

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-26-35>

Лекарственно-микробные взаимодействия и пути коррекции ятрогенного дисбиоза кишечника

Бакулин И. Г., Серкова М. Ю.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47, пав. 24

Для цитирования: Бакулин И. Г., Серкова М. Ю. Лекарственно-микробные взаимодействия и пути коррекции ятрогенного дисбиоза кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 26–35. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-26-35

✉ Для переписки:

Серкова

Маргарита

Юрьевна

serkova.margarita@

yandex.ru

Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

Серкова Маргарита Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

Резюме

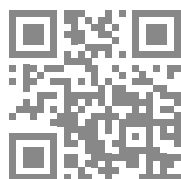
В обзоре представлены современные сведения о патогенезе нарушения состава кишечного микробиотопа и взаимосвязи данных нарушений с применением медикаментозных препаратов, традиционно назначаемых в схемах лечения различных заболеваний, представлены основные аспекты лекарственно-микробных взаимодействий, освещены вопросы коррекции ятрогенного дисбиоза кишечника.

Одним из основных экзогенных факторов развития дисбиоза кишечника в настоящее время, безусловно, можно считать медикаментозную терапию. Крайне широкое и часто бесконтрольное применение антибактериальных препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов, слабительных средств, препаратов для коррекции углеводного обмена, ингибиторов протонной помпы, глюкокортикостероидов, антидепрессантов, цитостатических препаратов в большей или меньшей степени оказывает негативное влияние на микробиотоп человека. С одной стороны, микробиота представляет собой лекарственную мишень, с другой стороны, микробиота кишечника может сама оказывать как прямое, так и косвенное влияние на метаболизм лекарственных средств. Потенциал влияния микроорганизмов на абсорбцию, распределение, метаболизм лекарственных препаратов заслуживает повышенного внимания и подробного изучения. В то же время, вопросы профилактики и коррекции нарушений микробиоты кишечника на фоне приема различных лекарственных препаратов заслуживают еще большего внимания врачей различного профиля с обязательным включением в схемы лечения основного заболевания препаратов, гармонизирующих кишечный микробиотоп.

Ключевые слова: лекарственно-микробные взаимодействия, дисбиоз, ингибиторы протонной помпы, антибактериальные препараты, метформин, пробиотики

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: ARBZWF





Medicinal-microbial interactions and ways of correcting iatrogenic intestinal dysbiosis

I. G. Bakulin, M. Yu. Serkova

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky prospect, 47

For citation: I. G. Bakulin, M. Yu. Serkova Medicinal-microbial interactions and ways of correcting iatrogenic intestinal dysbiosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11): 26–35. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-26-35

✉ **Corresponding author:**

Margarita Yu. Serkova

Serkova

serkova.margarita@

yandex.ru

Igor G. Bakulin, doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; ORCID: 0000-0002-6151-202

Margarita Yu. Serkova, candidate of medical sciences, assistant of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; ORCID: 0000-0001-9600-3131

Summary

The review presents up-to-date information on the pathogenesis of disorders of the intestinal microbiotope and the relationship of these disorders with the use of medications traditionally prescribed in treatment regimens for various diseases, presents the main aspects of drug-microbial interactions, highlights the issues of correction of iatrogenic intestinal dysbiosis.

One of the main exogenous factors in the development of intestinal dysbiosis at the present time, of course, can be considered drug therapy. The extremely widespread and often uncontrolled use of antibacterial drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, laxatives, drugs for the correction of carbohydrate metabolism, proton pump inhibitors, glucocorticosteroids, antidepressants, cytostatic drugs to a greater or lesser extent has a negative effect on the human microbiotope. On the one hand, the microbiota is a drug target, on the other hand, the gut microbiota itself can have both direct and indirect effects on the metabolism of drugs. The potential of the influence of microorganisms on the absorption, distribution, and metabolism of drugs deserves increased attention and detailed study. At the same time, the issues of prevention and correction of intestinal microbiota disorders against the background of taking various medications deserve even more attention from doctors of various profiles with the mandatory inclusion of drugs that harmonize the intestinal microbiotope in the treatment regimens of the underlying disease.

Keywords: drug-microbial interactions, dysbiosis, PPIs, antibacterial drugs, metformin, probiotics

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Состав гастроинтестинальной микробиоты: современные представления

Для каждого отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) характерен относительно постоянный состав микробиоты. Бактерицидные свойства слюны, барьерная функция кислой среды желудочного содержимого и желчи способствуют тому, что в желудке и проксимальных отделах тонкой кишки содержится небольшое количество микроорганизмов. В дистальных отделах тонкой кишки увеличивается количество микробиоты, преимущественно пристеночной. Количество микроорганизмов значительно увеличивается в толстой кишке причем, преимущественно за счет представителей внутрипросветной микробиоты, которые составляют 30% от сухой массы фекалий.

Микробиота делится на облигатную (эубиотическую индигенную или транзитную) и патогенную или потенциально патогенную [1]. Транзитность или индигенность микроорганизмов определяется их способностью к пристеночной аппликации. Бифидо- и лактобактерии, бактероиды, молочнокислые стрептококки являются анаэробными

и факультативно анаэробными бактериями, преимущественно входящими в состав пристеночной микробиоты. В состав фекальной микробиоты входит просветная или транзитная микробиота, в большинстве своем представленная бактериями семейства *Enterobacteriaceae* [2].

Микробное сообщество кишечника может достигать 3–5 тысяч видов микроорганизмов или 1000–1200 фило типов. Основные представители микробиоты кишечника – *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Cyanobacteria*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Lentisphaerae*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, *Synergistetes* и *Verru comicrobia*, *Euryarchaeota*. Доминирующими бактериальными группами микробиоты здорового человека являются *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [3]. До 70–90% всего состава микробиоты кишечника представляют *Alistipes*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Eubacterium*, *Faecali bacterium*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus* [3, 4].

