



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80546 (13) C2

(51) МПК (2006)

C12N 1/20

A23L 1/30

A61K 35/74

A61P 1/16

A61P 3/04

A61P 5/48

C12R 1/46

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) БІОЛОГІЧНО ЧИСТИЙ ШТАМ *STREPTOCOCCUS THERMOPHILUS* SSP. *SALIVARIUS* (CD8), ЗАСТОСУВАННЯ ЙОГО ДЛЯ ПРИГОТУВАННЯ ХАРЧОВОГО СКЛАДУ, ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ І ВЕТЕРИНАРНОГО ПРОДУКТУ

1

(21) 20040706005

(22) 19.12.2002

(24) 10.10.2007

(86) РСТ/IT02/00812, 19.12.2002

(31) RM2001A000763

(32) 21.12.2001

(33) IT

(72) ДЕ СИМОНЕ КЛАУДІО

(73) АТЬЯЛ ФАРМАЦЕУТИКА, ЛДА.

(56) Marsall V. M. et al: "Fermentation of milk by streptococcus-salivarius-ssp-salivarius and streptococcus-salivarius-ssp-thermophilus and their use to the yogurt manufacturer" Journal of applied bacteriology, vol.59, no.2, 1985, 147-152. US B1 6297229, 02.10.2001.

(57) 1. Біологічно чистий штам *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), депонований 4 грудня 2001 при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним № DSM 14667 для одержання харчових складів, лікарських засобів та ветеринарних продуктів для профілактики/лікування патологічних станів.

2. Композиція, яка містить штам *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), депонований 4 грудня 2001 при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним № DSM 14667.

3. Композиція за п. 2, що додатково містить штам *Lactobacillus brevis* CD2, депонований при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Germany, з інвентарним № DSM 11988.

4. Композиція за п. 3, що додатково містить штам, вибраний з групи, що включає *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus*

2

plantarum, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* або їх суміші.

5. Композиція за будь-яким з пп. 2-4, що додатково містить щонайменше один з наступних інгредієнтів: вітамін Е, холін, урсодезоксихолеву кислоту, клофібрат, тиглітазон, гемфіброзил, бетаїн, N-ацетилцистеїн, розиглітазон, основні амінокислоти, L-карнітин або нижчий алканіл-L-карнітин або їх фармакологічно прийнятні солі.

6. Застосування штаму *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), депонованого 4 грудня 2001 при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним № DSM 14667, для приготування харчового складу для профілактики/лікування захворювань, вибраних з неалкогольного стеатозу печінки, жирової інфільтрації печінки, печінкової енцефалопатії, резистентності до інсуліну, гіперінсулінемії і ожиріння.

7. Застосування штаму за п. 6, де харчовий склад є придатним для введення користувачеві від 50 до 3600 біліонів бактерій штаму *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), депонованого 4 грудня 2001 при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним № DSM 14667.

8. Застосування штаму *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), депонованого 4 грудня 2001 при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним № DSM 14667, для приготування лікарського засобу, який може бути введений пероральним або ентеральним шляхом, для профілактики/лікування захворювань, вибраних з неалкогольного стеатозу печінки, жирової інфільтрації печінки,

(13) C2

(11) 80546

(19) UA

печінкової енцефалопатії, резистентності до інсуліну, гіперінсулінемії і ожиріння.

9. Застосування штаму за п. 8, де лікарський засіб є придатним для введення користувачеві від 50 до 3600 біліонів бактерій штаму *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), депонованого 4 грудня 2001 при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним № DSM 14667.

10. Застосування штаму *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), депонованого 4 грудня 2001 при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним № DSM 14667, для приготування ветеринарного продукту для профілактики/лікування захворювань, вибраних з неалкогольного стеатозу печінки, жирової інфільтрації печінки, резистентності до інсуліну, гіперінсулінемії і ожиріння.

