

Konrad Lewandowski<sup>1</sup>, Magdalena Kaniewska<sup>1</sup>, Martyna Szczubetek<sup>1</sup>, Edyta Tulewicz-Marti<sup>1</sup>, Grażyna Rydzewska<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

<sup>2</sup>Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

# Zastosowanie kliniczne probiotyku zawierającego szczep *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572

## Streszczenie

Probiotyk *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 z uwagi na zdolność do wytwarzania unikalnego egzopolisacharydu (EPS) pełni wiele różnych funkcji, jest bardzo odporny na czynniki zewnętrzne i szczególnie zdolny do interakcji z układem odpornościowym. Jako probiotyk charakteryzuje się wysoką przeżywalnością w przewodzie pokarmowym – jego korzystny wpływ utrzymuje się mimo zakończenia przyjmowania. Inne właściwości szczepu potwierdzone badaniami to działanie przeciwzapalne, immunostymulujące, modulujące mikrobiotę jelit czy wpływ na zwiększanie wytwarzania kwasu masłowego. Zastosowaniami, które szczególnie zasługują na podkreślenie, są: zespół jelita nadwrażliwego, zespół rozrostu mikrobioty jelita cienkiego oraz choroba uchyłkowa jelita grubego. Niektóre jego działania wydają się również bardzo obiecujące, m.in. poprawa tolerancji leczenia podczas eradykacji *Helicobacter pylori* oraz zmniejszenie stanu zapalnego w błonie śluzowej pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W artykule dokonano przeglądu dostępnych badań dotyczących działania *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572.

## Słowa kluczowe

*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572, probiotyk, zespół jelita nadwrażliwego, zespół rozrostu mikrobioty jelita cienkiego, choroba uchyłkowa

## Wstęp

Przewód pokarmowy człowieka jest zamieszkiwany przez różne mikroorganizmy, do których należą bakterie, grzyby i wirusy oraz organizmy z rodziny *Eukaryota*. Głównym składnikiem mikrobiomu jelitowego są jednak bakterie z grupy *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, ponadto występują tam również *Proteobacteria*, *Actinobacteria* i *Fusobacteria* [1]. Mikroorganizmy zasiedlające nasz przewód pokarmowy oraz substancje, które produkują, tworzą złożony

system. Podlega on nieustannym zmianom, które wynikają z wieku gospodarza, przyjmowanych leków, stosowanej diety oraz czynników genetycznych i środowiskowych [2].

Mikrobiom jelitowy spełnia wiele różnorodnych funkcji w organizmie człowieka, takich jak metaboliczna, troficzna oraz immunologiczna. Metaboliczna aktywność bakterii jelitowych jest definiowana przez zdolność mikrobiomu do rozkładu niestrawionych resztek pokarmowych na drodze

fermentacji. Produktami tych przemian są m.in. krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (*short chain fatty acids* – SCFA), stanowiące źródło energii dla kolonocytów. Metabolity te wpływają również na ciągłość nabłonka jelitowego i na parametry morfologiczne jego komórek, tj. liczbę komórek wyściełających kosmki jelitowe i krypty. Szczególną rolę odgrywa produkcja kwasu masłowego, którego dominującymi producentami są *Faecalibacterium prausnitzii* oraz bakterie z rodzaju *Butyrivibrio* i *Eubacterium*. Niektóre rodzaje bakterii jelitowych produkują witaminy, głównie K oraz z grupy B. Mikrobiota jelitowa zwiększa również przyswajalność składników mineralnych oraz poprzez produkcję hydrolazy odgrywa rolę w trawieniu lipidów. Stymulacja syntezy mucyn przez drobnoustroje jelitowe jest jednym z czynników chroniących *endothelium* przed inwazją patogenów i toksyn, co zapobiega ich translokacji do układu krwionośnego i w konsekwencji rozwojowi systemowego stanu zapalnego. Wykazując działanie oparte na zasadach tzw. inhibicji kompetencyjnej o biotop i składniki odżywcze, bakterie komensalne jelit rywalizują z drobnoustrojami chorobotwórczymi, ograniczając możliwości ich kolonizacji [1, 2].

Termin „probiotyk” został po raz pierwszy użyty w 1965 r. przez Lilly i Stillwell w celu opisanie substancji wydzielanej przez jeden organizm, która stymuluje wzrost innego. Według aktualnej definicji Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) probiotyki to „żywe drobnoustroje, które podane w odpowiedniej ilości wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza” [3]. Stosowanie antybiotyków, terapii immunosupresyjnej, promieniowania i in. może powodować zmiany w składzie i wpływać na mikrobiom przewodu pokarmowego. Wprowadzenie pożytecznych gatunków bakterii do przewodu pokarmowego może być skuteczną metodą przywrócenia równowagi mikrobiologicznej i zapobiegania niektórym chorobom. Prebiotyk to niestrawialny składnik żywności, który przynosi korzyści gospodarzowi poprzez selektywną stymulację bakterii o właściwościach probiotycznych. Probiotyki i prebiotyki są razem nazywane synbiotykami.

Rodzaje bakterii najczęściej stosowane w preparatach probiotycznych to *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Bacillus* i *Streptococcus*. Składnikiem preparatów mogą być również niektóre szczepy grzybów należące do *Saccharomyces*. Wykazano, że probiotyki są skuteczne w różnych stanach klinicznych: bieguncie występującej u dzieci,

bieguncie związanej ze stosowaniem antybiotyków, nawracającym zapaleniu jelita grubego wywołanym przez *Clostridioides difficile*, infekcji *Helicobacter pylori*, nieswoistych zapaleniach jelit i wielu innych. Okazało się, że szczep *Lactobacillus rhamnosus* GG ma korzystny wpływ na odporność – zwiększa liczbę komórek wydzielających IgA i inne immunoglobuliny w błonie śluzowej jelit, stymuluje lokalne uwalnianie interferonów, ułatwia transport antygeny do leżących poniżej komórek limfoidalnych, co służy zwiększeniu wychwytu antygeny w kępkach Peyera [4].