Функции микробиоты кишечника

Нарушение стабильности видового состава микробиоты влияет на гомеостаз организма, что является пусковым механизмом для развития ряда заболеваний.

Функции микробиоты для макроорганизма крайне важны и разнообразны: выработка антагонистически активных антибиотикоподобных веществ, способствующих предотвращению адгезии к энтероцитам патогенных и условно патогенных микроорганизмов; выработка биологически активных веществ, оказывающих стимулирующее влияние на фагоциты и способствующих синтезу иммунокомпетентными клетками секреторных иммуноглобулинов, цитокинов и интерферона; участие в синтезе и всасывании витаминов, метаболизме холестерина и стероидных гормонов [3, 5, 6].

В последнее время всё больше внимания уделяется еще одной, малоизученной функции микробиоты. Микробиота кишечника оказывает как прямое, так и косвенное влияние на метаболизм лекарствен-

ных средств. Действительно, метаболизм лекарств, управляемый микробиомом, необходим для активации некоторых пролекарств, например, азопрепаратов, таких как пронтозил и неопронтозил, что приводит к высвобождению сульфаниламида.

Лекарственные препараты сами могут оказывать неблагоприятное воздействие на кишечный микробиотоп, значительно нарушая его гомеостаз. Микробиом, несомненно, представляет собой лекарственную мишень, и нет сомнений в том, что можно модулировать как его состав, так и метаболическую активность. Что менее ясно, так это то, какое влияние может оказать лекарственное воздействие на микробиом в целом и какие будут последствия как для микро-, так и для макроорганизма. Потенциал микроорганизмов влиять на абсорбцию, распределение, метаболизм, элиминацию токсичности, безусловно, заслуживает повышенного внимания со стороны врачей различных специальностей [7].

Факторы развития дисбиоза

Основными факторами риска развития дисбиоза кишечника традиционно считают особенности питания (дефицит пищевых волокон в рационе, употребление ксенобиотиков, рафинированная и несбалансированная по составу нутриентов пища), низкую физическую активность, нарушение моторной функции кишечника, стрессы, вредные привычки, снижение иммунного статуса, острые инфекционные заболевания ЖКТ, хронические заболевания ЖКТ, ятрогенные воздействия (применение антибактериальных препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов, слабительных средств, препаратов для коррекции углеводного обмена, ингибиторов протонной помпы, глюкокортикостероидов, антидепрессантов, цитостатических препаратов, оперативные вмешательства, лучевая терапия) [2, 3].

Несмотря на то, что микробиом ЖКТ формируется в раннем детском возрасте, состав его может

быть изменен посредством ряда факторов, таких как возраст, характер питания, наличие сопутствующих заболеваний, прием лекарственных препаратов. Одним из основных экзогенных факторов развития дисбиоза кишечника в настоящее время, безусловно, можно считать медикаментозную терапию. Крайне широкое и часто бесконтрольное применение антибактериальных препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов, слабительных средств, препаратов для коррекции углеводного обмена, ингибиторов протонной помпы, глюкокортикостероидов, антидепрессантов, цитостатических препаратов в большей или меньшей степени оказывает негативное влияние на микробиотоп человека. Проводились ряд исследований по изучению влияния различных медикаментозных препаратов на качественные и количественные характеристики кишечной микробиоты.

Влияние антибактериальных препаратов на микробиоту кишечника

В последние годы широкое применение антибиотиков с профилактической целью сместило доминирующую флору к стафилококкам, энтерококкам и кандидам. В свою очередь, *Candida spp.* взаимодействуют с нормальной и условно-патогенной микробиотой, вызывая микст-инфекцию слизистых оболочек. По данным ряда исследований, терапия антибактериальными препаратами, назначаемыми в схемах эрадикации *H. pylori*, такими, как ампициллин, амоксициллин, офлоксацин, кларитромицин, гентамицин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, хлорамфеникол и тетрациклин, помимо *H. pylori*, подавляют рост около 20 известных родов микроорганизмов. Терапия пенициллином, рифампицином, оксациллином, олеандомицином, линкомицином приводит к подавлению роста 9–13 родов микроор-

ганизмов. Данные другого исследования достоверно подтверждают, что антибактериальная терапия неизбежно приводит к дефициту лактобактерий [5, 8, 9, 10]. Известно, что применение наиболее распространенной комбинации препаратов для эрадикации *H. pylori* (кларитромицин, метронидазол и омепразол) приводит к появлению высокорезистентных штаммов энтерококков, длительно персистирующих в организме [11].

В исследовании, целью которого было изучение характера микробиоты кишечника до и после эрадикационной терапии, продолжительностью 7 дней в составе амоксициллина, кларитромицина, омепразола и метронидазола, были выявлены значительные изменения микробного пейзажа, в том числе, определялся рост стрептококка, резистентно-

го к антибактериальным препаратам [1]. В группе, где пациенты принимали амоксициллин, был выявлен избыточный рост резистентных к антибактериальным препаратам энтеробактерий с повышенной продукцией б-лактамаз, отмечалась выраженная супрессия анаэробной микрофлоры. Кларитромицин-резистентные бактероиды были выявлены при применении кларитромицина. По данным исследования, схемы эрадикационной терапии, включающие кларитромицин, эффективны в отношении *H. pylori*, однако, обладают наиболее выраженным супрессивным действием в отношении облигатной микрофлоры [5, 12]. Согласно результатам исследования отечественных ученых, эрадикационная терапия *H. pylori* у 80% пациентов приводит к дисбиотическим изменениям, преимущественно, за счет снижения количества *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и повышения роста *Escherichia* и *Clostridium* [13].

