



УДК 616.33/.34-002-008-022.7:616.98]-08-087.236

DOI: 10.22141/2308-2097.52.4.2018.154143

Высочина И.Л.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»,

г. Днепр, Украина

***B.coagullans* в лечении гастроэнтерологических заболеваний воспалительной и функциональной природы: эффективность с позиций доказательной медицины**

For cite: *Gastroenterologia*. 2018;52(4):227-242. doi: 10.22141/2308-2097.52.4.2018.154143

Резюме. Проведен анализ баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, CyberLeninka, РИНЦ в контексте поиска информации по эффективности *B.coagullans* в лечении гастроэнтерологических заболеваний воспалительной и функциональной природы. Системный анализ информации, представленный в данной статье, полностью соответствует международным рекомендациям по систематическим методам поиска литературы и содержит информацию о роли, значении, преимуществах, безопасности и эффективности данного штамма (GRAS Notice No. GRN 000660) и возможностях применения пробиотиков и препаратов *B.coagullans* у человека с доказательной базой возможности расширения показаний для применения споросодержащих пробиотиков *B.coagullans* (в том числе и для препарата Лактовит Форте), в частности при синдроме раздраженного кишечника.

Ключевые слова: обзор; *B.coagullans*; Лактовит Форте; гастроэнтерологические заболевания воспалительной и функциональной природы

Термин «пробиотики» определяется как «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве приносят пользу здоровью хозяина» (WHO, 2002) [143]. Применение пробиотических препаратов как средства профилактики и лечения различных состояний и болезней у человека занимает центральное место в современной медицинской практике, и именно с пробиотиками сегодня связывают не только контроль работы желудочно-кишечного тракта, все виды обмена веществ, процессы пищеварения, детоксикационную функцию организма, иммунную защиту, но и поддержание интеллекта, психоэмоциональные функции, физическое и психическое здоровье, что в целом интегрирует качество и продолжительность жизни человека (The Common Fund's Human Microbiome Project; HMP) [1, 6, 14, 15, 18].

Информационный поиск в системе PubMed по термину «пробиотик» предлагает сегодня для изучения 19 699 англоязычных статей, среди которых исследованию *B.coagullans* посвящены 255 научных публика-

ций; в поисковой системе cyberleninka.ru. — около 50 научных работ; elibrary.ru — 166 статей и 8 результатов поиска по запросу «Probiotic *Bacillus coagulans*» в системе **cochrane.org**, в то время как поиск по специализированному сайту <https://www.science.gov/topicpages/b/bacillus+coagulans+gbi-30#> предлагает по заявленной проблеме более 400 публикаций.

***Bacillus coagulans*: историческая справка**

Bacillus coagulans представляет собой грамположительную, спорообразующую, микроаэрофильную бактерию, которая в 1915 году была идентифицирована как причина вспышки коагуляции в молоке, упакованном конденсатом Айовы, и описана В.В. Hammer как *Bacillus coagulans* [15, 72].

Позже, в 1932 году, учеными Horowitz-Wlassowa и Nowotelnow она была описана как *Lactobacillus sporogenes* (*L.sporogenes*), т.к. филогенетически очень близ-

© «Гастроэнтерологія» / «Гастроэнтерология» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2018

© Видавель Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденции: Высочина Ирина Леонидовна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой семейной медицины ФПО, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: vysochnail@gmail.com, контактный тел.: +38 (050) 4534304

For correspondence: Irina Vysochina, MD, PhD, Head of the Department of family medicine, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: vysochnail@gmail.com, contact phone: +38 (050) 4534304

ка к *Lactobacillus* [78, 81]. Проведение более детального изучения биохимических и биологических свойств *L.sporogenes*/*B.coagulans* обусловило необходимость проведения реклассификации данной бациллы, и с седьмого издания «Руководства по детерминативной бактериологии» Bergey's (1957) используется таксономическое номенклатурное название данной бактерии — *Bacillus coagulans*. Она занимает промежуточное положение между двумя родами — *Bacillus* и *Lactobacillus* [15, 25, 16, 100].



Рисунок 1

Род *Bacillus* идентифицируется как группа обитателей почвы, однако *Bacillus* spp. могут быть выделены из различных источников — воздуха, воды, кишечника человека и животного, овощей и пищевых продуктов [6, 19, 77]. Они представляют собой наиболее гетерогенную группу по фенотипическим и генотипическим признакам. Таксономические изменения рода *Bacillus* связаны с идентификацией 318 видов, представленных в «Перечне прокариотических имен с постоянной номенклатурой», позже, с появлением молекулярной таксономии, группа исследователей [5, 34, 91] разделила 51 отдельный вид *Bacillus* на пять филогенетических кластеров. Последующие молекулярно-генетические исследования рода *Bacillus* указывают на необходимость более тщательного контроля безопасности штаммов и жесткого отбора и идентификации кандидатов в пробиотики, т.к. не все разновидности *Bacillus* являются абсолютно безопасными для человека, поэтому возможность использования споровых пробиотиков у человека должна иметь оценку безопасности уровня Gras.

Общая характеристика бактерий рода *Bacillus*

Скрининг потенциальных пробиотических функциональных возможностей штаммов *Bacillus* в разных моделях *in vitro* и *in vivo* показал их более высокую кислотоустойчивость и лучшую стабильность при обработке теплом и хранении при низкой температуре [13, 41], также было подтверждено наличие антиоксидантных, антимикробных, иммуномодулирующих свойств штаммов *Bacillus* и их участие в ферментации пищи [74, 118, 130, 132]. Среди преимуществ спорообразующих бацилл — способность продуцировать внеклеточные ферменты, поэтому *Bacillus* spp. используется в пищевой

промышленности для производства пищевой амилазы, глюкоамилазы, протеазы, пектиназы и др. [41, 90, 84]. Различные виды *Bacillus* также используются для производства дополнительных нутрицевтиков, включая витамины (рибофлавин, кобаламин, инозит) и каротиноиды для синтеза некоторых пищевых добавок [83, 104].

Bacillus coagulans — термо- и кислотоустойчивая бактерия. Линия: бактерии [23346]; *Firmicutes* [3660]; бациллы [1514]; *Bacillales* [1018]; *Bacillaceae* [455]; *Bacillus* [205]; *Bacillus coagulans* [1].

Биологические свойства *B.coagulans*

Оптимальная температура для роста *B.coagulans* составляет 50,8 °С; диапазон допустимых температур от 30 до 55 °С. Способность выживать при высоких температурах и образовывать споры привлекательна с точки зрения выживания *B.coagulans* и потенциального использования этого штамма для пробиотического использования у человека [39, 80].

B.coagulans — транзитный колонизирующий пробиотик, т.к. его споры выводятся из организма с фекалиями в течение приблизительно семи дней после прекращения приема [78]. С точки зрения фармакокинетики после перорального приема споровой формы пробиотика *B.coagulans* в желудке у человека под действием вспенивания желудочным соком и кислым рН спорная оболочка бактерии поглощает воду, набухает, и на уровне двенадцатиперстной кишки споры прорастают и быстро размножаются. Доказано, что между пероральным приемом и прорастанием *B.coagulans* в среднем проходит 4–6 часов [42, 52, 101]. Приблизительно 85 % пробиотика поступает в кишечник, где метаболически активная *B.coagulans* продуцирует левовращающую L(+) молочную кислоту [15, 75, 83].

Современные молекулярные технологии оценки персистенции, выживания и эффективности *B.coagulans* GBI-30, 6086 в кишечнике на фоне сложной смешанной микробиоты показали, что эффективность ВС30 обусловлена спорообразующей природой штамма и последующим его прорастанием. Результаты были воспроизводимы с использованием фекальной флоры разных людей, и авторами было доказано, что благодаря спорообразующей способности пробиотик *B.coagulans* ВС30 смог удержаться в сложной смеси кишечных бактерий. В данном эксперименте не было выявлено никаких отрицательных эффектов дополнения и/или вмешательства ВС30 в нормальную микрофлору [48, 96, 120].

Casula and Cutting (2002), используя методы молекулярной биологии, доказали, что споры *Bacillus* spp. в значительном количестве прорастают в тощей и подвздошной кишке, что указывает на их колонизацию в тонком кишечнике [20, 75, 123]. Ghelardi et al. (2015) также подтвердили, что эффекты *Bacillus* spp. появляются после временной колонизации в кишечнике [22, 43, 98].

Возможность влияния аллохтонных штаммов *Bacillus* на профиль фекальной флоры хозяина подтверждена тем, что после 28-дневного лечения *Bacillus coagulans* у пожилых пациентов базовые популяции *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium lituseburense* и

Bacillus spp. были значительно выше по сравнению с группой плацебо [88, 19, 125].

Hong et al. (2009) подтвердили информацию о том, что *Bacillus* адаптировались к жизни в человеческом желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), включая способность образовывать биопленку, спорировать и анаэробно продуцировать противомикробные белки, и их следует рассматривать как киназные комменсалы, а не только как почвенные микроорганизмы [51].

Влияние пробиотических *Bacillus coagulans* на процессы пищеварения и обмен веществ

Влияние на процессы пищеварения пробиотических *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 (Ganeden BC30) представлены в модели *in vitro* желудка и тонкой кишки (ТМ-1) в отсутствие и в присутствии ВС30 [65, 86, 102]. Доказано, что продукты пищеварения, образующиеся при переваривании растительных белков в присутствии ВС30, представляют собой более короткие пептиды и свободные аминокислоты. ВС30 увеличивал переваривание белка и его поглощение в верхнем отделе ЖКТ, поэтому, как следствие участия в переваривании белка, ВС30 априори уменьшал количество белка, которое могло быть доставлено в толстую кишку, с его трансформацией в токсичные метаболиты. Таким образом, особенности переваривания белка в присутствии ВС30 показали двойное преимущество пробиотика — повышение биодоступности аминокислот из растительных белков в верхнем отделе ЖКТ и сохранение более здоровой среды в толстой кишке [65, 73, 90].

