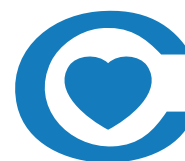




STANDARDY MEDYCZNE pediatrica

pod patronatem



CENTRUM ZDROWIA DZIECKA

Reprint

Lactiplantibacillus plantarum 299v **– możliwości zastosowania szczepu** **probiotycznego w praktyce pediatrii**

Ernest Kuchar, Igor Łoniewski



***Lactiplantibacillus plantarum* 299v – możliwości zastosowania szczepu probiotycznego w praktyce pediatrii**

Lactiplantibacillus plantarum 299v – new possibilities of probiotic strain application in pediatrician's practice

Ernest Kuchar^{1*}, Igor Łoniewski^{2,3,4*}

¹ Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym i Pediatrii Dziecięcego Szpitala Klinicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Samodzielna Pracownia Badań Biochemicznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny

³ Zakład Żywienia Człowieka i Metabolomiki, Pomorski Uniwersytet Medyczny

⁴ Sanprobi Sp. z o.o. Sp. k.

*Obaj autorzy wnieśli równy wkład w pracę.

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono możliwości zastosowania w praktyce pediatrii szczepu probiotycznego bakterii *Lactiplantibacillus plantarum* 299v (dawniej: *Lactobacillus plantarum* 299v), który jest najlepiej udokumentowanym szczepem z gatunku *L. plantarum* na świecie. Został opisany w ponad 170 publikacjach naukowych, z czego ponad 60 stanowią badania kliniczne. Sekwencję genomu *L. plantarum* 299v udostępniono w domenie publicznej (GenBank ID: NZ_LEAV01000004). Szczep probiotyczny *L. plantarum* 299v wyizolowano 3 dekady temu z błony śluzowej jelita zdrowego człowieka. Szczep ten przeżywa w trudnych warunkach przewodu pokarmowego i wiąże się z receptorami mannozowymi komórek nabłonka jelitowego, zwiększając wytwarzanie mucyny oraz krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Dane z badań *in vitro*, przedklinicznych oraz klinicznych wskazują na korzystne działanie *L. plantarum* 299v przede wszystkim w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego, takich jak wzdęcia i bóle brzucha. Ponadto wykazano celowość zastosowania szczepu w zakażeniach przewodu pokarmowego, szczególnie *Clostridioides difficile*, oraz innych powikłaniach antybiotykoterapii. *L. plantarum* 299v zwiększa wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego i stężenie tego pierwiastka w organizmie. Przyjmowanie *L. plantarum* 299v jest bezpieczne dla ludzi, w tym pacjentów z obniżoną odpornością, i nie powoduje przenoszenia genów antybiooporności. Obecnie szczep jest dostępny w postaci kropli doustnych i może być podawany dzieciom po 1. roku życia, co stwarza szeroki zakres możliwości zastosowania go w praktyce pediatrii.

Standardy Medyczne/Pediatrica ■ 2022 ■ T. 19 ■ 623-632

SŁOWA KLUCZOWE: ■ PROBIOTYKI ■ DZIECI ■ CHOROBY PRZEWODU POKARMOWEGO

ABSTRACT

This publication presents the potential use of *Lactiplantibacillus plantarum* 299v (*L. plantarum* 299v; formerly *Lactobacillus plantarum* 299v), the best documented probiotic strain of *L. plantarum* species in the world, in pediatric practice. It has been described in more than 170 scientific publications, of which more than 60 are clinical studies. In addition, the genome sequence of *L. plantarum* 299v has been annotated and is known and available in the public domain (GenBank ID: NZ_LEAV01000004). The probiotic strain *L. plantarum* 299v was isolated three decades ago from the intestinal mucosa of a healthy human. The strain survives in the harsh conditions of the human gastrointestinal tract and binds to mannose receptors of intestinal epithelial cells, increasing the production of mucin and short-chain fatty acids (SCFA). Data from *in vitro*, preclinical, and clinical studies indicate that *L. plantarum* 299v has beneficial effects on functional gastrointestinal disorders such as bloating and abdominal pain.

Moreover, the justification of using this strain in the case of gastrointestinal infections, especially *Clostridioides difficile*, and other complications after antibiotic therapy has been demonstrated. *L. plantarum* 299v increases iron absorption from the gastrointestinal tract and the content of this element in the body. Taking *L. plantarum* 299v is safe for humans, even in those immunocompromised people, and does not result in the transmission of antibiotic resistance genes. Currently, it is available in oral drops and can be administered to children over the age of one, creating a wide range of possibilities for its use in pediatric practice.

Standardy Medyczne/Pediatrica ■ 2022 ■ T. 19 ■ 623-632

KEY WORDS: ■ PROBIOTICS ■ CHILDREN ■ GASTROINTESTINAL DISEASES



GŁÓWNE TEZY

- Właściwości probiotyków są szczerpозалежне.
- *Lactiplantibacillus plantarum* 299v jest jednym z najlepiej przebadanych szczepów probiotycznych.
- Probiotyki mogą poprawiać stan mikroflory jelitowej, przeciwdziałać bieguncie poantybiotykowej i zwiększać wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego.
- *Clostridioides difficile* jest obecnie najczęstszym czynnikiem etiologicznym ostrej biegunki poantybiotykowej – profilaktyczne stosowanie *L. plantarum* 299v może zmniejszyć częstość jej występowania.

Wprowadzenie

Lactiplantibacillus plantarum 299v jest stosowany już ponad 30 lat, a jego historia rozpoczęła się od poszukiwania sposobów poprawy przeżycia pacjentów z niewydolnością wielonarządową. *L. plantarum* 299v, który wyizolowano z błony śluzowej jelita zdrowego człowieka^{1,2}, ma zdolność kolonizacji przewodu pokarmowego³. Szczep został scharakteryzowany molekularnie, a jego nazwę taksonomiczną zmieniono z *Lactobacillus plantarum* 299v na *Lactiplantibacillus plantarum* 299v⁴.

L. plantarum występuje w wielu pokarmach poddanych fermentacji mlekowej, zarówno pochodzenia roślinnego (np. oliwkach), jak i zwierzęcego (produktach mlecznych, rybach, mięsie)^{5,6}. Z tego powodu początkowo *L. plantarum* 299v był składnikiem pokarmów i odżywek, i pod taką postacią zyskał popularność na świecie oraz został poddany badaniom klinicznym. W Polsce przed ponad 10 laty wprowadzono kapsułki do stosowania od 3. roku życia, które zyskały dużą popularność głównie wśród gastroenterologów. W ubiegłym roku polska firma Sanprobi oraz włoska Procemsa opracowały sposób przygotowania kropli doustnych zawierających *L. plantarum* 299v, które uzyskały pozytywną opinię Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” do stosowania u dzieci > 1. r.ż., co stwarza szeroki zakres możliwości wykorzystania tego szczepu przez pediatrów⁷.

Celem artykułu jest zaprezentowanie właściwości szczepu oraz możliwości jego zastosowania w pediatrii.