Давно известно, что у 2,6–26% пациентов, получавших клиндамицин, линкомицин, ампициллин, рифампицин и цефалоспорины развивается дисбиоз кишечника, следствием которого является антибиотик-ассоциированная диарея [1, 5, 14]. Исследование по изучению действия ципрофлоксацина на микрофлору кишечника показало, что его применение приводит к снижению 30% бактериальных таксонов, при этом скорость восстановления микробного пейзажа различается у разных пациентов после двух курсов антибактериальной терапии. Возможным объяснением этого феномена может быть экспрессия генов или появление генов резистентности к антибиотикам микроорганизмов после первичного воздействия антибиотиками [13, 15]. В работах, посвященных изучению влияния длительного приема антибиотиков различных классов на кишечную микрофлору человека, была установ-

лена способность микроорганизмов вырабатывать устойчивость к антибиотикам при восстановлении своего количественного состава. Так, *Bacteroides* после введения клиндамицина восстанавливали свою численность в течение 2 лет с одновременным появлением клиндамицин-резистентных штаммов [16]. В работе Lankelma et al. показано, что после перорального приема ванкомицина, метронидазола и ципрофлоксацина в течение 7 дней у здоровых людей наблюдалось значительное изменение микробного пейзажа. При этом, нарушения микробного пейзажа характеризовались исчезновением бактерий группы *Bifidobacterium* и *Roseburia* и появлением устойчивых к ванкомицину *Streptococci* и *Lactobacilli* [49, 17, 18].

Известна способность антибактериальных препаратов широкого спектра действия провоцировать избыточный рост клостридий, вырабатывающих энтеротоксины А и В, которые могут приводить к возникновению псевдомембранозного колита. В настоящее время распространенность инфекции, вызываемой *Clostridium difficile*, и смертность больных от этой инфекции увеличиваются быстрыми темпами [13, 19]. Есть ряд работ, указывающих на роль ингибиторов протонной помпы (ИПП) в качестве факторов риска развития инфекции *Clostridium difficile* [20, 21, 22]. Freedberg и соавт. в своем исследовании показали, что инфекция *Clostridium difficile* развивается на фоне антибактериальной терапии у лиц пожилого возраста. Однако, есть исследования, которые также демонстрируют увеличение количества штаммов этих бактерий в кале здоровых добровольцев после 4–8 недель приема высоких доз ИПП [23]. В обсервационных исследованиях было показано увеличение относительного риска клостридиальной инфекции, ассоциированного с приемом ИПП, на 50% [24].

Влияние антисекреторных препаратов на микробиом кишечника

Проведенные исследования демонстрируют существенное изменение микробного пейзажа при приеме ИПП. Некоторые исследователи считают, что эти изменения связаны с уменьшением продукции соляной кислоты, которая является важным барьером на пути экзогенных микроорганизмов, другие исследователи объясняют влияние ИПП на микрофлору гастроинтестинального тракта прямым влиянием на Н⁺/К⁺-АТФазу микроорганизмов и косвенным влиянием посредством изменений pH среды. У большого количества микроорганизмов была обнаружена ионтранспортирующая АТФаза F-типа, а АТФаза Р-типа была идентифицирована у *H. pylori*, *Streptococcus pneumoniae*, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii* и *Asperigillus niger* [25, 26, 27]. У пациентов, принимающих ИПП увеличение разнообразия микробного пейзажа желудка и проксимальных отделов тонкой кишки происходит вследствие подавления продукции соляной кислоты. По результатам исследования, проведенного L. Lombardo и соавт. [28], синдром избыточного бактериального роста (СИБР) был выявлен у 50% лиц, принимавших ИПП, и лишь у 6% пациентов, не получавших ИПП. Наиболее распространенны-

ми микроорганизмами у пациентов с СИБР были *Escherichia coli* (37%), *Klebsiella pneumoniae* (24%) и *Enterococcus* (32%). По данным мета-анализа, проведенного группой ученых, выявлено трехкратное увеличение риска возникновения СИБР у лиц, принимающих ИПП [21, 27, 29]. Исследования по изучению кишечной микрофлоры при применении омепразола, выявили избыточный рост в тонкой кишке таких микроорганизмов, как *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Enterococcus*, *Lactobacillus bifidus*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides uniformis*, *Eubacterium lentum*, *Eubacterium parvum*, *Corynebacterium granulosum* [12, 30, 31]. Ayumi Tsuda и соавт. [32] в своем исследовании выявили снижение роста бактерий рода *Faecalibacterium* на фоне приема ИПП. Seto C. T. и соавт. [33] также обнаружили значительное уменьшение микробного пейзажа у здоровых участников исследования, принимавших ИПП в течение 28 дней [32]. При этом исследование Del Piano и соавт. показало, что у пациентов, длительное время принимавших ИПП, и дополнительно получающих пробиотики, количество *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, и грибов резко снизилось. Исследование доказало, что пробиотики могут регулировать микрофлору кишечника на фоне длительного приема ИПП [35, 36].