Szczep *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 został wyizolowany na początku lat dziewięćdziesiątych. Ze wstępnych badań wynikało, że jest on wysoce odporny na wiele niesprzyjających czynników, np. sok żołądkowy, charakteryzuje się dużą żywotnością oraz jest zdolny do szybkiego przywrócenia równowagi składu mikrobioty jelitowej. Główne cechy, które charakteryzują ten szczep, to: stabilność w kwaśnym pH oraz w obecności soli żółciowych, zdolność przylegania do komórek jelitowych oraz do produkcji kwasu mlekowego, wysoka zdolność reprodukcji *in vitro*.

Po wyizolowaniu i scharakteryzowaniu szczep został zdeponowany w Instytucie Pasteura w Paryżu w 1995 r. pod numerem I-1572 CNCM. Bakterię sklasyfikowano jako należącą do gatunku *L. casei*. Warto zauważyć, że grupa *Lactobacillus casei* składa się z trzech blisko spokrewnionych filogenetycznie gatunków (*L. casei*, *L. paracasei* i *L. rhamnosus*), szeroko stosowanych w sektorze produktów mlecznych i probiotyków. Stosunkowo niedawno, po całkowitym zsekwencjonowaniu genomu i zgodnie z obecną taksonomią w odniesieniu do bakterii z rodzaju *Lactobacilli*, powyższy szczep został przeklasyfikowany jako *Lactobacillus paracasei* LP-DG<sup>®</sup>. Tak więc obecna nazwa tego szczepu (*Lactobacillus casei* LP-DG<sup>®</sup>) jest następująca: *L. casei* LP-DG<sup>®</sup> lub DG<sup>®</sup> (*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572). W związku z faktem, że w ciągu ponad 20 lat badań nad omawianym szczepem przeprowadzono wiele modyfikacji jego nazwy, dla łatwiejszego jego identyfikowania w niniejszym opracowaniu będziemy się posługiwać zamiennie nazwami *L. casei* DG<sup>®</sup> lub *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572.

Sekwencjonowanie genomu ujawniło również, że szczep ma unikalną cechę, którą można znaleźć w jego powłoce ochronnej. Odkryto, że bakteria *L. casei* DG<sup>®</sup> wytwarza duże ilości heteroegzopolisacharydów (EPS) o specyficznej, pierwszy raz odkrytej strukturze chemicznej nazwanej DG-EPS<sup>®</sup>. Szczep *L. casei* DG<sup>®</sup> tworzy DG-EPS<sup>®</sup> jako naturalną

powłokę, podobną do struktury mikro kapsułki, dzięki czemu jest bardziej odporny na czynniki zewnętrzne i co czyni go szczególnie zdolnym do interakcji z układem odpornościowym. Składnik DG-EPS® szczepu *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 został wyizolowany, oczyszczony i ostatecznie zbadany w teście *in vitro* w celu zmierzenia zachowania tej wyjątkowej funkcji. Badanie to wykazało, że DG-EPS® ma właściwości immunostymulujące, a także chroniące go przed innymi szczepami, co pozwala lepiej przylegać do komórek przewodu pokarmowego. Różnice w składzie otoczki bakteryjnej i egzopolisacharydów są obserwowane nawet w obrębie jednego gatunku, a zdolność do wytwarzania przez bakterie egzopolisacharydów jest uwarunkowana genetycznie, dlatego odkryta w szczepie *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 nowa cząsteczka DG-EPS® ma unikalne cechy, właściwe tylko dla tego konkretnego szczepu, gdyż nie została ona odnaleziona dotychczas w żadnym innym szczepie bakterii.

*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 przechodzi bez uszkodzenia przez pierwszy odcinek przewodu pokarmowego, gdzie jest narażony na największe obciążenia, i dociera do okrężnicy, gdzie zaczyna wchodzić w interakcje i wspomagać wzrost innych bakterii. W ten sposób *L. casei* DG® moduluje mikrobiotę jelitową, zwiększając liczbę zdrowych bakterii, a zmniejszając liczbą patogennych lub potencjalnie patogennych, zmniejszając stan zapalny i oddziałując z układem odpornościowym.

Dotychczasowe badania mocno sugerują, że ta bakteria może pomóc promować homeostazę w środowisku jelitowym poprzez wspieranie mikrobiomu. W poniższym przeglądzie dokonano analizy piśmiennictwa dotyczącego możliwych zastosowań probiotyku zawierającego *L. casei* DG® (*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572).

### Właściwości probiotyku

W 2002 r. Drago i wsp. zbadali odzyskiwanie *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 w kale po podaniu doustnym. Szczep podawano 12 zdrowym ochotnikom przez 7 dni. W kale wszystkich badanych osób znaleziono *L. casei* DG® w okresie podawania i 7 dni po ostatniej dawce. Szczep był również wykrywalny u 8 ochotników 14 dni po podaniu. Badanie wykazało, że *L. casei* DG® był w stanie pozostawać w przewodzie pokarmowym przez ponad tydzień po zaprzestaniu spożywania, co świadczy o wysokiej żywotności szczepu. Warto zauważyć, że w badaniu tym podawano ochotnikom probiotyk *L. casei* DG®

w dawce 8 mld CFU, podczas gdy główną dawką (obecną też na polskim rynku) jest 24 mld CFU na jedną kapsułkę.

W 2017 r. Balzaretta i wsp. zweryfikowali hipotezę, że zdolność szczepu *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 do interakcji z gospodarzem wynika z syntezy bogatego w ramnozę heteroegzopolisacharydu związanego z powierzchnią bakterii (EPS) [5]. Próbką czystego DG-EPS® została poddana analizie. Stwierdzono, że jest on zbudowany z l-ramnozy, d-galaktozy, i N-acetylo-d-galaktozaminy w stosunku 4 : 1 : 1. Następnie wykazano, że DG-EPS® wykazuje właściwości immunostymulujące poprzez zwiększenie ekspresji genów cytokin prozapalnych czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (*tumor necrosis factor*  $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ) i interleukiny 6 (IL-6), a zwłaszcza chemokin IL-8 i CCL20, w ludzkiej linii komórek monocytowych THP-1. W podsumowaniu stwierdzono, że DG-EPS® jest makrocząsteczką bakteryjną zdolną do wzmacniania układu odpornościowego.