11. Застосування суміші штаму *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), депонованого 4 грудня 2001 при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним № DSM 14667, і штаму *Lactobacillus brevis* CD2, депонованого при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Germany, з інвентарним № DSM 11988, для приготування харчового складу для профілактики/лікування захворювань, вибраних з неалкогольного стеатозу печінки, жирової інфільтрації печінки, печінкової енцефалопатії, резистентності до інсуліну і гіперінсулінемії, ожиріння.

12. Застосування штаму за п. 11, де харчовий склад є придатним для введення користувачеві від 50 до 3600 біліонів бактерій штаму *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), депонованого 4 грудня 2001 при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним № DSM 14667.

13. Застосування за п. 11, де суміш додатково містить штами *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* або їх суміші.

14. Застосування суміші штаму *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), депонованого 4 грудня 2001 при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним № DSM 14667, і штаму *Lactobacillus brevis* CD2, депонованого при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним номером DSM 11988, для приготування лікарського засобу, який може бути введений пероральним або ентеральним шляхом, для профілактики/лікування захворювань, вибраних з неалкогольного стеатозу печінки, жирової інфільтрації печінки, печінкової енцефалопатії, резистентності до інсуліну, гіперінсулінемії і ожиріння.

15. Застосування за п. 14, де суміш додатково

містить штами *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* або їх суміші.

16. Застосування штаму за п. 15, де лікарський засіб є придатним для введення користувачеві від 50 до 3600 біліонів бактерій штаму *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), депонованого 4 грудня 2001 при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним № DSM 14667.

17. Застосування суміші штаму *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), депонованого 4 грудня 2001 при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним № DSM 14667, і штаму *Lactobacillus brevis* CD2, депонованого при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним номером DSM 11988, для приготування ветеринарного продукту для профілактики/лікування захворювань, вибраних з неалкогольного стеатозу печінки, жирової інфільтрації печінки, резистентності до інсуліну, гіперінсулінемії, ожиріння.

18. Застосування за п. 17, де суміш додатково містить штами *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* або їх суміші.

19. Спосіб профілактики/лікування захворювань, вибраних з неалкогольного стеатозу печінки, жирової інфільтрації печінки, печінкової енцефалопатії, резистентності до інсуліну, гіперінсулінемії і ожиріння введенням індивідууму, потребуючому цього, ефективної кількості харчового складу або лікарського засобу, що містить штаму *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), депонований 4 грудня 2001 при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним № DSM 14667.

20. Спосіб за п. 19, де харчовий склад або лікарський засіб додатково містить штаму *Lactobacillus brevis* (CD2), депонований при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним номером DSM 11988.

21. Спосіб за п. 20, де харчовий склад або лікарський засіб додатково містить штаму, вибраний з групи, що включає *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* або їх суміші.

22. Спосіб за будь-яким з пп. 19-21, де ефективна кількість харчового складу або лікарського засобу містить 50-3600 біліонів бактерій штаму *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), депонованого 4 грудня 2001 при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland, з інвентарним

№ DSM 14667, на добу.

Даний винахід відноситься до нового біологічно чистого штаму *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), депонованому 4 грудня 2001 в DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Germany, з інвентарним номером DSM 14667, і до його нащадків і мутантів.

Даний винахід додатково відноситься до харчових складів, лікарських засобів і ветеринарних продуктів, що містять вказаний новий штам CD8 як активний інгредієнт (або як один з активних інгредієнтів) і застосуванню вказаного штаму для приготування харчових складів, лікарських засобів і ветеринарних продуктів для профілактики/лікування різних попереджуваних і передвісних ознак потенційно патологічних станів або явно очевидних патологій.

