



Эффективность и безопасность применения комбинации метабиотика *Bacillus subtilis*, комплекса микробных и растительных ферментов и пребиотика у пациентов с целиакией на длительной безглютеновой диете

Орешко Л.С.¹, Кантемирова Р.К.¹, Саликова С.П.², Орешко А.Ю.³, Сеница А.В.⁴, Сеница А.А.⁵

¹ Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта Минтруда России, (ул. Бестужевская, д. 50, Санкт-Петербург, 195067, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, (ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Кирочная, 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)

⁴ ООО «Крафт», (Афонская ул., д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия)

⁵ Parusin GmbH, (Фердинандштр. 25–27, D-20095, Гамбург, Германия)

Для цитирования: Орешко Л.С., Кантемирова Р.К., Саликова С.П., Орешко А.Ю., Сеница А.В., Сеница А.А. Эффективность и безопасность применения комбинации метабиотика *Bacillus subtilis*, комплекса микробных и растительных ферментов и пребиотика у пациентов с целиакией на длительной безглютеновой диете. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(3): 278–287 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-278-287

✉ Для переписки:

Орешко

Людмила

Саварбековна

oreshkol@yandex.ru

Орешко Людмила Саварбековна, д.м.н., профессор кафедры терапии

Кантемирова Раиса Кантемировна, д.м.н., профессор кафедры терапии

Саликова Светлана Петровна, д.м.н., доцент, доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Орешко Аркадий Юрьевич, ассистент кафедры остеопатии

Сеница Александр Владимирович, кандидат технических наук, доцент

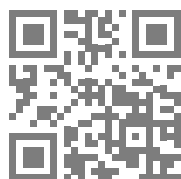
Сеница Андрей Александрович, доцент

Резюме

Целиакия представляет собой аутоиммунное заболевание тонкой кишки, вызываемое диетарным глютеном у генетически восприимчивых лиц. Безглютеновая диета (БГД) является эффективной стратегией лечения целиакии, но её длительное соблюдение способствует развитию микробного дисбиоза. Несмотря на строгое исключение глютена, у пациентов сохраняются симптомы кишечной диспепсии. В статье рассмотрено влияние пре-/метабиотической терапии на клиническое течение заболевания и состав кишечной микробиоты у больных целиакией для терапевтической стратегии биотической терапии в дополнение к БГД.

Цель исследования: оценить эффективность использования метабиотика, содержащего биологически активные метаболиты пробиотического штамма бактерий *Bacillus subtilis* SA49, комплекс 11 микробных и растительных ферментов и растворимые короткоцепочечные фруктоолигосахариды (кцФОС) для коррекции симптомов кишечной диспепсии у пациентов с целиакией на длительной БГД.

EDN: FIHTGO



Материалы и методы. 24 пациента с диагнозом целиакия на БГД получали метабиотик, содержащий биологически активные метаболиты пробиотического штамма бактерий *Bacillus subtilis* SA49, комплекс 11 микробных и растительных ферментов и кцФОС.

Результаты. После проведенной терапии у пациентов оценивали проявления диспепсии, проводили количественную оценку состава микробиоты толстой кишки и показатели копрограммы. По результатам отмечено уменьшение диспепсии,

изменение микробного баланса кишечника: увеличение представительства *Lactobacillus spp.*, видов *Faecalibacterium prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila*, уменьшение амплории и нормализация консистенции стула, снижение анаэробного дисбаланса и представительства *Escherichia coli* и *Enterobacter spp.*

Заключение. Использование метабиотика, содержащего биологически активные метаболиты пробиотического штамма бактерий *Bacillus subtilis* SA49, комплекс 11 микробных и растительных ферментов и кцФОС способствовало регрессии клинических симптомов, восстановлению микробного баланса и нормализации консистенции стула у пациентов с целиакией.

Ключевые слова: целиакия, микробные и растительные ферменты, метабиотик, энзимбиотик, безглютеновая диета, микрофлора

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness and safety of a combination of *Bacillus subtilis* metabiotic, a complex of microbial and plant enzymes, and a prebiotic in patients with celiac disease on a long-term gluten-free diet

L.S. Oreshko¹, R.K. Kantemirova², S.P. Salikova², A.Yu. Oreshko³, A.V. Sinitsa⁴, A.A. Sinitsa⁵

¹ Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Educational Centre of Medical and Social Expertise and Rehabilitation named after G.A. Albrecht" of the Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation, (50, Bestuzhevskaya str., 195067, St. Petersburg, Russia)

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, (6, Akademika Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russia)

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, (41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia)

⁴ Kraft LLC, (2, Afonskaya Str., St. Petersburg, 197341, Russia)

⁵ Parusin GmbH, (Ferdinandstr. 25–27, D-20095, Hamburg, Germany)

For citation: Oreshko L.S., Kantemirova R.K., Salikova S.P., Oreshko A.Yu., Sinitsa A.V., Sinitsa A.A. Effectiveness and safety of a combination of *Bacillus subtilis* metabiotic, a complex of microbial and plant enzymes, and a prebiotic in patients with celiac disease on a long-term gluten-free diet. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(3): 278–287. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-278-287

✉ **Corresponding author:**

Lyudmila S. Oreshko

oreshkol@yandex.ru

Lyudmila S. Oreshko, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Therapy; ORCID: 0000-0002-2726-9996

Raisa K. Kantemirova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Therapy

Svetlana P. Salikova, doctor of medical Sciences, associate Professor 2 chair (therapy postgraduate doctors);

ORCID: 0000-0003-4839-9578

Arkady Yu. Oreshko, assistant of the Department of Osteopathy; ORCID: 0000-0003-1436-7068

Alexander V. Sinitsa, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor

Andrey A. Sinitsa, Associate Scientist

Summary

Celiac disease is an autoimmune disease of the small intestine caused by dietary gluten in genetically susceptible individuals. Gluten-free diet (GFD) is not only an effective strategy for treating celiac disease, but also a major factor regulating the composition and functions of intestinal microbiota, long-term adherence to which contributes to the development of microbial dysbiosis. Despite strict exclusion of gluten, patients continue to have symptoms of intestinal dyspepsia. The article discusses the effect of pre-/metabiotic therapy on the clinical course and composition of intestinal microbiota in patients with celiac disease for a therapeutic strategy of biotic therapy in addition to GFD.