Другие аспекты участия *Bacillus* в обмене веществ подтверждены в эксперименте, проведенном группой ученых, которые доказали влияние *Lactobacillus plantarum* и *Bacillus coagulans* на профиль липидов сыворотки у крыс с гиперхолестеринемией. Показано, что уровни содержания триглицеридов, холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов очень низкой плотности, АЛТ и АСТ в сыворотке и атерогенного индекса были значительно ниже в группах животных, которые получали пробиотическую коррекцию. Диета с высоким содержанием холестерина в течение 50 дней приводила к значительному увеличению массы тела крыс, однако введение *L.plantarum* и *B.coagulans* значительно уменьшало прирост массы тела. Подтверждено еще раз, что *B.coagulans* и *L.plantarum* могут выживать, проходя через верхний желудочно-кишечный тракт после перорального кормления крыс, и в последующем колонизироваться в их толстой кишке [11, 38, 59].

Пробиотик *Bacillus coagulans*: контроль нарушений микробиоценоза кишечника и протекция нормобиотной микрофлоры (в т.ч. иммунные механизмы)

Из основных механизмов действия *B.coagulans* следует отметить наличие доказательной базы в отношении протекции пробиотика по отношению к собственной микрофлоре кишечника [3, 112, 123]. Действие

B.coagulans за счет улучшения желудочно-кишечной экологии реализуется путем увеличения популяции облигатных нормобиотных микроорганизмов [3, 78].

Исследование молекулярного механизма воздействия *B.coagulans* в эксперименте на кишечнике поросят подтвердило влияние пробиотика на уровень снижения содержания холестерина и гамма-глутамилтранспептидазы в плазме ($p < 0,05$); уменьшение скорости диареи и активности диаминооксидазы в плазме ($p < 0,05$), увеличение высоты ворсинок в подвздошной кишке и глубины крипты в тощей кишке ($p < 0,05$); повышение активности супероксиддисмутазы и каталазы, а также снижение содержания малонового альдегида и H_2O_3 в кишечнике ($p < 0,05$). Эти данные доказали, что добавление *B.coagulans* оказывает благоприятное воздействие на метаболизм питательных веществ, поддержание целостности кишечника, снижение окислительного стресса и диареи. Дальнейшее исследование молекулярных механизмов показало изменение уровней экспрессии родственных белков и генов, что предопределяет состав сообществ микробиоты кишечника [127, 131, 134].

В доступной для анализа литературе есть данные, что у человека штаммы *Bacillus* демонстрируют антимикробную, антиокислительную и иммуномодулирующую активность при приеме внутрь, что связано с их способностью продуцировать противомикробные пептиды, малые внеклеточные эффекторные молекулы и способностью взаимодействовать с хозяином с помощью адгезии и связывания [66, 86, 120].

Производство *B.coagulans* короткоцепочечных жирных кислот и таких пептидов, как коагулин, бактериоциноподобное вещество и лактоспорин, продемонстрировало значительную антибактериальную активность данного пробиотического штамма, что подтверждает наличие антагонистического действия пробиотика *B.coagulans* по отношению к патогенам, колонизирующим слизистую ЖКТ у человека [78, 81, 57, 100].

Недавно из традиционной рыбы в Манипуре (Индия) был выделен штамм пробиотиков *Bacillus coagulans*, выделяющих неизвестный до этого бактериоцин с низкой молекулярной массой, который проявлял широкий спектр антимикробной активности против значимых патогенов [49, 71].

Кроме того, положительный эффект *B.coagulans* на метаболизм кишечника также оценивается Lee et al. (2016), которые сообщили, что прием *B.coagulans* крысами, которых кормили желчью, способствовал улучшению состояния кишечника и росту полезной микробиоты в кишечнике [73, 90].

Профилактическую роль пробиотиков *Bacillus* в условиях нарушения физиологии кишечника отметили Lopetuso et al., 2016 [77, 111]. Уменьшение дисбактериоза и воспаления кишечника при использовании пробиотических штаммов *Bacillus* было обнаружено благодаря их способности восстанавливать слизистую оболочку кишечника и нормализовать его биоценоз.

Исследование *in vivo*, проведенное Haldaг and Gandhi (2016), показало, что пероральное введение

обезжиренного молока, содержащего *Bacillus coagulans*, уменьшает количество колиформных бактерий в фекалиях исследуемых групп [76, 102].

Таким образом, механизмы, посредством которых пробиотик *Bacillus coagulans* может улучшить здоровье человека, включают стимуляцию иммунной системы, синтез противомикробных белков (бактериоцины — субтилин и коагулин), антибиотиков (Surfactin и Bacilysin), ферментов и модуляцию состава микробиоты кишечника. Механизм поддержания гомеостаза кишечника включает содействие росту других полезных микробов и подавление не только патогенных возбудителей, но и воспалительного ответа слизистой оболочки кишечника [33, 62].

Исследование механизма улучшения нормальной микробной флоры ЖКТ с участием спор *B.coagulans* на основании данных RT-PCR — молекулярного метода обнаружения прорастания спор в желудочно-кишечном тракте мышей подтвердило, что спора проявила иммуностимулирующий эффект, усиливая антимикробный эффект штамма *B.coagulans*. Исследования *in vitro* также показали, что компоненты клеточной стенки и супернатант некоторых штаммов *B.coagulans* влияют на воспаление кишечника посредством модуляции цитокинов, ингибирования активных форм кислорода и усиления фагоцитоза [20, 70, 68].

В культурах *in vitro* мононуклеарных клеток периферической крови человека (ПВМС) у здоровых доноров крови в присутствии инактивированной *B.coagulans* GBI-30, 6086 в течение 24 часов продемонстрировано, что *B.coagulans* GBI-30, 6086 индуцировали ранний маркер активации CD69 на CD3⁺ CD56-Т-лимфоцитах, CD3⁺ CD56⁺ NKT-клетках, CD3-CD56⁺ NK-клетках, а также некоторых клетках в CD-CD56-*non*-Т *non*-NK. Культуральные супернатанты показали устойчивое увеличение выработки цитокинов IL-1β, IL-6, IL-17A и TNF-α. Уровни IFN-γ повышались параллельно с хемокинами (MCP-1, MIP-1α и MIP-1β), противовоспалительными цитокинами (IL-1ra и IL-10) и фактором роста G-CSF, связанного с биологией восстановления и стволовыми клетками [61, 88, 131].

В одном из последних обзоров, посвященных *Bacillus coagulans* как пробиотику, механизм действия бактерии рассматривается со следующих позиций:

- конкуренция за питательные вещества;
- секреция противомикробных веществ;
- снижение pH кишечника путем образования SCFA и блокирования адгезионных участков;
- блокирование сайтов рецепторов токсинов — иммунная стимуляция;
- подавление производства токсинов [26, 33, 39, 45, 65, 88].

Таблица 1 — Резюме результатов некоторых исследований пробиотика *Bacillus coagulans* (2009–2018)

Источник	Год	Пробиотик	Предмет	Дозирование	Вывод
1	2	3	4	5	6
Физиологический и биологический потенциал					
Kimmel M. et al.	2010	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Влияние пробиотика на иммунологические маркеры у взрослых после вирусного воздействия	500 млн КОЕ в сутки	Значительное повышение: CD3 ⁺ , CD69 ⁺ , IL-6, IL-8, IFN-γ, TNF-α
Kathleen F. et al.	2012	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Изучение влияния метаболитов пробиотика <i>Ganeden Bacillus coagulans</i> 30 (GBC30)	<i>In vitro</i>	Метаболиты <i>Ganeden Bacillus coagulans</i> GBI-30 поддерживают дозревание иммунокомпетентных клеток
Abhari Kh.; Shekarforoush S.S.; Sajedianfard J.; Hosseinzadeh S.; Nazifi S.	2015	<i>Bacillus coagulans</i>	Влияние пробиотических, пребиотических и синбиотических диет, содержащих <i>Bacillus coagulans</i> и инулин, на кишечную микробиоту крыс. Эксперимент <i>in vivo</i> — изучение эффектов пробиотических спор <i>Bacillus coagulans</i> с пребиотиком и без такового на микробиоту желудочно-кишечного тракта здоровых крыс и ее потенциальную возможность выжить в тракте GI	Эксперимент <i>in vivo</i> , модель животных (крыс)	Снижение количества спор, проходящих через GI-тракт, и высокое количество выживших спор в фекальных образцах показало, что споры не являются нормальными обитателями микробиоты GI и влияют на микробиоту кишечника путем временной пролиферации. Также настоящее исследование показало, что пробиотик <i>B.coagulans</i> эффективен в модуляции микробиоты GI
J. Åger Ralf; Shields Kevin A. et al.	2016	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Влияние совместного введения белка и пробиотиков на повреждение мышц, восстановление и работоспособность после травмирующего упражнения	1 млрд КОЕ <i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Пробиотические добавки <i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086 в сочетании с белком уменьшают показатели повреждения мышц, улучшают их восстановление

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6
Ramya T.N.C.; Subramanian Srikrishna	2016	<i>Bacillus coagulans</i> S-lac; <i>Bacillus subtilis</i> TO-A JPC	<i>Bacillus coagulans</i> S-lac и <i>Bacillus subtilis</i> TO-A JPC — два филогенетически разных пробиотика		Анализ пробиотических штаммов <i>Bacillus</i> и <i>Lactobacillus</i> показывает, что основные протеины споруляции сохраняются во всех пробиотических штаммах <i>Bacillus</i> , тогда как у <i>Lactobacillus</i> spp. они отсутствуют. Идентифицированы различия по антибиотикорезистентности, в т.ч. различия в адгезии у этих организмов, которые, вероятно, обеспечивают поддержку при осуществлении пробиотического действия и разный уровень выживаемости
Belapurkar Pranoti; Goyal Pragya; Kar Anand	2016	<i>Bacillus coagulans</i>	Оценка <i>in vitro</i> биоремедиационной способности пробиотика <i>Bacillus coagulans</i> для токсичности хрома (VI) и свинца (II)	<i>In vitro</i>	<i>Bacillus coagulans</i> участвует в биоремедиации тяжелых металлов хрома (VI) и свинца (II) за счет способности уменьшать их концентрацию <i>in vitro</i> . <i>Bacillus coagulans</i> не продемонстрировала изменений в желчной и кислотной толерантности, что говорит о том, что она сохраняет свою пробиотическую эффективность. Испытуемый пробиотик <i>B.coagulans</i> потенциально играет роль в биоремедиации Cr (VI) и Pb (II) <i>in vivo</i>
Jäger R. et al.	2017	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Пищеварение и всасывание нутриентов	500 млн КОЕ/сутки	Улучшает расщепление и всасывание белков
Jensen Gitte S.; Cash et al.	2017	Инактивированные пробиотические клетки <i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086 (Staimune)	Активация иммунитета и противовоспалительное действие	<i>In vitro</i>	Инактивированные клетки <i>B.coagulans</i> GBI-30, 6086 индуцировали ранний маркер активации CD69 на CD3 ⁺ CD56 ⁻ Т-лимфоцитах, CD3 ⁺ CD56 ⁺ NKT-клетках, CD3-CD56 ⁺ NK-клетках, а также некоторых клетках в CD3-CD56 ⁻ не-NK клеток. Культуральные супернатанты показали устойчивый рост иммуностимулирующих цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-17A и TNF- α . Уровни IFN- γ , хемокинов MCP-1, MIP-1 α и MIP-1 β и противовоспалительных цитокинов IL-1ra и IL-10 повышались, как и фактор роста G-CSF, связанный с биологией восстановления и стволовыми клетками
Majlesi Majid; Shekarforoush Seyed Shahram; Ghaisari Hamid Reza; Nazifi Saeid; Sajedianfard Javad; Eskandari Mohammad Hadi	2017	<i>Bacillus Lactobacillus Plantarum</i>	Влияние пробиотических коагулянтов <i>Bacillus</i> и <i>Lactobacillus Plantarum</i> на снижение токсичности ртути у крыс	Эксперимент <i>in vivo</i> , модель животных (крыс)	Пероральное введение любого пробиотика обеспечивает значительную защиту от токсичности ртути за счет снижения уровня ртути в печени и почках и предотвращения изменений уровней ГПХ и СОД. Пробиотическое лечение вызывало заметное снижение уровня креатинина, мочевины, билирубина, ALT и АСТ, что указывает на положительное влияние пробиотиков на неблагоприятные эффекты Hg в организме