Zdolność do przeżycia i rozwoju w przewodzie pokarmowym

W celu zapewnienia bakteriom przeżycia w trakcie pasaży przez przewód pokarmowy używa się szczepów odpornych na działanie kwasu solnego i innych składników soku żołądkowego oraz soli kwasów żółciowych lub kapsulek dojelitowych. Bakterie po adhezji do nabłonka przewodu pokarmowego wysyłają sygnały „przywołujące” inne bakterie (*quorum sensing*), by wspólnie tworzyć biofilm umożli-

wiający im przetrwanie w przewodzie pokarmowym. Z wymienionego powodu działanie probiotyków często nie zależy od dawki, ale od ich zdolności do adhezji oraz siły wysyłanego sygnału. W licznych badaniach *in vitro* oraz próbach klinicznych wykazano, że szczep *L. plantarum* 299v jest w stanie przetrwać warunki panujące w ludzkim przewodzie pokarmowym^{3,8-16}. Dokładnie poznano także jego mechanizm adhezji do nabłonka jelitowego (**Rycina 1**), co opisano w dalszej części artykułu.

Adherencja do komórek nabłonkowych

L. plantarum 299v przylega do komórek nabłonka na całej długości przewodu pokarmowego zarówno u osób zdrowych^{3,15,17-19}, jak i ciężko chorych²⁰. Wiązanie reszt mannozowych eksponowanych na powierzchni nabłonka jest najbardziej znanym mechanizmem umożliwiającym *L. plantarum* 299v adherencję do nabłonka jelitowego²¹. *L. plantarum* 299v łączy się z receptorami nabłonkowymi i hamuje kompetencyjnie (drogą konkurencji o receptory) adhezję licznych bakterii [m.in.: *Escherichia coli* (ETEC/EPEC), *Salmonella enterica* serovar *Enteritidis*, *Vibrio cholerae*, *Pseudomonas aeruginosa*²², *Streptococcus pneumoniae*²³, *Streptococcus aureus*²⁴, paciorkowców z grupy A²⁵, gronkowców²⁶], a także *Candida albicans*^{22,27} oraz *Schistosoma mansoni*²⁷. Dodatkowo *L. plantarum* 299v zwiększa wytwarzanie mucyny przez komórki nabłonka jelitowego, co tłumaczy antagonistyczne działanie tej bakterii w stosunku do *E. coli*^{28,29}.

Hamowanie drobnoustrojów chorobotwórczych

Wytwarzanie mucyny, poza opisanym powyżej antagonizmem kompetencyjnym, wydaje się najsilniejszym sposobem hamowania patogenów przez *L. plantarum* 299v. W następnej kolejności rozpatrywany jest pośredni wpływ na wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *short chain fatty acids*, SCFA). SCFA częściowo są wchłaniane przez komórki nabłonka jelitowego, którym służą jako źródło energii, a częściowo gromadzą się w świetle jelita, gdzie obniżając pH, przyczyniają się do hamowania rozwoju patogenów. Mechanizm hamowania wzrostu chorobotwórczych drobnoustrojów może mieć również charakter pośredni, ponieważ wykazano, że *L. plantarum* 299v korzystnie wpływa na ogólny skład mikroflory i zwiększa jej różnorodność³⁰.

Bariera jelitowa i translokacja bakterii

Poprawa szczelności bariery jelitowej przez *L. plantarum* 299v wydaje się zależeć od wiązania reszt mannozowych na nabłonku^{22,31}. *L. plantarum* 299v zmniejsza przepuszczalność jelit w licznych mode-



lach doświadczalnych^{22,32-42} poprzez stabilizację połączeń ścisłych w nabłonku jelitowym^{43,44}, przy udziale okludyny⁴⁴.

Bezpieczeństwo

W badaniach klinicznych dowiedziono, że *L. plantarum* 299v może być bezpiecznie przyjmowany przez zdrowych dorosłych i dzieci oraz pacjentów z licznymi schorzeniami towarzyszącymi. Gatunek *L. plantarum* został uznany za bezpieczny i objęty kwalifikowanym domniemaniem bezpieczeństwa (ang. *qualified presumption of safety*, QPS) w Unii Europejskiej. Aby znaleźć się na liście QPS, mikroorganizm musi się cechować dobrze zdefiniowaną tożsamością taksonomiczną, zaś jego bezpieczeństwo musi zostać udokumentowane wynikami badań naukowych. Ponadto szczep nie może mieć właściwości chorobotwórczych (czynników wirulencji ani wytwarzać toksyny), powinien mieć akceptowalny profil oporności na antybiotyki [zgodnie z wymaganiami Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (European Food Safety Authority, EFSA)] oraz jasno określone zastosowanie⁴⁵. Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) w Stanach Zjednoczonych przeanalizowała dowody przedstawione w zgłoszeniu o przyznanie statusu GRAS (ang. *generally recognized as safe*) szczepowi *L. plantarum* 299v i stwierdziła, że nie ma żadnych dodatkowych pytań ani zastrzeżeń co do jego zamierzonego stosowania⁴⁶. Aby substancja uzyskała status GRAS, musi zostać uznana przez ekspertów za bezpieczną w warunkach zamierzonego zastosowania.

Vanderhoof i wsp. przedstawili opisy 2 przypadków podawania 10¹⁰ CFU/dzień *L. plantarum* 299v dzieciom z przerostem bakteryjnym jelita cienkiego jako powikłaniem zespołu krótkiego jelita. Pierwszym pacjentem był 7-letni chłopiec, u którego antybiotykoterapię trimetoprimem z sulfametoksazolem i metronidazolem zamieniono na probiotyk. W ciągu 2-3 tygodni zaobserwowano poprawę konsystencji stolca. Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych związanych z terapią probiotykiem, którą następnie kontynuowano przez 2 miesiące. Drugi przypadek dotyczył 16-letniego chłopca cierpiącego na zapalenie stawów międzypaliczkowych, towarzyszące przerostowi bakteryjnemu, u którego leczenie sulfasalazyną przyniosło zauważalną ulgę. Zamiana antybiotyku na *L. plantarum* 299v skutkowała dobrą odpowiedzią kliniczną, bez zgłaszanych działań niepożądanych. Warto zauważyć, że u żadnego z tych pacjentów z krótkim jelitem otrzymujących *L. plantarum* 299v nie odnotowano objawów kwasicy mleczanowej⁴⁷.

W innym badaniu *L. plantarum* 299v podawano 15 dzieciom zakażonym HIV w wieku od 11,5 miesiąca

do 14 lat (5 chłopców i 10 dziewcząt) z upośledzoną odpornością⁴⁸. Pierwsze dziecko (11-letni chłopiec) otrzymało probiotyk w niezaślepienym schemacie podawania, natomiast pozostałe 14 – w schemacie *cross-over* 2 x 10¹⁰ CFU *L. plantarum* 299v lub placebo. Leczenie kontynuowano przez około miesiąc, a kolonizację oceniano na podstawie analizy wymazów z odbytnicy. U pierwszego leczonego pacjenta zaobserwowano znaczną poprawę wzrastania i apetytu oraz ustąpienie owrzodzeń jamy ustnej, kandydozy i biegunki. Sukces ten umożliwił przeprowadzenie randomizowanego, podwójnie zaślepienego, kontrolowanego placebo badania z udziałem pozostałych pacjentów. U żadnego z nich nie wystąpiły wzdęcia ani inne objawy nietolerancji i żaden nie został wycofany z badania. Kolonizacja nie była trwała i do końca 1. miesiąca po zaprzestaniu podawania nie wykryto żadnych bakterii w wymazach z odbytnicy. Ocena komórek jednojądrzastych izolowanych z krwi obwodowej wykazała naturalną odpowiedź immunologiczną na *L. plantarum* 299v u 60% dzieci. Autorzy stwierdzili, że „Dane sugerują, iż *L. plantarum* 299v może być bezpiecznie podawany pacjentowi z obniżoną odpornością i może wywierać realny pozytywny wpływ na odpowiedź immunologiczną”.