W 2018 r. Arioli i wsp. badali ilość żywych bakterii po przejściu przez przewód pokarmowy, co jest uważane za korzystną właściwość probiotyków [6]. Analizowali próbki kału 20 ochotników podczas tygodniowego okresu spożywania probiotyków i następnie tygodniowego okresu obserwacji. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 wyizolowano z co najmniej jednej próbki kału od wszystkich ochotników. Najwyższe stężenie żywych komórek w kale zaobserwowano między 4. a 8. dniem od rozpoczęcia przyjmowania probiotyku i do 5 dni po zaprzestaniu spożycia. Wykazano, że *L. casei* DG® może przetrwać pasaż żołądkowo-jelitowy u zdrowych osób dorosłych po spożyciu preparatów zawierających nie mniej niż 1 mld CFU pod koniec okresu przydatności do spożycia, co potwierdza fakt wysokiej trwałości probiotycznej bakterii przy przechodzeniu przez przewód pokarmowy. Warto podkreślić, że podawany w tym badaniu szczep *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 w dawce 1 mld CFU miał postać roztworu do picia, a nie kapsułek zawierających 24 mld CFU.

Przedmiotem badania z 2019 r., którego autorami byli Radicioni i wsp., była zdolność *L. casei* DG® do przetrwania pasażu żołądkowo-jelitowego u zdrowych dzieci [7]. Do badania włączono 20 pacjentów w wieku 3–12 lat, którzy otrzymywali probiotyk w postaci roztworu do picia raz dziennie przez 7 kolejnych dni. Obecność bakterii w próbkach kału oceniano na początku i w różnych punktach czasowych po podaniu. Ponadto badano częstotliwość defekacji, konsystencję kału oraz bezpieczeństwo

produktu. U 19 (95%) włączonych dzieci stwierdzono obecność żywych komórek *L. casei* DG® w kale co najmniej raz w trakcie badania, a maksymalną ich liczbę obserwowano między 4. a 6. dniem od początku stosowania. Zauważono, że u 11 (57,9%) dzieci żywe *L. casei* DG® były obecne w kale 3 dni po zakończeniu stosowania preparatu. Częstość wypróżniania i konsystencja kału nie zmieniły się istotnie w trakcie ani po zakończeniu jego stosowania. Bezpieczeństwo produktu było bardzo dobre, ponieważ nie odnotowano działań niepożądanych. Badanie potwierdziło, że *L. casei* DG® przeżywa pasaż żołądkowo-jelitowy po spożyciu przez dzieci roztworu probiotycznego i utrzymuje się w jelitach do 3 dni po zakończeniu przyjmowania produktu, wykazując odporność na działanie soku żołądkowego, enzymów hydrolitycznych i kwasów żółciowych.

### Modyfikacja mikrobioty jelitowej

W badaniu z 2014 r. Ferrario i wsp. sprawdzili, czy probiotyk *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 ma wpływ na mikrobiom jelitowy i na stężenie kwasu masłowego u zdrowych ochotników. Do badania włączono zdrowych dorosłych w wieku 23–55 lat, którzy otrzymywali raz dziennie 24 mld CFU bakterii w jednej kapsułce. Badanie było randomizowane, podwójnie zaślepione oraz kontrolowane placebo. Przyjmowanie probiotyków indukowało wzrost liczby *Proteobacteria* ( $p = 0,006$ ) oraz *Coprococcus* z rodzaju *Clostridiales* ( $p = 0,009$ ), podczas gdy liczba *Clostridiales* z rodzaju *Blautia* uległa zmniejszeniu ( $p = 0,036$ ). Trend redukcji zaobserwowano również dla *Anaerostipes* ( $p = 0,05$ ) i *Clostridioides* ( $p = 0,06$ ). Ciekawym odkryciem był fakt, że efekt probiotyczny zależał od początkowego stężenia kwasu masłowego. W rzeczywistości u uczestników ze stężeniem kwasu masłowego  $> 100$  mmol/kg mokrego kału średnia redukcja wyniosła  $49 \pm 21\%$  z równoczesnym spadkiem sumy sześciu rodzajów *Clostridiales*: *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Anaerostipes*, *Pseudobutyryvibrio*, *Clostridioides* i *Butyryvibrio* ( $p = 0,021$ ), po interwencji probiotycznej. U uczestników z początkowym stężeniem kwasu masłowego  $< 25$  mmol/kg mokrego kału probiotyk przyczynił się do wzrostu stężenia kwasu masłowego o  $329 \pm 255\%$  (średnia  $\pm$  SD) przy jednoczesnym zmniejszeniu o ok. 55% *Ruminococcus* ( $p = 0,016$ ) i wzroście o 150% w obficie reprezentowanym niesklasyfikowanym rodzaju *Bacteroidales* ( $p = 0,05$ ) [8]. Spożycie *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 zwiększyło stosunek *Blautia* : *Coprococcus*, co według doniesień z literatury może przynieść korzyści zdrowotne gospodarzowi. Wyda-

je się jednak, że wpływ probiotyków na mikrobiotę i SCFA zależy ściśle od początkowej charakterystyki ekosystemu drobnoustrojów jelitowych. W szczególności stężenia kwasu masłowego w kale mogą stanowić ważny biomarker pozwalający na identyfikację osób, które mogą odnieść korzyści z leczenia probiotykami. Stosowanie preparatu *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 modulowało w sposób homeostatyczny poziom SCFA w kale, w szczególności maślanu – czyli powodowało zmniejszenie wartości, gdy poziom był za wysoki, i zwiększenie, gdy był za niski.