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6
Zhen Wenrui; Shao Yujing; Gong Xiuyan; Wu Yuanyuan; Geng Yanqiang; Wang Zhong; Guo Yuming	2018	<i>Bacillus coagulans</i>	Влияние диетического дополнения <i>Bacillus coagulans</i> на показатели роста и иммунных реакций цыплят-бройлеров, вызываемых <i>Salmonella enteritidis</i>	Эксперимент <i>in vivo</i> , модель животных (цыплят)	<i>B.coagulans</i> — увеличение прироста массы тела и повышение активности щелочной фосфатазы (при 7 DPI), количества <i>Lactobacilli</i> и <i>Bifidobacterium</i> (7 DPI, при 17 DPI), высоты ворсинок, что сопровождалось снижением сскал <i>Escherichia coli</i> (у 7, 17 и 31 DPI) и <i>Salmonella</i> (по 7 и 17 DPI). <i>B.coagulans</i> оказывает защитное действие при заражении SE
Fu Linglin; Wang Chong; Ruan Xinming; Li Gang; Zhao Yu; Wang Yanbo	2018	<i>Bacillus coagulans</i> L1208	Сохранение <i>Pseudosciaena crocea</i> с помощью коагулина L1208 — нового бактериоцина, производимого <i>Bacillus coagulans</i> путем подавления роста бактерий порчи		Коагулин L1208 — новый бактериоцин, производимый <i>Bacillus coagulans</i> L1208. Coagulins L1208 — потенциальный новый антисептик
Wu Yuanyuan; Shao Yujing; Song Bochen; Zhen Wenrui; Wang Zhong; Guo Yuming; Shahid Muhammad Suhaib; Nie Wei	2018	<i>Bacillus coagulans</i>	Влияние добавок <i>Bacillus coagulans</i> на показатели роста и здоровье кишечника цыплят-бройлеров с вызванным <i>Clostridium perfringens</i> некротическим энтеритом	Модель некротического колита	Эффекты <i>B.coagulans</i> — снижение показателей поражения кишечника, уменьшение количества <i>C.perfringens</i> в слепой кишке и печени, а также повышение уровня мРНК fowllicidin-2 ($P \leq 0,01$). Включение <i>B.coagulans</i> улучшило структуру кишечного барьера, увеличило удельные уровни sIgA и активность щелочной фосфатазы (IAP) в тощей кишке, улучшило экспрессию мРНК лизоцима и ингибировало рост, колонизацию и вторжение <i>C.perfringens</i>
Генетический паспорт и безопасность штамма					
OrrÃ Luigi; Salvetti Elisa et al.	2014	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Последовательность генома <i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086 как широко используемого спорообразующего пробиотического штамма		<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086 — безопасный штамм, характеризующийся сертифицированными положительными эффектами. Представленная последовательность генома GBI-30, 6086 представляет собой образец для идентификации молекулярных механизмов, ответственных за его положительные свойства и безопасность
FDA, GRAS № GRN 000660	2016	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Оценка безопасности штамма и допустимых доз	200 млн КОЕ/100 мл смеси для кормления	Штам <i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086 признан безопасным для использования в детском питании
Salvetti et al.	2016	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Интеграция геномной оценки безопасности пробиотических штаммов: <i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086 в качестве примера		Исследование предназначено для оценки характеристик безопасности <i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086, включающих современные методы на основе геномики и обычные фенотипические анализы. Особое внимание было уделено предполагаемым факторам вирулентности (VF), антибиотикорезистентности (AR) и генам, кодирующим ферменты, ответственные за вредные метаболиты (биогенные амины, BAs). Вывод: безопасность проверена и подтверждена с помощью точных протоколов

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6
FDA, GRN 00039	2017	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Оценка репродуктивной токсичности, мутагенности и генотоксичности		Данный штамм непатогенный и нетоксичный
Влияние на микробиоценоз					
Honda Harue; Gibson Glenn R.	2011	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Влияние Ganeden BC30 (<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086) на выживание патогенов в микробиоте кишечника человека		Добавка Ganeden BC30 модифицировала микробные профили в ферментационных системах по сравнению с контрольными. Споруляция связана с антимикробной активностью Ganeden BC30. Бимодальный жизненный цикл Ganeden BC30 <i>in vivo</i> усиливает антимикробную активность в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта
Nyangale Edna P.; Farmer Sean et al.	2014	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Влияние пребиотиков на фекальную микробиоту пожилых добровольцев после диетических добавок <i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	28-дневное лечение <i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086 (Ganeden BC30 (BC30))	У пожилых людей прием BC30 привел к увеличению популяций полезных видов бактерий (<i>Faecali bacterium prausnitzii</i> , <i>Clostridium lituseburense</i> и <i>Bacillus</i> spp., <i>C.lituseburense</i> , <i>Eubacterium rectale</i> и <i>F.prausnitzii</i>), а также к производству органических кислот
Nyangale Edna P.; Farmer Sean; Cash Howard A.; Keller David; Chernoff David; Gibson Glenn R.	2015	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Модуляция <i>Faecali bacterium prausnitzii</i> у пожилых мужчин и женщин	1 · 10 ⁹ млн КОЕ/сут, курс 28 дней	Назначение BC30 взрослым в возрасте 65–80 лет ежедневно увеличивает полезные группы бактерий в кишечнике человека и потенциально увеличивает производство противовоспалительных цитокинов. Доказаны потенциальные преимущества пробиотика BC30 для контроля дисбактериоза посредством модуляции микробиоты у пожилых людей
Abdhul Kaja; Ganesh Mohan et al.	2015	<i>Bacillus coagulans</i> (BDU3) Ngari	Бактериоциногенный потенциал пробиотического штамма <i>Bacillus coagulans</i> (BDU3) Ngari		Бактериоцин, продуцирующий штамм BDU3, был выделен из традиционной ферментированной рыбы Manipur Ngari. Штамм BDU3 был идентифицирован как <i>Bacillus coagulans</i> по фенотипической и генотипической характеристике. BDU3 продуцировал новый бактериоцин, который показал антимикробный спектр в отношении широкого ряда пищевых продуктов и близкородственных патогенов с MIC
Haldar Lopamudra; Gandhi D.N.	2016	<i>Bacillus coagulans</i> B37, <i>B.pumilus</i> B9	Влияние перорального введения штаммов <i>Bacillus coagulans</i> B37 и <i>Bacillus pumilus</i> B9 на фекальные колиформы, <i>Lactobacillus</i> и <i>Bacillus</i> spp.	Модель животных (крыс)	Пероральное введение штаммов <i>B.coagulans</i> B37 или <i>B.pumilus</i> B9 может быть полезным для снижения количества колиформных бактерий, сопровождающегося одновременным увеличением количества лактобацилл в кишечной флоре у крыс

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6
Использование в гастроэнтерологии					
Dolin B.J.	2009	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Влияние запатентованного препарата <i>Bacillus coagulans</i> на симптомы синдрома раздраженной толстой кишки с диареей		Пробиотик <i>B.coagulans</i> GBI-30, 6086 безопасен и эффективен для уменьшения среднего количества дефекаций у пациентов с IBS-D
Kalman D. et al.	2009	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Перспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное групповое исследование для оценки влияния продукта <i>Bacillus coagulans</i> на функциональные симптомы кишечного газа — боли в кишечнике, метеоризм, избыточную моторику	2 млрд КОЕ	Значительное подавление образования газов и уменьшение абдоминальных болей
Sari F.N. et al.	2011	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Предупреждение смертности при некротизирующем колите у детей с очень низким индексом массы тела при рождении	350 млн КОЕ/сут	Не снижает смертность, но улучшает переносимость пищи
<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30 (BC30) improves indices of <i>Clostridium difficile</i> -Induced colitis in mice	2011	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Колит у мышей, индуцированный <i>Clostridium difficile</i>	Модель колита у мышей	Пробиотик BC30 улучшил некоторые параметры <i>C.difficile</i> -индуцированного колита у мышей. BC30 повышал выживаемость инфицированных <i>C.difficile</i> мышей. В этой модели инфекционного колита пробиотик BC30 улучшил консистенцию стула у мышей
Asgarshirazi Masoumeh; Shariat Mamak; Dalili Hosein	2015	<i>Bacillus coagulans</i>	Сравнение эффектов pH-зависимого масла мяты перечной и синбиотического лактола (<i>Bacillus coagulans</i> + фруктоолигосахариды) на детскую функциональную боль в животе: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	120 детей в возрасте от 4 до 13 лет	<i>Bacillus coagulans</i> + FOS превосходят плацебо в снижении тяжести, продолжительности и частоты боли при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта, связанных с абдоминальной болью
Nutr J. et al.	2015	<i>Bacillus coagulans</i> MTCC 5856	СРК с преобладанием диареи	2 · 10 ⁹ млн КОЕ/сут	Значительное снижение вздутия живота, рвоты, диареи, боли в животе и частоты стула
Majeed Muhammed; Nagabhushanam Kalyanam; Natarajan Sankaran; Sivakumar Arumugam; Ali Furqan; Pande Anurag; Majeed Shaheen; Karri Suresh Kumar	2016	<i>Bacillus coagulans</i> MTCC 5856	<i>Bacillus coagulans</i> MTCC 5856 при синдроме раздраженного кишечника с преобладанием диареи, двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое пилотное клиническое исследование	2 · 10 ⁹ КОЕ	<i>B.coagulans</i> MTCC 5856 (p < 0,01) — уменьшение клинических симптомов (вздутие живота, рвота, диарея, боль в животе и частота стула): — снижение степени тяжести заболевания, — улучшение качества жизни. Установлено, что <i>B.coagulans</i> MTCC 5856 в дозе 2 · 10 ⁹ КОЕ/сут безопасна и эффективна при преобладании диареи у пациентов с IBS в течение 90 дней после приема. <i>B.coagulans</i> MTCC 5856 может быть потенциальным агентом при лечении пациентов с диареей, преобладающей при IBS

