Эубиоз – это случай межвидового баланса сообщества МБ [4, 5]. По образному сравнению профессора А. Gasbarrini (Рим, 24 марта 2017 г.), наш кишечник – это сложная экосистема, которая регулируется логикой гармонии взаимоотношений, а МБ и хозяин живут в модели совместной системной агрегации.

Однако как генетические дефекты, так и факторы окружающей среды могут нарушить такое равновесие, способствуя тем самым дисбиозу (ДБ) кишечника, нарушению регуляции иммунновоспалительных реакций и даже развитию хронических патологических состояний [6].

Эпителиальные клетки образуют монослой, выстилающий всю поверхность ЖКТ; клетки соединены друг с другом через межклеточные соединения, называемые плотными соединениями, или плотными межклеточными контактами (tight junctions – TJs). TJs создают точки слияния между эпителиальными клетками, которые регулируют диффузию, образуя полупроницаемые клеточные барьеры, которые контролируют парацеллюлярный транспорт для поддержания гомеостаза. В формировании TJs участвуют несколько типов белков, таких как интегральные мембранные белки (белки семейства клаудинов), белки соединительных комплексов (zonulae occludentes 1, 2 и 3) и структуры клеточного цитоскелета (микротрубочки и микрофиламенты), которые вместе регулируют целостность КЭБ [7]. Изменения гомеостаза эпителия кишечника во время воспаления СО могут нарушать структуру и ремоделировать апикальные соединения, что приводит к увеличению проницаемости КЭБ [8], инвазии патогенов и ДБ. Это состояние, также называемое синдромом дырявой кишки, является общим для разных заболеваний человека, включая кишечные, метаболические и неврологические расстройства [2, 9–14]. Таким образом, сохранение КЭБ имеет основополагающее значение для предотвращения или замедления развития многих заболеваний.

Сетевая архитектура МБ

Известно, что в человеческом организме обитает сообщество микроорганизмов, которые в совокупности называются МБ. Поскольку количество бактерий превышает численность клеток человека в соотношении 1:3 [15], важно, чтобы это сосуществование было тонко настроенным и определялось симбиотическими отношениями. Микробиом кишечника человека представляет собой сложную биологическую систему, функции и метаболические процессы которой являются результатом множественных взаимодействий между микробными группами. Внутри этих групп и между ними формируются специфические взаимосвязи, позволяющие дублировать и резервировать отдельные функции, системно управлять их реализацией и в целом обеспечивать надежное функционирование всего микробиома, в том числе в интересах макроорганизма. Махмуд Ганнум (Mahmoud Ghannoum) считает, что микробиом – это «барометр здоровья, причем не только здоровья кишечника, но и всей системы здоровья человека... Баланс является ключом к здоровью кишечника, но нам нужно смотреть на баланс с точки зрения как грибковых, так и бактериальных сообществ» [16].

В ходе реализации проектов MetaHit и Human Microbiome идентифицированы 2172 вида бактерий, классифицированы на 12 различных фил. При этом 93,5% из них принадлежат к *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*. В 3 из 12 идентифицированных фил содержится только 1 вид, выделенный от человека, – *Akkermansia muciniphila* (*Verrucomicrobia phyla*), *Victivallis vadensis* (*Lentisphaerae phylum*), *Deinococcus aquaticus* (*Deinococcus-Thermus*). У людей 386 идентифицированных видов являются строго анаэробными [17]. Проект Human Microbiome позволил идентифицировать в кишечнике здоровых людей 247 родов грибов, основными филами являются *Ascomycota* и *Basidiomycota phyla*. Большинство из 701 образца относилось к 15 родам, среди них доминировали рода *Saccharomyces*, *Malassezia* и *Candida* [18].

Фила *Firmicutes* состоит из более чем 200 различных родов, таких как *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* и *Ruminococcus*. Роды *Clostridium* представляют 95% типов *Firmicutes*. *Bacteroidetes* состоит из преобладающих родов, таких как *Bacteroides* и *Prevotella*. Фила *Actinobacteria* пропорционально менее распространена и в основном представлена родом *Bifidobacterium* [19].

Отражением суммирующей функциональной активности МБ является метаболическая мощность (потенциал) микробного консорциума. МБ ЖКТ фактически функционирует как виртуальный метаболический орган. Образующиеся в результате низкомолекулярные метаболиты играют важнейшую роль в поддержании и реализации множества процессов в макроорганизме [20]. По своей значимости метаболом является большим предиктором ДБ, нежели таксономический состав микробиома. МБ обладает большим метаболическим потенциалом, сопоставимым с человеческой печенью.

Более 100 трлн бактерий, живущих в ЖКТ человека, содержат почти 10 млн генов, кодирующих более 36 тыс. метаболических процессов, благодаря которым образуется около 1000 микробных метаболитов, играющих важнейшую роль в жизни человека. Виды МБ взаимозаменяемы с точки зрения функций благодаря продуцируемым ими метаболитам. МБ рассматривают как еще один компонент эпигенетического ландшафта человека. Таким образом, здоровье также является отражением разнообразия и состава КМБ и ее метаболического статуса [21]. Согласно модели и кон-

цепции функциональной избыточности экосистема кишечника представляется супервидом с очень большим геномом, состоящим из широкого расходящихся микробных линий, геномы которых содержат функционально сходные наборы генов, которые приводят к единому метаболическому результату. Разнообразие и уровень обилия микробов, генов, белков и метаболитов будут влиять на энергетический баланс, перистальтику кишечника, про-/противовоспалительный статус, целостность СО, аппетит и передачу сигналов, и это далеко не все возможные эффекты. Такое резервирование и дублирование функций КМБ позволяет ей в широком диапазоне «нейтрализовать» влияние пищевого поведения человека, двигательной активности и многих других факторов. Вместе с тем чрезвычайно важным представляется понимание структурной организации такой сложной сети взаимодействий внутри ЖКТ.