Ladas i wsp. oceniali bezpieczeństwo i skuteczność profilaktycznego stosowania *L. plantarum* 299v u dzieci i młodzieży poddawanych transplantacji komórek krwiotwórczych w prospektywnym, wieloosrodkowym badaniu pilotażowym, prowadzonym metodą otwartej próby⁴⁹. W badaniu wzięło udział 30 dzieci i nastolatków w wieku od 2,2 do 17,3 lat. Dwunastu pacjentów było leczonych z powodu białaczki, 9 – z powodu niedokrwistości sierpowatej, 4 cierpiało na ciężką niedokrwistość aplastyczną, a pozostali na różne inne ciężkie schorzenia. Uczestnicy badania otrzymywali doustnie lub przez zgłębnik 10⁸ CFU *L. plantarum* 299v/kg m.c./dobę od 7 dni przed przeszczepieniem do 14 dni po zabiegu. Nie zaobserwowano epizodów bakteriemii wywołanej przez *L. plantarum*. Autorzy nie odnotowali u uczestników badania żadnych poważnych działań niepożądanych przypisywanych *L. plantarum* 299v. Stwierdzili, że obserwowane przez nich wyniki dostarczają wstępnych dowodów, iż podawanie *L. plantarum* 299v jest bezpieczne i możliwe do wdrożenia u dzieci i młodzieży poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych i powinno być przedmiotem dalszych badań klinicznych.

Dane te sugerują, że *L. plantarum* 299v można bezpiecznie podawać osobom z obniżoną odpornością, uzyskując pozytywny wpływ na odpowiedź immunologiczną⁴⁸. Zaobserwowano także, że doustne podawanie *L. plantarum* 299v korzystnie wpływa na wzrost i rozwój odporności dzieci narażonych



okołoporodowo na zakażenie HIV-1, które charakteryzowały się zaburzeniami rozwojowymi⁵⁰.

Stosowanie *L. plantarum* 299v jest pozbawione ryzyka przenoszenia antybiotykooporności, co potwierdzono u ciężko chorych pacjentów leczonych antybiotykami o szerokim spektrum działania⁵¹.

Opisane powyżej właściwości *L. plantarum* 299v wskazują na znaczny potencjał stosowania tego szczepu w pediatrii. Na szczególną uwagę zasługuje możliwość podawania szczepu w czynnościowych zaburzeniach przewodu pokarmowego, niedokrwistości z niedoboru żelaza, pomocniczo w zakażeniach, a także w celu poprawy składu mikrobioty jelitowej i – pośrednio – ogólnego stanu zdrowia dziecka.

Zastosowanie kliniczne

Zespół jelita nadwrażliwego (IBS)

Zaburzenia mikrobioty jelitowej, określane powszechnie jako dysbioza, mogą odgrywać kluczową rolę w zespole jelita nadwrażliwego (ang. *irritable bowel syndrome*, IBS)⁵². Nieprawidłowa mikrobiota może zaburzać odpowiedź immunologiczną typu wrodzonego, co prowadzi do uszkodzenia integralności bariery jelitowej i komunikacji w osi mózgowo-jelitowej, w rezultacie wywołując objawy kliniczne typowe dla IBS⁵³.

Mechanizmy, dzięki którym probiotyki mogą łagodzić symptomy IBS, nie zostały w pełni wyjaśnione, ale wydaje się, że działanie na każdy z objawów IBS jest swoiste dla szczepu⁵⁴. Niska różnorodność mikrobiomu oraz zaburzenia integralności bariery jelitowej mogą prowadzić do zaburzeń czynności przewodu pokarmowego⁵⁵. Upośledzona integralność bariery jelita cienkiego jest czynnikiem patogenetycznym różnych typów IBS⁵⁶. Fakt ten nie jest zaskakujący, ponieważ w jelicie cienkim zachodzą liczne reakcje immunologiczne⁵⁷. Uważa się, że niektóre z cytokin prozapalnych odgrywają rolę w patogenezie IBS^{58,59}. Wynika z tego, że dysbioza, zaburzenia integralności bariery jelitowej i procesy zapalne mogą odpowiadać za zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego^{52,53}.

L. plantarum 299v poprawia różnorodność mikrobioty³⁰, promując utrzymanie integralności bariery jelitowej poprzez wytwarzanie mucyny^{28,29,60} i zwiększenie zawartości kwasów karboksylowych w kale¹⁵. Ponadto może wpływać na odpowiedź immunologiczną. Wykazano, że stężenie IFN- γ , które jest zwiększone w błonie śluzowej jelita pacjentów z IBS⁶¹, zmniejsza się po podaniu *L. plantarum* 299v⁶².

Skuteczność szczepu *L. plantarum* 299v w IBS potwierdziły wyniki 2 niedawno opublikowanych metaanaliz. W pierwszej⁶³ wykazano, że u pacjentów

otrzymujących *L. plantarum* 299v ryzyko utrzymania objawów IBS oraz bólu brzucha jest niższe o 33% w porównaniu z grupą przyjmującą placebo ($p < 0,05$; niska heterogenność badań). Działanie tego szczepu było także zdecydowanie najlepsze w porównaniu z innymi bakteriami z gatunku *Lactobacilli*. W kolejnej metaanalizie wykazano, że osoby przyjmujące probiotyk *L. plantarum* 299v mają blisko 5-krotnie większą szansę na doznanie ulgi w bólu brzucha oraz ponad 3-krotnie większą szansę na uzyskanie odpowiedzi na terapię w porównaniu z grupą otrzymującą placebo⁶⁴. *L. plantarum* 299v jest rekomendowany do stosowania w IBS przez różne oficjalne towarzystwa i organizacje⁶³, w tym Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E)⁶⁵.

Biegunka związana z antybiotykoterapią (AAD)

Biegunka związana z antybiotykoterapią (ang. *antibiotic-associated diarrhea*, AAD) jest często definiowana jako występowanie 3 lub więcej luźnych, wodnistych stolców w ciągu 24 godz. od rozpoczęcia leczenia antybiotykiem. *C. difficile* to obecnie najczęściej identyfikowany czynnik etiologiczny AAD⁶⁶, choć także inne bakterie, takie jak *Staphylococcus aureus* i *Clostridium perfringens*, mogą odpowiadać za rozwój tego schorzenia^{67,68}. *L. plantarum* 299v przyjmowany podczas stosowania antybiotyków zmniejszył liczbę luźnych stolców oraz nudności u dorosłych⁶⁹, jednak u dzieci jego skuteczność była mniejsza⁷⁰. Badane populacje znacznie różniły się, co mogło rzutować na uzyskane wyniki. Podczas gdy populacja dorosłych obejmowała pacjentów hospitalizowanych i ambulatoryjnych, z których 45% otrzymywało antybiotyki dożylnie, to dzieci były wyłącznie leczone w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) z powodu infekcji dróg oddechowych, uszu lub dróg moczowych. Ponadto u badanych dzieci częstość występowania luźnych stolców była dość wysoka (ok. 40%), a częstość AAD bardzo niska (grupa *L. plantarum* 299v: 2,8%, placebo: 4,1%). Wyniki te znacznie odbiegają od obserwowanych w polskiej populacji – 17%⁷¹. Przy takiej częstości występowania działań niepożądanych badana grupa powinna liczyć znacznie więcej niż 438 dzieci. Obliczyliśmy, że dla częstości występowania wodnistych stolców (Proporcja $p_2 = 0,39$ i Proporcja $p_1 = 0,45$) oraz częstości występowania AAD (Proporcja $p_2 = 0,028$ i Proporcja $p_1 = 0,041$) wielkość próby powinna wynosić odpowiednio: 836 i 2437 dzieci na grupę badaną. Z analizy tej wynika jednoznacznie, że przy częstości występowania działań niepożądanych u dzieci w badaniu Olek i wsp. nie można było osiągnąć mocy statystycznej. Dodatkowo działania niepożądane były notowane w dzienniczku przez rodziców, co także może być źródłem błędów. Poprzed-



nio wykazano, że *L. plantarum* 299v podczas antybiotykoterapii pomaga w utrzymaniu odpowiedniego stężenia kwasu masłowego oraz innych kwasów organicznych, co może wskazywać, że stosowanie *L. plantarum* 299v może minimalizować zaburzenia mikrobioty wywołane przez antybiotykoterapię⁷². Wprowadzenie probiotyku w nowej postaci, w kroplach, rozszerzy wiekowy zakres jego stosowania i umożliwi prowadzenie badań klinicznych *L. plantarum* 299v u młodszych dzieci.