Що стосується застосування харчових складів і лікарських засобів згідно з даним винаходом для людей, їх профілактична, або, правильно кажучи, цілюща дія виявляється, головним чином, проти конкретних хвороб печінки, таких як стеатоз печінки (жирова інфільтрація печінки), особливо неалкогольний стеатоз печінки, і печінкова енцефалопатія, проти деяких ендокринних і метаболічних хвороб, таких як гіперінсулінізм, резистентність до інсуліну і ожиріння, і також проти інфантильних патологічних станів, таких як аутизм, дефіцит уваги (ADD) і дефіцит уваги/гіперактивність (ADHD).

У випадку тварин, ветеринарні продукти знаходять корисне застосування для лікування печінкових патологій і ендокринних і метаболічних хвороб.

Коротко, надалі даний опис буде стосуватися виключно профілактики/лікування стеатозу печінки (жирової інфільтрації печінки) і неалкогольного стеатозу печінки, також в зв'язку з особливою профілактичною і цілющою ефективністю харчових складів і лікарськими засобами згідно з даним винаходом відносно вказаних патологій.

Стеатоз печінки (або жирова інфільтрація печінки) визначається як надмірне накопичення ліпідів в гепатоцитах, під «надмірним накопиченням» мається на увазі накопичення ліпідів, що перевищує нормальні 5% від ваги печінки. При макровезикулярному стеатозі печінки великі крапельки тригліцеридів розпирають гепатоцити, зміщуючи їх ядра у напрямку до периферії клітин, як трапляється в адипоцитах. При мікрровезикулярному стеатозі печінки маленькі крапельки тригліцеридів нагромаджуються в гепатоцитах, залишаючи ядра в центральному положенні, і гепатоцити потім набувають вигляду, що нагадує піну.

Стеатоз печінки, який звичайно спричиняє обмежене збільшення амінотрансфераз в сироватці (менш ніж 4-кратна верхня межа норми), достовірно ідентифікується методами візуалізації,

такими як ультразвукова ехографія і комп'ютерна томографія.

Неалкогольний стеатоз печінки (який часто називають неалкогольним стеатогепатитом NASH) є клінічним синдромом стеатозу, що супроводжується запаленням печінки.

Це діагностується біопсією печінки після того, як були виключені інші причини хвороб печінки (наприклад зараження вірусом гепатиту В і вірусом гепатиту С), і після того, як було з достовірністю виключено зловживання алкоголем (>20г/добу). Як тільки таке зловживання виключене, потрібно брати до уваги наступні можливі етіологічні чинники:

Дієтичні аномалії	ожиріння повне парентеральне харчування швидка втрата ваги
Лікарські засоби	естрогени кортикостероїди аміодарон
Метаболічні хвороби	абеталіпопротеїноз гіпобеталіпопротеїноз хвороба Вільсона хвороба Вебера ліподистрофія
Хірургічні альтерації шлунково-кишкової системи	клубово-порожечна обширна резекція гастроїліастика

Ніякої конкретної причини неалкогольного стеатозу печінки не відомо. Останнім часом типовий пацієнт, уражений такою патологією, описаний як суб'єкт жіночого роду, огрядний, з надлишком цукру в крові, який може бути викликаний діабетом. Крім того, пацієнт може мати надлишок тригліцеридів в крові і страждати від коронарної хвороби, розладів щитовидної залози або гіпертензії. Останнім часом повідомлялося, що пацієнти, уражені неалкогольним стеатозом печінки, не завжди відповідають цій картині. Було проведено одне дослідження суб'єктів і чоловічого, і жіночого роду, які не мали надмірної ваги, не страждали діабетом і не мали надлишку тригліцеридів в крові. Інша група пацієнтів, які були діагностовані як такі, що мають неалкогольний стеатоз печінки, містила дітей у віці між 9 і 16 роками. Більшість з них мали надмірну вагу, але тільки двоє з тридцяти страждали від діабету.

Не існує тестів крові, які дозволяли б з достовірністю діагностувати стеатоз і неалкогольний стеатоз печінки.