J. Qin и соавт. (2010 г.) на основании метагеномного секвенирования и анализа микробных генов в образцах фекалий 124 европейцев установили, что когорта содержит от 1000 до 1150 распространенных видов бактерий, а у каждого человека – по меньшей мере 160 таких видов, которые также в значительной степени являются общими, при том что 75 видов бактерий являются общими для 50% людей, а 57 видов бактерий встречаются у более чем 90% людей [22].

Коллекция геномов МБ ЖКТ человека включает 1354 генома, представляющих 530 видов из 57 семейств фил *Actinobacteria* (129 геномов; 55 видов), *Bacteroidetes* (231 геном; 69 видов), *Firmicutes* (772 генома; 339 видов), *Fusobacteria* (26 геномов; 9 видов), *Proteobacteria* (194 генома; 56 видов) и *Synergistetes* (2 генома; 2 вида) [23]. При рассмотрении только видов, которые присутствуют на уровне более чем 0,01% в любой выборке, идентифицированы 165 видов, присутствующих более чем в двух несвязанных выборках – *Firmicutes* ($n=82$), *Bacteroidetes* ($n=41$), *Proteobacteria* ($n=27$) и *Actinobacteria* ($n=15$). Почти в 1/2 проанализированных образцов обнаружены 3 новых вида, входящих в состав *Clostridiales*.

Анализ различий в функциональной роли, которую выполняют представители четырех основных фил бактерий (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*), выявил 8, 122, 152 и 389 статистически обогащенных функций ($q<0,001$) у *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria* соответственно. У *Actinobacteria* они в первую очередь были связаны с липидным ($q<1,99\times 10^{-83}$) и углеводным ($q<7,57\times 10^{-77}$) обменом; у *Bacteroidetes* – переносом железа ($q<1,18\times 10^{-114}$) и серы ($q<6,82\times 10^{-97}$), специфическими натрий-транспортирующими NADH-убихиноноксидоредуктазами ($q<3,47\times 10^{-124}$); у *Firmicutes* преобладали нехарактерные функции: образование спор ($q<3,48\times 10^{-123}$) и транспорт тиамин ($q<2,76\times 10^{-101}$) и рибофлавина ($q<7,04\times 10^{-101}$); у *Proteobacteria* преобладали фруктозобисфосфатаза ($q<4,50\times 10^{-140}$), глюкокиназы ($q<4,55\times 10^{-125}$) и регуляторы образования кластеров железа ($q<9,20\times 10^{-98}$).

Состав микробных сообществ во многом определяется межвидовой конкуренцией за доступные ресурсы, но кооперативные взаимодействия, такие как обмен метаболитами, также участвуют в их формировании. Несмотря на заметную конкуренцию за ресурсы на уровне целых сообществ, микробные сообщества содержат метаболически взаимозависимые группы, которые повторяются в различных средах обитания. Анализируя метаболические обмены со сбалансированным потоком в этих совместно встречающихся субсообществах, возможно предсказать вероятные обменные метаболиты, такие как аминокислоты и сахара, которые могут способствовать выживанию группы в ус-

ловиях, сложных с точки зрения питания. Метаболические зависимости выступают как основная движущая сила совместного существования видов, а объединенные (кооперативные) группы являются повторяющимися модулями архитектуры микробного сообщества [24].

Таким образом, микробиом кишечника человека представляет собой сложную биологическую систему, функции и метаболические процессы которой являются продуктом множественных взаимодействий между микробными операционными таксономическими единицами (operational taxonomic units – OTUs). Эти разнообразные взаимодействия могут возникать в результате прямых или пассивных механизмов и могут приводить к полезным (комменсальным или мутуалистическим), нейтральным или вредным (конкурентным или паразитическим) эффектам для всех задействованных OTUs. Нарушения микробных взаимодействий могут проявляться как микробный ДБ и быть компонентом патогенеза ряда состояний, включая воспалительные заболевания кишечника, метаболическую дисрегуляцию и нервно-психические расстройства. Поэтому понимание структуры, функций и состава микробиома человека стало активной областью исследований [25].

Внутри микробиома OTUs не будут взаимодействовать одинаково, а будут формировать меньшие сообщества, характеризующиеся плотными функциональными ассоциациями. На мезоуровне сети могут демонстрировать различные структуры сообществ, включая ассортативные, дисассортативные, центрально-периферийные или смешанные взаимодействия. Сеть микробиома разделена на 9 сообществ, а их размер варьировался от 12 до 80 OTUs. Математическое моделирование показало, что здоровый человеческий микробиом отдает предпочтение ассортативности со встроенной мезомасштабной архитектурой «ядро-периферия» и не реализует никаких дисассортативных взаимодействий. Однако также найдены свидетельства неассортативных (в первую очередь центрально-периферийных) взаимодействий. Эти сообщества характеризуются рядом различных OTUs, классифицированных на более широком (фила) и более тонком (семейство/род) таксономических уровнях, включая 4 доминирующих бактериальных филы: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. Фактически в узлах этих микробных сообществ доминировали *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Доминирующие центры, включая *Faecalibacterium*, *Bacteroides* и *Lachnospiraceae*, были повсеместно распространены во всех сообществах. Обнаружение разнообразных и сосуществующих сетевых архитектур имеет решающее значение для понимания широкого набора биологических явлений, лежащих в основе взаимодействия OTUs. Характерной особенностью обнаруженной сетевой архитектуры является развитие сильных ассортативных взаимодействий между тесно связанными OTUs, т.е. независимо от таксономического состава или разнообразия каждое сообщество вносит вклад в выполнение большого количества перекрывающихся функций, высокую функциональную избыточность и стабильность кишечного микробиома.