### Zespół jelita nadwrażliwego i zespół rozrostu mikrobioty jelita cienkiego

Rosania i wsp. w 2013 r. ocenili skuteczność probiotyku lub prebiotyku dodanych do antybiotyków w leczeniu zespołu rozrostu mikrobioty w jelicie cienkim (*small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO) w 6-miesięcznym okresie obserwacji. Do badania włączono 40 pacjentów (14 mężczyzn i 26 kobiet) z SIBO, którzy zostali losowo podzieleni na dwie grupy jednorodne pod względem płci i wieku. Grupa 1 otrzymywała ryfaksyminę 400 mg/dobę przez 7 dni/miesiąc, a następnie *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 przez 7 dni, natomiast 2 grupa ryfaksyminę, a następnie krótkołańcuchowe fruktooligosacharydy cyklicznie przez 6 miesięcy. Wszyscy pacjenci wypełnili kwestionariusz oceny subiektywnej objawów według kryteriów rzymskich III i skali bristolskiej dla cech stolca przed badaniem i po 6 miesiącach. Sekwencyjne podawanie ryfaksyminy oraz *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 u pacjentów z SIBO przynosi pozytywny efekt terapeutyczny ze statystycznie istotną poprawą prawie wszystkich ocenianych objawów, takich jak rozproszony ból brzucha, ból w lewym podbrzuszu, wzdęcia brzucha, nudności [9].

W 2017 r. Cremon i wsp. badali wpływ *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 na mikrobiotę jelitową w zespole jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS). Przeprowadzili wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione badanie, które trwało 18 tygodni. Oceniano wpływ *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 na objawy IBS, skład mikrobioty jelitowej, stężenie SCFA w kale, stężenie immunoglobuliny A oraz cytokin. Do badania włączono 44 pacjentów z pięciu włoskich ośrodków. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 nie poprawił znacząco objawów IBS, takich jak ból brzucha czy dyskomfort, chociaż wynik był lepszy



niż w przypadku placebo. Probiotyk indukował jednak znaczną redukcję bakterii z rodzaju *Ruminococcus*, istotny wzrost stężenia kwasu octowego i masłowego oraz znaczne zmniejszenie stężenia prozapalnej cytokiny IL-15 [10]. We wnioskach autorzy potwierdzili, że *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 jest w stanie modulować strukturę i funkcję mikrobioty jelitowej i zmniejszać aktywację immunologiczną w IBS. Ponieważ nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na objawy, konieczne są dalsze badania w celu określenia wpływu tego probiotyku na objawy kliniczne związane z IBS.

Compare i wsp. w 2017 r. ocenili rolę *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 i jego postbiotyku (PB) w modulowaniu odpowiedzi zapalnej (immunologicznej) w poinfekcyjnym IBS na modelu hodowli narządów *ex vivo*. Hodowle błony śluzowej jelita krętego i okrężnicy 10 pacjentów z poinfekcyjnym IBS traktowano probiotykiem *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 i PB. Wyjściowo poziomy mRNA IL-1 $\alpha$ , IL-6 i IL-8 oraz ekspresja białka TLR-4 były znacząco wyższe, podczas gdy poziomy mRNA IL-10 były niższe w postaci biegunkowej poinfekcyjnego IBS. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 i PB znacznie zmniejszyły poziom mRNA cytokin prozapalnych i TLR-4, podczas gdy zwiększyły poziom IL-10 po stymulacji LPS [11]. We wnioskach autorzy stwierdzają, że *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 i jego PB osłabiają zapalną odpowiedź błony śluzowej w modelu hodowli narządów *ex vivo* postaci biegunkowej poinfekcyjnego IBS.

### Choroba uchyłkowa jelita grubego

Praca Tursi i wsp. z 2006 r. dotyczyła skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mesalazyny z *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 w zapobieganiu nawrotom objawowej choroby uchyłkowej jelita grubego. Przeprowadzono wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane, otwarte badanie. Włączono do niego 90 pacjentów, którzy zostali losowo przypisani do jednej z następujących trzech grup: mesalazyna 1,6 g/dobę, *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 16 mld CFU/dobę przez 15 dni/miesiąc, mesalazyna 1,6 g/dobę + *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 16 mld CFU/dobę przez 15 dni/miesiąc. Po 12. miesiącu leczenia 75 pacjentów (88,2%) nie miało objawów, największą skuteczność osiągnięto w przypadku terapii mieszanej – 96% ( $p < 0,05$ ) [12]. Zarówno mesalazyna, jak i *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 wydają się skuteczne w zapobieganiu nawrotom objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej okrężnicy (*symptomatic uncomplicated*

*diverticular disease* – SUDD), ale ich połączenie jest bardziej obiecujące.

Tursi i wsp. w 2008 r. ocenili cztery różne schematy leczenia mesalazyną i/lub probiotykami (*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572) w zapobieganiu nawrotom objawowej choroby uchyłkowej okrężnicy. Prospektywne badanie przeprowadzono na 75 pacjentach, których przydzielono do następujących grup: M1 – mesalazyna 800 mg/dobę, M2 – mesalazyna 1,6 g/dobę 10 dni/miesiąc, LM1 – mesalazyna 800 mg/dobę + *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 16 mld CFU/dobę 10 dni/miesiąc, LM2 – mesalazyna 1,6 g/dobę + *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 16 mld CFU/dobę 10 dni/miesiąc, L – *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 16 mld CFU/dobę 10 dni/miesiąc. Badanie ukończyło 71 pacjentów (94,66%). Po 24. miesiącu leczenia 66 pacjentów (88%) nie miało objawów: 11 z grupy M1 (84%), 8 z grupy M2 (80%), 15 z grupy LM1 (93,75%), 12 z grupy LM2 (92,30%), 20 z grupy L (86,95%). Czterech pacjentów (5,33%) przerwało leczenie na czas obserwacji – wszyscy doświadczyli nawrotu objawów (100%), a u 2 z nich rozwinęło się zapalenie uchyłków (50%) [13]. Mesalazyna i/lub *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 wydają się skuteczne w utrzymaniu remisji objawowej choroby uchyłkowej jelita grubego przez długi czas. U wszystkich pacjentów zawieszających leczenie stwierdzono nawrót choroby i powikłania.