Підвищені рівні вмісту амінотрансфераз (аспартат-трансаминази AST і аланін-трансаминази ALT), чого також може і не трапитися, є тільки біохімічними індикаторами, однак, вони є загальними для обох патологій. Нормальні біохімічні величини були виявлені у патологічно

огрядних індивідуумів, біопсія печінки яких показала прогресуючу хворобу печінки.

Однак відношення AST/ALT може бути застосовне для того, щоб відрізнити неалкогольний стеатоз печінки від алкогольного стеатозу печінки, патології, де глибокі анатомо-патологічні зміни печінки можуть бути викликані зловживанням алкоголем (етанолом). При алкогольному стеатозі відношення AST/ALT звичайно більше ніж 2, тоді як при неалкогольному стеатозі рівні ALT вище, ніж рівні AST.

У цей час не відомо якого-небудь конкретного лікування неалкогольного стеатозу печінки, який зустрічав би широке схвалення. Очевидно, пацієнтам, які є огрядними, страждають діабетом і мають підвищені величини тригліцеридів в крові, рекомендується знижувати вагу і тримати під контролем їх діабет, дотримуючись низькокалорійної дієти з низьким вмістом жиру, а також приймаючи інсулін або лікарські засоби для зниження вмісту цукру в крові. Для вичерпного огляду патогенезу, клінічних аспектів, діагностики і лікування NASH [дивись статтю Sheth S.G. et al., Nonalcoholic steatohepatitis, Ann. Intern. Med. 1997, 127-137, яка залучена посиланням до даного опису].

Відсутність ефективного і загальноприйнятого лікування представляє чинник ризику, тому що, незважаючи на те, що незапальний стеатоз є доброякісним станом, у від 10 до 50% пацієнтів, уражених неалкогольним стеатозом печінки, розвивається прогресуючий фіброз, який, в свою чергу, дегенерує до цирозу, одинадцяті найбільш поширеної причини смерті на Заході, наприклад в Сполучених Штатах.

Тому відчувається необхідність мати в розпорядженні ефективний профілактичний/цілющий засіб для лікування стеатозу печінки і, зокрема неалкогольного стеатозу печінки, і тому мета даного винаходу - зробити такий засіб доступним.

Згідно з винаходом, вказаний засіб представляє новий біологічно чистий штам *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), депонований 4 грудня 2001 в DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Germany, з інвентарним № DSM 14667, і його нащадки і мутанти.

Винахід також відноситься до композицій, які містять вищезгаданий штам *Streptococcus* як активний інгредієнт, які можуть приймати форму і представляти активність харчових продуктів або дієтичних домішок, або істинного лікарського засобу, або ветеринарних продуктів як функцію підтримуючої або профілактичної дії, або істинної терапевтичної дії, яку композиції призначені здійснювати, в залежності від конкретних суб'єктів, для яких вони призначені.

Винахід також включає застосування вказаного вище штаму для приготування композицій, відповідних для профілактики/лікування печінкових, ендокринних і метаболічних хвороб, вказаних раніше, або аутизму і ADD або ADHD, і спосіб профілактики/лікування на основі введення,

переважно пероральним шляхом, вказаних композицій.

Хоча інтерпретація механізмів, за допомогою яких новий штам *Streptococcus* CD8 привносить свою профілактичну/цілющу дію, не є необхідною для розуміння і практичного застосування даного винаходу, теоретично можна допустити, що прогресування доброякісного і неалкогольного стеатозу печінки (NASH) інгібується змінами, що викликаються *Streptococcus* в сигналах запальних цитокінів, шляхом поліпшення функції епітеліального бар'єра і шляхом інгібування транслокації інших бактерій з кишечника. Ці механізми не є взаємовиключаючими і, ймовірно, що новий штам *Streptococcus* наділений численною активністю.

Композиції на основі молочнокислих бактерій, які мають захисну дію на кишечник, відомі, але композиції, які могли б придушувати або протидіяти доброякісному стеатозу печінки або неалкогольному стеатозу печінки, не відомі.