Влияние гипогликемических препаратов на микробиоту кишечника

В последнее время интерес научного сообщества всё чаще направлен на изучение кишечного пейзажа у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2). Последние исследования показывают активное участие кишечных микроорганизмов в развитии ожирения и СД2 посредством влияния на углеводный обмен макроорганизма. Гипогликемические препараты и их влияние на микробиоту остаются предметом непосредственного исследовательского интереса. С одной стороны, лекарства могут влиять на состав микробиома кишечника и его метаболическую способность. И наоборот, метаболическая активность микробиома и его метаболитов также могут влиять на метаболизм и эффекты лекарственных препаратов [37]. Проведен ряд исследований, изучающих микробиоту кишки при назначении препаратов, применяемых для снижения массы тела и коррекции углеводного обмена. По данным литературы, при назначении препаратов данной группы, наблюдалась существенная перестройка состава микробиоты кишечника, в частности, увеличение количества бактерий родов *Allobaculum*, *Turicibacter*, *Anaerostipes*, *Blautia*, *Lactobacillus*, *Butyricimonas*, *Desulfovibrio* и уменьшение *Clostridiales* и *Bacteroidales*. Метформин является одним из самых часто назначаемых препаратов у пациентов с метаболическим синдромом и уже несколько десятков лет применяется в схемах лечения пациентов с подагрой и нарушениями углеводного обмена. Благодаря сравнительно невысокой стоимости, метформин является широкодоступным лекарственным средством. В проведенном исследовании было обнаружено, что метформин подавляет рост *B. fragilis* путем модификации метаболизма фолата и метионина, которые необходимы как для роста, так и для выживания бактерий. Предполагается, что метаболические эффекты метформина связаны с модуляцией микробиоты кишечника. При применении препарата увеличивается концентрация

Akkermansia muciniphila и *Caenorhabditis elegans* [38]. В масштабном исследовании, участниками которого были 784 пациента Forslund K. и соавт. выявили, что у пациентов с СД2, принимающих метформин, наблюдается обильный рост бактерий рода *Subdoligranulum* и *Akkermansia muciniphila* по сравнению с контрольной группой [39]. В экспериментальном исследовании на мышах также выявлено влияние метформина на бактерии рода *Akkermansia muciniphila* [2, 40]. Изучение влияния другого препарата – лираглутида (агонист глюкагонподобного пептида 1 типа – ГПП-1) на состав микробиоты проведено в экспериментальном исследовании Wang и соавт. По результатам исследования, на фоне приема препарата у пациентов выявлено повышение роста бактерий родов *Allobaculum*, *Turicibacter*, *Anaerostipes*, *Blautia*, *Lactobacillus*, *Butyricimonas*, *Desulfovibrio* и уменьшение роста *Clostridiales* и *Bacteroidales*. При этом, известно, что *Lactobacillus*, *Turicibacter*, *Blautia*, *Coprococcus* ассоциированы со снижением массы тела, в то время как *Erysipelotrichaceae incertae sedis*, *Marvinbryantia*, *Roseburia*, *Candidatus Arthromitus*, *Parabacteroides* связывают с ожирением. В данном исследовании также выявлено, что другой препарат из этой же группы агонистов ГПП-1 саксаглиптин повлиял на снижение количества *Candidatus Arthromitus*, микроорганизмов, ассоциированных с ожирением [2, 41]. В другом исследовании показано, что ситаглиптин индуцирует увеличение роста *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и уменьшение *Firmicutes* [2, 42]. Yan и соавт. в своем исследовании выявили снижение *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* у крыс с сахарным диабетом. Другой сахароснижающий препарат – ингибитор α -глюкозидазы (акарбоза) приводит к уменьшению *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidaceae* и лецитиназа-положительного *Clostridium* и к увеличению *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и *Prevotella* [43, 44].

Влияние других групп лекарственных препаратов на микробиом

Исследования, научным интересом которых являются лекарственно-микробные взаимодействия при назначении антибактериальных препаратов, бигуанидов, антисекреторных препаратов освещены относительно широко. Менее изучены ятрогенные (лекарственные) дисбиозы, которые имеют место и после применения слабительных, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов, иммуносупрессивных и прочих лекарственных средств.

Увеличивающаяся частота возникновения запора в популяции, связанная с особенностями питания (недостаточное употребление клетчатки, рафинированная пища, содержание большого количества простых углеводов в пище), малоподвижный образ жизни, дисбиозы кишечника, в свою очередь приводит к чрезмерному и бесконтрольному приему слабительных средств, нерациональное применение которых приводит к снижению

микробного пейзажа и усугублению дисбиотических проявлений. Согласно данным мета-анализов, распространенность запоров у взрослого населения составляет около 16%, а у лиц старше 60 лет – 33,5%. При этом, 85% пациентов с синдромом констипации принимают слабительные медикаментозные средства [45]. Известно, что длительный прием слабительных (препаратов сенны, коры крушины, ревеня, бисакодила, оксифенизатина) приводят к диарейному синдрому, сопровождающемуся синдромом мальабсорбции, и, как следствие, гипокалиемией, гипонатриемией и дегидратацией. Увеличение проницаемости слизистой оболочки, повреждения межклеточных соединений и клеточных мембран приводит к нарушению состава пристеночной микробиоты. Подобным действием обладают и НПВП (индометацин, диклофенак, ибупрофен, пироксикам), глюкокортикостероиды, которые снижают протективные

свойства слизистого слоя кишечника и тем самым нарушают качественный и количественный состав пристеночных микроорганизмов [5].