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
Bomko Tatiana V.; Nosalskaya Tatiana N.; Kabluchko Tatiana V.; Lisnyak Yury V.; Martynov, Artur V.	2017	<i>Bacillus coagulans</i> (Laktovit Forte)	Иммунотропный аспект пробиотического действия <i>Bacillus coagulans</i> (Laktovit Forte) и влияние Laktovit Forte на ассоциированную со стрептомицином диарею	Модель мыши <i>in vivo</i> с иммунодефицитом, вызванным циклофосфамидом	У мышей с колитом, вызванным стрептомицином, введение <i>B.coagulans</i> (лекарственного препарата Laktovit Forte) приводило к антидиарейному эффекту, нормализации моторики желудочно-кишечного тракта и предотвращению потери веса животными. С учетом индуцированной циклофосфамидом иммуносупрессии и ассоциированной со стрептомицином диареи иммунитет полностью восстанавливался только под действием <i>B.coagulans</i> (Laktovit Forte). По всем параметрам доказано, что <i>B.coagulans</i> (Laktovit Forte) оказались более эффективными по сравнению с эталонным продуктом Linex Forte, содержащим лакто- и бифидобактерии
Madempudi Ratna Sudha; Kalle Arunasree M.	2017	<i>Bacillus coagulans</i> Unique IS2	<i>Bacillus coagulans</i> Unique IS2 при раке толстой кишки человека (COLO 205), раке шейки матки (HeLa) и хронических миелоидных лейкозах	<i>In vitro</i>	<i>B.coagulans</i> более эффективна в индуцировании апоптоза раковых клеток толстой кишки, что может быть рассмотрено для адьювантной терапии при лечении карциномы толстой кишки
Sudha M. Ratna; Jayanthi N.; Aasin M.; Dhanashri R.D.; Anirudh T.	2018	<i>Bacillus coagulans</i> IS2	Эффективность <i>Bacillus coagulans</i> IS2 при лечении синдрома раздраженной толстой кишки у детей: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	141 ребенок любого пола в возрастной группе 4–12 лет с диагнозом IBS в соответствии с Римскими критериями III	Эффективность <i>Bacillus coagulans</i> IS2 в снижении симптомов синдрома раздраженной кишки у детей в возрастной группе 4–12 лет подтверждена снижением показателей боли, оцениваемой по недельной шкале интенсивности боли; значительным улучшением консистенции стула, а также снижением абдоминального дискомфорта, вздутия живота, окрашивания, быстроты, неполной эвакуации и прохождения газа

Доказательная база безопасности *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086

Интерес к возможностям использования *Bacillus coagulans* в медицине и клинической практике сегодня связан с последними достижениями молекулярных биотехнологий, а именно наличием расшифрованного генома этой бактерии, который с указанием генов и их локусов находится в открытом доступе на официальном сайте Национального центра биотехнологической информации, США (NCBI) [140–142].

Из отчета Управления безопасностью пищевых добавок Центра продовольственной безопасности и прикладного питания FDA, 2017 (Department of health & human services, Public Health Service; Food and Drug Administration, College Park, MD 20740-3835): опубликованные данные GRN 000399 исследования препарата *B.coagulans* GBI-30, 6086 в отношении острой, субхро-

нической, хронической и репродуктивной токсичности, а также мутагенности и генотоксичности бактерии *B.coagulans* на основании современной доказательной информационной базы, включающей данные о секвенировании целых геномов и результаты биоинформационных анализов, демонстрируют, что штамм *B.coagulans* GBI-30, 6086 не кодирует какие-либо факторы вирулентности, не содержит генов, кодирующих образование токсических веществ и вредных факторов, нетоксичен (отсутствуют обнаруживаемые уровни биогенных аминов) и не содержит генов, участвующих в биосинтезе токсичных липопептидов, энтеротоксинов и гемолизина. Это подтверждает, что *B.coagulans* GBI-30, 6086 является непатогенным и нетоксичным штаммом, а также не содержит гены антибиотикорезистентности и чувствителен ко многим клинически применяемым антибиотикам [140–142].

Результаты клинических исследований *B.coagulans* GBI-30 у взрослых, как и результаты четырех рандомизированных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с участием детей, которым с питанием вводили *B.coagulans* в дозе до $3,5 \cdot 10^8$ КОЕ/сут в течение одного года, подтверждают отсутствие побочных эффектов, связанных с применением препарата *B.coagulans* GBI-30, 6086 [140–142].

Все вышеизложенное подтверждает безопасность пробиотика *B.coagulans* GBI-30, 6086 в условиях его предполагаемого использования у человека, который имеет безопасный (GRAS) статус в соответствии с заключением Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) [142].

Лактовит Форте (*B.coagulans* GBI-30, 6086 в сочетании с витаминами В₉ и В₁₂) — эффективность и безопасность в гастроэнтерологии

Оригинальность препарата Лактовит Форте состоит в уникальной комбинации штамма *B.coagulans* GBI-30, 6086, который имеет высокий уровень безопасности GRAS и генетический паспорт, с витаминами группы В (фолиевая кислота и цианокобаламин). Целесообразность комбинации *B.coagulans* и витаминов В₉ и В₁₂ в препарате Лактовит Форте заключается в сочетанных эффектах: витамины содействуют росту и размножению *Bacillus coagulans* и усиливают иммуномодулирующий эффект и восстановление слизистой оболочки кишечника. Важным аспектом биологического действия витаминов В₉ и В₁₂ является их влияние на иммунную систему и гемопоэз.

Витамин В₁₂ повышает противоинфекционную резистентность организма за счет усиления бактерицидной и опсонизирующей активности сыворотки крови, увеличения продукции антител, усиления фагоцитарной активности лейкоцитов, стимулирования выработки интерферона.

Витамин В₉ также влияет на иммунную систему. При дефиците этого витамина отмечено подавление CD8⁺- и NK-клеток (ассоциированное с уменьшением резистентности к инфекциям), а также доказано уменьшение выживания Т-регуляторных клеток, что приводит к повышению чувствительности кишечника к воспалительным процессам инфекционного и аутоиммунного характера.

Необходимо отметить, что в производстве оригинального пробиотика Лактовит Форте используется запатентованный штамм *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086, информация о геноме которого находится на сайте www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4223449/, а заключение FDA о безопасности данного штамма на www.fda.gov/grasnoticeinventory. Маркировка препарата *B.coagulans* GBI-30, 6086 соответствует микробному паспорту и заявленной дозе, что подтверждено молекулярными диагностическими процедурами [140].

Таким образом, *B.coagulans* GBI-30, 6086 в составе пробиотика Лактовит Форте полностью соответствует требованиям ВОЗ к пробиотикам:

- состоит из живых или жизнеспособных клеток;
- сохраняет стабильность состава и жизнеспособность флоры в течение всего срока хранения;
- не обладает цито- и эмбриотоксичностью;
- выживает в агрессивной среде;
- не угнетает родную микрофлору, увеличивает ее количество;
- антагонистически действует по отношению к патогенам;
- безопасен в применении — элиминируется через 7 дней после окончания лечения;
- стимулирует врожденный и приобретенный иммунитет.

Современные поисковые системы предлагают для анализа более 100 публикаций о препарате Лактовит Форте, что свидетельствует об интересе к данному виду пробиотиков и возможностях его использования в ежедневной медицинской практике.

Таблица 2 — Резюме результатов клинических исследований препарата Лактовит Форте (*B.coagulans* GBI-30, 6086, витамины В₉, В₁₂)

Источник	Год	Предмет	Дозирование	Вывод
Харченко Н.В.	2007	Эффективность препарата Лактовит Форте для коррекции дисбиоза кишечника при хронических заболеваниях органов ЖКТ у взрослых	2 · 125 млн КОЕ	Значительное уменьшение вздутия живота, абдоминальной боли, нормализация бактериограммы кала
Квашнина Л., Радионов В.	2016	Коррекция дисбиоза и дефицита железа у детей раннего и младшего школьного возраста	2 · 125 млн КОЕ	Нормализация микробиоценоза кишечника, повышение гуморального и клеточного иммунитета
Квашнина Л., Радионов В.	2015	Коррекция дисбиоза после инфекционных гастроэнтероколитов у детей	2 · 125 млн КОЕ	Нормализация микробного пейзажа кишечника и улучшение иммунной реактивности
Подольский Вл.В., Подольский В.В.	2015	Коррекция микробиоценоза кишечника и урогенитального тракта женщин с нарушением вегетативного гомеостаза и изменением репродуктивной функции	2 · 125 млн КОЕ	Значительно снизилась частота ассоциативных форм контаминации половых путей условно-патогенной и патогенной микрофлорой

Преимущества препарата Лактовит Форте (согласно результатам клинических исследований и инструкции производителя):

- устойчив к действию высокой температуры, антибиотиков и кислой среды желудка. Споры бацилл активируются благодаря низкому рН желудка, затем попадают в двенадцатиперстную кишку, где размножаются и превращаются в живую вегетативную форму;

- препятствует росту патогенных бактерий. В тонкой кишке бациллы коагулянт быстро размножаются и вырабатывают молочную кислоту, перекись водорода, лизоцим и др.;

- способствует стимуляции роста собственной микрофлоры, в том числе при дисбиозе на фоне антибиотикотерапии;

- содержит фолиевую кислоту (витамин В₉) и цианокобаламин (витамин В₁₂), оказывающие синергичное действие и восстанавливающие слизистую оболочку кишечника (при дисбиозе, особенно лекарственном, возникает дефицит витаминов вследствие блокирования ферментных систем клетки антибиотиками, что приводит к нарушению эндогенного синтеза витаминов К и группы В, а также к нарушению всасывания витаминов);

- обладает репаративными и иммуномодулирующими свойствами, проявляющимися способностью повышать общий уровень секреторного IgA и титры специфических секреторных антител, усиливать фагоцитоз и др.;

- возможность применения в период беременности и кормления грудью, у детей с первых месяцев жизни [136–139].