Метаболомный анализ образцов фекалий, полученных от 6 человеческих популяций из разных географических регионов (США, Перу, Буркина-Фасо), позволил изучить связи между основным метаболомом фекалий человека и профилями микробиома кишечника, коэффициенты корреляции Спирмена были рассчитаны для основных метаболитов, и идентифицированы OTUs, полученные из кластерных последовательностей. Корреляция от умеренной до сильной отмечена между 604 основными фекальными метаболитами человека и парами кишечных микробов. Большинство этих

метаболитов имели как положительную, так и отрицательную корреляцию с различными микробами. Многие микробы коррелировали с несколькими метаболитами, в среднем с 7 метаболитами. Аналогично в среднем каждый из этих 604 метаболитов коррелировал с 12 микробами, что указывает на высокую связь между фекальным микробиомом и метаболомом. Большинство коррелирующих микробов отнесены к классам *Clostridia* (48% общего числа узлов) или *Bacteroidia* (16% общего числа узлов) [26].

В большинстве случаев в отличие от инфекционных болезней в гастроэнтерологии специалистам приходится иметь дело с микробно-опосредованными состояниями, когда нет конкретного «виновника» в возникновении проблемы в ЖКТ, рутинная диагностика малоэффективна, терапия – только патогенетическая, а меры профилактики – недостаточно обоснованы. Однако последовательность микробиологических нарушений в ЖКТ сегодня в значительной степени известна. Высвобождающиеся под действием повреждающих факторов экологические ниши, занимаемые в норме представителями нормобиоты, оказываются занятыми патобионтами. Следствием этих событий является качественный и количественный ДБ. Однако нарушение соотношения в основных группах микроорганизмов ЖКТ приводит и к нарушению метаболических взаимосвязей, а также традиционных и резервных путей управления функционированием микробиома. Таким образом формируется следующая стадия процесса – дисрегуляторная.

МБЦ-ориентированные стратегии в медицине

Исходя из современных представлений о сетевой структуре микробиома кишечника, роли отдельных ключевых групп в его функционировании и современных представлений о его метаболической сети, мы можем более осознанно подойти к выбору стратегии и тактики терапевтических воздействий, направленных на МБЦ ЖКТ.

По оценочным данным, к концу 2035 г. объем рынка человеческого микробиома превысит 3,4 млрд дол. США, что составит приблизительно 25% среднегодового темпа роста в течение 2023–2035 гг. В 2022 г. объем индустрии микробиома человека составил около 158 млн дол. США. Ожидается, что рост случаев заболеваний, связанных с образом жизни, респираторными заболеваниями и нарушениями пищеварения, в сочетании с увеличением инвестиций в разработку биологических лекарств по всему миру будут способствовать дальнейшему росту рынка [27]. Сегмент пробиотиков должен получить наибольшую долю рынка – 40% к 2035 г. В настоящее время 71% терапевтических препаратов, которые могут появиться в ближайшие годы, находится в доклинической стадии исследования или стадии разработки [28]. В связи с этим особое значение имеет эффективное применение имеющихся в нашем арсенале пробиотиков, использующих физиологические механизмы взаимодействия с МБЦ и организмом человека, являющихся в некоторой степени самоподдерживающейся «фабрикой» по производству эффекторных и регуляторных сигналов, а также обеспечивающих максимальную таргетность воздействия.

Выбор пробиотика определяется рядом факторов: убедительная идентификация и несомненная доказанность безопасности штамма, доказанная жизнеспособность в ЖКТ человека, доказанная микробиологическая активность с точки зрения как антимикробных, так и эубиотических эффектов, доказанная метаболическая активность, а также наличие полезных иммунотропных эффектов. Принципиально важным является учет штаммоспецифических эффектов каждого пробиотического продукта.

Lactocaseibacillus paracasei DG как современные пробиотик

Штаммы *Lactocaseibacillus paracasei* представляют собой грамположительные неспорообразующие бактерии, которые являются обычными обитателями кишечного тракта человека. Специфические штаммы *L. paracasei* в природе встречаются в ряде ферментированных пищевых продуктов и традиционно используются при производстве кисломолочных продуктов и сыров. Штамм *Lactocaseibacillus paracasei* DG (Enterolactis), в научной литературе имеет еще несколько синонимов – *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572, *L. casei* DG, *L. paracasei* DG (LPDG).

Сравнительный геномный анализ LPDG и других штаммов *L. paracasei* с полными последовательностями генома привел к идентификации в геноме штамма DG 2 разных участков, предположительно участвующих в биосинтезе молекул экзополисахаридов (ЭПС) – регионы ЭПС-а и ЭПС-б. В то время как область ЭПС-а является общей для всех исследованных геномов *L. paracasei*, ЭПС-б представляет собой область, кодирующую уникальный для этого штамма ЭПС [29]. Таким образом, для LPDG установлена полная последовательность генома и штамм депонирован в Национальной коллекции культур микроорганизмов (CNCM).

Штамм LPDG выделен из человеческих фекалий и присутствует в МБ кишечника здоровых людей. Он выдерживает желудочно-кишечный транзит у здоровых детей и взрослых при приеме внутрь вместе с пробиотической питьевой формой, содержащей не менее 1×10^9 КОЕ, демонстрируя устойчивость к пищеварительным сокам, гидролитическим ферментам и желчным кислотам [30–32]. Человеческое происхождение LPDG гарантирует длительную кишечную колонизацию, сохраняющуюся в кишечнике пациентов до 1 нед после прекращения введения пробиотика [30, 31, 33]. LPDG производит молочную кислоту, обеспечивая быстрое восстановление баланса фекальной микробиоты [34]. Более того, LPDG не имеет и не передает гены антибиотикорезистентности, что гарантирует безопасное потребление человеком [31].

Детальный анализ штамм-специфических эффектов LPDG представлен в работе И.Ю. Торшина и соавт. (2019 г.) [35].