В исследованиях, целью которых являлось изучение влияния течения воспалительных заболеваний кишечника и патогенетической терапии на микробиоту, доказано негативное влияние глюкокортикостероидов на микробный пейзаж кишечника. При воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) увеличивается проницаемость слизистой оболочки для патогенных микроорганизмов, что, в свою очередь, приводит к развитию воспаления. Нарушению барьерной функции кишечника способствуют выраженные изменения микробного пейзажа кишки. Некоторые штаммы микроорганизмов, ассоциированные с кишечным эпителием (*Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, *Fusobacterium nucleatum*, *Mycobacterium avium* spp. *paratuberculosis*, *Salmonella* spp., *Yersinia enterocolitica*) оказывают негативное влияние на течение ВЗК. При этом, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. ассоциированы с благоприятным течением воспалительного

процесса при ВЗК. Иммуносупрессивные препараты, применяемые в схемах лечения ВЗК значительно подавляют рост индигенной флоры. Так, уменьшение роста *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, достоверно ассоциируется с воспалительными заболеваниями кишечника. Дисбиотические изменения приводят к значительному нарушению барьерной функции, усугубляя уже имеющееся воспаление слизистой оболочки кишки [3, 46]. Несмотря на то, что эффект сульфасалазина, назначаемого в схемах лечения ВЗК, на микробиоту описан как незначительный, некоторые исследования выявляют серьезные изменения просветной микробиоты с сокращением количества *Escherichia coli* и *Bacteroides* на фоне приема сульфасалазина [47]. По данным проведенного исследования по изучению влияния иммуносупрессивной терапии, назначаемой в схемах лечения онкологических больных, выявлено, что на фоне терапии у пациентов прогрессивно снижалось количество *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью, повышалось количество *Escherichia coli* и количество грибов рода *Candida* [48].

Коррекция лекарственного дисбиоза

Следует отметить недостаточную степень изученности проблемы лекарственно-микробных взаимодействий. Данные научных исследований разных авторов на сегодняшний день представляются зачастую противоречивыми, что, безусловно, требует дальнейшего изучения. Не оставляет сомнений, что любая лекарственная терапия, направленная на макроорганизм, воздействует на его важный, неотъемлемый орган – микробиом. Нарушение микробного пейзажа может явиться триггерным механизмом для развития ряда заболеваний. Необходимо принимать во внимание тот факт, что применение антибактериальных препаратов в раннем детском возрасте может быть фактором риска развития болезни Крона, астмы и ожирения в дальнейшем. Остается неоспоримым тот факт, что для профилактики осложнений и повышения эффективности терапии дополнительно к схемам лечения основного заболевания необходимо назначать препараты, корригирующие кишечный микробиотоп с целью угнетения роста и колонизации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и создания благоприятных условий для роста эндогенных облигатных представителей микробиоты.

В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации указываются требования к пробиотикам надлежащего качества: пробиотик должен содержать штаммы с расшифрованным механизмом действия; его эффективность должна быть доказана в рандомизированном контролируемом исследовании; капсула или таблетка пробиотика на момент продажи должна содержать не менее 1 миллиарда бактерий; оболочка должна обеспечивать эффективную доставку этих бактерий в кишечник [49].

Согласно инструкции по применению, данным требованиям удовлетворяет линейка французских пробиотиков ПробиоЛог. Для предупреждения

и коррекции нарушений, вызванных лекарственно-микробными взаимодействиями наиболее целесообразным из данной линейки будет назначение ПробиоЛога форте – усиленной концентрации – 2,5 миллиарда хорошо известных с доказательной точки зрения штаммов пробиотических бактерий в 1 капсуле: *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus acidophilus* LA-5. Структура капсулы данного пробиотика содержит полисахаридную кислотоустойчивую матрицу, благодаря которой после одного часа пребывания в соляной кислоте желудка сохраняется высокая пробиотическая активность микроорганизмов [50]. Было проведено исследование, в котором сравнивали выживаемость бактерий в кислой среде в зависимости от наличия полисахаридной матрицы в составе капсул, содержащих *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus acidophilus* LA-5. Полученные данные позволили сделать вывод, что наличие полисахаридной кислотоустойчивой матрицы обеспечивает в 28 раз большую выживаемость бактерий, чем без кислотоустойчивой матрицы, соответственно, безопасный пассаж бактерий по верхним отделам ЖКТ и, как следствие, поступление пробиотиков в живом и физиологически активном состоянии в таргетную зону – кишечник. *Lactobacillus acidophilus* LA-5 обладает иммуномодулирующими свойствами, антибактериальным действием в отношении *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter jejuni* и супрессирующей активностью по отношению к ряду грибов [4, 5, 28, 51], а также обладает метаболическими свойствами, участвует в ферментации лактозы, в синтезе витамина К, индуцирует экспрессию каннабиноидных и опиоидных рецепторов в энтероцитах кишечника [52]. *Lactobacillus acidophilus* LA-5 увеличивает иммунную резистентность организма, повышает продукцию IgA в слизистой оболочке кишечника, опосредованно влияет на метаболизм липидов

и углеводов [53, 54, 55, 56]. Vrese M. с соавторами было проведено контролируемое рандомизированное двойное слепое исследование, с участием 88 пациентов, инфицированных *H. pylori*, которые в течение 8 недель получали либо пробиотический комплекс, содержащий *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus acidophilus* LA-5, либо сквашенное молоко без живых бактерий. На 5 неделе исследования пациентам проводилась эрадикационная терапия. Результаты исследования показали, что пробиотические комплексы с живыми *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus acidophilus* LA-5, содержащиеся в ПробиоЛоге форте повышают комплаенс, что способствует увеличению числа пациентов, завершивших лечение, ускорению выздоровления после приема антибиотиков, что повышает эффективность эрадикации *H. Pylori* [57].

Научным сообществом по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) были разработаны практические рекомендации по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ у взрослых. Показания для применения штаммов ПробиоЛога

форте: *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus acidophilus* LA-5 указаны в практических рекомендациях. Показаниями являются назначение пробиотиков до и во время эрадикационной терапии, а также в течение 2 недель после эрадикации. В результатах ряда исследований показано, что назначение данных штаммов уменьшает частоту побочных эффектов антибактериальной терапии при проведении эрадикации инфекции *H. Pylori*. оказывает положительное влияние на эффективность терапии, при этом наиболее эффективной комбинацией является сочетание пробиотиков с четырехкомпонентной терапией с препаратами висмута. Штаммы ПробиоЛога форте также указаны в рекомендациях в качестве пробиотического препарата, эффективного для профилактики *Clostridium difficile* -ассоциированного колита [18].