Таким образом, систематический обзор пробиотика *B.coagulans* GB1-30, 6086 и препарата Лактовит Форте, представленный в этой публикации, а также метаанализы, касающиеся информации об использовании пробиотиков у человека, подтверждают наличие доказательной базы по факту того, что эталонные пробиотические штаммы играют потенциальную роль в управлении несколькими клиническими сценариями: диареей, болью, воспалительными заболеваниями кишечника, функциональными нарушениями ЖКТ, нарушениями микробиоценоза, раком и др.

Возможности пробиотической терапии сегодняшнего дня связаны с тем, что видовой состав микробиоты кишечника и его надлежащий баланс являются важнейшими критериями, которые определяют здоровье, а проверенные стратегии, нацеленные на восстановление биоценоза кишечника, могут помочь восстановить нормальный здоровый фенотип у человека. Эта парадигма созвучна со словами великого ученого прошлого столетия, основоположника учения о микробиоме, выдающегося микробиолога И.И. Мечникова, который еще в 1907 году в своей работе «Этюды оптимизма» сказал: «Духовное и физическое здоровье человека в значительной мере определяется многочисленными ассоциациями микробных организмов, населяющих его кишечник» [135].

Конфликт интересов. Не заявлен.

References

1. Abdhul K, Ganesh M, Shanmughapriya S, et al. Bacteriocinogenic potential of a probiotic strain *Bacillus coagulans* [BDU3] from Ngari. *Int J Biol Macromol.* 2015 Aug;79:800-6. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.06.005.
2. Abhari K, Shekarforoush SS, Hosseinzadeh S, Nazifi S, Sajedianfard J, Eskandari MH. The effects of orally administered *Bacillus coagulans* and inulin on prevention and progression of rheumatoid arthritis in rats. *Food Nutr Res.* 2016 Jul 15;60:30876. doi: 10.3402/fnr.v60.30876.
3. Adami A, Cavazzoni V. Occurrence of selected bacterial groups in the faeces of piglets fed with *Bacillus coagulans* as probiotic. *J Basic Microbiol.* 1999;39(1):3-9.
4. Adewumi GA, Oguntoyinbo FA, Romi W, Singh T. A, Jeyaram K. Genome subtyping of autochthonous *Bacillus* species isolated from Iru, a fermented *Parkia biglobosa* seed. *Food Biotechnol.* 2014;28(3):250-268. doi: 10.1080/08905436.2014.931866.
5. Ash C, Farrow JAE, Wallbanks S, Collins MD. Phylogenetic heterogeneity of the genus *Bacillus* revealed by comparative analysis of small-subunit-ribosomal RNA sequences. *Lett Appl Microbiol.* 1991;13(4):202-206. doi: 10.1111/j.1472-765X.1991.tb00608.x.
6. Tidjani Alou M, Rathored J, Khelafia S, et al. *Bacillus rubiinfantis* sp. nov. strain mt2T, a new bacterial species isolated from human gut. *New Microbes New Infect.* 2015 Sep 16;8:51-60. doi: 10.1016/j.nmni.2015.09.008.
7. Alkaya B, Laleman I, Keceli S, Ozelik O, Cenk Haytac M, Teughels W. Clinical effects of probiotics containing *Bacillus* species on gingivitis: a pilot randomized controlled trial. *J Periodontol Res.* 2017 Jun;52(3):497-504. doi: 10.1111/jre.12415.
8. Tidjani Alou M, Rathored J, Khelafia S, et al. *Bacillus rubiinfantis* sp. nov. strain mt2T, a new bacterial species isolated from human gut. *New Microbes New Infect.* 2015 Sep 16;8:51-60. doi: 10.1016/j.nmni.2015.09.008.
9. Altmeyer S, Kröger S, Vahjen W, Zentek J, Scharek-Tedin L. Impact of a probiotic *Bacillus cereus* strain on the jejunal epithelial barrier and on the NKG2D expressing immune cells during the weaning phase of piglets. *Vet Immunol Immunopathol.* 2014 Sep 15;161(1-2):57-65. doi: 10.1016/j.vetimm.2014.07.001.
10. Angmo K, Kumari A, Savitri, Bhalla TC. Probiotic characterization of lactic acid bacteria isolated from fermented foods and beverage of Ladakh. *LWT Food Sci Technol.* 2016;66:428-435. doi: 10.1016/j.lwt.2015.10.057.
11. Aminlari L, Shekarforoush SS, Hosseinzadeh S, Nazifi S, Sajedianfard J, Eskandari MH. Effect of Probiotics *Bacillus coagulans* and *Lactobacillus plantarum* on Lipid Profile and Feces Bacteria of Rats Fed Cholesterol-Enriched Diet. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2018 Oct 27. doi: 10.1007/s12602-018-9480-1.
12. Ash C, Farrow JAE, Wallbanks S, Collins MD. Phylogenetic heterogeneity of the genus *Bacillus* revealed by comparative analysis of small-subunit-ribosomal RNA sequences. *Lett Appl Microbiol.* 1991;13(4):202-206. doi: 10.1111/j.1472-765X.1991.tb00608.x.
13. Bader J, Albin A, Stahl U. Spore-forming bacteria and their utilisation as probiotics. *Benef Microbes.* 2012 Mar 1;3(1):67-75. doi: 10.3920/BM2011.0039.
14. Beaumont M. Flavouring composition prepared by fermentation with *Bacillus* spp. *Int J Food Microbiol.* 2002 May 25;75(3):189-96. doi: 10.1016/S0168-1605(01)00706-1.

15. Bergey DH, autor. Holt JG, editor. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. 9th ed. Baltimore, MD: The Williams and Wilkins Company; 1994. 787 p.
16. Berthold-Pluta A, Pluta A, Garbowska M. The effect of selected factors on the survival of *Bacillus cereus* in the human gastrointestinal tract. *Microb Pathog*. 2015 May;82:7-14. doi: 10.1016/j.micpath.2015.03.015.
17. Böhm ME, Huptas C, Krey VM, Scherer S. Massive horizontal gene transfer, strictly vertical inheritance and ancient duplications differentially shape the evolution of *Bacillus cereus* enterotoxin operons *hbl*, *cytK* and *nhe*. *BMC Evol Biol*. 2015 Nov 10;15:246. doi: 10.1186/s12862-015-0529-4.
18. Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect*. 2014 Jan;44(1):1-8. doi: 10.1016/j.medmal.2013.10.002.
19. Cai D, Liu M, Wei X, et al. Use of *Bacillus amyloliquefaciens* HZ-12 for high-level production of the blood glucose lowering compound, 1-deoxyxojirimycin (DNJ), and nutraceutical enriched soybeans via fermentation. *Appl Biochem Biotechnol*. 2017 Mar;181(3):1108-1122. doi: 10.1007/s12010-016-2272-8.
20. Casula G, Cutting SM. *Bacillus* probiotics: spore germination in the gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol*. 2002 May;68(5):2344-52. doi: 10.1128/AEM.68.5.2344-2352.2002.
21. Chantawannakul P, Oncharoen A, Klanbut K, Chukeatirote E, Lumyong S. Characterization of proteases of *Bacillus subtilis* strain 38 isolated from traditionally fermented soybean in northern Thailand. *Sci Asia*. 2002 Sep;28(3):241-245. doi: 10.2306/scienceasia1513-1874.2002.28.241.
22. Ghelardi E, Celandroni F, Salvetti S, Gueye SA, Lupetti A, Senesi S. Survival and persistence of *Bacillus clausii* in the human gastrointestinal tract following oral administration as spore-based probiotic formulation. *J Appl Microbiol*. 2015 Aug;119(2):552-9. doi: 10.1111/jam.12848.
23. Choi JH, Pichiah P, BT, Kim MJ, Cha YS. Cheonggukjang, a soybean paste fermented with *B. licheniformis* 67 prevents weight gain and improves glycemic control in high fat diet induced obese mice. *J Clin Biochem Nutr*. 2016 Jul;59(1):31-8. doi: 10.3164/jcbn.15-30.
24. Cutting SM. *Bacillus* probiotics. *Food Microbiol*. 2011 Apr;28(2):214-20. doi: 10.1016/j.fm.2010.03.007.
25. De Vecchi E, Drago L. *Lactobacillus sporogenes* or *Bacillus coagulans*: misidentification or mislabelling? *International Journal of Probiotics and Prebiotics*. 2006;1(1):3-10.
26. Keller D, Farmer S, McCartney A, Gibson G. *Bacillus coagulans* as a probiotic. *Food Sci Technol Bull: Funct Foods*. 2010;7:103-109. doi: 10.1616/1476-2137.16015.
27. Di Caro S, Tao H, Grillo A, et al. *Bacillus clausii* effect on gene expression pattern in small bowel mucosa using DNA microarray analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Sep;17(9):951-60. doi: 10.1097/00042737-200509000-00011.
28. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015 May 15;60 Suppl 2:S129-34. doi: 10.1093/cid/civ085.
29. Drago L, Rodighiero V, Celeste T, Rovetto L, De Vecchi E. Microbiological evaluation of commercial probiotic products available in the United States in 2009. *J Chemother*. 2010 Dec;22(6):373-7. doi: 10.1179/joc.2010.22.6.373.
30. Duc le H, Hong HA, Barbosa TM, Henriques AO, Cutting SM. Characterization of *Bacillus* probiotics available for human use. *Appl Environ Microbiol*. 2004 Apr;70(4):2161-71. doi: 10.1128/AEM.70.4.2161-2171.2004.
31. Dudonné S, Varin TV, Anhe FF, et al. Modulatory effects of a cranberry extract co-supplementation with *Bacillus subtilis* CUI probiotic on phenolic compounds bioavailability and gut microbiota composition in high-fat diet-fed mice. *Pharma Nutr*. 2015;3(3):89-100. doi: 10.1016/j.phanu.2015.04.002.
32. Earl AM, Eppinger M, Fricke WF, et al. Whole-genome sequences of *Bacillus subtilis* and close relatives. *J Bacteriol*. 2012 May;194(9):2378-9. doi: 10.1128/JB.05675-11.
33. Elshaghabe FMF, Rokana N, Gulhane RD, Sharma C, Panwar H. *Bacillus* As Potential Probiotics: Status, Concerns, and Future Perspectives. *Front Microbiol*. 2017 Aug 10;8:1490. doi: 10.3389/fmicb.2017.01490.
34. Endres JR, Clewell A, Jade KA, Farber T, Hauswirth J, Schauss AG. Safety assessment of a proprietary preparation of a novel probiotic, *Bacillus coagulans*, as a food ingredient. *Food Chem Toxicol*. 2009 Jun;47(6):1231-8. doi: 10.1016/j.fct.2009.02.018.
35. Fakhry S, Sorrentini I, Ricca E, De Felice M, Baccigalupi L. Characterization of spore forming *Bacilli* isolated from the human gastrointestinal tract. *J Appl Microbiol*. 2008 Dec;105(6):2178-86. doi: 10.1111/j.1365-2672.2008.03934.x.
36. Fan B, Blom J, Klenk HP, Borriss R. *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bacillus velezensis* and *Bacillus siamensis* form an operational group *B. amyloliquefaciens* within the *B. subtilis* species complex. *Front Microbiol*. 2017 Jan 20;8:22. doi: 10.3389/fmicb.2017.00022.
37. FAO; WHO. 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. Cordoba, Argentina 1-4 October 2001. Rome: FAO/WHO; 2006. 56 p.
38. FAO; WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food: Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Rome: Food and Agriculture Organization. FAO/WHO; 2002. 11 p.
39. Elshaghabe FMF, Rokana N, Gulhane RD, Sharma C, Panwar H. *Bacillus* As Potential Probiotics: Status, Concerns, and Future Perspectives. *Front Microbiol*. 2017 Aug 10;8:1490. doi: 10.3389/fmicb.2017.01490.
40. Fujiya M, Musch MW, Nakagawa Y, et al. The *Bacillus subtilis* quorum-sensing molecule CSF contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter. *Cell Host Microbe*. 2007 Jun 14;1(4):299-308. doi: 10.1016/j.chom.2007.05.004.
41. Ghani M, Ansari A, Aman A, Zohra RR, Siddiqui NN, Qader SA. Isolation and characterization of different strains of *Bacillus licheniformis* for the production of commercially significant enzymes. *Pak J Pharm Sci*. 2013 Jul;26(4):691-7.
42. Ghandi AB. *Lactobacillus sporogenes*, an advancement in *Lactobacillus* therapy. *East Pharm*. 1988:41-43.
43. Ghelardi E, Celandroni F, Salvetti S, Gueye SA, Lupetti A, Senesi S. Survival and persistence of *Bacillus clausii* in the human gastrointestinal tract following oral administration as spore-based probiotic formulation. *J Appl Microbiol*. 2015 Aug;119(2):552-9. doi: 10.1111/jam.12848.
44. Ghoneim MAM, Hassan AI, Mahmoud MG, Asker MS. Effect of polysaccharide from *Bacillus subtilis* sp. on cardiovascular diseases and atherogenic indices in diabetic rats. *BMC Complement Altern Med*. 2016 Mar 31;16:112. doi: 10.1186/s12906-016-1093-1.