The aim. Evaluate the effectiveness of metabiotic, containing biologically active metabolites of the probiotic bacterial strain *Bacillus subtilis* SA49, a complex of 11 microbial and plant enzymes, and soluble short-chain fructooligosaccharides (scFOS) in correcting the symptoms of intestinal dyspepsia in patients with celiac disease on long-term GFD.

Materials and methods. 24 patients diagnosed with celiac disease on BGD received metabiotic, containing biologically active metabolites of the probiotic bacterial strain *Bacillus subtilis* SA49, a complex of 11 microbial and plant enzymes, and scFOS.

Results. After the therapy, the patients were evaluated for dyspepsia, and the composition of the colon microbiota and the results of the coprogram were quantified. The results showed a decrease in dyspepsia and amylorea, normalization of stool consistency, and a change in the microbial balance of the intestine: an increase in the representation of *Lactobacillus*

spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, and *Akkermansia muciniphila*, a decrease in anaerobic imbalance and the representation of *Escherichia coli* and *Enterobacter spp.*

Conclusion. Administration of metabiotic containing biologically active metabolites of the probiotic bacterial strain *Bacillus subtilis* SA49, a complex of 11 microbial and plant enzymes, and scFOS contributed to regression of clinical symptoms, restoration of microbial balance, and normalization of stool consistency in patients with celiac disease.

Keywords: celiac disease, microbial and plant enzymes, metabiotic, enzymbiotic, gluten-free diet, microflora

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

1. Обоснование

За последние 20 лет в мире отмечен более чем 10-кратный прирост заболеваемости, связанной с меняющимся характером питания, качеством пшеницы, модификацией микрофлоры кишечника и накоплением генетического груза [1]. Глютен, один из основных белков зерновых культур, является важным компонентом рациона во всем мире. За последнее столетие потребление глютена значительно возросло, что совпало с увеличением распространённости глютеневой энтеропатии (целиакии). Глобальная распространённость целиакии во всем мире составляет 1,4% и варьирует от 1,3 до 1,8%. Целиакия относится к аутоиммунной патологии, характеризующейся первично атрофическим процессом структуры щеточной каймы тонкой кишки в ответ на употребление пищевого глютена. В силу высокого содержания пролина, устойчивого к ферментативному расщеплению, и низкой активности фермента

пролилэндопептидазы энтероцитов, неполное переваривание глютена приводит к накоплению иммуногенных пептидов и их транслокации в собственную пластинку слизистой оболочки [2, 3, 4]. В собственной пластинке иммуногенные пептиды взаимодействуют через связывание с экспрессируемыми на поверхности специфическими молекулами лейкоцитарного антигена человека HLA (HLA-DQ2, HLA-DQ8 и HLA-DQ7), что играет ключевую роль в активации воспалительного каскада при целиакии и неадекватному иммунному ответу [5, 6].

Генетическая вариабельность в локусах HLA-DQ, реализующих функции адаптивного и врожденного иммунитета, является основным фактором, влияющим на риск развития целиакии у предрасположенных лиц – носителей аллелей DQ2 (DQA1*0501 и DQB1*0201) или DQ8 (DQA1*0301 и DQB1*0302) и DQ7 (DQA1*0501 и DQB1*0301) [7, 8].

Микробиота кишечника и риск развития целиакии

Несмотря на то, что генетическая предрасположенность и потребление глютена в рационе детерминирует развитие целиакии, у взрослых носителей специфических генов риска не всегда развивается заболевание даже при употреблении глютена в течение длительного периода времени. Поэтому ведутся поиски новых факторов, влияющих на иммунный гомеостаз в контексте генетической предрасположенности HLA-DQ [9]. На сегодняшний день продемонстрировано влияние генотипа человека на его кишечную микробиоту [10]. Изменения кишечной микробиоты и её метаболитов приводят к биологическим нарушениям, провоцирующим различные заболевания, в том числе, целиакию. Таким образом, эти изменения могут быть как причинами заболеваний, так и мишенями для их коррекции. Кишечная микробиота отвечает за ключевые иммуномодулирующие функции, что может объяснить ее участие в патогенетических механизмах манифестации целиакии. Появляется всё больше доказательств влияния микробиоты кишечника как на патогенез целиакии в рамках регуляции и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, так и на развитие ее клинических симптомов [11–14]. В исследованиях, оценивающих взаимосвязь между генотипом HLA-DQ и микробными изменениями, получены данные о составе кишечных микроорганизмов

детей с высоким генетическим риском. В составе микрофлоры было обнаружено преобладание типов *Firmicutes* и таких грамотрицательных бактерий, как *Proteobacteria*. В то же время наблюдалось снижение типов *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и рода *Lactobacillus*. Авторы рассматривают такое соотношение грамотрицательных и грамположительных представителей микробиоты как возможный маркер воспаления, вызванного патогенными штаммами бактерий и экспрессией эпитопов, имитирующих глютен/глиадин у пациентов с целиакией [14]. Между пептидами, которые экспрессируют распространённые условно-патогенные и патогенные бактерии, и пептидами глиадина существует молекулярная мимикрия, что усиливает сродство пептидов к HLA-DQ2/DQ8 гетеродимерам на антигенпрезентирующих клетках. Соответственно, Т-клетки, реагирующие на глиадин при целиакии, перекрёстно реагируют с распространёнными пептидами оппортунистических и патогенных бактерий, что позволяет предположить, что присутствие этих микроорганизмов является потенциальным фактором патогенеза при целиакии [15, 16].