Ряд авторов рекомендуют принимать пробиотики, содержащие в своем составе анаэробные штаммы бифидо- и лактобактерий, во время приема антибиотиков, а также в течение 4 недель после окончания антибактериальной терапии для восстановления качественного и количественного состава кишечной микробиоты [58, 59].

Заключение

Применение антибиотиков, НПВП, слабительных средств, препаратов для коррекции углеводного обмена, ИППП, глюкокортикостероидов, антидепрессантов, цитостатических препаратов оказывает негативное, а нередко и критическое влияние на микробиоту кишечника, являющуюся лекарственной мишенью для ряда лекарственных средств. Повышенного внимания и подробного изучения заслуживает влияние микроорганизмов на абсорбцию, распределение, метаболизм лекарственных препаратов. В то же время, вопросы профилактики и коррекции нарушений микробиоты кишечника на фоне медикаментозного лечения должны активно обсуждаться и изучаться.

Представленный в статье материал указывает на целесообразность назначения «доказательных»

пробиотиков, показавших эффективность и безопасность с позиции доказательной медицины, для профилактики и коррекции нарушений микробиоты кишечника на фоне медикаментозного лечения различными фармакоагентами.

Обоснованный выбор – ПробиоЛог и ПробиоЛог форте, общая доза живых микроорганизмов *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus acidophilus* LA-5 в которых составляет более 1 млрд бактерий (ПробиоЛог), 2,5 млрд бактерий (ПробиоЛог Форте). Комбинация бактериальных штаммов с эффективной доставкой в кишечник в высокой концентрации микроорганизмов в каждой капсуле с целью предупреждения и коррекции дисбиоза, риск развития которого существует при применении различных лекарственных препаратов [60].

Литература | References

- Loranskaya I.D., Lavrent'eva O.A. [Functional analysis of microbiocenosis of the gastrointestinal tract]. *R M J*. 2011;14:2–5. (in Russ.)
Лоранская И. Д., Лаврентьева О. А. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта. РМЖ. 2011;14:2–5.
- Serkova M. Yu., Pavlova E. Yu., Oganezova I. A. Functional dyspepsia and intestinal microbiota: is relationship possible? *Farmateka*. 2018;13:23–29. (in Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2018.13.23–29.
Серкова М. Ю., Павлова Е. Ю., Оганезова И. А. Функциональная диспепсия и кишечная микробиота: возможна ли взаимосвязь? Фарматека. 2018;13:23–29. doi: 10.18565/pharmateka.2018.13.23–29.
- Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T. Ya. Metabolic intestinal dysbiosis and its biomarkers. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015;124(12):6–29. (in Russ.)
Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Вахитов Т. Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;124(12):6–29.
- Rozenberg G. S. Information index and diversity: boltzmann, kotelnikov, shannon, weaver... *Samarskaya Luka: problems of regional and global ecology*. 2010; 19(2):4–25. (in Russ.)
Розенберг Г. С. Информационный индекс и разнообразие: Больцман, Котельников, Шеннон, Уивер... Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии. 2010; 19(2): 4–25.
- Nikolaev Yu.N., Plakunov V.K. Biofilm is a «city of microbes» or an analogue of a multicellular organism. *Microbiology*. 2007;2:149–163. (in Russ.)
Николаев Ю. Н., Плакунов В. К. Биопленка – «город микробов» или аналог многоклеточного организма. Микробиология. 2007;(2):149–163.