45. Gobi N, Malaikozhundan B, Sekar V, et al. GFP tagged *Vibrio parahaemolyticus* Dahn2 infection and the protective effects of the probiotic *Bacillus licheniformis* Dahn1 on the growth, immune and antioxidant responses in *Pangasius hypophthalmus*. *Fish Shellfish Immunol*. 2016 May;52:230-8. doi: 10.1016/j.fsi.2016.03.006.
46. Green DH, Wakeley PR, Page A, et al. Characterization of two bacillus probiotics. *Appl Environ Microbiol*. 1999 Sep;65(9):4288-91.
47. Guo Z, Liu XM, Zhang QX, et al. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 Nov;21(11):844-50. doi: 10.1016/j.numecd.2011.04.008.
48. Honda H, Hoyles L, Gibson GR, Farmer S, Keller D, McCartney AL. Impact of GanedenBC30 (*Bacillus coagulans* GBI-30, 6086) on population dynamics of the human gut microbiota in a continuous culture fermentation system. *International Journal of Probiotics and Prebiotics*. 2011;6(1):65-72.
49. Abdhul K, Ganesh M, Shanmughapriya S, et al. Bacteriocinogenic potential of a probiotic strain *Bacillus coagulans* [BDU3] from Ngari. *Int J Biol Macromol*. 2015 Aug;79:800-6. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.06.005.
50. Hoffmann T, Troup B, Szabo A, Hungerer C, Jahn D. The anaerobic life of *Bacillus subtilis*: cloning of the genes encoding the respiratory nitrate reductase system. *FEMS Microbiol Lett*. 1995 Sep 1;131(2):219-25. doi: 10.1111/j.1574-6968.1995.tb07780.x.
51. Hong HA, Duc le H, Cutting SM. The use of bacterial spore formers as probiotics. *FEMS Microbiol Rev*. 2005 Sep;29(4):813-35. doi: 10.1016/j.femsre.2004.12.001.
52. Hong HA, Huang JM, Khaneja R, Hiep LV, Urdaci MC, Cutting SM. The safety of *Bacillus subtilis* and *Bacillus indicus* as food probiotics. *J Appl Microbiol*. 2008 Aug;105(2):510-20. doi: 10.1111/j.1365-2672.2008.03773.x.
53. Hong HA, Khaneja R, Tam NMK, et al. *Bacillus subtilis* isolated from the human gastrointestinal tract. *Res Microbiol*. 2009 Mar;160(2):134-43. doi: 10.1016/j.resmic.2008.11.002.
54. Horosheva TV, Vodnyanov V, Sorokulova I. Efficacy of *Bacillus* probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *JMM Case Rep*. 2014;1:1-6. doi: 10.1099/jmmcr.0.004036.
55. Hosoi T, Kiuchi K. Chapter 9: Natto – a food made by fermenting cooked soybeans with *Bacillus subtilis* (natto). In: Farnworth ER, editor. *Handbook of Fermented Functional Foods*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2003. 227-245 pp.
56. Hoyles L, Honda H, Logan NA, Halket G, La Ragione RM, McCartney AL. Recognition of greater diversity of *Bacillus* species and related bacteria in human faeces. *Res Microbiol*. 2012 Jan;163(1):3-13. doi: 10.1016/j.resmic.2011.10.004.
57. Hyronimus B, Le Marrec C, Sassi AH, Deschamps A. Acid and bile tolerance of spore-forming lactic acid bacteria. *Int J Food Microbiol*. 2000 Nov 1;61(2-3):193-7. doi: 10.1016/S0168-1605(00)00366-4.
58. Hyronimus B, Le Marrec C, Urdaci MC. Coagulin, a bacteriocin-like inhibitory substance produced by *Bacillus coagulans* I4. *J Appl Microbiol*. 1998 Jul;85(1):42-50.
59. Jager R, Shields KA, Lowery RP, et al. (2016). Probiotic *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 reduces exercise-induced muscle damage and increases recovery. *PeerJ*. 2016 Jul 21;4:e2276. doi: 10.7717/peerj.2276.
60. Jeong H, Park SH, Choi SK. Draft genome sequences of four plant probiotic *Bacillus* strains. *Genome Announc*. 2016 May 12;4(3). pii: e00358-16. doi: 10.1128/genomeA.00358-16.
61. Jensen GS, Cash HA, Farmer S, Keller D. Inactivated probiotic *Bacillus coagulans* GBI-30 induces complex immune activating, anti-inflammatory, and regenerative markers in vitro. *J Inflamm Res*. 2017 Aug 7;10:107-117. doi: 10.2147/JIR.S141660.
62. Joseph B, Dhas B, Hena V, Raj J. Bacteriocin from *Bacillus subtilis* as a novel drug against diabetic foot ulcer bacterial pathogens. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013 Dec;3(12):942-6. doi: 10.1016/S2221-1691(13)60183-5.
63. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001 Apr 7;357(9262):1076-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04259-8.
64. Karu R, Sumeri I. Survival of *Lactobacillus rhamnosus* GG during simulated gastrointestinal conditions depending on food matrix. *J Food Res*. 2016;5(5):57-66. doi: 10.5539/jfr.v5n5p56.
65. Keller D, Van Dinter R, Cash H, Farmer S, Venema K. *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 increases plant protein digestion in a dynamic, computer-controlled in vitro model of the small intestine (TIM-1). *Benef Microbes*. 2017 May 30;8(3):491-496. doi: 10.3920/BM2016.0196.
66. Khochamit N, Siripornadulsil S, Sukon P, Siripornadulsil W. Antibacterial activity and genotypic-phenotypic characteristics of bacteriocin-producing *Bacillus subtilis* KKU213: potential as a probiotic strain. *Microbiol Res*. 2015 Jan;170:36-50. doi: 10.1016/j.micres.2014.09.004.
67. Ahmad K, Fatemeh F, Mehri N, Maryam S. Probiotics for the treatment of pediatric *Helicobacter pylori* infection: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Pediatr*. 2013 Feb;23(1):79-84.
68. Kotb E. Purification and partial characterization of serine fibrinolytic enzyme from *Bacillus megaterium* KSK-07 isolated from kishk, a traditional Egyptian fermented food. *Appl Biochem Microbiol*. 2015;51(1):34-43. doi: 10.1134/S000368381501007X.
69. Kniehl E, Becker A, Forster DH. Pseudo-outbreak of toxigenic *Bacillus cereus* isolated from stools of three patients with diarrhoea after oral administration of a probiotic medication. *J Hosp Infect*. 2003 Sep;55(1):33-8. doi: 10.1016/S0195-6701(03)00133-6.
70. Kodali VP, Sen R. Antioxidant and free radical scavenging activities of an exopolysaccharide from a probiotic bacterium. *Biotechnol J*. 2008 Feb;3(2):245-51. doi: 10.1002/biot.200700208.
71. Kolstø AB, Tourasse NJ, Økstad OA. What sets *Bacillus anthracis* apart from other *Bacillus* species. *Annu Rev Microbiol*. 2009;63:451-76. doi: 10.1146/annurev.micro.091208.073255.
72. Krawczyk AO, de Jong A, Holsappel S, et al. Genome sequences of 12 spore-forming *Bacillus* species, comprising *Bacillus coagulans*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bacillus sporothermodurans*, and *Bacillus vallismortis*, isolated from foods. *Genome Announc*. 2016 May 12;4(3). pii: e00103-16. doi: 10.1128/genomeA.00103-16.
73. Lee JH, Nam SH, Seo WT, et al. The production of surfactin during the fermentation of cheonggukjang by potential probiotic *Bacillus subtilis* CSY191 and the resultant growth suppression of MCF-7 human breast cancer cells. *Food Chem*. 2012;131(4):1347-1354. doi: 10.1016/j.foodchem.2011.09.133.
74. Lefevre M, Racedo SM, Ripert G, et al. Probiotic strain *Bacillus subtilis* CU1 stimulates immune system of elderly during common infectious disease period: a randomized, double-blind placebo-