W 2013 r. Tursi i wsp. ocenili skuteczność mesalazyny i/lub probiotyku (*L. casei* DG<sup>®</sup>) w utrzymaniu remisji SUDD. Przeprowadzono wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie, do którego włączono 220 pacjentów. Zostali oni podzieleni na cztery grupy: M – mesalazyna 1,6 g/dobę + *L. casei* DG<sup>®</sup> subsp. placebo, L – *L. casei* DG<sup>®</sup> subsp. 24 mld CFU/dobę + placebo mesalazyny, LM – *L. casei* DG<sup>®</sup> subsp. 24 mld CFU/dobę + mesalazyna, P – *L. casei* DG<sup>®</sup> subsp. placebo + placebo mesalazyny. Pacjenci otrzymywali leczenie 10 dni/miesiąc przez 12 miesięcy. Nawrót SUDD zdefiniowano jako nawrót bólu brzucha podczas obserwacji, który oceniono jako  $\geq 5$  (0 – najlepszy, 10 – najgorszy) przez co najmniej 24 kolejne godziny. Nawrót SUDD nie wystąpił u żadnego pacjenta w grupie LM, wystąpił u 7 (13,7%) pacjentów w grupie M, u 8 (14,5%) w grupie L i u 23 (46,0%) w grupie P. Ostre zapalenie uchyłków wystąpiło w 6 przypadkach w grupie P oraz w 1 przypadku w grupie L ( $p = 0,003$ ) [14]. We wnioskach stwierdzono, że zarówno cykliczne stosowanie mesalazyny, jak i *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572, szczególnie w połączeniu, jest skuteczniejsze niż placebo w utrzymaniu remisji SUDD.

W 2017 r. Turco i wsp. ocenili ekspresję tlenu azotu (NO) i białka S100B w błonie śluzowej pacjentów z chorobą uchyłkową jelita grubego na modelu *ex vivo* infekcji bakteryjnej. Wyjściowo założono, że mikrostany zapalne i zmiany w mikrobiocie jelitowej mogą odgrywać rolę w patogenezie choroby uchyłkowej. Badana grupa była stymulowana probiotykiem *L. casei* DG<sup>®</sup> lub patogenem enteroinwazyjnym *Escherichia coli* (EIEC). Następnie oceniano uwalnianie S100B, NO i ekspresję indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS). Podczas badania pozyskiwano materiał do biopsji z błony śluzowej od pacjentów z uchyłkowatością, SUDD oraz SUDD z przebyłym ostrym zapaleniem uchyłków (SUDD + AD). Podstawowa ekspresja iNOS była istotnie zwiększona u pacjentów z SUDD i SUDD + AD. Podstawowa ekspresja NO była znacząco zwiększona w SUDD + AD. Nie znaleziono żadnych różnic dotyczących S100B. We wszystkich grupach ekspresja iNOS została znacząco zwiększona przez patogen EIEC i zmniejszona przez probiotyk *L. casei* DG<sup>®</sup>. We wszystkich grupach z wyjątkiem SUDD + AD patogen EIEC znacząco zwiększył uwalnianie NO, podczas gdy nie zaobserwowano wzrostu, gdy do biopsji dodano *L. casei* DG<sup>®</sup>. EIEC nie wywołał znaczących zmian w uwalnianiu S100B [15]. We wnioskach stwierdzono, że błona śluzowa okrężnicy pacjentów z chorobą uchyłkową charakteryzuje się różną reaktywnością na bodźce patogenne. *L. casei* DG<sup>®</sup> odgrywa rolę w przeciwdziałaniu prozapalnemu skutkom wywieranym przez EIEC, co sugeruje korzystną rolę tego probiotyku w chorobie uchyłkowej.

### Nieswoiste choroby zapalne jelit

D'Inca i wsp. w 2011 r. ocenili wpływ *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 na mikrobiom jelitowy, równowagę cytokin i ekspresję receptorów Toll-like (TLR). Wydaje się, że dysbioza jelitowa przyczynia się do rozwoju przewlekłych zaburzeń zapalnych przewodu pokarmowego, takich jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*colitis ulcerosa* – CU). W badaniu 26 pacjentów z łagodnym lewostronnym CU zostało losowo przydzielonych do jednej z trzech grup na 8-tygodniowy okres leczenia: pierwsza grupa – 7 pacjentów otrzymujących doustnie sam kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA), druga grupa – 8 pacjentów otrzymujących doustnie 5-ASA + doustnie *L. casei* DG<sup>®</sup>, trzecia grupa – 11 pacjentów otrzymujących doustnie 5-ASA i doodbytniczo *L. casei* DG<sup>®</sup>. Sam 5-ASA lub w połączeniu z *L. casei* DG<sup>®</sup> podawanym doustnie nie wpływał w istotny sposób na mikrobiom i ekspresję TLR, ale w połą-

czeniu z podawanym doodbytniczo *L. casei* DG<sup>®</sup> modyfikował ją poprzez zwiększenie *Lactobacillus* spp. i zmniejszenie *Enterobacteriaceae*. Znacząco obniżył również poziom mRNA TLR-4 i IL-1 $\beta$  oraz istotnie zwiększył śluzówkę IL-10 [16]. Wydaje się, że modyfikacja mikrobioty jelitowej przez *L. casei* DG<sup>®</sup> i jej wpływ na układ odpornościowy błony śluzowej są niezbędne do pośredniczenia w korzystnych działaniach probiotyków u pacjentów z CU.