Zakażenie *Clostridioides difficile* (CDI)

Badania oceniające skuteczność *L. plantarum* 299v w zapobieganiu zakażeniu *Clostridioides difficile* (ang. *Clostridioides difficile* infection, CDI) przyniosły obiecujące wyniki. Wullt i wsp. wykazali, że *L. plantarum* 299v może zmniejszać częstość nawrotów CDI. Profilaktyczne stosowanie *L. plantarum* 299v znacząco zmniejszyło częstość występowania CDI wśród krytycznie chorych pacjentów⁷³: 19% osób w grupie kontrolnej miało objawy CDI w porównaniu z żadnym w grupie otrzymującej *L. plantarum* 299v.

W innym badaniu przeprowadzonym w 3 12-miesięcznych okresach w grupie hospitalizowanych pacjentów poddawanych antybiotykoterapii i immunosupresji stosowano *L. plantarum* 299v albo inne preparaty probiotyczne^{74,75}. *L. plantarum* 299v stosowano w 2., a pozostałe probiotyki w 1. i 3. roku badania. Istotne zmniejszenie częstości występowania CDI zaobserwowano w 2. (w którym podawano *L. plantarum* 299v) w porównaniu z 1. rokiem badania⁷⁵, natomiast częstość występowania CDI zwiększyła się ponownie w 3. roku badania, kiedy to zaprzestano podawania *L. plantarum* 299v⁷⁴. Co ciekawe, chociaż *L. plantarum* 299v podawano tylko pacjentom leczonym antybiotykami i lekami immunosupresyjnymi, to w 2. roku obserwacji zmniejszyła się również liczba przypadków CDI na całym oddziale. Ponadto w 2. roku badania odnotowano skrócenie czasu występowania biegunki w porównaniu z 1. rokiem, kiedy to nie podawano *L. plantarum* 299v⁷⁵. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym w populacji dzieci obserwowano, że *L. plantarum* 299v może sprzyjać eradykacji *C. difficile* u przewlekłych nosicieli, zapobiegać biegunce podczas długotrwałego stosowania antybiotyków i w innych zaburzeniach mikrobioty jelitowej⁷⁶.

Profilaktyka zakażeń u dzieci zdrowych

W prospektywnym, kontrolowanym placebo badaniu⁷⁷ 143 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat uczęszczających do żłobka w regionie o wysokiej częstości występowania biegunki zakaźnej otrzymywało przez 3 miesiące *L. plantarum* 299v (n = 71) w dawce 10¹⁰ CFU (1 raz dziennie w 1. miesiącu, co

drugi dzień w 2. miesiącu i 1 raz w tygodniu w 3. miesiącu badania). Znaczne zmniejszenie częstości występowania biegunki i zakażeń dróg oddechowych zaobserwowano zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, bez różnic między grupami. Autorzy uważają, że kolonizacja przez *L. plantarum* połowy dzieci w żłobku mogła zmniejszyć rozprzestrzenianie się chorób zakaźnych. Nie odnotowano żadnych niekorzystnych skutków spożywania 10¹⁰ CFU wśród dzieci biorących udział w badaniu.

Kingamkono i wsp. włączyli zdrowe dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat do randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania dotyczącego wpływu fermentowanego i niefermentowanego kleiku zbożowego na obecność bakterii jelitowych w kale. Pięćdziesięcioro dzieci przydzielono do grupy otrzymującej płatki zbożowe fermentowane przez *L. plantarum* 299v, 50 dzieci otrzymywało płatki zbożowe fermentowane przez tradycyjną kulturę starterową, a 51 dzieci – niefermentowane płatki zbożowe. Płatki podawano codziennie przez 13 dni. Wymazy z odbytu pobierano na początku, a następnie 7, 13 oraz 14 dni po zakończeniu badania. Badania wykazały, że regularne spożywanie togwy (napoju fermentowanego) o pH ≤ 4 może chronić małe dzieci przed kolonizacją bakteriami enteropatogennymi [*Campylobacter* spp., *Salmonella*, *E. coli* (ang. enterotoxigenic *Escherichia coli*, ETEC), ETEC:O157, *Shigella*]. Regularne spożywanie togwy 1 raz dziennie 3 razy w tygodniu wystarcza do obniżenia ryzyka kolonizacji enteropatogenami, co może skutkować mniejszym ryzykiem wystąpienia biegunki w późniejszym okresie. Stosowanie szczepów, o których wiadomo, że są w stanie przetrwać przejście przez żołądek i skolonizować jelita, może mieć dodatkową zaletę w postaci przedłużenia efektu ochronnego o kilka dni w przypadku przerwania karmienia⁷⁸.

Berggren i wsp. w prospektywnym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu oceniali wpływ spożycia fermentowanego produktu owsianego zawierającego *L. plantarum* 299v na funkcjonowanie jelit i mikrobiotę dzieci. Do badania włączono 84 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat; połowę przydzielono do grupy, która otrzymywała przez 3 tygodnie sfermentowane płatki owsiane zawierające 1,4 x 10¹¹ CFU *L. plantarum* 299v/dzień lub placebo w postaci niefermentowanych płatków owsianych. Próbkę kału pobrano na początku i na końcu badania. Dzieci dobrze tolerowały fermentowany produkt owsiany, mikrobiota kałowa korzystnie się zmieniła, a spożycie składników odżywczych przez dzieci poprawiło się. Oznacza to, że włączenie fermentowanego produktu owsianego do diety dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat powinno być korzystne i może mieć znaczenie w za-

pobieganiu zakażeniom i innym chorobom przewodu pokarmowego⁷⁹.

Wpływ *L. plantarum* 299v na wchłanianie żelaza

Niedobór żelaza jest najczęstszym niedoborem żywieniowym na świecie i najczęstszą przyczyną niedokrwistości u dzieci.

Choć typowa dieta zachodnia zawiera ok. 14 mg żelaza na każde 2000 kcal (średnie dzienne spożycie energii), tylko 1-4 mg wchłania się w jelitach⁸⁰. Jednym ze sposobów zwiększenia biodostępności żelaza z żywności jest jej fermentacja, która zwiększa wchłanianie żelaza poprzez nasilenie uwalniania z pożywienia jonu żelazowego (Fe^{3+})^{81,82}. W produktach bogatych w kwas fitynowy, takich jak niektóre zboża, fermentacja obniża pH środowiska, zwiększając aktywność fitazy, co poprawia biodostępność żelaza⁸³. Dodatkowo, tworzące się wówczas kwasy organiczne spowalniają opróżnianie żołądka⁸⁴, potencjalnie zwiększając czas ekspozycji nabłonka jelitowego na żelazo^{85,86} i w ten sposób jego absorpcję.