Имеется предположение о том, что изменение баланса между толерогенными и воспалительными представителями микробиоты вызывает развитие аутоиммунного процесса. Так, бактерии вида

Bacteroides fragilis обычно связаны с активностью специфических Т-клеточных реакций и вызывают дифференцировку Т-регуляторных клеток и про-тивовоспалительный иммунный ответ. В то же время, у больных целиакией отмечено присутствие в кишечнике штаммов *Bacteroides fragilis* с металлопротеиназной активностью, которые часто участвуют в развитии оппортунистических инфекций [17].

В патогенезе целиакии проницаемость кишечника имеет важное значение для инициации ранних фаз активации врождённого иммунитета. Повышенный уровень зонулина усиливает проницаемость и уменьшает плотность контактов между клетками у пациентов с целиакией, что подтверждает его участие в патогенезе этого заболевания [18, 19]. Повышенная проницаемость способствует усиленной транслокации непере-варенных фрагментов глютена в собственную пластинку, их взаимодействие с лимфоцитами и АПК, ответственными за запуск иммунного ответа, и потере иммунной толерантности к глю-тену [20].

Безглютеновая диета и микробиота кишечника

Исключение глютена из рациона на протяжении всей жизни является единственной стратегией лечения, уменьшающей симптомы мальабсорбции у генетически предрасположенных лиц [23].

Диета и кишечная микробиота являются важными компонентами, которые влияют на иммунный гомеостаз и регуляцию метаболизма. Соблюдение БГД устраняет поступление иммуногенных пептидов глютена и способствует восстановлению ворсинчатой части слизистой оболочки кишечника, однако у части пациентов сохраняются симптомы вздутия живота [24]. С одной стороны, БГД способствует гистологической ремиссии у пациен-тов с целиакией, с другой – строгое длительное безглютеновое питание приводит к снижению разнообразия и дисбалансу микробиоты кишеч-ника. У пациентов с целиакией в активной стадии доля общих и грамотрицательных бактерий, таких как *Bacteroides* и кишечная палочка, была значи-тельно выше, чем у пациентов в ремиссии заболе-вания. В то же время соотношение *Lactobacillus-Bifidobacterium* к *Bacteroides-Escherichia coli* было значительно ниже, чем у пациентов, находящихся в ремиссии, соблюдающих БГД [25–28].

Новые перспективы лечения целиакии

Данные о том, что глютен способен изменять состав кишечной микробиоты, расширили понимание взаимосвязи между кишечной микробиотой и глю-теном, и возможности модуляции состава кишеч-ной флоры. В связи с этим свойства микробиоты с глютенаной активностью могут быть использо-ваны в качестве пробиотической и пребиотической терапии [21]. Например, пробиотическое воздей-ствие *Bifidobacterium* за счет снижения выработ-ки фактора некроза опухоли альфа благоприят-но влияло на регресс патологических изменений при целиакии. В ряде публикаций обсуждается биотехнологическая стратегия, в которой рассма-тривается гидролиз глютена (его иммуногенного

Важными для развития целиакии являются и из-менения в микробиоте, влияющие на микробную протеолитическую активность. Кишечная ми-кробиота регулирует переваривание глютена, при этом основными бактериями метаболизма глюте-на являются представительства типа *Firmicutes*: родов *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Clostridium*. Исследования показывают, что про-теолитическая активность кишечной микробиоты может по-разному модифицировать пептиды глю-тена, увеличивая или уменьшая их токсичность. Например, некоторые штаммы *Bacteriodes fragilis*, выделенные из микробиоты кишечника пациентов с целиакией, генерировали при гидролизе глиадина *in vitro* иммуногенные пептиды, вызывая выработ-ку провоспалительных цитокинов. В то же время известны представители нормальной микрофлоры, в особенности рода *Lactobacillus*, способные понижать иммуногенность глютена [17, 21, 22]. Разнообразие бактерий, способных осуществлять гидролиз белков и пептидов глютена, открывает многообещающие возможности для поиска новых альтернативных методов лечения целиакии.

С целью выяснения предполагаемой причины персистирующей клинической симптоматики у пациентов, соблюдающих БГД, авторы изучали микробиоту путем использования методов кла-стеризации, по результатам которой отмечено снижение общего бактериального числа, высо-кая колонизация *Proteobacteria* (P=0,04) и низ-кая колонизация *Bacteroides* (P=0,01) и *Firmicutes* (P=0,05) по сравнению с пациентами без сим-птомов [29]. Как показали микробиологические и метаболомные исследования, БГД не полностью восстанавливает микробиоту пациентов с целиа-кией. На уровне метаболома у пациентов на БГД наблюдается снижение некоторых короткоце-почечных жирных кислот (КЦЖК) и глутами-на, повышение уровня свободных аминокислот, а также низкомолекулярных эфирных соедине-ний. Микробные показатели, такие как соотно-шение между плотностью клеток *Lactobacillus-Bifidobacterium* и *Bacteroides-Enterobacteria* в фекалиях и уровень специфических метабо-литов – этилацетата, октилацетата, глутамина и КЦЖК, могут быть характерными изменениями при целиакии [30].