Композиції згідно з даним винаходом, які містять профілактично або терапевтично ефективну кількість *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8) або його нащадків або мутантів, можуть бути приготовані як харчові склади або дієтичні домішки, як лікарські засоби або ветеринарні продукти, в яких вказаний *Streptococcus* є єдиним активним інгредієнтом або змішаний з одним або декількома іншими активними інгредієнтами і/або одним або декількома фармакологічно прийнятними наповнювачами. Вибір наповнювачів і більшість відповідних способів приготування в зв'язку з особливою метою композицій знаходиться в сфері дії звичайних композицій в харчовій або фармацевтичній технології.

Особливо переважна композиція містить штам вищезгаданого *Streptococcus* CDS і штам *Lactobacillus brevis* CD2. Останній депонований при DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Germany, з інвентарним номером DSM 11988.

Вказана композиція може додатково містити штам, вибраний з групи, що включає *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* або їх суміші.

Вказані композиції можуть також містити, щонайменше, один з наступних інгредієнтів: вітамін Е, холін, урсодезоксихолеву кислоту, клофібрат, тиглітазон, гемфіброзил, бетаїн, N-ацетилцистеїн, розиглітазон, основні амінокислоти, L-карнітин або нижчий алканіл-L-карнітин або їх фармакологічно прийнятні солі.

Переважаючими (нижчий алканіл)-L-карнітинами є ацетил-, пропіоніл- і ізовалерил-L-карнітин. Фармакологічно прийнятними солями L-карнітину є фумарат і тартрат, тоді як фармакологічно прийнятними солями алканіл-L-карнітину є хлорид, фумарат і галактарат.

Композиції, відповідні для перорального введення, можуть бути в формі разової дози,

наприклад таблетки, капсули і пакети, або в формі порошків і гранул, або, як варіант, в формі суспензій або емульсій.

Таблетки і капсули можуть містити зв'язувальні речовини, змазки, стабілізатори, фарбувальну речовину, розділяючі агенти і тому подібне. Таблетки можуть бути покриті з використанням добре відомих технологій.

Рідкі композиції можуть бути у вигляді водних або масляних суспензій, наприклад, в харчових оліях або можуть бути приготовані, коли потрібно користувачеві, шляхом розчинення або суспендування препарату в формі порошку або гранул у воді або інших відповідних розчинниках.

Ці рідкі композиції можуть містити суспендуючі агенти, емульгатори, консерванти і тому подібне.

Переважно, щоб різні дозовані форми, вказані вище, містили кількість *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), достатню для того, щоб користувач, що дотримується схеми прийому лікарського засобу, якої легко дотримуватися, міг прийняти від 50 до 3600 біліонів бактерій штаму на добу.

Далі будуть описані клінічні дослідження, до яких були залучені пацієнти з неалкогольним стеатозом печінки. Діагноз неалкогольного стеатозу печінки повинен передбачати виключення інфекції вірусом гепатиту С (тобто антитіло до вірусу гепатиту С) і інфекцію вірусом гепатиту В (поверхневі антигени гепатиту В). Рівні вмісту церулоплазміну і α -1-антитрипсину є звичайно нормальними у пацієнтів з неалкогольним стеатозом печінки. Серологічні аутоімунні параметри (антимітохондріальне антитіло, антинуклеарне антитіло, антигладком'язове антитіло, антитіло проти мікросом печінки/нирки) є негативними у пацієнтів, уражених неалкогольним стеатозом печінки, за винятком деяких пацієнтів, які мають низький титр позитивності антинуклеарного антитіла (що змінюється від 1:40 до 1:320).