Формирование LPDG клинически и микробиологически эффективного пула бактериальных клеток в кишечнике и взаимодействие с индигенными лактобациллами

LPDG не только формирует собственный пул клинически и микробиологически эффективных бактериальных клеток в кишечнике, но и регулирует численность собственных (уникальных) лактобацилл пациента. К 3-м суткам приема пробиотика *L. casei* I-1572CNCM в кишечнике мышей содержание штамма составляло $4,9 \times 10^5$ – $2,1 \times 10^6$ КОЕ/г и начинало снижаться после прекращения приема пробиотика, достигая к 14-м суткам в среднем $2,10 \times 10^3$ КОЕ/г и неопределяемого уровня – к 21-м суткам. У здоровых добровольцев при 7-дневном приеме LPDG также формировал устойчивую собственную популяцию, достигающую численности 5×10^6 КОЕ/г, при этом численность собственных лактобацилл добровольцев увеличивалась с $3,65 \times 10^8$ до $5,61 \times 10^8$ КОЕ/г. После отмены пробиотического препарата к 21-м суткам эксперимента содержание LPDG снижалось до неопределяемого и только у части пациентов сохранялось на уровне 5×10^4 КОЕ/г, в эти же сроки общее содержание

лактобацилл было выше исходного уровня и составляло в среднем $4,9 \times 10^8$ ($6,3 \times 10^7 - 1,1 \times 10^9$) КОЕ/г [33].

Аналогичные данные получены в более позднем исследовании с использованием штаммоспецифических и пан-бактериальных праймеров. LPDG эффективнее колонизировал в сравнении с другими пробиотическими штаммами (*B. bifidum* MIMBb23sg и *L. helveticus* MIMLh5) и способствовал достоверно большему увеличению популяции лактобацилл как в слепой кишке (СК), так и на протяжении других отделов толстой кишки (ТК) [36].

Анализ внутривыборочного (α) разнообразия выявил значительно более высокое таксономическое богатство СК и ТК по сравнению с подвздошной кишкой (ПК). Большинство различий в бактериальном таксономическом составе между мышами, получавшими пробиотик и солевой раствор, наблюдались в СК. Наиболее очевидная разница между МБ мышей, получавших пробиотики через зонд, и контрольной группы относилась к таксону семейства *Bacteroidetes* S24-7, которые были значительно обогащены в СК всех мышей, получавших пробиотики. Прием пробиотика, содержащего LPDG, приводил к уменьшению в ПК 30 OTUs, в основном принадлежащих к семейству *Bacteroidetes* S24-7. В СК мышей, получавших пробиотики, количество OTUs порядка *Clostridiales* также было значительно выше, чем у контрольных мышей.

LPDG также проявляет антагонистическую активность, реализуя регулирующее влияние на МБЦ в целом. Штамм оказывал бактерицидное действие на все анализируемые виды, выделенные из родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pasteurella* и *Neisseria* после 24 ч инкубации [37].

LPDG регулирует метаболическую активность нормофлоры кишечника

LPDG, формируя собственный пул активных бактериальных клеток и увеличивая численность собственных лактобацилл пациента, регулирует метаболическую активность нормофлоры кишечника. В исследовании, в которое включены 40 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) из 5 итальянских центров, LPDG (*L. casei* DG[®], Enterolactis[®] plus, Sofar SpA) при приеме в дозе 24×10^9 КОЕ/сут в течение 4 нед вызывал значительное сокращение численности рода *Ruminococcus*, в котором доминировали таксоны, родственные *Ruminococcus bromii* и *Ruminococcus callidus*, значительное увеличение численности рода *Lactobacillus* и *Oscillospira*, а также ацетата и бутирата, при значительном снижении уровня провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ)-15 [38]. На уровне подцарства, помимо подтвержденного изменения *Proteobacteria* ($p=0,044$), обнаружено значительное уменьшение *Bacteroidetes* ($p=0,005$) с сопутствующим значительным увеличением *Firmicutes* ($p=0,024$). Модификация *Bacteroidetes* может быть связана с уменьшением рода *Bacteroides* ($p=0,014$), тогда как изменение *Firmicutes* частично связано с увеличением *Coprococcus* ($p=0,04$) и неклассифицированного рода *Firmicutes* ($p=0,016$). LPDG перераспределил относительное содержание родов семейства (значительное увеличение рода *Coprococcus* наряду со значительным уменьшением рода *Blautia*), а модуляция соотношения *Blautia* : *Coprococcus* лежит в основе потенциальных защитных эффектов МБ. Способность LPDG модулировать концентрацию короткоцепочечных жирных кислот связана со взаимодействием с популяцией порядка *Clostridiales*, продемонстрированная в том числе у здоровых взрослых добровольцев. Особенностью изменения содержания бутирата под влиянием LPDG оказалось двупольное влияние на его продукцию. У лиц с исходно высоким уровнем содержания бутирата в кишечнике (более 100 ммоль/кг) отмечалось снижение этого показателя до сред-

них значений 50 ммоль/кг, а у лиц с исходно низким содержанием бутирата отмечено повышение его количества до тех же средних значений – 50 ммоль/кг. Кроме того, обратная корреляция относительной распространенности рода *Oscillospira* порядка *Clostridiales*, которая модулируется LPDG, с частотой и консистенцией кала позволяет предположить, что такая терапия может регулировать физиологию кишечника.

В исследовании И.Б. Хлынова и соавт. (2021 г.) установлено значительное и достоверное повышение эффективности терапии СРК с запором при добавлении к терапии спазмолитиком (мебеверина гидрохлорид 200 мг 2 раза в день) LPDG (5×10^9 КОЕ *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 и 5,2 г фруктоолигосахаридов) [39]. В группе пациентов, принимавших только спазмолитик, клиническая ремиссия достигнута в 52,6% случаев, в то время как в группе пациентов, получавших спазмолитик и синбиотик, клиническая ремиссия наступила в 92,3% случаев. Прирост больных, достигших клинической эффективности, в основной группе по сравнению с контрольной составил 39,7% ($p < 0,01$).

Иммунотропные эффекты LPDG

LPDG синтезирует ЭПС, в том числе неизвестные ранее (ЭПС-b), реализуя эффекты в отношении как эпителиальных клеток ЖКТ, так и иммунокомпетентных клеток. Совокупные результаты химического анализа и спектроскопии ядерного магнитного резонанса ЭПС, выделенного из LPDG, показывают, что ЭПС LPDG (DG-ЭПС) представляет собой новый уникальный гетерополисахарид, имеющий структуру повторяющихся звеньев [29].