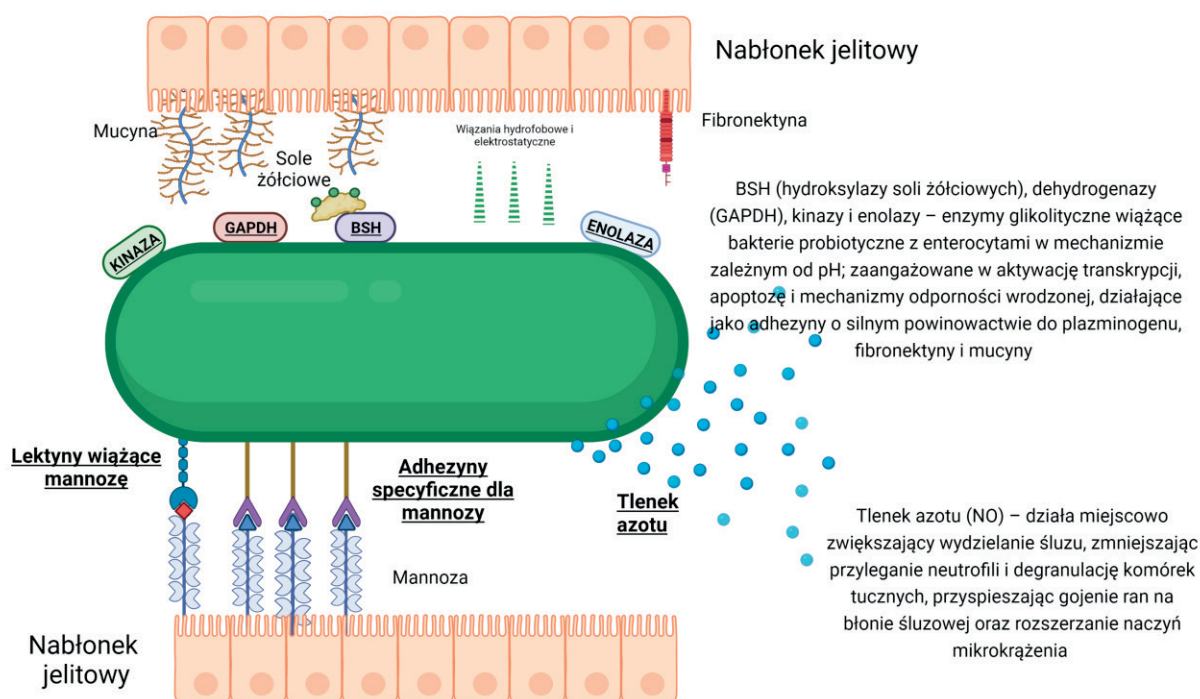
Mechanizm działania *L. plantarum* 299v, stojący za zwiększonym wchłanianiem żelaza, wymaga dalszych badań, ale sugeruje się, że wiąże się z Fe^{3+} /cytochromem B (DcytB) dwunastnicy⁸⁷.

W badaniach klinicznych prowadzonych u kobiet w wieku rozrodczym wykazano, że *L. plantarum* 299v zwiększa wchłanianie żelaza^{81,88,89}, natomiast inne obserwacje kliniczne potwierdziły, że stosowanie

probiotyku zwiększa jego pulę w organizmie⁹⁰⁻⁹². Co ciekawe, inaktywowane termicznie bakterie *L. plantarum* 299v nie zwiększają wchłaniania żelaza, co potwierdza probiotyczne właściwości tego szczepu (probiotyki muszą zawierać żywe bakterie)⁹³. Analizowano także wpływ innych szczepów probiotycznych na wchłanianie żelaza^{94,95}, jednak wyniki sugerują, że prozdrowotny wpływ na przyswajalność tego pierwiastka może być swoistą cechą *L. plantarum* 299v. *L. plantarum* 299v wydaje się przede wszystkim zwiększać biodostępność żelaza zawartego w żywności⁸⁷, dlatego bakterie nie są w stanie dalej zwiększać wchłaniania żelaza, przy jego dużej dostępności⁹⁶. Podobne mechanizmy regulacyjne mogą ograniczać skuteczność *L. plantarum* 299v i wyjaśniać niewielką różnicę w mierzonych parametrach u sportowców⁹⁰. Może to sugerować, że mniejsza dawka suplementacyjna żelaza wywołuje silniejszy efekt w grupie probiotycznej. Podawanie *L. plantarum* 299v można zatem uznać za nowatorską strategię bezpiecznej suplementacji żelazem, która zapobiega jego niedoborom w organizmie bez wywoływania działań niepożądanych obserwowanych podczas przyjmowania dużych dawek tego pierwiastka.

Podsumowanie

W raporcie GRAS (grudzień 2016)⁹⁷ podsumowano 37 badań prospektywnych, w których stosowano *L. plantarum* 299v – prawie wszystkie były prowa-



RYCINA 1. Mechanizm adhezji *Lactiplantibacillus plantarum* 299v do nabłonka jelitowego

dziane z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo; obejmowały łącznie 1502 osoby w wieku od 6 miesięcy do 90 lat, które otrzymywały probiotyk w dawkach dziennych do 2×10^{11} CFU do 90 dni. Obserwowano również 154 zdrowych dzieci, które przyjmowały probiotyk w dawkach od 10^{10} do $1,4 \times 10^{11}$ CFU dziennie przez 13 do 90 dni. W żadnym z badań klinicznych, także prowadzonych u chorych w ciężkim stanie, w których podawano *L. plantarum* 299v w dawce do 2×10^{11} CFU dziennie przez kilka do 56 dni, nie obserwowano działań niepożądanych, co potwierdza bezpieczeństwo stosowania szczepu. Wykazano, że szczep kolonizuje błonę śluzową jelita. Badania kliniczne potwierdziły także korzystny wpływ *L. plantarum* 299v na zdrowie.

dr hab. n. med. Ernest Kuchar

✉ Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
02-091 Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63A

ernest.kuchar@wum.edu.pl

Konflikt interesów

Igor Łoniewski jest udziałowcem firmy zajmującej się badaniem, wytwarzaniem i dystrybucją probiotyków oraz badaniami mikrobiomu.

PIŚMIENNICTWO

- Ahrné S, Nobaek S, Jeppsson B i wsp. The normal Lactobacillus flora of healthy human rectal and oral mucosa. *J Appl Microbiol* 1998;85:88-94.
- Molin G, Jeppsson B, Johansson ML i wsp. Numerical taxonomy of Lactobacillus spp. associated with healthy and diseased mucosa of the human intestines. *J Appl Bacteriol* 1993;74:314-323.
- Johansson ML, Molin G, Jeppsson B i wsp. Administration of different Lactobacillus strains in fermented oatmeal soup: in vivo colonization of human intestinal mucosa and effect on the indigenous flora. *Appl Environ Microbiol* 1993;59:15-20.
- Zheng J, Wittouck S, Salvetti E i wsp. A taxonomic note on the genus Lactobacillus: Description of 23 novel genera, emended description of the genus Lactobacillus Beijerinck 1901, and union of Lactobacillaceae and Leuconostocaceae. *Int J Syst Evol Microbiol* 2020;70:2782-2858.
- Molin G. *Lactobacillus plantarum: the role in foods and in human health*. W: Farnworth ER (red.). *Handbook of Fermented Functional Foods*. CRC Press 2008;353-393.
- de Vries MC, Vaughan EE, Kleerebezem M i wsp. Lactobacillus plantarum – survival, functional and potential probiotic properties in the human intestinal tract. *Int Dairy J* 2006;16:1018-1028.
- Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa. Opinia nr 2/ DJW/2022. 2022.
- Goossens D, Jonkers D, Russel M i wsp. The effect of Lactobacillus plantarum 299v on the bacterial composition and metabolic activity in faeces of healthy volunteers: a placebo-controlled study on the onset and duration of effects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:495-505.