33-мерного пептида) специальными лактобакте-риями и микробными ферментами – протеазами (аминопептидазами, эндопептидазами, пролилэн-допептидилпептидазами) для терапевтических целей [31, 32, 33]. Род *Bacillus spp.* является наиболее важным источником протеаз с дифференциро-ванными свойствами, которые могут сохранять свою активность при прохождении ЖКТ и влиять на усвоение питательных веществ. В частности, *Bacillus subtilis* продуцирует множество внекле-точных ферментов, включая 6 различных протеаз (в том числе, эластазу и казеиназу), расщепляющих различные типы белков, в том числе иммуноген-ные эпитопы глютена [34, 35]. Так, в исследовании

in vitro штамм *Bacillus subtilis* LZU-GM ферментировал 73,7% глютен за 24 часа. Этот же штамм *in vivo* способствовал деградации глютена в тонкой кишке в 3 раза эффективнее по сравнению с группой, не получавшей лечение [36]. В метаболизме глютена и снижении его иммуногенности значительная роль принадлежит различным видам *Lactobacillus*, при этом эффективны могут быть не только живые клетки, но и метаболиты определенных штаммов – метабитики [37, 38]. Метабитик *L. rhamnosus* GG предотвращал воспалительный эффект от нерасщепленных пептидов глиадина в культивируемых клетках кишечного эпителия и кишечных органоидах, полученных от пациентов с целиакией. Аналогично, метабитик *L. paracasei* CBA L74 снижал воспалительную реакцию, вызванную глиадином, и стимулировал аутофагию, которая играет важную роль в кишечном гомеостазе [39, 40].

Включение пребиотиков может быть эффективным в качестве дополнительного и безопасного лечения целиакии, поскольку стимулирует рост потенциально полезных для здоровья групп бактерий, в основном *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, как участников метаболизма глютена [41]. В российских рекомендациях по диагностике и лечению целиакии у взрослых имеются указания на целесообразность применения пребиотиков (в том числе ФОС) и метабитиков для восстановления микробиоты [41, 42].

У больных целиакией при соблюдении БГД, даже несмотря на полное восстановление структуры

слизистой оболочки, довольно высока распространенность недостаточности ферментов, расщепляющих углеводы. При изучении активности кишечных карбогидраз (глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы) было показано, что среди пациентов с целиакией, тщательно соблюдавших БГД и имевших нормальное гистологическое строение слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), 78,9% имели лактазную недостаточность, 63,2% – дефицит глюкоамилазы, 47,4% – сахаразы и 42,1% – мальтазы. Это состояние может приводить к длительной персистенции клинических симптомов, не связанных с нарушением диеты [43].

Кроме того, несмотря на соблюдение строгой диеты, часть пациентов с целиакией не достигают клинической ремиссии из-за высокой чувствительности к скрытому глютену. Поэтому возникает необходимость рассмотреть дополняющее БГД использование про-, пре- и метабитиков, нацеленное на нормализацию микробного состава кишечника и поддержание метаболической функции микробиоты [44].

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности использования метабитического комплекса – биологически активной добавки к пище, содержащей биологически активные метаболиты пробиотического штамма бактерий *Bacillus subtilis* SA49, комплекс 11 микробных и растительных ферментов и кцФОС, для коррекции симптомов кишечной диспепсии (вздутие, газообразование и др.) у пациентов с целиакией на длительной БГД.

2. Материалы и методы исследования

В исследование были включены 24 амбулаторных пациента с диагнозом целиакия, соблюдающие БГД в течение 5 лет, в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $31,51 \pm 6,70$ года). Пациенты отмечали персистирующие жалобы на вздутие живота, болевые ощущения по ходу кишечника, газообразование, нарушение консистенции стула. Все пациенты получали метабитик в режиме по одной капсуле (450 мг) 2 раза в день в течение 28 дней. После терапии у пациентов оценивали симптомы в ходе сбора анамнеза, проводили общеклиническое исследование кала (копрограмму), исследование образцов кала для количественной оценки состава микробиоты толстой кишки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени – тест «Колонофлор-16». Набор реагентов «Колонофлор-16» позволяет получить следующие показатели: общая бактериальная масса, представительство различных родов и видов как непатогенной, так и оппортунистической и

патогенной микрофлоры, например, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Bacteroides spp.*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Enterobacter spp.* и др. Статистическая обработка результатов проводилась методами непараметрической статистики с использованием программы SPSS Statistics. Динамику клинических симптомов до и после лечения оценивали по критерию χ^2 с Мак-Немара с поправкой Эдвардса. Количественные показатели копрограммы и показатели микробиоты были преобразованы в качественные дихотомические признаки в соответствии со степенью их выраженности, сравнение которых до и после лечения проводили по критерию χ^2 с Мак-Немара с поправкой Эдвардса. Показатели описывались с помощью абсолютных значений и процентных долей. Статистически значимыми считались различия между показателями при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Для коррекции симптомов кишечной диспепсии и устранения воздействия скрытого глютена, и дисбиотических нарушений желудочно-кишечного тракта использовали метабитик, содержащий биологически активные метаболиты пробиотического

штамма бактерий *Bacillus subtilis* SA49, комплекс 11 микробных и растительных ферментов и кцФОС. В структуре жалоб все пациенты до лечения отмечали выраженное вздутие живота, большинство отмечали газообразование и болевые ощущения

Рисунок 1. Клинические симптомы до и после приема метабиотической терапии.