На модели макрофагов ТНР-1 с использованием количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени для количественной оценки экспрессии генов фактора некроза опухоли α (TNF- α), ИЛ-6, лиганда 20 хемокина C-C motif (CCL20), хемокина ИЛ-8 и циклооксигеназы-2 установлено, что очищенный DG-ЭПС может стимулировать экспрессию всех изучаемых генов, за исключением циклооксигеназы-2, в зависимости от концентрации. В частности, хемокины ИЛ-8 и CCL20 индуцировались примерно в 70 раз 10 мкг/мл DG-ЭПС, тогда как провоспалительные цитокины TNF- α и ИЛ-6 индуцировались в 26 и 39 раз соответственно. Аналогичный стимулирующий профиль наблюдался с бактериальными клетками штамма LPDG, хотя и в меньшей степени. Кроме того, когда ЭПС удаляли промыванием солевым раствором и мягким ультразвуком, бактериальные клетки штамма LPDG теряли способность стимулировать экспрессию генов TNF- α , ИЛ-8 и CCL20; добавление 1 мкг/мл очищенного ЭПС частично восстанавливало стимулирующую способность клеток. Стимуляция клеток ТНР-1 липополисахаридом (ЛПС) привела к заметной сверхэкспрессии всех протестированных генов, особенно генов ИЛ-6, 8 и CCL20. Однако добавление DG-ЭПС не оказало существенного влияния на ЛПС-ассоциированную индукцию любого из протестированных генов, сохраняя физиологический характер реагирования на ЛПС.

LPDG регулирует функциональную активность эпителиальных клеток ЖКТ, обеспечивая стабильность эпителиального барьера и процессы всасывания и пристеночного метаболизма.

Механизмы поддержания целостности КЭБ LPDG

Культуры *ex vivo* СО ПК и ТК от 10 пациентов с постинфекционным СРК с преобладанием диареи и 10 здоровых людей обрабатывались ЛПС, LPDG и постбиотиком LPDG, полученным в результате центрифугирования живых LPDG.

С помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени оценивались уровни мРНК ИЛ-1 α , 6, 8 и 10, а экспрессия белка Толл-подобного рецептора 4 (TLR-4) – с помощью вестерн-блоттинга. LPDG и его постбиотик значительно снижали уровни мРНК провоспалительных цитокинов и TLR-4, одновременно повышая уровень ИЛ-10 после стимуляции LPS, защитный эффект был более выражен в СО ПК, чем в СО ТК [40].

Одним из механизмов формирования воспаления в СО кишечника может быть активация NO, связанная с экспрессией iNOS и высвобождением NO, которое характерно для дивертикулярной болезни. Добавление LPDG к биоптатам СО кишечника здоровых лиц до и после инфицирования энтероинвазивными *E. coli* (EIEC) существенных изменений в экспрессию iNOS не вносило. Но когда LPDG добавляли одновременно с EIEC, то наблюдали значительное снижение экспрессии iNOS по сравнению с экспрессией, индуцированной только EIEC (снижение в -1,50 раза по сравнению с EIEC; $p < 0,05$). У пациентов с дивертикулезом EIEC значительно повышали экспрессию iNOS (увеличение в 2,86 раза по сравнению с базальным; $p < 0,05$). Добавление LPDG к биоптатам до, после или вместе с EIEC снижало экспрессию iNOS по сравнению со стимуляцией EIEC (снижение в -1,59, -1,79 и 1,61 раза по сравнению с EIEC соответственно; $p < 0,05$). У пациентов с острым дивертикулитом и симптомной несложненной дивертикулярной болезнью стимуляция EIEC значительно увеличивала высвобождение NO, тогда как при добавлении LPDG к биопсиям до, после или вместе с EIEC не наблюдалось увеличения высвобождения NO. Напротив, у пациентов с дивертикулезом, когда LPDG добавлялся перед EIEC, наблюдалось значительное снижение высвобождения NO (снижение в -2,35 раза по сравнению с EIEC; $p < 0,05$) [41].

Эффекты LPDG сочетаются с препаратами комплексной терапии дивертикулярной болезни, снижая риск рецидива симптомной несложненной дивертикулярной болезни [42, 43].

Окислительный стресс и воспаление, вызываемые пищевыми окисленными липидами, такими как оксистеролы, связаны с потерей целостности кишечного барьера, что является решающим событием в возникновении и прогрессировании кишечных расстройств. В последнее десятилетие пробиотические лактобактерии стали изучаться как средство для улучшения здоровья кишечника благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам. Оценивая проницаемость монослоя энтероцитоподобных клеток Caco-2, обработанных патофизиологически значимой комбинацией смеси пищевых оксистеролов, установили, что под влиянием пробиотического штамма LPDG (CNCMI-1572), как в виде живых бактерий, так и клеточного лизата, уменьшалась проницаемость монослоя и потеря белков плотных контактов (TJs), по крайней мере частично, посредством модуляции пути, связанного с редокс-чувствительной активацией MAPK p38. Защитное действие оказывали живые бактерии, адгезия которых к клеткам Caco-2 не изменялась оксистеролами, и бактериальные внутриклеточные компоненты, в равной степени способные взаимодействовать с сигнальным путем [44].