DO ZAPAMIĘTANIA

- Przyjmowanie probiotyków może poprawiać stan zdrowia dzieci, w tym zmniejszać częstość zakażeń.
- Właściwości probiotyków są szczerzopozależne.
- Jednym z najlepiej przebadanych szczepów probiotycznych jest *Lactiplantibacillus plantarum* 299v.
- Główne wskazania do stosowania *L. plantarum* 299v obejmują zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego oraz zapobieganie niekorzystnym następstwom antybiotykoterapii.
- Probiotyki mogą zwiększać wchłanianie żelaza, różnorodność mikrobioty oraz korzystnie wpływać na zdrowie.
- Stosowanie szczepu *L. plantarum* 299v jest możliwe i bezpieczne u dzieci po 1. roku życia dzięki dostępności preparatu w postaci kropli.

- Goossens D, Jonkers D, Russel M i wsp. Survival of the probiotic, *L. plantarum* 299v and its effects on the faecal bacterial flora, with and without gastric acid inhibition. *Dig Liver Dis* 2005;37:44-50.
- Goossens DAM, Jonkers DMAE, Russel MGVM i wsp. Bowel cleansing with subsequent intake of Lactobacillus plantarum 299v does not change the composition of the faecal flora. *Microb Ecol Health Dis* 2006;18:139-146.
- Goossens DAM, Jonkers DMAE, Russel MGVM i wsp. The effect of a probiotic drink with Lactobacillus plantarum 299v on the bacterial composition in faeces and mucosal biopsies of rectum and ascending colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:255-263.
- Hamon E, Horvatovich P, Izquierdo E i wsp. Comparative proteomic analysis of Lactobacillus plantarum for the identification of key proteins in bile tolerance. *BMC Microbiol* 2011;11:63.
- Jacobsen CN, Rosenfeldt Nielsen V, Hayford AE i wsp. Screening of Probiotic Activities of Forty-Seven Strains of Lactobacillus spp. by In Vitro Techniques and Evaluation of the Colonization Ability of Five Selected Strains in Humans. *Appl Environ Microbiol* 1999;65:4949-4956.
- Jensen H, Grimmer S, Naterstad K i wsp. In vitro testing of commercial and potential probiotic lactic acid bacteria. *Int J Food Microbiol* 2012;153:216-222.
- Johansson ML, Nobaek S, Berggren A i wsp. Survival of Lactobacillus plantarum DSM 9843 (299v), and effect on the short-chain fatty acid content of faeces after ingestion of a rose-hip drink with fermented oats. *Int J Food Microbiol* 1998;42:29-38.
- Onning G, Berggren A, Drevelius M i wsp. Influence of a drink containing different antioxidants and Lactobacillus plantarum 299v on plasma total antioxidant capacity, selenium status and faecal microbial flora. *Int J Food Sci Nutr* 2003;54:281-289.
- Mangell P, Thorlacius H, Syk I i wsp. Lactobacillus plantarum 299v Does Not Reduce Enteric Bacteria or Bacterial Translocation in Patients Undergoing Colon Resection. *Dig Dis Sci* 2012;57:1915-1924.
- Nobaek S, Johansson ML, Molin G i wsp. Alteration of Intestinal Microflora Is Associated With Reduction in Abdominal Bloating and Pain in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG* 2000;95:1231-1238.
- Stjernquist-Desatnik A, Warfving H, Johansson ML. Persistence of Lactobacillus plantarum DSM 9843 on human tonsillar surface after oral administration in fermented oatmeal gruel. A pilot study. *Acta Oto-Laryngol* 2000;543:215-219.