### Eradykacja *Helicobacter pylori*

Tursi i wsp. w 2004 r. zbadali skuteczność *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 w leczeniu zakażenia *H. pylori*. Do badania zostało włączonych 70 pacjentów z zakażeniem *H. pylori* leczonych cytrynianem bizmutu (RBC) 400 mg dziennie,esomeprazolem lub pantoprazolem 40 mg dziennie, amoksyliny 1 g dziennie, tynidazolem 500 mg dziennie. W grupie badanej dodano do terapii suplementację *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572. Badanie ukończyło 66 pacjentów, 34 w grupie badanej i 32 w grupie kontrolnej. W grupie badanej 33 pacjentów miało ujemny wynik badania w kierunku *H. pylori*. U 5 pacjentów (14,7%) wystąpiły działania niepożądane, ale wszyscy zakończyli leczenie. W grupie kontrolnej u 2 pacjentów (5,71%) wystąpiły ciężkie działania niepożądane i zostali oni wycofani z badania, 30 na 32 pacjentów było *H. pylori*-ujemnych, u 11 pacjentów (34,37%) wystąpiły działania niepożądane, ale wszyscy ukończyli badanie [17]. Terapia zapewnia wysoki wskaźnik eradykacji, ale suplementacja probiotykiem zmniejsza skutki uboczne i pozwala na niewielką poprawę eradykacji *H. pylori*.

W 2015 r. Paoluzi i wsp. ocenili skuteczność potrójnej terapii eradykacyjnej *H. pylori* z zastosowaniem lewofloksacyny i doksycykliny u 142 pacjentów nieodpowiadających na więcej niż dwie terapie eradykacyjne. Połowa pacjentów otrzymywała również *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572. Status zakażenia *H. pylori* był sprawdzany u wszystkich pacjentów w momencie włączenia i co najmniej 8 tygodni po zakończeniu terapii. Wskaźnik eradykacji był wyższy o ok. 10% u pacjentów otrzymujących probiotyk *L. casei* DG<sup>®</sup> niż u nieotrzymujących (55% vs 43%). Terapia była dobrze tolerowana, a skutki uboczne na ogół łagodne, tylko jeden pacjent doświadczył poważnych działań niepożądanych [18]. Stwierdzono, że trzecia linia terapii z lewofloksacyną i doksycykliną wykazała niską skuteczność eradykacji *H. pylori*, chociaż sukces i tolerancję tego leczenia można zwiększyć za pomocą probiotyków.

## Inne zastosowania probiotyku

Guida i wsp. w 2018 r. zbadali zmiany behawioralne, biochemiczne i elektrofizjologiczne, a także skład mikrobioty jelitowej w modelu doświadczalnej dysbiozy wywołanej stosowaniem antybiotyku w populacji myszy. Postawiono hipotezę, że ós mikrobiota – jelito – mózg reguluje interakcje między przewlekłym zapaleniem jelit a zaburzeniami psychicznymi. Ponadto oceniono stan zapalny jelita cienkiego. Myszy eksponowano na mieszaninę środków przeciwdrobnoustrojowych przez 2 tygodnie. Następnie otrzymywały *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 lub placebo przez 7 dni przez doustny zgłębnik. Zaburzeniom mikrobiomu towarzyszył ogólny stan zapalny i zmiana niektórych elementów endokannabinoidomu w jelicie [19]. Podanie probiotyku *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 w porównaniu z placebo przeciwdziałało większości zmian zapalnych w jelitach oraz zmianom behawioralnym, biochemicznym i funkcjonalnym. Stwierdzono, że poziom bakterii *Lachnospiraceae* istotnie koreluje ze zmianami behawioralnymi obserwowanymi u myszy z dysbiozą. Te odkrycia sugerują, że niektóre modyfikacje biomolekularne i funkcjonalne mogą prowadzić do rozwoju zaburzeń afektywnych związanych ze zmianami mikrobioty jelitowej.

W 2016 r. Zambori i wsp. ocenili skuteczność działania *L. casei* DG<sup>®</sup> na wyizolowanych z płytki nazębnej gatunkach z rodzaju *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pasteurella* i *Neisseria*. *L. casei* DG<sup>®</sup> wykazywał działanie bakteriobójcze na wszystkie analizowane gatunki po 24 godzinach inkubacji [20]. W pracy podkreślono potencjał przeciwdrobnoustrojowy probiotyków *in vitro*, wykazując, że probiotyk *L. casei* DG<sup>®</sup> działa bakteriobójczo na wszystkie analizowane gatunki izolowane z płytki nazębnej.

Badanie Cai i wsp. z 2021 r. dotyczyło skuteczności *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 w zapobieganiu nawrotom i w poprawie jakości życia pacjentów z przewlekłym bakteryjnym zapaleniem gruczołu krokowego (*chronic bacterial prostatitis* – CBP). Było to badanie IV fazy, do którego włączono 84 pacjentów z CBP, którzy byli leczeni w jednym ośrodku urologicznym. W momencie włączenia wszyscy pacjenci otrzymywali antybiotyki zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, a następnie *L. casei* DG<sup>®</sup> (2 kapsułki/dobę przez 3 miesiące). Badania przeprowadzono wyjściowo i 6 miesięcy po przebytych leczeniu. W trakcie badania pacjenci wypełniali kwestionariusze. Po 6 miesiącach 72,6% pacjentów zgłosiło kliniczną po-

prawę objawów, porównywalną ze stanem klinicznym sprzed wystąpienia CBP. Leczenie *L. casei* DG<sup>®</sup> spowodowało statystycznie istotny spadek liczby nawrotów objawowych i ograniczenie stosowania antybiotyków. Nie zgłoszono żadnych klinicznie istotnych działań niepożądanych [21]. We wnioskach podkreślono, że *L. casei* DG<sup>®</sup> zapobiega nawrotom objawowym i poprawia jakość życia pacjentów z CBP, ograniczając stosowanie antybiotyków.

## Dyskusja

Zapotrzebowanie na probiotyki znamienne wzrosło w ciągu ostatnich kilku dekad. Szacuje się, że globalne przychody z rynku probiotyków do końca 2018 r. wynosiły ok. 6762,2 mln dolarów i wzrosną o 8,3%, tak że w 2026 r. rynek ten ma być wyceniany na 12 753,4 mln dolarów. Powoduje to ciągłe zainteresowanie badaniami dotyczącymi korzyści zdrowotnych wynikających ze stosowania probiotyków. Ich przyjmowanie ma korzystny wpływ na kilka aspektów zdrowotnych, jednak większość badań dotyczy populacji z określonymi jednostkami chorobowymi. Rodzi to ważne pytanie, czy korzyści zdrowotne zapewniane przez probiotyki ograniczają się do pacjentów obciążonych chorobami. W artykule dokonano przeglądu korzystnych skutków suplementacji szczepu *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 nie tylko u osób chorych, lecz także u zdrowych.