Клінічне дослідження 1

Двадцять чотири пацієнти (десять чоловіків і чотирнадцять жінок, середній вік 49±12 років), які були діагностовані як такі, що мають стан неалкогольного стеатозу печінки, на основі тестів сумісної сироватки, що демонструють підвищені величини аланін-трансамінази, були залучені до дослідження. Всі пацієнти отримували на добу 1800 біліонів бактерій *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8), ліофілізованих в формі гранул.

Біохімічні параметри сироватки, вимірювання ваги тіла і ліпідний профіль визначали на момент початку дослідження і після 3 місяців лікування. Дванадцять пацієнтів з двадцяти чотирьох (50%) були ожирілими (>20% понад ідеальної ваги тіла). Одинадцять пацієнтів застосовували перорально гіпоглікемічні засоби і/або інсулін або мали глюкозні показники при голодуванні >160мг/дл.

Величини для усереднених сироваткових лужної фосфатази, аланін-трансамінази (ALT) і гамма-глутаміл-транспептидази (GGT) після трьох місяців терапії помітно знизилися по відношенню до основних величин на самому початку дослідження ($T<0,01$), як показано в наступній

таблиці, де величини виражені в міжнародних од./л.

	Нормальні величини	Перед лікуванням	Після лікування
Лужна фосфатаза	98-275	322±83	214±44
ALT	0-4-2	96±21	38±12
GGT	11-50	72±23	41±16

Ніяких значних змін не було виявлено в тригліцеридах, холестерині і вазі тіла. Дані, приведені в таблиці, показують, що лікування неалкогольного стеатозу печінки *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8) веде до значного поліпшення по рівнях лужної фосфатази, ALT і GGT, які є сироватковими ферментами, показовими для функцій печінки, таких як цитоліз і холестаза.

Клінічне дослідження 2

П'ять пацієнтів були залучені до цього дослідження: двоє чоловіків і три жінки, які мали підвищені рівні вмісту аспартат-трансамінази (AST) і аланін-трансамінази (ALT) і на яких була проведена біопсія печінки, яка виявила стан неалкогольного стеатозу печінки, який розвинувся протягом шести місяців, що передували їх залученню до дослідження. Ці пацієнти не показали ознак інших хронічних хвороб печінки і не приймали лікарських засобів для зниження рівня тригліцеридів. Протягом чотирьох місяців кожний пацієнт отримував на добу 1800 біліонів бактерій наступних видів:

- *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8)
- *Lactobacillus brevis* (CD2)
- *Bifidobacterium infantis*
- *Lactobacillus plantarum*
- *Lactobacillus casei*
- *Lactobacillus bulgaricus*
- *Lactobacillus acidophilus* Кожний грам композиції містив:

- *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8)-150 біліонів
- *Lactobacillus brevis* (CD2) -10 біліонів
- *Bifidobacterium infantis* - 100 біліонів
- *Lactobacillus plantarum* - 10 біліонів
- *Lactobacillus casei* - 10 біліонів
- *Lactobacillus bulgaricus* - 30 біліонів
- *Lactobacillus acidophilus* - 30 біліонів

Вміст в сироватці AST і ALT вимірювали на початку дослідження і на шістнадцятому тижні.

Дослідження було завершено всіма п'ятьма пацієнтами без вияву яких-небудь негативних реакцій.

Результати дослідження представлені в наступній таблиці, де результати виражені в міжнародних, од./л.

	Нормальні величини	Перед лікуванням	Після лікування
AST	0-40	109±23	45±19
ALT	0-42	114±29	48±18

У цьому дослідженні не було виявлено ніяких змін в ліпідному профілі (холестеринемія, тригліцериди), підтверджуючи специфічність дії попередньої композиції, що містить *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8) в поєднанні з іншими молочнокислими бактеріями. Композицію готували так, щоб виявити в поєднанні властивості *Streptococcus thermophilus* ssp. *salivarius* (CD8) з протизапальними властивостями інших молочнокислих бактерій (наприклад, *Lactobacillus brevis* CD2, дивись [Міжнародну патентну заявку WO 99/42568]).