Противовирусные эффекты LPDG

Инфекция COVID-19 может проявляться поражениями органов ЖКТ, которые встречаются примерно у 25% пациентов. Гастроинтестинальные симптомы могут возникать одновременно с респираторными или предшествовать их появлению, занимать лидирующее положение в клинической картине заболевания, а в ряде случаев ассоциироваться

ся с неблагоприятным прогнозом [45]. В настоящее время все больший интерес вызывает разработка терапевтических стратегий борьбы с COVID-19 путем регулирования КМБ. В частности, давно известно, что прием пробиотиков *Lactobacillus* или *Bifidobacterium* ассоциируется с такими преимуществами для здоровья, как повышение иммунитета и восстановление микробного баланса [46]. Роль про- и пребиотиков определяется минимизацией новых нарушений МБЦ, скорейшим восстановлением полноценного функционального состояния кишечного МБЦ и нормализацией коммуникации между кишечником и мозгом, с одной стороны, и непосредственным влиянием масляной кислоты на механизмы висцеральной гиперчувствительности, с другой стороны, что способствует регрессу симптоматики и пролонгации ремиссии заболевания [47]. В эксперименте на культурах клеток Caco-2 (ATCC®HTB-37™) и Vero E6 (ATCC®CRL-1586™) штамм LPDG продемонстрировал выраженную индукцию экспрессии генов, участвующих в защитном противовирусном иммунитете (IFNA1 и IFNB1), распознавании вирусной РНК (TLR3, TLR7, IFIH1) и врожденном иммунном ответе (IRF3, IRF7, MAVS). Выраженность стимулирующего влияния LPDG возрастала при одновременном его назначении с лактоферрином. Предварительная инкубация клеток Caco-2 с LPDG и в комбинации с лактоферрином при последующем инфицировании их вирусом SARS-CoV-2 достоверно снижала экспрессию вирусспецифических генов, кодирующих РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) и ген E (CoV), критически важных для репликации и сборки SARS-CoV-2, что выражалось в снижении на 41,5 \pm 4,8% титров SARS-CoV-2 при инкубации только с LPDG и на 49,7 \pm 4,4% – при инкубации с комбинацией LPDG и лактоферрина. Помимо подавления репликации SARS-CoV-2 предварительная инкубация предотвращает экспрессию провоспалительных генов, запускаемых вирусом, – значительно снизились уровни экспрессии мРНК генов ИЛ-6, CXCL8, TSLP и TGFB1 и увеличились уровни транскриптов ИЛ-10 по сравнению с таковыми в контроле [48]. Многофакторные противовирусные эффекты, обнаруженные у LPDG, являются основой для дальнейшего изучения особенностей поддержания целостности КЭБ и при других вирусных инфекциях.

Влияние LPDG на всасывание витамина D и дистантные эффекты

Чтобы оценить способность пробиотической бактерии LPDG повышать биодоступность витамина D, коммерческий препарат холекальциферола в рафинированном оливковом масле (Dibase) вводили мышам через зонд с одновременным введением или без одновременного введения клеток LPDG. Затем концентрацию 25(OH)D измеряли методом иммуноферментного анализа в сыворотке мышей, собранной через 3 ч после последнего кормления. Когда 10⁸ КОЕ LPDG вводили в сочетании с добавкой витамина D₃ 1 раз в день в течение 1 нед, концентрация 25(OH)D в сыворотке колебалась от 84 до 89 нг/мл, что соответствует в среднем увеличению на 50–62% по сравнению с контролем. Значительное повышение уровня 25(OH)D в сыворотке наблюдалось только при введении клеток LPDG вместе с витамином D₃ в течение 1 нед, а не тогда, когда витамин вводили однократно на 7-й день [49]. Повышение усвоения витамина D было также продемонстрировано при лечении пациенток с хроническим эндометритом [50]. Положительный клинический эффект терапии сопровождался и уменьшением выраженности микробиологических нарушений во влагалищном МБЦ.

Дистантный эффект в отношении МБЦ мочевого тракта получен и в исследованиях у мужчин. Включение LPDG (24×10^9 КОЕ 2 раз в день в течение 3 мес) в схему комплексного лечения хронического простатита позволило достичь клинического улучшения симптомов у 72,6% пациентов, значительного изменения показателей NIH Chronic Prostatitis Symptom Index, International Prostate Symptom Score и Quality of Well-Being: средняя разница между точкой начала лечения и точкой через 6 мес – $16,5 \pm 3,58$, $-11,0 \pm 4,32$, $0,3 \pm 0,09$ соответственно; $p < 0,001$, а также значимого снижения ($p < 0,001$) как симптоматического рецидива (1,9/3 мес против 0,5/3 мес), так и частоты применения антибиотиков (-7938 UDD) [51].

Таким образом, взаимодействие с различными ключевыми группами бактерий ЖКТ позволяет LPDG оказывать влияние на клинические симптомы, иммуноопосредованные реакции, а также синтез ключевых метаболитов в кишечнике, что позитивно отражается на клинической эффективности пробиотиков на основе этого штамма. Выступая своеобразным «дирижером микробного оркестра» ЖКТ, LPDG открывает новую страницу наших представлений об эффективных пробиотиках.

Четкое понимание штаммоспецифических механизмов действия LPDG, научно обоснованные дозы и схемы при-

менения пробиотиков на их основе, большой объем доказательных исследований уже в настоящее время позволяют эффективно применять его для восстановления и модуляции микрофлоры кишечника, усиления противовоспалительных и иммуностимулирующих эффектов патогенетической терапии при разных клинических ситуациях, дивертикулярной болезни, СРК, инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, синдроме избыточного бактериального роста и ряде других.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ДБ – дисбиоз
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИЛ – интерлейкин
КМБ – кишечная микробиота
КЭБ – кишечный эпителиальный барьер
ЛПС – липополисахарид
МБ – микробиота
МБЦ – микробиоценоз
ПК – подвздошная кишка
СК – слепая кишка

СО – слизистая оболочка
СРК – синдром раздраженного кишечника
ТК – толстая кишка
ЭПС – экзополисахарид
CCL20 – лиганд 20 хемокина C-C motif
DG-ЭПС – экзополисахарид LPDG
LPDG – *Lactobacillus paracasei* DG, *Lactocaseibacillus paracasei* DG
OTUs – микробные операционные таксономические единицы
TJs – межклеточные контакты
TNF-α – фактор некроза опухоли α