- 20 Klarin B, Johansson ML, Molin G i wsp. Adhesion of the probiotic bacterium *Lactobacillus plantarum* 299v onto the gut mucosa in critically ill patients: a randomised open trial. *Crit Care* 2005;9:285.
- 21 Adlerberth I, Ahrne S, Johansson ML i wsp. A mannose-specific adherence mechanism in *Lactobacillus plantarum* conferring binding to the human colonic cell line HT-29. *Appl Environ Microbiol* 1996;62:2244-2251.
- 22 Mangell P, Lennernäs P, Wang M i wsp. Adhesive capability of *Lactobacillus plantarum* 299v is important for preventing bacterial translocation in endotoxemic rats. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2006;114:611-618.
- 23 Whiting GC, Evans JT, Patel S i wsp. Purification of native alpha-enolase from *Streptococcus pneumoniae* that binds plasminogen and is immunogenic. *J Med Microbiol* 2002;51:837-843.
- 24 Mölkänen T, Tynnelä J, Helin J i wsp. Enhanced activation of bound plasminogen on *Staphylococcus aureus* by staphylokinase. *FEBS Lett* 2002;517:72-78.
- 25 Lottenberg R, DesJardin LE, Wang H i wsp. Streptokinase-producing streptococci grown in human plasma acquire unregulated cell-associated plasmin activity. *J Infect Dis* 1992;166:436-440.
- 26 Modun B, Williams P. The staphylococcal transferrin-binding protein is a cell wall glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Infect Immun* 1999;67:1086-1092.
- 27 Goudot-Crozel V, Caillol D, Djabali M i wsp. The major parasite surface antigen associated with human resistance to schistosomiasis is a 37-kD glyceraldehyde-3P-dehydrogenase. *J Exp Med* 1989;170:2065-2080.
- 28 Mack DR, Michail S, Wei S i wsp. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999;276:941-950.
- 29 Mack DR, Ahrne S, Hyde L i wsp. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003;52:827-833.
- 30 Karlsson C, Ahrné S, Molin G i wsp. Probiotic therapy to men with incipient arteriosclerosis initiates increased bacterial diversity in colon: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis* 2010;208:228-233.
- 31 Gross G, van Der Meulen J, Snel J i wsp. Mannose-specific interaction of *Lactobacillus plantarum* with porcine jejunal epithelium. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;54:215-223.
- 32 Mangell P, Nejdfors P, Wang M i wsp. *Lactobacillus plantarum* 299v Inhibits *Escherichia coli*-Induced Intestinal Permeability. *Dig Dis Sci* 2002;47:511-516.
- 33 Mangiante G, Canepari P, Colucci G i wsp. A probiotic as an antagonist of bacterial translocation in experimental pancreatitis. *Chir Ital* 1999;51:221-226.
- 34 Mangiante G, Colucci G, Canepari P i wsp. *Lactobacillus plantarum* Reduces Infection of Pancreatic Necrosis in Experimental Acute Pancreatitis. *Dig Surg* 2001;18:47-50.
- 35 Adawi D, Kasravi FB, Molin G i wsp. Effect of *Lactobacillus* supplementation with and without arginine on liver damage and bacterial translocation in an acute liver injury model in the rat. *Hepatology* 1997;25:642-647.
- 36 Adawi D, Molin G, Jeppsson B. Inhibition of Nitric Oxide Production and the Effects of Arginine and *Lactobacillus* Administration in an Acute Liver Injury Model. *Ann Surg* 1998;228:748-755.
- 37 Adawi D, Ahrné S, Molin G. Effects of different probiotic strains of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on bacterial translocation and liver injury in an acute liver injury model. *Int J Food Microbiol* 2001;70:213-220.
- 38 Wang M, Adawi D, Molin G i wsp. Identification of the translocating bacteria in rats with acute liver injury and their relation to the bacterial flora of the intestinal mucosa. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2001;109:551-558.
- 39 Kasravi FB, Adawi D, Molin G i wsp. Effect of oral supplementation of lactobacilli on bacterial translocation in acute liver injury induced by D-galactosamine. *J Hepatol* 1997;26:417-424.
- 40 Osman N, Adawi D, Ahrne S i wsp. Modulation of the effect of dextran sulfate sodium-induced acute colitis by the administration of different probiotic strains of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. *Dig Dis Sci* 2004;49:320-327.
- 41 Mao Y, Nobaek S, Kasravi B i wsp. The effects of *Lactobacillus* strains and oat fiber on methotrexate-induced enterocolitis in rats. *Gastroenterology* 1996;111:334-344.
- 42 Mao Y, Yu JL, Ljungh Å i wsp. Intestinal Immune Response to Oral Administration of *Lactobacillus reuteri* R2LC, *Lactobacillus plantarum* DSM 9843, Pectin and Oatbase on Methotrexate-induced Enterocolitis in Rats. *Microb Ecol Health Dis* 1996;9:261-269.
- 43 Anderson RC, Cookson AL, McNabb WC i wsp. *Lactobacillus plantarum* DSM 2648 is a potential probiotic that enhances intestinal barrier function. *FEMS Microbiol Lett* 2010;309:184-192.
- 44 Barnett AM, Roy NC, Cookson AL i wsp. Metabolism of Caprine Milk Carbohydrates by Probiotic Bacteria and Caco-2:HT29-MTX Epithelial Co-Cultures and Their Impact on Intestinal Barrier Integrity. *Nutrients* 2018;10:949.
- 45 Hazards (BIOHAZ) EP on B, Koutsoumanis K, Allende A, Alvarez-Ordóñez A i wsp. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 11: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2019. *EFSA J* 2020;18:e05965.
- 46 Keefe DM. FDA has no questions - Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000685 [Internet]. Office of Food Additive Safety, Center for Food Safety and Applied Nutrition; 2017. Dostępne na: <https://fda.report/media/109268/Agency-Response-Letter-GRAS-Notice-No.-GRN-000685.pdf>
- 47 Vanderhoof JA, Young RJ, Murray N i wsp. Treatment Strategies for Small Bowel Bacterial Overgrowth in Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:155-160.
- 48 Cunningham-Rundles S, Ahrné S, Bengmark S i wsp. Probiotics and immune response. *Am J Gastroenterol* 2000;95(Suppl. 1):22-25.
- 49 Ladas EJ, Bhatia M, Chen L i wsp. The safety and feasibility of probiotics in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:262-266.
- 50 Cunningham-Rundles S, Ahrné S, Johann-Liang R i wsp. Effect of Probiotic Bacteria on Microbial Host Defense, Growth, and Immune Function in Human Immunodeficiency Virus Type-1 Infection. *Nutrients* 2011;3:1042-1070.
- 51 Klarin B, Larsson A, Molin G i wsp. Susceptibility to antibiotics in isolates of *Lactobacillus plantarum* RAPD-type Lp299v, harvested from antibiotic treated, critically ill patients after administration of probiotics. *Microbiology Open* 2019;8:e00642.
- 52 Lacy BE, Mearin F, Chang L i wsp. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-1407.
- 53 Simrén M, Barbara G, Flint HJ i wsp. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62:159-176.
- 54 Ortiz-Lucas M, Tobias A, Saz P i wsp. Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: A bring up to date meta-analysis. *Rev Española Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig* 2013;105:19-36.