Примечание: * – $p < 0,001$

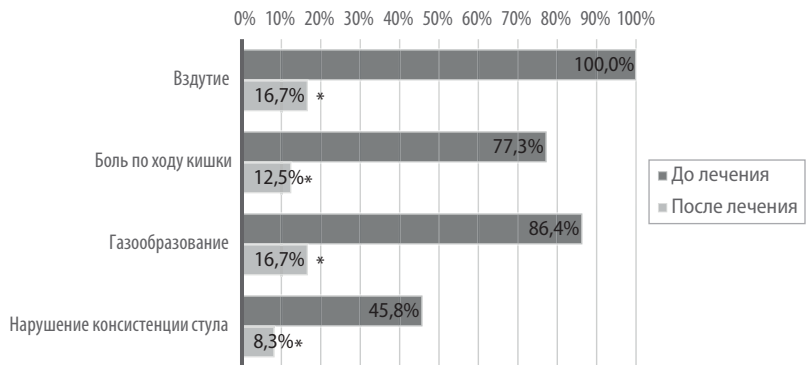


Таблица 1. Показатели копрологического исследования у пациентов с целиакией, соблюдающих БГД, до и после приема метабиотика

Примечание: p – значимость критерия χ^2 с Мак–Немара с поправкой Эдвардса

Показатели	До лечения (N = 24)		После лечения (N = 24)		p
	N	%	N	%	
Консистенция					
Не оформленный	10	41,7	0	0,0	0,0077
Оформленный	14	58,3	24	100,0	
Крахмал внутриклеточный					
Не обнаружено	11	45,8	21	87,5	0,0058
Обнаружено	13	54,2	3	12,5	
Крахмал внеклеточный					
Не обнаружено	13	54,2	24	100,0	0,0018
Обнаружено	11	45,8	0	0,0	
Йодофильная флора					
Не обнаружено	12	50,0	18	75,0	0,11
Обнаружено	12	50,0	6	25,0	
МВ с исчерченностью					
Не обнаружено	14	58,3	21	87,5	0,0052
Обнаружено	10	41,7	3	12,5	
МВ без исчерченности					
Не обнаружено	6	25,0	12	50,0	0,15
Обнаружено	18	75,0	12	50,0	
Жир нейтральный					
Не обнаружено	23	95,8	21	87,5	0,62
Обнаружено	1	4,2	3	12,5	
Жирные кислоты					
Не обнаружено	11	45,8	13	54,2	0,72
Обнаружено	13	54,2	11	45,8	
Мыла					
Не обнаружено	20	83,3	21	87,5	1,0
Обнаружено	4	16,7	3	12,5	

по ходу петель кишечника (86,4% и 77,3%, соответственно). 45,8% пациентов отмечали нарушение консистенции стула. На фоне приема исследуемого метабиотического комплекса достигнут положительный терапевтический эффект: значительное уменьшение вздутия ($p < 0,001$), абдоминальной боли ($p < 0,001$), газообразования ($p < 0,001$) и нормализация консистенции стула ($p < 0,001$) (рис. 1). По данным копрограммы (табл. 1), после лечения изменились некоторые показатели: повысилось количество пациентов с оформленным стулом ($p = 0,0077$), с отсутствием внутриклеточного и внеклеточного крахмала ($p = 0,0058$ и $p = 0,0018$, соответственно), и исчерченных мышечных волокон ($p = 0,0052$). Указанные изменения свидетельствуют об улучшении переваривания пищи под влиянием исследуемого метабиотика, содержащего

ферменты, а различия в консистенции стула до и после лечения могут частично отражать изменения в количественном составе микробиоты. Результаты исследования микробного состава показали, что до начала приема метабиотического комплекса у 83,3% пациентов общее бактериальное число было в пределах референсных значений, однако у большинства пациентов наблюдалось изменение количественного состава микробиоты (табл. 2). Так, у 75% пациентов отмечено снижение грамположительных бактерий *Lactobacillus spp.*, у 79,2% пациентов – снижение *Bifidobacterium spp.*, у 87,5% пациентов – понижение представителей нормофлоры *Bacteroides spp.*, обладающих сахаролитическими свойствами и играющих важную роль в метаболизме сложных растительных полисахаридов и конъюгации желчных кислот. У 58,3%

Таблица 2.

Характеристика микробиоты толстой кишки у пациентов с целиакией, соблюдающих БГД, до и после приема метабиотика

Примечание:

p – значимость критерия χ^2 с Мак–Немара с поправкой Эдвардса

Показатели	До лечения (N = 24)		После лечения (N = 24)		p
	n	%	n	%	
Общее бактериальное число					
10 ¹¹ –10 ¹³	20	83,3	18	75,0	0,72
< 10 ¹¹	4	16,7	6	25,0	
<i>Lactobacillus</i> spp.					
< 10 ⁶	18	75,0	4	16,7	< 0,001
≥ 10 ⁶	6	25,0	20	83,3	
<i>Bifidobacterium</i> spp.					
< 10 ⁹	19	79,2	17	70,8	0,72
10 ⁹ –10 ¹⁰	5	20,8	7	29,2	
<i>Escherichia coli</i>					
< 10 ⁶	13	54,2	20	83,3	0,007
≥ 10 ⁶	11	45,8	4	16,7	
<i>Bacteroides</i> spp.					
≤ 10 ¹²	21	87,5	12	50,0	0,51
> 10 ¹²	3	12,5	12	50,0	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>					
норма	24	100,0	24	100,0	
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>					
10 ⁸ –10 ¹¹	14	58,3	24	100,0	< 0,001
< 10 ⁸	10	41,7	0	0,0	
<i>Akkermansia muciniphila</i>					
< 10 ¹¹	8	33,3	17	70,8	< 0,001
Не обнаружено	16	66,7	7	29,2	
Соотношение <i>Bacteroides fragilis</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>					
не более 100	10	41,7	18	75,0	0,014
более 100	14	58,3	6	25,0	
<i>Enterobacter</i> spp.					
< 10 ⁴	17	70,8	23	95,8	< 0,001
> 10 ⁴	7	29,2	1	4,2	

пациентов наблюдали повышение соотношения *Bacteroides fragilis* / *Faecalibacterium prausnitzii* (более 100), как проявление анаэробного дисбаланса – состояния, характерного для воспалительных и аутоиммунных заболеваний кишечника. У части пациентов было повышено представительство грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp (45,8% и 29,2% пациентов, соответственно).