Z uwagi na wyniki badań Cremon, Guida i Ferrario, które sugerują, że suplementacja probiotykami u zdrowych osób dorosłych powoduje poprawę mikrobioty jelitowej, konieczne są szersze badania dotyczące np. hamowania chorób cywilizacyjnych [6, 7, 12]. Zmiany mikrobioty jelitowej indukowane przez stosowanie probiotyków wydają się ograniczone do przejściowego wzrostu liczby bakterii w konkretnym szczepie i kończą się wraz z zaprzestaniem jego suplementacji lub trwają niewiele dłużej. Oznacza to, że utrzymanie pozytywnych zmian mikrobiomu jelitowego u zdrowych osób dorosłych może wymagać ciągłego procesu suplementacji probiotykami. Mikrobiom jelitowy jest wrażliwy na bardzo wiele czynników, takich jak styl życia, starzenie się i choroby. Nawet u pozornie zdrowych osób zmiany w jakości diety i spożyciu alkoholu mogą znacząco wpłynąć na dysbiozę jelit. Dieta uboga w owoce i warzywa (jako dobre źródło prebiotyków) może nie zapewniać pożywienia koniecznego do przetrwania i utrzymania probiotyków. Może to wyjaśniać ciągłą potrzebę podawania probiotycznej żywności i suplementów w celu utrzymania symbiozy pomię-

dzy gospodarzem a mikrobiomem. Przykładowo – u osób starszych z dysbiozą suplementacja probiotykiem wydaje się poprawiać i zmniejszać dysbiozę. Przejściowy wpływ probiotyków na mikrobiom jelitowy można również wytłumaczyć żywotnością mikroorganizmów probiotycznych, co z kolei zostało udowodnione w badaniach Arioli i Radicioni [6, 7]. Badania sugerują, że żywotność probiotyków może się różnić od liczby żywych komórek zadeklarowanych na etykiecie produktu. W badaniu Arioli i wsp. potwierdzono zdolność przeżywania bakterii *L. casei* DG® po przejściu przez przewód pokarmowy, a właśnie żywotność probiotyku jest uznawana za warunek uzyskania korzyści zdrowotnych z jego stosowania [6]. Procesy suszenia podczas produkcji probiotyku (suszenie na powietrzu, liofilizacja i suszenie rozpyłowe) mogą mieć negatywny wpływ na żywotność oraz upośledzać jego funkcjonalność [22]. Dowody sugerują, że nawet mniej żywotne lub nieżywotne szczepy probiotyczne mogą dawać pewne pozytywne skutki zdrowotne [23], jednak wymaga to dalszych, dokładniejszych badań.

Badanie Balzaretta i wsp. sugeruje, że spożywanie probiotyku *L. casei* DG® może poprawiać funkcjonowanie układu odpornościowego u zdrowych osób dorosłych poprzez zwiększanie ekspresji genów dla TNF- $\alpha$  i IL-6, a zwłaszcza chemokin IL-8 i CCL20 w ludzkiej linii komórek monocytowych THP-1 [5]. Rola ta ma się wiązać głównie z DG-EPS®, która jako makrocząsteczka bakteryjna odkryta w otocze szczepu *L. casei* DG® ma zdolność do wzmacniania układu odpornościowego. Jest to szczególnie ważne, ponieważ poprawa funkcji immunologicznej przez probiotyki może zmniejszyć zapotrzebowanie na antybiotyki w zakażeniach, a tym samym zmniejszyć ryzyko antybiotykooporności [23] – jednego z największych globalnych zagrożeń obecnej dekady [24]. Probiotyki mogą wzmacniać odpowiedź immunologiczną poprzez aktywację limfocytów T, zwiększanie aktywności komórek NK i cytokin przeciwzapalnych (np. IL-10) oraz zmniejszanie cytokin prozapalnych (np. IL-12 i IL-14). Wyniki te są zgodne z niedawno opublikowaną metaanalizą wskazującą, że spożywanie probiotyków może mieć działanie ochronne przed przeziębieniem [25]. Podobne obserwacje odnotowano w badaniu Compare i wsp. z 2017 r., w którym stwierdzono, że poziomy mRNA interleukin IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8 były niższe u pacjentów z IBS po stosowaniu probiotyku zawierającego *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572. Wpływ probiotyku na modyfikację układu immunologicznego jest jednym z zagadnień podejmowanych w badaniach

nad leczeniem nieswoistych chorób zapalnych. Probiotyk omawiany w tym artykule może mieć zastosowanie u pacjentów z CU, co z pewnością wymaga pogłębionych badań [16].

Mikrobiom jelitowy jest zwykle uważany za pierwszą linię obrony przed drobnoustrojami chorobotwórczymi. Utrzymanie symbiozy poprzez regularne spożywanie probiotyków i/lub suplementów probiotycznych wydaje się niezbędne. Jest to szczególnie ważne u osób starszych, u których związane z wiekiem osłabienie funkcji immunologicznej może zwiększać podatność na różne infekcje [26]. Dlatego tak ważne wydaje się również utrzymanie prawidłowego stężenia kwasu masłowego w jelitach, czemu może sprzyjać stosowanie *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572, co potwierdzili w badaniu Cremon i wsp. [10]. Kolejnym wskazaniem wydaje się choroba uchyłkowa jelita grubego, która dotyczy szczególnie ludzi w wieku podeszłym [12–15, 26].