6. Ardatskaya, M. D. Syndrome of excessive bacterial growth and violation of the processes of digestion and absorption. *Polyclinic*. 2009;(2):38–40. (in Russ.)
Ардатская, М. Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания. *Поликлиника*. 2009;2:38–40.
7. Wilson I.D., Nicholson J. K. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Translational Research*. 2017 Jan;179:204–222. doi: 10.1016/j.trsl.2016.08.002.
8. Maev I.V., Bordin D. S., Bakulin I. G., et al. Clinical practice of managing patients with *Helicobacter pylori*-associated diseases in Moscow and St. Petersburg. *Farmateka*. 2021; 28(2):64–73. (in Russ.)
Маев И. В., Бордин Д. С., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Скворцова Т. Э., Серкова М. Ю., и др. Клиническая практика ведения пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями в Москве и Санкт-Петербурге. *Фарматека*. 2021; Т. 28;2:64–73.
9. Bakulina N.V., Ilchishina T. A., Bakulin I. G. et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication regimens: current data and results of our own research. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 58–64. (in Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.8.190584.
Бакулина Н. В., Ильчишина Т. А., Бакулин И. Г. и др. Пробиотики в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*: современные данные и результаты собственного исследования. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 58–64. doi: 10.26442/20751753.2019.8.190584.
10. Chernin V.V., Chervinets V. M. [Probiotics, antibacterial and antifungal drugs as the basis of therapeutic and rehabilitation measures to eliminate dysbacteriosis of the gastroduodenal zone in peptic ulcer and chronic gastritis]. Materials of the scientific program of the II International Congress “Restorative Medicine and Rehabilitation”, Moscow, September 20–21, 2005. (in Russ.)
Чернин В. В., Червинец В. М. Пробиотики, антибактериальные и антифунгальные препараты как основа лечебно-реабилитационных мероприятий ликвидации дисбактериоза gastroduodenальной зоны при язвенной болезни и хроническом гастрите. Материалы научной программы II Международного конгресса «Восстановительная медицина и реабилитация», Москва, 20–21 сентября 2005 года.
11. Sjolund M., Wreiber K., Andersson D. et al. Long-Term Persistence of Resistant Enterococcus Species after Antibiotics To Eradicate *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2003;139:483–487. doi: 10.7326/0003-4819-139-6-200309160-00011.
12. Adamsson I., Nord C. E., Lundquist P., Sjöstedt S., Edlund C. Comparative effects of omeprazole, amoxicillin plus metronidazole versus omeprazole, clarithromycin plus metronidazole on the oral, gastric and intestinal microflora in *Helicobacter pylori*-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 1999 Nov;44(5):629–40. doi: 10.1093/jac/44.5.629.
13. Khusnutdinova D. R., Markelova M. I., Boulygina E. A., et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on human microbiota: Metagenome analysis of the human gut microbiome. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*. 2017, vol. 159, no. 2, pp. 217–231. (In Russ.)
Хуснутдинова Д. Р., Маркелова М. И., Булыгина Е. А. и др. Влияние эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* на микробиоту человека: метагеномный анализ микробиома кишечника. *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки*. 2017; Т. 159; кн. 2:217–231.
14. Gilbert D. N. *Infect Dis Clin Pract*. 1995;4(Suppl 2): SI03–S9.
15. Dethlefsen L., Relman D. A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:4554–61. doi: 10.1073/pnas.1000087107
16. Ivashkin V. T., Ivashkin K. V. Human microbiome, applied to clinical practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):4–13. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-4-13
Ивашкин В. Т., Ивашкин К. В. Микробиом человека в приложении к клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):4–13. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-4-13.
17. Lankelma J.M., Cranendonk D. R., Belzer C., de Vos A. F., de Vos W. M., van der Poll T., Wiersinga W. J. Antibiotic-induced gut microbiota disruption during human endotoxemia: a randomised controlled study. *Gut*. 2017;66(9):1623–1630. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312132
18. Chernevskaya E. A., Beloborodova N. V. Gut Microbiome in Critical Illness (Review). *General Reanimatology*. 2018;14(5):96–119. (in Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.
Черневская Е. А., Белобородова Н. В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор), *General Reanimatology*. 2018;14;5:96–119. doi: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.
19. Wallace J. L., Syer S., Denou E. et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1314–22. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.075
20. Lebowitz B., Spechler S. J., Wang T. C., Green P. H., Ludvigsson J. F. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2014 Jan;46(1):36–40. doi: 10.1016/j.dld.2013.08.128.
21. Untersmayr E., Bakos N., Scholl I. et al. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. *FASEB J*. 2005;19:656–8. doi: 10.1096/fj.04-3170fje.
22. Freedberg D. E., Toussaint N. C., Chen S. P., et al. Proton Pump Inhibitors Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial. *Gastroenterology*. 2015;149(4):883–5.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2015.06.043.
23. Freedberg D. E., Lamouse-Smith E. S., Lightdale J. R., et al. Use of Acid Suppression Medication is Associated With Risk for *C. difficile* Infection in Infants and Children: A Population-based Study. *Clin Infect Dis*. 2015;15;61(6):912–7. doi: 10.1093/cid/civ432.
24. Melchers K., Herrmann L., Mauch F., et al. Properties and function of the P type ion pumps cloned from *Helicobacter pylori*. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1998 Aug;643:123–35. PMID: 9789554.
25. Hoskins J., Alborn W. E., Arnold J. Genome of the bacterium *Streptococcus pneumoniae* strain r6. *J Bacteriol*. 2001 Oct;183(19):5709–17. doi: 10.1128/JB.183.19.5709-5717.2001.
26. Afeltra J., Verweij P. E. Antifungal activity of nonantifungal drugs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22(7):397–407. doi: 10.1007/s10096-003-0947-x.
27. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun;8(6):504–8. doi: 10.1016/j.cgh.2009.12.022.