После терапии было проведено контрольное исследование «Колонофлор-16». На фоне приема метабиотического комплекса отмечено улучшение микробного баланса кишечника (табл. 2): статистически значимо увеличилось представительство *Lactobacillus* spp. ($p < 0,001$), снизилось представительство *Escherichia coli* ($p = 0,007$) и УПМ. На момент окончания исследования у 95,8% пациентов доля УПМ *Enterobacter* spp. составила менее 10^4 ($p < 0,001$).

До начала терапии количество вида *Faecalibacterium prausnitzii* соответствовало референсным значениям (10^8 – 10^{11}) только у 58,3% пациентов, по окончании терапии этот вид присутствовал в нормальных количествах у всех пациентов ($p < 0,001$). *F. prausnitzii* – важный представитель нормофлоры, один из основных продуцентов КЦЖК бутирата в кишечнике. Бутират оказывает множественные эффекты: профилактика онкопроцессов, улучшение моторики,

снижение окислительного стресса, укрепление эпителиального барьера, снижение воспаления [45]. Кроме того, *F. prausnitzii* служит источником других внеклеточных метаболитов с противовоспалительными свойствами, в частности, органических кислот. Все эти метаболиты способствуют снижению воспаления за счет стимуляции синтеза противовоспалительных цитокинов, укрепляют эпителиальный барьер кишечника и усиливают экспрессию белков плотных контактов [46]. Имеются данные о снижении представительства *F. prausnitzii* у пациентов с целиакией [48], что соотносится с нашими данными.

Увеличилась доля пациентов (с 41,7% до 75%, $p < 0,001$) с нормальным соотношением *Bacteroides fragilis* / *Faecalibacterium prausnitzii*, что расценивалось как повышение местного иммунитета в кишечнике.

Обращает на себя внимание, что если до терапии вид *Akkermansia muciniphila* присутствовал только у 33,3% пациентов, то после проведенной терапии он был зарегистрирован уже у 70,8% человек ($p < 0,001$). Эти симбиотические бактерии, колонизирующие слизистый слой кишечника, используют муцин в качестве единственного источника углерода, азота и энергии, способствуя обновлению муцинового слоя кишечника. Они продуцируют КЦЖК, которые, в свою очередь, поддерживают здоровье энтероцитов и подавляют воспаление

кишечника. Кроме того, метаболиты *A. muciniphila* регулируют иммунные и метаболические функции кишечного эпителия [47]. Исследования показывают, что *A. muciniphila* могут блокировать воспалительную активацию макрофагов нерасщепленным пептидом глютена глиадином. В то же время микробиом пациентов с целиакией характеризуется сниженным количеством *A. muciniphila* [48, 49], что также подтверждается нашими данными. Это подчеркивает роль представительства *A. muciniphila* в снижении патогенеза целиакии.

4. Обсуждение

Интерес к исследованию был инициирован тем, что несмотря на патогенетическую терапию – соблюдение БГД, пациенты испытывали симптомы кишечной диспепсии, что требовало уточнения причин персистирования симптомов и их коррекции.

Современные знания о кишечной микробиоте предлагают новые подходы к использованию про-, мета- и пребиотиков в терапевтической стратегии целиакии. Метаболиты некоторых видов и штаммов пробиотиков имеют уникальные иммунологические и метаболические свойства: они способны ферментировать глютен, снижая его иммуногенность у людей с пищевой непереносимостью глютена.

Бактерии *Bacillus subtilis* являются источником богатого набора протеолитических ферментов, которые могут принимать участие в расщеплении глютена. Кроме того, метаболиты *B. subtilis* обладают антимикробной активностью в отношении многих патогенных видов, оказывают иммуномодулирующее и пребиотическое действие. Эти свойства позволяют использовать метаболиты *B. subtilis* для коррекции симптомов диспепсии и дисбиоза при целиакии. Недостаточность ферментов, расщепляющих углеводы, у больных целиакией, которые соблюдают БГД, может быть восполнена применением энзимных комплексов.

В настоящем исследовании изучалась эффективность метабиотика, содержащего биологически активные метаболиты пробиотического штамма бактерий *Bacillus subtilis* SA49, комплекс 11 микробных и растительных ферментов и кцФОС, для улучшения процессов пищеварения и коррекции дисбиоза у пациентов с целиакией, соблюдающих

Таким образом, прием метабиотика, содержащего биологически активные метаболиты пробиотического штамма бактерий *Bacillus subtilis* SA49, комплекс 11 микробных и растительных ферментов и кцФОС, способствовал восстановлению микробного баланса кишечника, что привело к регрессии клинических симптомов и нормализации консистенции стула у пациентов с целиакией, соблюдающих длительную БГД.

Нежелательных явлений при приеме метабиотика зарегистрировано не было.

БГД. Несмотря на длительность лечения БГД, часть пациентов имели симптомы вздутия живота и другие симптомы кишечной диспепсии. Использование исследуемого метабиотика продемонстрировало терапевтическую эффективность: купирование клинических проявлений диспепсии, улучшение процессов пищеварения по результатам копрологического исследования и восстановление оптимального баланса микробиоты у пациентов с целиакией. Особенно следует отметить тенденцию к восстановлению представительства важных симбионтов с доказанной связью с целиакией – *Lactobacillus* spp., *A. muciniphila* и *F. prausnitzii*, метаболиты которых способствуют укреплению кишечного эпителия и снижению воспаления.

В настоящее время единственным доступным методом лечения целиакии является строгая БГД. Несмотря на все усилия пациентов, некоторые субъекты могут подвергаться постоянному воздействию глютена из-за перекрестного загрязнения или его следов в пище. В некоторых случаях эти риски могут влиять на здоровье и качество жизни этих пациентов. Проведенное исследование показывает, что метабиотик, содержащий биологически активные метаболиты пробиотического штамма бактерий *Bacillus subtilis* SA49, комплекс микробных и растительных ферментов и кцФОС, являясь источником ферментов и других биологически активных веществ микробного и растительного происхождения с немедленным действием в полости кишечника, может быть использован пациентами с целиакией в качестве дополнения к БГД в целях улучшения пищеварения и профилактики в случае попадания в пищу скрытого глютена.