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Doré J, Multon MC, Béhier JM; Participants of Giens XXXII, Round Table No 2. The human gut microbiome as source of innovation for health: Which physiological and therapeutic outcomes could we expect? *Therapie*. 2017;72(1):21-38. DOI:10.1016/j.therap.2016.12.007
- Martini E, Krug SM, Siegmund B, et al. Mend your fences: The epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;4(1):33-46. DOI:10.1016/j.jcmgh.2017.03.007
- Венцловайта Н.Д., Горячева Л.Г., Гончар Н.В., и др. Патогенетическая связь между состоянием микробиоты кишечника и заболеваниями печени. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(2):97-105 [Ventslovaite ND, Goriacheva LG, Gonchar NV, et al. Pathogenetic relationship between the condition gut microbiota and liver diseases. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022;11(2):97-105 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2022-11-2-97-105
- Al-Rashidi HE. Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis. *Saudi J Biol Sci*. 2022;29(3):1628-43. DOI:10.1016/j.sjbs.2021.10.068
- Ефремова Н.А., Никифорова А.О., Грешнякова В.А. Изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с хроническим гепатитом С, неалкогольной жировой болезнью печени на различных стадиях заболеваний печени. *Морская медицина*. 2023;9(3):24-39 [Efremova NA, Nikiforova AO, Greshnyakova VA. Changes in the composition of gut microbiota in patients with chronic hepatitis C, non-alcoholic fatty liver disease at different stages of liver disease. *Marine Medicine*. 2023;9(3):24-39 (in Russian)]. DOI:10.22328/2413-5747-2023-9-3-24-39
- Stolfi C, Maresca C, Monteleone G, Laudisi F. Implication of intestinal barrier dysfunction in gut dysbiosis and diseases. *Biomedicine*. 2022;10(2):289. DOI:10.3390/biomedicine10020289
- Camilleri M, Madsen K, Spiller R, et al. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):503-12. DOI:10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x
- Lechuga S, Ivanov AI. Disruption of the epithelial barrier during intestinal inflammation: Quest for new molecules and mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017;1864(7):1183-94. DOI:10.1016/j.bbamcr.2017.03.007
- Mankertz J, Schulzke JD. Altered permeability in inflammatory bowel disease: Pathophysiology and clinical implications. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(4):379-83. DOI:10.1097/MOG.0b013e32816aa392
- Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):3-20; quiz 21-2. DOI:10.1016/j.jaci.2009.05.038
- Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med*. 2018;50(8):1-9. DOI:10.1038/s12276-018-0126-x
- O'Brien MEM. Leaky gut, leaky brain? *Microorganisms*. 2018;6(4):107. DOI:10.3390/microorganisms6040107
- Carloni S, Rescigno M. Unveiling the gut-brain axis: structural and functional analogies between the gut and the choroid plexus vascular and immune barriers. *Semin Immunopathol*. 2022;44(6):869-82. DOI:10.1007/s00281-022-00955-3
- Gasaly N, de Vos P, Hermoso MA. Impact of bacterial metabolites on gut barrier function and host immunity: A focus on bacterial metabolism and its relevance for intestinal inflammation. *Front Immunol*. 2021;12:658354. DOI:10.3389/fimmu.2021.658354
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016;14(8):e1002533. DOI:10.1371/journal.pbio.1002533
- Masterson D. "Total microbiome company" is bringing microbiome innovation to the masses. 2022. Available at: <https://www.nutraingredients-usa.com/Article/2022/09/08/total-microbiome-company-is-bringing-microbiome-innovation-to-the-masses>. Accessed: 16.12.2023.
- Hugon P, Dufour JC, Colson P, et al. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(10):1211-9. DOI:10.1016/S1473-3099(15)00293-5