- controlled study. *Immun Ageing*. 2015 Dec 3;12:24. doi: 10.1186/s12979-015-0051-y.
75. London LE, Kumar AH, Wall R, et al. (2014). Exopolysaccharide-producing probiotic *Lactobacilli* reduce serum cholesterol and modify enteric microbiota in ApoE-deficient mice. *J Nutr*. 2014 Dec;144(12):1956-62. doi: 10.3945/jn.114.191627.
 76. Haldar L, Gandhi DN. Effect of oral administration of *Bacillus coagulans* B37 and *Bacillus pumilus* B9 strains on fecal coliforms, *Lactobacillus* and *Bacillus* spp. in rat animal model. *Vet World*. 2016 Jul;9(7):766-72. doi: 10.14202/vetworld.2016.766-772.
 77. Lopetuso LR, Scaldaferrri F, Franceschi F, Gasbarrini A. *Bacillus clausii* and gut homeostasis: state of the art and future perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Aug;10(8):943-8. doi: 10.1080/17474124.2016.1200465.
 78. Majeed M, Prakash L. *Lactospore®: The Effective Probiotic*. Piscataway, NJ: NutriScience Publishers Inc; 1998.
 79. Mallappa RH, Rokana N, Duary RK, Panwar H, Batish VK, Grover S. Management of metabolic syndrome through probiotic and prebiotic interventions. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Jan;16(1):20-7. doi: 10.4103/2230-8210.91178.
 80. Maneerat S, Lehtinen MJ, Childs CE, et al. Consumption of *Bifidobacterium lactis* Bi-07 by healthy elderly adults enhances phagocytic activity of monocytes and granulocytes. *J Nutr Sci*. 2014 Jan 2;2:e44. doi: 10.1017/jns.2013.31.
 81. Mandel DR, Eichas K, Holmes J. *Bacillus coagulans*: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2010 Jan 12;10:1. doi: 10.1186/1472-6882-10-1.
 82. Manhar AK, Bashir Y, Saikia D, et al. Cellulolytic potential of probiotic *Bacillus Subtilis* AMS6 isolated from traditional fermented soybean (Churpi): An in-vitro study with regards to application as an animal feed additive. *Microbiol Res*. 2016 May-Jun;186-187:62-70. doi: 10.1016/j.micres.2016.03.004.
 83. Mohammed Y, Lee B, Kang Z, Du G. Development of a two-step cultivation strategy for the production of vitamin B12 by *Bacillus megaterium*. *Microb Cell Fact*. 2014 Jul 15;13:102. doi: 10.1186/s12934-014-0102-7.
 84. Mullany P, Barbosa TM, Scott K, Roberts AP. Mechanisms of gene transfer and the spread of antibiotic resistance in spore forming organisms in the GI tract. In: Ricca E, Henriques AO, Cutting SM, editors. *Bacterial Spore Formers: Probiotics and Emerging Applications*. Norfolk: Horizon Bioscience; 2004. 113-129 pp.
 85. Muscettola M, Grasso G, Blach-Olszewska Z, et al. Effects of *Bacillus subtilis* spores on interferon production. *Pharmacol Res*. 1992 Sep;26 Suppl 2:176-7. doi: 10.1016/1043-6618(92)90652-R.
 86. Muscettola M, Grasso G, Migliaccio P, Gallo VC. Plasma interferon-like activity in rabbits after oral administration of *Bacillus subtilis* spores. *J Chemother*. 1991;3:130-132.
 87. Nagal S, Okimura K, Kaizawa N, Ohki K, Kanatomo S. Study on surfactin, a cyclic depsipeptide II synthesis of surfactin B2 produced by *Bacillus natto* KMD 2311. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1996 Jan;44(1):5-10.
 88. Nyangale EP, Farmer S, Cash HA, Keller D, Chernoff D, Gibson GR. *Bacillus coagulans* GBI-30 6086 modulates Faecalibacterium prausnitzii in older men and women. *J Nutr*. 2015 Jul;145(7):1446-52. doi: 10.3945/jn.114.199802.
 89. Nyangale EP, Farmer S, Keller D, Chernoff D, Gibson GR. Effect of prebiotics on the fecal microbiota of elderly volunteers after dietary supplementation of *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086. *Anaerobe*. 2014 Dec;30:75-81. doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.09.002.
 90. Ouattara HG, Reverchon S, Niamke SL, Nasser W. Regulation of the synthesis of pulp degrading enzymes in *Bacillus* isolated from cocoa fermentation. *Food Microbiol*. 2017 May;63:255-262. doi: 10.1016/j.fm.2016.12.004.
 91. Panwar H, Calderwood D, Grant IR, Grover S, Green BD. *Lactobacillus* strains isolated from infant faeces possess potent inhibitory activity against intestinal alpha- and beta-glucosidases suggesting anti-diabetic potential. *Eur J Nutr*. 2014 Oct;53(7):1465-74. doi: 10.1007/s00394-013-0649-9.
 92. Panwar H, Calderwood D, Grant IR, Grover S, Green BD. *Lactobacilli* possess inhibitory activity against dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). *Ann. Microbiol*. 2016;66(11):505-509. doi: 10.1007/s13213-015-1129-7.
 93. Pinchuk IV, Bressollier P, Verneuil B, et al. (2001). In vitro Anti-*Helicobacter pylori* Activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Nov;45(11):3156-61. doi: 10.1128/AAC.45.11.3156-3161.2001.
 94. Prokesova L, Novakova M, Julak J, Mara M. Effect of *Bacillus firmus* and other sporulating aerobic microorganisms on in vitro stimulation of human lymphocytes. A comparative study. *Folia Microbiol (Praha)*. 1994;39(6):501-4. doi: 10.1007/BF02814071.
 95. Ramarao N, Lereclus D. Adhesion and cytotoxicity of *Bacillus cereus* and *Bacillus thuringiensis* to epithelial cells are FlhA and PlcR dependent, respectively. *Microbes Infect*. 2006 May;8(6):1483-91. doi: 10.1016/j.micinf.2006.01.005.
 96. Ranji P, Akbarzadeh A, Rahmati-Yamchi M. Associations of probiotics with vitamin D and leptin receptors and their effects on colon cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(9):3621-7. doi: 10.7314/APJCP.2015.
 97. Rao KP, Chennappa G, Suraj U, Nagaraja H, Raj AP, Sreenivasa MY. Probiotic potential of *Lactobacillus* strains isolated from sorghum-based traditional fermented food. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2015 Jun;7(2):146-56. doi: 10.1007/s12602-015-9186-6.
 98. Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014 Oct;25(10):1919-29. doi: 10.1093/annonc/mdl106.
 99. Rey MW, Ramaiya P, Nelson BA, et al. Complete genome sequence of the industrial bacterium *Bacillus licheniformis* and comparisons with closely related *Bacillus* species. *Genome Biol*. 2004;5(10):R77. doi: 10.1186/gb-2004-5-10-r77.
 100. Riaz S, Wirawan RE, Badmaev V, Chikindas ML. Characterization of lactosporin, a novel antimicrobial protein produced by *Bacillus coagulans* ATCC 7050. *J Appl Microbiol*. 2009 Apr;106(4):1370-7. doi: 10.1111/j.1365-2672.2008.04105.x.
 101. Ripert G, Racedo SM, Elie AM, Jacquot C, Bressollier P, Urdaci MC. Secreted compounds of the probiotic *Bacillus clausii* strain O/C inhibit the cytotoxic effects induced by *Clostridium difficile* and *Bacillus cereus* toxins. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 May 23;60(6):3445-54. doi: 10.1128/AAC.02815-15.
 102. Rowan NJ, Deans K, Anderson JG, Gemmell CG, Hunter IS, Chaitong T. Putative virulence factor expression by clinical and food isolates of *Bacillus* spp. after growth in reconstituted infant milk formulae. *Appl Environ Microbiol*. 2001 Sep;67(9):3873-81. doi: 10.1128/AEM.67.9.3873-3881.2001.
 103. Sanchez B, Arias S, Chaignepain S, et al. Identification of surface proteins involved in the adhesion of a probiotic *Bacillus ce-*