Коллектив авторов выражает благодарность ООО Крафт Групп за предоставление исследуемого продукта и поддержку проведения данного исследования.

The team of authors of the response expresses gratitude to Kraft Group LLC for providing the product and supporting the conduct of these studies.

Литература | References

1. Singh P., Arora A., Strand T.A., Leffler D.A., Catassi C., Green P.H. et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(6): 823–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
2. Hausch F., Shan L., Santiago N.A., Gray G.M., Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2002;283(4): G996–G1003. doi: 10.1152/ajpgi.00136.2002.

3. Marti T., Molberg O., Li Q., Gray G.M., Khosla C., Solid L.M. Prolyl endopeptidase-mediated destruction of T cell epitopes in whole gluten: chemical and immunological characterization. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2005;312(1): 19–26. doi: 10.1124/jpet.104.073312.
4. Rigo F.F., Oliveira E.C.S. de., Quaglio A.E.V., Moutinho B.D., Di Stasi L.C., Sasaki L.Y. Expression of MicroRNAs in adults with celiac disease: A narrative review. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(17): 9412. doi: 10.3390/ijms25179412.
5. Aboulghras S., Piancatelli D., Taghzouti K. et al. Meta-analysis and systematic review of HLA DQ2/DQ8 in adults with celiac disease. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(2): 1188. doi: 10.3390/ijms24021188.
6. Lionetti E., Catassi C. The role of environmental factors in the development of celiac disease: What is new? *Diseases (Basel, Switzerland)*. 2015;3(4): 282–293. doi: 10.3390/diseases3040282.
7. Rosenbaum J.T. Celiac disease and autoimmunity – the missing ingredient. *The New England journal of medicine. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*. 2017;377(15): 1489–1490. doi: 10.1056/NEJMcibr1706917.
8. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R. et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal*. 2019;7(5): 583–613. doi: 10.1177/2050640619844125.
9. Dieli-Crimi R., Cénit M.C., Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *Journal of autoimmunity*. 2015;64: 26–41. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.003.
10. Li T., Feng Y., Wang C., Shi T. et al. Assessment of causal associations among gut microbiota, metabolites, and celiac disease: a bidirectional Mendelian randomization study. *Frontiers in microbiology*. 2023;14: 1087622. doi: 10.3389/fmicb.2023.1087622.
11. Miniello V.L., Colasanto A., Cristofori F. et al. Gut microbiota biomodulators, when the stork comes by the scalpel. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;451(Pt A): 88–96. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.022.
12. Caminero A., Verdu E.F. Celiac disease: should we care about microbes? *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2019;317(2): G161–G170. doi: 10.1152/ajpgi.00099.2019.
13. Vacca M., Porrelli A., Calabrese F.M. et al. How metabolomics provides novel insights on celiac disease and gluten-free diet: A narrative review. *Frontiers in microbiology*. 2022;13: 859467. doi: 10.3389/fmicb.2022.859467.
14. Zoghi S., Abbasi A., Heravi F.S. et al. The gut microbiota and celiac disease: Pathophysiology, current perspective and new therapeutic approaches. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2024;64(8): 2176–2196. doi: 10.1080/10408398.2022.2121262.
15. Petersen J., Ciacchi L., Tran M.T. et al. T cell receptor cross-reactivity between gliadin and bacterial peptides in celiac disease. *Nature structural & molecular biology*. 2020;27(1): 49–61. doi: 10.1038/s41594-019-0353-4.
16. Gouttefangeas C., Klein R., Maia A. The good and the bad of T cell cross-reactivity: challenges and opportunities for novel therapeutics in autoimmunity and cancer. *Frontiers in immunology*. 2023;14: 1212546. doi: 10.3389/fimmu.2023.1212546.
17. Cenit M.C., Olivares M., Codoñer-Franch P., Sanz Y. Intestinal Microbiota and celiac disease: Cause, consequence or co-evolution? *Nutrients*. 2015;7(8): 6900–6923. doi: 10.3390/nu7085314.
18. Drago S., El Asmar R., Di Pierro M. et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2006;41(4): 408–419. doi: 10.1080/00365520500235334.
19. Yemula N. Gut microbiota in celiac disease. *Annals of gastroenterology*. 2024;37(2): 125–132. doi: 10.20524/aog.2024.0862.
20. Lammers K.M., Lu R., Brownley J. et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology*. 2008;135(1): 194–204.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.023.
21. Caminero A., Herrán A.R., Nistal E. et al. Diversity of the cultivable human gut microbiome involved in gluten metabolism: isolation of microorganisms with potential interest for coeliac disease. *FEMS microbiology ecology*. 2014;88(2): 309–319. doi: 10.1111/1574-6941.12295.
22. Caminero A., Galipeau H.J., McCarville J.L. et al. Duodenal bacteria from patients with celiac disease and healthy subjects distinctly affect gluten breakdown and immunogenicity. *Gastroenterology*. 2016;151(4): 670–683. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.041.
23. Aljada B., Zohni A., El-Matary W. The gluten-free diet for celiac disease and beyond. *Nutrients*. 2021;13(11): 3993. doi: 10.3390/nu13113993.
24. Wacklin P., Laurikka P., Lindfors K. et al. Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(12): 1933–1941. doi: 10.1038/ajg.2014.355.
25. Golfetto L., de Senna F.D., Hermes J., Beserra B.T.S., França F. da S., Martinello F. Lower bifidobacteria counts in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Arquivos de gastroenterologia*. 2014;51(2): 139–143. doi: 10.1590/s0004-28032014000200013.
26. Bascuñán K.A., Araya M., Roncoroni L., Doneda L., Elli L. Dietary gluten as a conditioning factor of the gut Microbiota in celiac disease. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*. 2020;11(1): 160–174. doi: 10.1093/advances/nmz080.
27. Catassi C., Fabiani E., Iacono G., D'Agate C. et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(1): 160–166. doi: 10.1093/ajcn/85.1.160.
28. Schieppatti A., Bacchi S., Biagi F. et al. Relationship between duodenal microbiota composition, clinical features at diagnosis, and persistent symptoms in adult Coeliac disease. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2021;53(8): 972–979. doi: 10.1016/j.dld.2021.02.019.
29. Davila A.M., Blachier F., Gotteland M. et al. Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2013;68(1): 95–107. doi: 10.1016/j.phrs.2012.11.005.
30. Di Cagno R., De Angelis M., De Pasquale I. et al. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC microbiology*. 2011;11(1): 219. doi: 10.1186/1471-2180-11-219.
31. Francavilla R., De Angelis M., Rizzello C.G., Cavallo N., Dal Bello F., Gobetti M. Selected probiotic lactobacilli have the capacity to hydrolyze gluten peptides during simulated gastrointestinal digestion. *Applied and environmental microbiology*. 2017;83(14). doi: 10.1128/AEM.00376-17.