- 55 Saffouri GB, Shields-Cutler RR, Chen J i wsp. Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders. *Nat Commun* 2019;10:2012.
- 56 González-Castro AM, Martínez C, Salvo-Romero E i wsp. Mucosal pathobiology and molecular signature of epithelial barrier dysfunction in the small intestine in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:53-63.
- 57 Santaolalla R, Fukata M, Abreu MT. Innate immunity in the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:125-131.
- 58 Mitselou A, Grammeniatas V, Varouktsi A i wsp. Proinflammatory cytokines in irritable bowel syndrome: a comparison with inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2020;18:115-120.
- 59 Vara EJ, Brokstad KA, Hausken T i wsp. Altered levels of cytokines in patients with irritable bowel syndrome are not correlated with fatigue. *Int J Gen Med* 2018;11:285-291.
- 60 Dykstra NS, Hyde L, Adawi D i wsp. Pulse Probiotic Administration Induces Repeated Small Intestinal Muc3 Expression in Rats. *Pediatr Res* 2011;69:206-211.
- 61 Barbaro MR, Di Sabatino A, Cremon C i wsp. Interferon- γ is increased in the gut of patients with irritable bowel syndrome and modulates serotonin metabolism. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 2016;310:439-447.
- 62 Waugh AWG, Foshaug R, Macfarlane S i wsp. Effect of Lactobacillus plantarum 299v treatment in an animal model of irritable bowel syndrome. *Microb Ecol Health Dis* 2009;21:33-37.
- 63 Marlicz W, Skonieczna-Żydecka K, Krynicka P i wsp. Probiotics in irritable bowel syndrome – is the quest for the right strain over? Rapid review of existing guidelines and recommendations. *Gastroenterol Rev Gastroenterol* 2021;16:369-382.
- 64 McFarland LV, Karakan T, Karatas A. Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021;41:101154.
- 65 Pietrzak A, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A i wsp. Guidelines on the management of irritable bowel syndrome: In memory of Professor Witold Bartnik. *Przegląd Gastroenterol* 2018;13:259-288.
- 66 Dudzicz S, Adamczak M, Więcek A. Clostridium Difficile Infection in the Nephrology Ward. *Kidney Blood Press Res* 2017;42:844-852.
- 67 Boyce JM, Havill NL. Nosocomial Antibiotic-Associated Diarrhea Associated with Enterotoxin-Producing Strains of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG* 2005;100:1828-1834.
- 68 Modi N, Wilcox MH. Evidence for antibiotic induced Clostridium perfringens diarrhoea. *J Clin Pathol* 2001;54:748-751.
- 69 Lönnermark E, Friman V, Lappas G i wsp. Intake of Lactobacillus plantarum Reduces Certain Gastrointestinal Symptoms During Treatment With Antibiotics. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:106-112.
- 70 Olek A, Woynarowski M, Ahrén IL i wsp. Efficacy and Safety of Lactobacillus plantarum DSM 9843 (LP299V) in the Prevention of Antibiotic-Associated Gastrointestinal Symptoms in Children-Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pediatr* 2017;186:82-86.
- 71 Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:583-590.
- 72 Wullt M, Johansson Hagslätt ML, Odenholt I i wsp. Lactobacillus plantarum 299v Enhances the Concentrations of Fecal Short-Chain Fatty Acids in Patients with Recurrent Clostridium difficile-Associated Diarrhea. *Dig Dis Sci* 2007;52:2082.
- 73 Klarin B, Wullt M, Palmquist I i wsp. Lactobacillus plantarum 299v reduces colonisation of Clostridium difficile in critically ill patients treated with antibiotics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:1096-1102.
- 74 Dudzicz S, Kujawa-Szewieczek A, Kwiecień K i wsp. Lactobacillus plantarum 299v Reduces the Incidence of Clostridium difficile Infection in Nephrology and Transplantation Ward – Results of One Year Extended Study. *Nutrients* 2018;10:1574.
- 75 Kujawa-Szewieczek A, Adamczak M, Kwiecień K i wsp. The Effect of Lactobacillus plantarum 299v on the Incidence of Clostridium difficile Infection in High Risk Patients Treated with Antibiotics. *Nutrients* 2015;7:10179-10188.
- 76 Levy J. Experience with live Lactobacillus plantarum 299V: a promising adjunct in the management of recurrent Clostridium difficile infection. *Annu Meet Am Gastroenterol Assoc Am Assoc Study Liver Dis Wash DC USA* 1997.
- 77 Ribeiro H, Vanderhoof JA. Reduction of diarrheal illness following administration of Lactobacillus plantarum 299v in a daycare facility. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:561.
- 78 Kingamkono R, Sjögren E, Svanberg U. Enteropathogenic bacteria in faecal swabs of young children fed on lactic acid-fermented cereal gruels. *Epidemiol Infect* 1999;122:23-32.
- 79 Berggren A, Söderberg L, Önning G i wsp. Intestinal function, microflora and nutrient intake of children after administration of a fermented oat product containing Lactobacillus plantarum DSM 9843 (299v). *Microb Ecol Health Dis* 2003;15:160-168.
- 80 Weinborn V, Valenzuela C, Olivares M i wsp. Prebiotics increase heme iron bioavailability and do not affect non-heme iron bioavailability in humans. *Food Funct* 2017;8:1994-1999.
- 81 Bering S, Suchdev S, Sjøltov L i wsp. A lactic acid-fermented oat gruel increases non-haem iron absorption from a phytate-rich meal in healthy women of childbearing age. *Br J Nutr* 2006;96:80-85.
- 82 Scheers N, Rossander-Hulthen L, Torsdottir I i wsp. Increased iron bioavailability from lactic-fermented vegetables is likely an effect of promoting the formation of ferric iron (Fe³⁺). *Eur J Nutr* 2016;55:373-382.
- 83 Castro-Alba V, Lazarte CE, Perez-Rea D i wsp. Fermentation of pseudo-cereals quinoa, canihua, and amaranth to improve mineral accessibility through degradation of phytate. *J Sci Food Agric* 2019;99:5239-5248.
- 84 Liljeberg H, Björck I. Delayed gastric emptying rate may explain improved glycaemia in healthy subjects to a starchy meal with added vinegar. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:368-371.
- 85 Salovaara S, Sandberg AS, Andlid T. Organic Acids Influence Iron Uptake in the Human Epithelial Cell Line Caco-2. *J Agric Food Chem* 2002;50:6233-6238.
- 86 Salovaara S, Larsson Alminger M, Eklund-Jonsson C i wsp. Prolonged Transit Time through the Stomach and Small Intestine Improves Iron Dialyzability and Uptake in Vitro. *J Agric Food Chem* 2003;51:5131-5136.
- 87 Sandberg AS, Önning G, Engström N i wsp. Iron Supplements Containing Lactobacillus plantarum 299v Increase Ferric Iron and Up-regulate the Ferric Reductase DCYTB in Human Caco-2/HT29 MTX Co-Cultures. *Nutrients* 2018;10:1949.
- 88 Hoppe M, Önning G, Berggren A i wsp. Probiotic strain Lactobacillus plantarum 299v increases iron absorption from an iron-supplemented fruit drink: a double-isotope cross-over single-blind study in women of reproductive age. *Br J Nutr* 2015;114:1195-1202.
- 89 Hoppe M, Önning G, Hulthén L. Freeze-dried Lactobacillus plantarum 299v increases iron absorption in young females-Double isotope sequential single-blind studies in menstruating women. *PLoS One* 2017;12:e0189141.



- ⁹⁰ Axling U, Önning G, Combs MA i wsp. The Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on Iron Status and Physical Performance in Female Iron-Deficient Athletes: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2020;12:1279.
- ⁹¹ Korčok DJ, Tršić-Milanović NA, Ivanović ND i wsp. Development of Probiotic Formulation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2018;66:347-352.
- ⁹² Adiki SK, Perla CK, Saha G i wsp. Enhancement in Iron Absorption on Intake of Chemometrically Optimized Ratio of Probiotic Strain *Lactobacillus plantarum* 299v with Iron Supplement Pearl Millet. *Biol Trace Elem Res* 2019;190:150-156.
- ⁹³ Bering S, Sjøltov L, Wrisberg SS i wsp. Viable, lyophilized lactobacilli do not increase iron absorption from a lactic acid-fermented meal in healthy young women, and no iron absorption occurs in the distal intestine. *Br J Nutr* 2007;98:991-997.
- ⁹⁴ Skrypnik K, Bogdański P, Schmidt M i wsp. The Effect of Multispecies Probiotic Supplementation on Iron Status in Rats. *Biol Trace Elem Res* 2019;192:234-243.
- ⁹⁵ Skrypnik K, Bogdański P, Sobieska M i wsp. Hepcidin and Erythroferrone Correlate with Hepatic Iron Transporters in Rats Supplemented with Multispecies Probiotics. *Molecules* 2020;25:1674.
- ⁹⁶ Rosen GM, Morrisette S, Larson A i wsp. Use of a Probiotic to Enhance Iron Absorption in a Randomized Trial of Pediatric Patients Presenting with Iron Deficiency. *J Pediatr* 2019;207:192-197.
- ⁹⁷ Yacura M. Generally Recognized as Safe (GRAS) Determination for the Use of *Lactobacillus plantarum* Strain 299v in Conventional Foods [Internet]. PROBI AB; 2016. Dostępne na: <https://www.fda.gov/food/gras-notice-inventory/recently-published-gras-notice-and-fda-letters>

Moc jednej kropelki

Probiotyk
SANPROBI
IBS* krople



SANPROBI IBS* krople - uzupełnia codzienną dietę o bakterie probiotyczne **L. plantarum 299v** - składnik mikrobioty jelitowej.

30
LAT

30 lat badań nad szczepem **Lactiplantibacillus plantarum 299v**



dla dzieci powyżej **1. roku życia**



pozytywna opinia
Centrum Zdrowia Dziecka



naturalne
masło shea



1 kropla zawiera 1 miliard żywych bakterii probiotycznych



Sposób użycia

Dzieci po ukończeniu
1 roku życia do 3 roku życia:

5-10 kropli dziennie (5-10 miliardów CFU* lub AFU**)

Dzieci po ukończeniu
3 roku życia do 12 roku życia:

10 kropli dziennie (10 miliardów CFU* lub AFU**)

Dorośli i dzieci
po ukończeniu 12 roku życia:

10-20 kropli dziennie (10-20 miliardów CFU* lub AFU**).

SANPROBI IBS KROPLE 30.11.2022



suplement diety

Produkt bez glutenu

Produkt bez laktozy

*IBS Innowacyjny, Bezpieczny, Skuteczny

*CFU – jednostka tworząca kolonię.

**AFU – aktywne jednostki fluorescencji (PN-ISO 19344)



facebook.com/sanprobi



instagram.com/sanprobi

www.sanprobi.pl

SANPROBI IBS

SANPROBI Super Formula

SANPROBI Barrier

SANPROBI Stress

SANPROBI 4 Enteric

SANPROBI Active & Sport

SANPROBI Osteo