18. Nash AK, Auchtung TA, Wong MC, et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome*. 2017;5(1):153. DOI:10.1186/s40168-017-0373-4
19. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. DOI:10.3390/microorganisms7010014
20. Flint HJ, Bayer EA, Rincon MT, et al. Polysaccharide utilization by gut bacteria: Potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(2):121-31. DOI:10.1038/nrmicro1817
21. Moya A, Ferrer M. Functional redundancy-induced stability of gut microbiota subjected to disturbance. *Trends Microbiol*. 2016;24(5):402-13. DOI:10.1016/j.tim.2016.02.002
22. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al.; MetaHIT Consortium; Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65. DOI:10.1038/nature08821
23. Forster SC, Kumar N, Anonye BO, et al. A human gut bacterial genome and culture collection for improved metagenomic analyses. *Nat Biotechnol*. 2019;37(2):186-92. DOI:10.1038/s41587-018-0009-7
24. Zelezniak A, Andrejev S, Ponomarova O, et al. Metabolic dependencies drive species co-occurrence in diverse microbial communities. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(20):6449-54. DOI:10.1073/pnas.1421834112
25. Hall CV, Lord A, Betzel R, et al. Co-existence of network architectures supporting the human gut microbiome. *iScience*. 2019;22:380-91. DOI:10.1016/j.isci.2019.11.032
26. Haffner JJ, Katemauswa M, Kagone TS, et al. The core human fecal metabolome. *bioRxiv*. 2021.05.08.442269. DOI:10.1101/2021.05.08.442269
27. Human Microbiome Market Size & Share, by Product (Probiotics, Prebiotics, Diagnostic Tests, Drugs); Disease Type (Infectious Disease, Obesity, Diabetes, Gastrointestinal Diseases, Cancer, Cardiovascular Diseases); Organism Type (Aerobic Organisms, Obligate & Facultative Anaerobes, Genetically Engineered Strains, BSL-2 & Spore-Forming Species); Application (Therapeutics, Diagnostics) – Global Supply & Demand Analysis, Growth Forecasts, Statistics Report 2023–2035. Available at: <https://www.researchnester.com/reports/human-microbiome-market/4062>. Accessed: 16.12.2023.
28. Human Microbiome Market (4th Edition): Focus on Therapeutics, Diagnostics and Fecal Microbiota Therapy: Distribution by Type of Molecule (Small Molecule and Biologic), Type of Product (Probiotic Drugs and Other Drugs), Target Indication, Industry Trends and Global Forecasts, 2022–2035. Available at: <https://www.giiresearch.com/report/root1071905-human-microbiome-market-4th-edition-focus-on.html>. Accessed: 16.12.2023.
29. Balzaretto S, Taverniti V, Guglielmetti S, et al. A novel rhamnase-rich heteropolysaccharide isolated from *Lactobacillus paracasei* DG activates THP-1 human monocytic cells. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(3):e02702-16. DOI:10.1128/AEM.02702-16
30. Radicioni M, Koirala R, Fiore W, et al. Survival of *L. casei* DG* (*Lactobacillus paracasei* CNCM1572) in the gastrointestinal tract of a healthy paediatric population. *Eur J Nutr*. 2019;58(8):3161-70. DOI:10.1007/s00394-018-1860-5
31. Arioli S, Koirala R, Taverniti V, et al. Quantitative recovery of viable *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (*L. casei* DG*) after gastrointestinal passage in healthy adults. *Front Microbiol*. 2018;9:1720. DOI:10.3389/fmicb.2018.01720
32. Altaha BM, Wadi J, Shehabi AA. Detection probiotic's DNA of *Lactobacillus paracasei* in healthy human faeces. *J Pharm Res Int*. 2018;23:44636. DOI:10.9734/JPR/2018/44636
33. Drago L, De Vecchi E, Valli M, Gismondo MR. Colonizzazione intestinale di *Lactobacillus casei* subsp. casei I-1572 CNCM (*L. casei* DG) in volontari sani e in topi germ-free. *Farmacologia e Terapia*. 2002;19(1/2):72-6.
34. Ferrario C, Taverniti V, Milani C, et al. Modulation of fecal Clostridiales bacteria and butyrate by probiotic intervention with *Lactobacillus paracasei* DG varies among healthy adults. *J Nutr*. 2014;144(11):1787-96. DOI:10.3945/jn.114.197723
35. Торшин И.Ю., Громова О.А., Максимов В.А., и др. 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):151-8 [Torshin IYu, Gromova OA, Maksimov VA, et al. 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):151-8 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-162-2-151-158
36. Taverniti V, Cesari V, Gargari G, et al. Probiotics modulate mouse gut microbiota and influence intestinal immune and serotonergic gene expression in a site-specific fashion. *Front Microbiol*. 2021;12:706135. DOI:10.3389/fmicb.2021.706135
37. Zambori C, Morvay AA, Sala C, et al. Antimicrobial effect of probiotics on bacterial species from dental plaque. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(3):214-21. DOI:10.3855/jidc.6800
38. Cremon C, Guglielmetti S, Gargari G, et al. 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;6(4):604-13. DOI:10.1177/2050640617736478
39. Хлынов И.Б., Хлынова Р.И., Воронова Е.И., и др. Эффективность и безопасность *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 и фруктоолигосахаридов в лечении больных СРК с запором. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;190(6):57-62 [Khlinov IB, Khlynova RI, Voronova EI, et al. Efficacy and safety of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 and fructooligosaccharides in the treatment of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(6):57-62 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-190-6-57-62
40. Compare D, Rocco A, Coccoli P, et al. *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;17(1):53. DOI:10.1186/s12876-017-0605-x
41. Turco F, Andreozzi P, Palumbo I, et al. 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;5(5):715-24. DOI:10.1177/2050640616684398
42. 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;40(4):312-6. DOI:10.1097/01.mcg.0000210092.77296.6d
43. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, et al. 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;38(7):741-51. DOI:10.1111/at.12463
44. Casula E, Pisano MB, Serreli G, et al. Probiotic *Lactobacilli* attenuate oxysterol-induced alteration of intestinal epithelial cell monolayer permeability: Focus on tight junction modulation. *Food Chem Toxicol*. 2023;172:113558. DOI:10.1016/j.fct.2022.113558
45. Топчий Т.Б., Ардатская М.Д., Буторова Л.И., и др. Особенности состояния кишечника на фоне новой коронавирусной инфекции. *Терапевтический архив*. 2022;92(7):920-6 [Topchiiy TB, Ardatskaya MD, Butorova LI, et al. Features of the intestine conditions at patients with a new coronavirus infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(7):920-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.07.201768
46. Ахмедов В.А. Коррекция нарушений микробного состава кишечника как потенциальное звено в комплексной терапии пациентов с COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):277-82 [Akhmedov VA. Correction of intestinal microbial composition disturbances as a potential link in complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):277-82 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201388
47. Пащенко М.Б., Ардатская М.Д., Анучкин А.А., и др. Отдаленные последствия COVID-19 у пациентов с функциональными расстройствами кишечника, реабилитационные возможности микробиоценоз-ориентированной терапии. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1119-27 [Patsenko MB, Ardatskaya MD, Anuchkin AA, et al. Long-term consequences of COVID-19 in patients with functional bowel disorders, rehabilitation prospective of microbiocenosis-oriented therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1119-27 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202523
48. Salaris C, Scarpa M, Elli M, et al. Lactocaseibacillus paracasei DG enhances the lactoferrin anti-SARS-CoV-2 response in Caco-2 cells. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1961970. DOI:10.1080/19490976.2021.1961970
49. Castagliuolo I, Scarpa M, Brun P, et al. Co-administration of vitamin D₃ and *Lactocaseibacillus paracasei* DG increase 25-hydroxyvitamin D serum levels in mice. *Ann Microbiol*. 2021;71(1):42. DOI:10.1186/s13213-021-01655-3
50. Карахалис Л.Ю., Жигаленко А.Р., Доценко С.В., Воронкова В.В. Подготовка пациентов с хроническим эндометритом к процедуре вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2023;12:152-7 [Karakhalis LYu, Zhigalenko AR, Dotsenko SV, Voronkova VV. Preparation of patients with chronic endometritis for the procedure of assisted reproductive technologies. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2023;12:152-7 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.291
51. Cai T, Gallelli L, Cione E, et al. 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;39(9):3433-40. DOI:10.1007/s00345-020-03580-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.02.2024