32. Quagliariello A., Aloisio I., Bozzi Cionci N. et al. Effect of Bifidobacterium breve on the intestinal Microbiota of coeliac children on a gluten free diet: A pilot study. *Nutrients*. 2016;8(10): 660. doi: 10.3390/nu8100660.
33. Medina M., De Palma G., Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Sanz Y. Bifidobacterium strains suppress in vitro the pro-inflammatory milieu triggered by the large intestinal microbiota of coeliac patients. *Journal of inflammation (London, England)*. 2008;5(1): 19. doi: 10.1186/1476-9255-5-19.
34. Danilova I., Sharipova M. The Practical Potential of Bacilli and Their Enzymes for Industrial Production. *Frontiers in microbiology*. 2020;11: 1782. doi: 10.3389/fmicb.2020.01782.
35. Wei G., Helmerhorst E.J., Darwish G., Blumenkranz G., Schuppan D. Gluten degrading enzymes for treatment of celiac disease. *Nutrients*. 2020;12(7): 2095. doi: 10.3390/nu12072095.
36. Khan A., Li S., Han H. et al. A gluten degrading probiotic Bacillus subtilis LZU-GM relieve adverse effect of gluten additive food and balances gut microbiota in mice. *Food research international (Ottawa, Ont.)*. 2023;170(112960): 112960. doi: 10.1016/j.foodres.2023.112960.
37. Fernandez-Feo M., Wei G., Blumenkranz G. et al. The cultivable human oral gluten-degrading microbiome and its potential implications in coeliac disease and gluten sensitivity. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(9): E386–94. doi: 10.1111/1469-0691.12249.
38. Salminen S., Collado M.C., Endo A., Hill C. et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2021;18(9): 649–667. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6.
39. Furone F., Bellomo C., Carpinelli M. et al. The protective role of Lactobacillus rhamnosus GG postbiotic on the alteration of autophagy and inflammation pathways induced by gliadin in intestinal models. *Frontiers in medicine*. 2023;10: 1085578. doi: 10.3389/fmed.2023.1085578.
40. Conte M., Nigro F., Porpora M. et al. Gliadin peptide P31–43 induces mTOR/NFκβ activation and reduces autophagy: The role of Lactobacillus paracasei CBA L74 postbiotic. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(7): 3655. doi: 10.3390/ijms23073655.
41. Marasco G., Cirota G.G., Rossini B. et al. Probiotics, prebiotics and other dietary supplements for gut Microbiota modulation in celiac disease patients. *Nutrients*. 2020;12(9): 2674. doi: 10.3390/nu12092674.
42. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Oreshko L.S. et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult celiac disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015;5(117): 3–12. (In Russ.)
Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С. и др. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;5(117): 3–12.
43. Akhmadullina O.V., Sabelnikova E.A., Belostotsky N.I., Parfenov A.I., Khomeriki S.G. Enzymatic activity of the mucous membrane of the small intestine in celiac disease patients following a gluten-free diet. *Doctor Ru*. 2017;131(2): 22–25. (In Russ.)
Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., Белостоцкий Н.И., Парфёнов А.И., Хомерики С.Г. Ферментативная активность слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией, соблюдающих аглютеновую диету. *Доктор.Ру*. 2017;131(2): 22–25.
44. Wagh SK, Lammers KM, Padul MV, Rodriguez-Herrera A, Dodero VI. Celiac Disease and possible dietary interventions: From enzymes and probiotics to postbiotics and viruses. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(19): 11748. doi: 10.3390/ijms231911748.
45. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011;17(12): 1519–1528. doi: 10.3748/wjg.v17.i12.1519.
46. Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. *The ISME journal*. 2017;11(4): 841–852. doi: 10.1038/ismej.2016.176.
47. Valitutti F, Cucchiara S, Fasano A. Celiac disease and the microbiome. *Nutrients*. 2019;11(10): 2403. doi: 10.3390/nu11102403.
48. Zhai Q, Feng S, Arjan N, Chen W. A next generation probiotic, Akkermansia muciniphila. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2019;59(19): 3227–3236. doi: 10.1080/10408398.2018.1517725.
49. Molaaghaee-Rouzbahani S, Asri N, Sapone A, Baghaei K, Yadegar A, Amani D. et al. Akkermansia muciniphila exerts immunomodulatory and anti-inflammatory effects on gliadin-stimulated THP-1 derived macrophages. *Scientific reports*. 2023;13(1): 3237. doi: 10.1038/s41598-023-30266-y.