Badania przeprowadzone u pacjentów z IBS przyniosły również pewne dowody na działanie probiotyków jako środka, który może łagodzić dyskomfort w jamie brzusznej i poprawiać regularność wypróżnień u zdrowych osób dorosłych, ale nie uzyskano znamienności statystycznej wyników [10, 11]. Wykazano jednak skuteczność probiotyku w leczeniu SIBO wraz z sekwencyjnym stosowaniem ryfaksyminy przez 6 miesięcy [9]. Mimo że probiotyki zostały uznane za korzystne w tych schorzeniach, nie można wyciągnąć ostatecznych i jednoznacznych wniosków. Konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

Wydaje się, że spożywanie probiotyków przynosi również pewne korzyści w utrzymaniu zdrowia płytki nazębnej. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 może działać bakteriobójczo na patogeny izolowane z płytki nazębnej [20]. Jego kolejnym zastosowaniem, nad którym warto się pochylić, może być zwiększanie skuteczności terapii eradykacyjnej *H. pylori* lub poprawa jej tolerancji poprzez ograniczanie działań niepożądanych [17, 18].

Interesujące wydaje się korzystne działanie szczepu również w nieswoistych chorobach zapalnych, w przypadku których wciąż poszukiwane są alternatywne metody leczenia. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 może przynosić korzyści u osób z CU, nie przeprowadzono badań na temat jego skuteczności w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

W związku z ciągłym wzrostem produkcji i rozwojem marketingu probiotyków istnieje potrzeba lepszego zrozumienia korzyści płynących z ich stosowania. Przegląd ten sugeruje pewne korzyści z przyjmo-



wania szczepu *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 zarówno u osób zdrowych, jak i chorych. Oznacza to, że może on być skuteczny w określonych przypadkach lub warunkach. Konieczne są dalsze badania nad stosowaniem tego probiotyku, aby uzyskać silniejsze dowody na jego skuteczność w populacji osób zdrowych i z określonymi schorzeniami. Ponadto zasadne byłyby długoterminowe obserwacje w celu oceny trwałości efektów jego działania.

#### Piśmiennictwo

1. Skonieczna-Żydecka K, Łoniewski I, Marlicz W i wsp. Gut microbiota and its potential contribution to human emotional disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 69: 163-176.
2. Khalesi S, Bellissimo N, Vandelanotte C i wsp. A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype? *Eur J Clin Nutr* 2019; 73: 24-37.
3. Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian J Med Microbiol* 2009; 27: 202-209.
4. FAO/WHO (2001) Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria.
5. Balzaretto S, Taverniti V, Guglielmetti S i wsp. A novel rhamnase-rich hetero-exopolysaccharide isolated from *Lactobacillus paracasei* DG activates THP-1 human monocytic cells. *Appl Environ Microbiol* 2017; 83: 702-716.
6. Arioli S, Koirala R, Taverniti V i wsp. Quantitative recovery of viable *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (*L. casei* DG<sup>®</sup>) after gastrointestinal passage in healthy adults. *Front Microbiol* 2018; 9: 1720.
7. Radicioni M, Koirala R, Fiore W i wsp. Survival of *L. casei* DG<sup>®</sup> (*Lactobacillus paracasei* CNCMI1572) in the gastrointestinal tract of a healthy paediatric population. *Eur J Nutr* 2019; 58: 3161-3170.
8. Ferrario C, Taverniti V, Milani C i wsp. Modulation of fecal Clostridiales bacteria and butyrate by probiotic intervention with *Lactobacillus paracasei* DG varies among healthy adults. *J Nutr* 2014; 144: 1787-1796.
9. Rosania R, Giorgio F, Principi M i wsp. Effect of probiotic or prebiotic supplementation on antibiotic therapy in the small intestinal bacterial overgrowth: a comparative evaluation. *Curr Clin Pharmacol* 2013; 8: 169-172.
10. Cremon C, Guglielmetti S, Gargari G i wsp. 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: 604-613.
11. Compare D, Rocco A, Coccoli P i wsp. *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: 53.
12. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G i wsp. 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: 312-316.
13. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G i wsp. Mesalazine and/or *Lactobacillus casei* in maintaining long-term remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 916-920.
14. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W i wsp. 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: 741-751.
15. Turco F, Androzzì P, Palumbo I i wsp. Bacterial stimuli activate nitric oxide colonic mucosal production in diverticular disease. Protective effects of *L. casei* DG<sup>®</sup> (*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572). *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 715-724.
16. D'Inca R, Barollo M, Scarpa M i wsp. 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; 56: 1178-1187.
17. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G i wsp. 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; 10: 662-666.
18. Paoluzi O, Del Vecchio Blanco G, Visconti E i wsp. Low efficacy of levofloxacin-doxycycline-based third-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Italy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6698-6705.
19. Guida F, Turco F, Iannotta M i wsp. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. *Brain Behav Immun* 2018; 67: 230-245.
20. Zambori C, Morvay A, Sala C i wsp. Antimicrobial effect of probiotics on bacterial species from dental plaque. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10: 214-221.
21. Cai T, Gallelli L, Cione E i wsp. The use of *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> 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: 3433-3440.
22. Lahtinen SJ. Probiotic viability – does it matter? *Microb Ecol Health Dis* 2012; 23: 10-14.
23. Iaconelli C, Lemetais G, Kechaou N i wsp. Drying process strongly affects probiotics viability and functionalities. *J Biotechnol* 2015; 214: 17-26.
24. Ouwehand AC, Forssten S, Hibberd AA i wsp. Probiotic approach to prevent antibiotic resistance. *Ann Med* 2016; 48: 246-255.
25. Conly J, Johnston B. Where are all the new antibiotics? The new antibiotic paradox. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005; 16: 159-160.
26. Kang EJ, Kim SY, Hwang IH i wsp. The effect of probiotics on prevention of common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies. *Korean J Fam Med* 2013; 34: 2-10.

#### Adres do korespondencji:

lek. Konrad Lewandowski  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii  
z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych  
Chorób Zapalnych Jelit  
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA  
ul. Wołoska 137  
02-507 Warszawa  
e-mail: dr.k.lewandowski@icloud.com