- reus strain to mucin and fibronectin. *Microbiology*. 2009 May;155(Pt 5):1708-16. doi: 10.1099/mic.0.025288-0.
104. Scientific Committee on Animal Nutrition. Opinion of the Scientific Steering Committee on Antimicrobial Resistance, 2009. Available from: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_ssc_out50_en.pdf.
105. Scientific Committee on Animal Nutrition. Opinion of the Scientific Committee on Animal Nutrition (SCAN) on the use of *Bacillus licheniformis* NCTC 13123 in Feeding Stuffs for Pigs (product AlCare), 2002. Available from: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/animal-feed_additives_rules_scan-old_report_out79.pdf
106. Scientific Committee on Animal Nutrition. Opinion of the Scientific Committee on Animal Nutrition, on the Criteria for Assessing the Safety of Microorganisms Resistant to Antibiotics of Human Clinical and Veterinary Importance. *EFSA J*. 2005 Jun;223:1-12. doi: 10.2903/j.efsa.2005.223.
107. Scott KP, Antoine JM, Midtvedt T, van Hemert S. Manipulating the gut microbiota to maintain health and treat disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015 Feb 2;26:25877. doi: 10.3402/mehd.v26.25877.
108. Shida K, Nomoto K. Probiotics as efficient immuno potentiators: translational role in cancer prevention. *Indian J Med Res*. 2013 Nov;138(5):808-14.
109. Shimizu, Ogura H, Asahara T, et al. (2013). Probiotic/synbiotic therapy for treating critically ill patients from a gut microbiota perspective. *Dig Dis Sci*. 2013 Jan;58(1):23-32. doi: 10.1007/s10620-012-2334-x.
110. Shobharani P, Padmaja RJ, Halami PM. Diversity in the antibacterial potential of probiotic cultures *Bacillus licheniformis* MCC2514 and *Bacillus licheniformis* MCC2512. *Res Microbiol*. 2015 Jul-Aug;166(6):546-54. doi: 10.1016/j.resmic.2015.06.003.
111. Sorokulova IB, Pinchuk IV, Denayrolles M, et al. The safety of two *Bacillus* probiotic strains for human use. *Dig. Dig Dis Sci*. 2008 Apr;53(4):954-63. doi: 10.1007/s10620-007-9959-1.
112. Smirnov VV, Reznik SR, V'iunitskaia VA, Sorokulova IB, Litvin VP. The effect of the complex probiotic Sporolact on the intestinal microbiocenosis of warm-blooded animals. *Mikrobiol Z*. 1995 Jul-Aug;57(4):42-9. (in Russian).
113. Sudha RM, Bhonagiri S. Efficacy of *Bacillus coagulans* strain Unique IS-2 in the treatment of patients with acute diarrhea. *Int J Probiotics Prebiotics* 2012;7(1):33-37.
114. Takano H. The regulatory mechanism underlying light-inducible production of carotenoids in non phototrophic bacteria. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2016 Jul;80(7):1264-73. doi: 10.1080/09168451.2016.1156478.
115. Tam NK, Uyen NQ, Hong HA, et al. The intestinal life cycle of *Bacillus subtilis* and close relatives. *J Bacteriol*. 2006 Apr;188(7):2692-700. doi: 10.1128/JB.188.7.2692-2700.2006.
116. Tamang JP, Watanabe K, Holzapfel WH. Review: diversity of microorganisms in global fermented foods and beverages. *Front Microbiol*. 2016 Mar 24;7:377. doi: 10.3389/fmicb.2016.00377.
117. Tanaka K, Takanaka S, Yoshida KI. A second-generation *Bacillus* cell factory for rare inositol production. *Bioengineered*. 2014 Sep-Oct;5(5):331-4. doi: 10.4161/bioe.29897.
118. Terlabie NN, Sakyi-Dawson E, Amoah-Awua WK. The comparative ability of four isolates of *Bacillus subtilis* to ferment soybeans into dawadawa. *Int J Food Microbiol*. 2006 Feb 1;106(2):145-52. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2005.05.021.
119. Tewari VV, Dubey SK, Gupta G. *Bacillus clausii* for prevention of late-onset sepsis in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2015 Oct;61(5):377-85. doi: 10.1093/tropej/fmv050.
120. Thakur N, Rokana N, Panwar H. Probiotics: selection criteria, safety and role in health and disease. *J Innov Biol*. 2016;3(1):259-270.
121. Trocino A, Xiccato G, Carraro L, Jimenez G. Effect of diet supplementation with Toyocerin® (*Bacillus cereus* var. toyoi) on performance and health of growing rabbits. *World Rabbit Sci*. 2010;13(1):17-28. doi: 10.4995/wrs.2005.532.
122. Urgesi R, Casale C, Pistelli R, Rapaccini GL, de Vitis I. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety of association of simethicone and *Bacillus coagulans* (Colinox®) in patients with irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(9):1344-53.
123. Voichishina LG, Chaplinskii V, Vjunitskaia VA. The use of sporulating bacteria in treating patients with dysbacteriosis. *Vrach Delo*. 1991;(12):73-75.
124. Mollendorff JW, Vaz-Velho M, Todorov SD. Boza, a traditional cereal-based fermented beverage: a rich source of probiotics and bacteriocin-producing lactic acid bacteria. In: Kristbergsson K., Ötles S, editors. *Functional Properties of Traditional Foods*. Boston, MA: Springer; 2016. 157-188 pp.
125. Wang J, Tang H, Zhang C, et al. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME J*. 2015 Jan;9(1):1-15. doi: 10.1038/ismej.2014.99.
126. Weese JS, Martin H. Assessment of commercial probiotic bacterial contents and label accuracy. *Can Vet J*. 2011 Jan;52(1):43-6.
127. Wu T, Zhang Y, Lv Y, et al. Beneficial Impact and Molecular Mechanism of *Bacillus coagulans* on Piglets' Intestine. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 18;19(7). pii: E2084. doi: 10.3390/ijms19072084.
128. Xu D, Cote JC. Phylogenetic relationships between *Bacillus* species and related genera inferred from comparison of 3' end 16S rDNA and 5' end 16S-23S ITS nucleotide sequences. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2003 May;53(Pt 3):695-704. doi: 10.1099/ijms.0.02346-0.
129. Yang HJ, Kwon DY, Kim HJ, et al. Fermenting soybeans with *Bacillus licheniformis* potentiates their capacity to improve cognitive function and glucose homeostasis in diabetic rats with experimental Alzheimer's type dementia. *Eur J Nutr*. 2015 Feb;54(1):77-88. doi: 10.1007/s00394-014-0687-y.
130. Yang OO, Kelesidis T, Cordova R, Khanlou H. Immunomodulation of antiretroviral drug-suppressed chronic HIV-1 infection in an oral probiotic double-blind placebo-controlled trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014 Oct;30(10):988-95. doi: 10.1089/AID.2014.0181.
131. Zhang HL, Li WS, Xu DN, et al. Mucosa-repairing and microbiota-balancing therapeutic effect of *Bacillus subtilis* alleviates dextrate sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Exp Ther Med*. 2016 Oct;12(4):2554-2562. doi: 10.3892/etm.2016.3686.
132. Zhao C, Lv X, Fu J, He C, Hua H, Yan Z. In vitro inhibitory activity of probiotic products against oral *Candida* species. *J Appl Microbiol*. 2016 Jul;121(1):254-62. doi: 10.1111/jam.13138.
133. Zheng LP, Zou T, Ma YJ, Wang JW, Zhang YQ. Antioxidant and DNA damage protecting Activity of exopolysaccharides from the endophytic bacterium *Bacillus Cereus* SZ1. *Molecules*. 2016 Feb 4;21(2). pii: E174. doi: 10.3390/molecules21020174.

134. Zouari R, Abdallah-Kolsi RB, Hamden K, et al. Assessment of the antidiabetic and antilipidemic properties of *Bacillus subtilis* SPB1 biosurfactant in alloxan-induced diabetic rats. *Biopolymers*. 2015 Nov;104(6):764-74. doi: 10.1002/bip.22705.

135. Mechnikov II. *Sketches of optimism*. Novosibirsk: Nauka; 1988. 244 p.

136. Harchenko NV. The study of the effectiveness of Laktovit Forte in chronic diseases of the gastrointestinal tract with intestinal dysbiosis syndrome. *Modern Gastroenterology*. 2007;(35):53-56. (In Ukrainian).

137. Kvashnina LV, Rodionov VP, Matviienko IM. Possibilities of Correction for Iron Deficiency and Intestinal Microbiocenosis Disorders in Children. *Zdorov'e rebenka*. 2016;(74):14-20. doi: 10.22141/2224-0551.6.74.2016.82125. (In Russian).

138. Kvashnina LV, Rodionov VP. Correction of intestinal dysbiosis in the process of rehabilitation of children of primary school age after infectious gastroenterocolitis. *Zdorov'e rebenka*. 2012;(42):134-138. (In Russian).

139. Podolsky VIV, Podolsky VV. Treatment of urogenital microbiocenosis changes in women with disorders of autonomic homeostasis and reproductive health changes. *Health of woman*. 2015;(106):125-128.

140. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome>.

141. Orrù L, Salvetti E, Cattivelli L, et al. Draft Genome Sequence of *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086, a Widely Used Spore-Forming Probiotic Strain. *Genome Announc*. 2014 Nov 6;2(6). pii: e01080-14. doi: 10.1128/genomeA.01080-14.

142. FDA. GRAS Notice Inventory. Available from: <https://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/gras/noticeinventory/default.htm>. Accessed: September 26, 2018.

143. Available from: www.who.int.

Получено 12.11.2018 ■

Височина І.Л.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

***B.coagullans* у лікуванні гастроентерологічних захворювань запальної і функціональної природи: ефективність з позицій доказової медицини**

Резюме. Проведено аналіз баз даних PubMed, Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, CyberLeninka, РІНЦ у контексті пошуку інформації щодо ефективності *B.coagullans* у лікуванні гастроентерологічних захворювань запальної і функціональної природи. Системний аналіз інформації, наведений у даній статті, повністю відповідає міжнародним рекомендаціям щодо систематичних методів пошуку літератури і містить інформацію про роль, значення, переваги, безпеку та ефективність даного штаму (GRAS

Notice No. GRN 000660) і можливості застосування пробіотиків і препаратів *B.coagullans* у людини, з доказовою базою можливості розширення показань для застосування споровмісних пробіотиків *B.coagullans* (у тому числі і для препарату Лактовіт Форте), зокрема при синдромі подразненого кишечника.

Ключові слова: огляд; *B.coagullans*; Лактовіт Форте; гастроентерологічні захворювання запальної і функціональної природи

I.L. Vysochina

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

***B.coagulans* in the treatment of gastrointestinal diseases of inflammatory and functional nature: effectiveness from the standpoint of evidence-based medicine**

Abstract. The analysis of PubMed, Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, CyberLeninka, RISC databases was performed in the context of searching for information on the effectiveness of *B.coagulans* in the treatment of gastrointestinal diseases of inflammatory and functional nature. The system analysis of the information presented in this article fully complies with international recommendations on systematic methods of literature search and contains information on the role, signifi-

cance, advantages, safety and effectiveness of this strain (GRAS Notice No. GRN 000660) and the options of using probiotics and *B.coagulans* preparations in humans, with evidence of the possibility of expanding indications for the administration of the probiotic *B.coagulans* (Laktovit Forte), in particular in irritable bowel syndrome.

Keywords: review; *B.coagulans*; Laktovit Forte; gastrointestinal diseases of inflammatory and functional nature