28. Lo W.K., Chan W.W. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;11(5):483–90. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.011.
29. Shindo K., Machida M., Fukumura M., Koide K., Yamazaki R. Omeprazole induces altered bile acid metabolism. *Gut*. 1998 Feb;42(2):266–71. doi: 10.1136/gut.42.2.266.
30. Khapaev B. A., Zhuravleva M. V., Rebrov V. G. [Undesirable effects of proton pump blockers and H₂-histamine receptor blockers. Molecular mechanisms of adverse drug effects]. Moscow. Publishing house “Russian doctor”. 2005;249–293. (in Russ.)
Хапаев Б. А., Журавлева М. В., Ребров В. Г. Нежелательные эффекты блокаторов протонной помпы и блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов. Молекулярные механизмы нежелательных эффектов лекарственных средств. Монография. М.: Издательский дом «Русский врач». 2005;249–293.
31. Tsuda A., Suda W., Morita H., et al. Influence of Proton-Pump Inhibitors on the Luminal Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015 Jun 11;6(6): e89. doi: 10.1038/ctg.2015.20.
32. Seto C. T., Jeraldo P., Orenstein R. et al. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for *Clostridium difficile* susceptibility. *Microbiome*. 2014;2:42. doi: 10.1186/2049–2618–2–42.
33. Rumyantseva D. Y., Trukhmanov A. S., Kudryavtseva A. V., Ivashkin V. T. Effect of antisecretory treatment on gastrointestinal microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):78–88. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–78–88.
Румянцева Д. Е., Трухманов А. С., Кудрявцева А. В., Ивашкин В. Т. Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(1):7888. doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–78–88.
34. Del Piano M., Anderloni A., Balzarini M., et al. The innovative potential of *Lactobacillus rhamnosus* R06, *Lactobacillus pentosus* LPS01, *Lactobacillus plantarum* LP01, and *Lactobacillus delbrueckii* Subsp. *delbrueckii* LDD01 to restore the “gastric barrier effect” in patients chronically treated with PPI: a pilot study. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46 Suppl: S18–S26. doi: 10.1097/MCG.0b013e318267b55d.
35. Sun Q.H., Wang H. Y., Sun S. D., Zhang X., Zhang H. Beneficial effect of probiotics supplements in reflux esophagitis treated with esomeprazole: A randomized controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2019 May 7;25(17):2110–2121. doi: 10.3748/wjg.v25.i17.2110.
36. Whang A. et al. Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics. *EBioMedicine*. 2019;39:591–602. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.046.
37. Ruyatkina L. A., Ruyatkin D. S. Multidimensional effects of metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3):210–219. (In Russ.) doi: 10.14341/DM2003458–64.
Руйаткина Л. А., Руйаткин Д. С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2017;20(3):210–219. doi: 10.14341/DM2003458–64.
38. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T., Falony G., et al. Disentangling the effects of type 2 diabetes and metformin on the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528:262–6. doi: 10.1038 / nature15766.
39. Shin N. R., Lee J. C., Lee H. Y., Kim M. S., et al. An increase in the Akkermansia spp. Population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014;63:727–35. doi: 10.1136 / gutjnl-2012–303839.
40. Wang L., Li P., Tang Z., Yan X., et al. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep*. 2016;6: Article ID 33251. doi: 10.1038 / srep33251.
41. Yan X., Feng B., Li P., Tang Z., et al. Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study. *J Diabetes Res*. 2016; 2016: Article ID 2093171. doi: 10.1155/2016/2093171.
42. Gu Y., Wang X., Li J., et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment. *Nat Commun*. 2017 Nov 27;8(1):1785. doi: 10.1038/s41467–017–01682–2.
43. Zhang X., Fang Z., Zhang C., Xia H., et al. Effects of acarbose on the gut microbiota of prediabetic patients: a randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Diabetes Ther*. 2017;8:293–307. doi: 10.1007 / s13300–017–0226–y.
44. Su B., Liu H., Li J., Sunli Y., et al. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of *Bifidobacteria* in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2015;7:729–39. doi: 10.1111/1753–0407.12232.
45. Oganezova I. A., Medvedeva O. I. Changes in intestinal microbiota as a cause and potential therapeutic target in constipation syndrome. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(5):302–307. (In Russ.) doi: 10.32364/2587–6821–2020–4–5–302–307.
Оганезова И. А., Медведева О. И. Изменения кишечной микробиоты как причина и потенциальная терапевтическая мишень при синдроме констипации. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(5):302–307. doi: 10.32364/2587–6821–2020–4–5–302–307.
46. Kanerud L. et al. Effect of sulphasalazine on gastrointestinal microflora and on mucosal heat shock protein expression in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1994;33(11):1039–48. doi: 10.1093/ревматология/33.11.1039.
47. Serkova M. Yu., Avalueva E. B., Bakulin I. G., Sitkin S. I. Intestinal microbiocenosis and cytokine status in lung cancer patients receiving chemotherapy. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2017;20(3): 152–157. (In Russ.) doi: 10.18821/1560–9537–2017–20–3–152–157.
Серкова М. Ю., Авалуева Е. Б., Бакулин И. Г., Ситкин С. И. Кишечный биотоп и цитокиновый статус у пациентов с диагнозом рак легкого, получающих химиотерапию. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2017;20(3): 152–157. doi: 10.18821/1560–9537–2017–20–3–152–157.
48. Maev I., Dicheva D., Andreev D. The role of probiotics in the correction of intestinal microflora disorders. *Doctor*. 2012;8:51–56.
Маев И., Дичева Д., Андреев Д. Роль пробиотиков в коррекции нарушений кишечной микрофлоры. Врач. 2012;8:51–56.
49. Ljungh A., Wadström T. Lactic acid bacteria as probiotics. *Curr Issues Intest Microbiol*. 2006 Sep;7(2):73–89. PMID: 16875422.
50. Rousseaux C., Thuru X., Gelot A. et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induced opioid

- and cannabinoid receptors. *Nat. Med.* 2007;13:35–7. doi: 10.1038/nm1521.
51. Ejtahed H., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A. et al. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J. Dairy. Sci.* 2011;94:3288–94. doi: 10.3168/jds.2010–4128.
 52. Luoto R., Laitinen K., Nermes M., et al. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counseling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: double-blind, placebo-controlled study. *Br. J. Nutr.* 2010;103:1792–9. doi: 10.1017/S0007114509993898.
 53. Sadrzadeh-Yeganeh H., Elmadfa I., Djazayeri A. et al. The effect of probiotic and conventional yoghurt in lipid profile in women. *Br. J. Nutr.* 2010;103:1778–83. doi: 10.1017/S0007114509993801.
 54. Kabeerdoss J., Devi R., Mary R., et al. *Bifidobacterium lactis* BB-12® on faecal excretion of secretory immunoglobulin A and human beta-defensin 2 in healthy adult volunteers. *Nutr. J.* 2011;10:138. doi: 10.1186/1475–2891–10–138.
 55. Mohan R., Koebnick C., Schidt J., et al. Effects of *Bifidobacterium lactis* BB-12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin and IgA in preterm infants. *Pediatr. Res.* 2008;64:418–22. doi: 10.1203/PDR.0b013e318181b7fa.
 56. De Vrese M., Kristen H., Rautenberg P., et al. Probiotic *Lactobacilli* and *Bifidobacteria* in a fermented milk product with added fruit preparation reduce antibiotic associated diarrhea and *Helicobacter pylori* activity. *J. Dairy Res.* 2011;78:396–403. doi: 10.1017/S002202991100063X.
 57. Lee B. J., Bak Y. T. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2011;17(3):252–266. doi: 10.5056/jnm.2011.17.3.252.
 58. Kim H. J., Camilleri M., McKinzie S. et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003;17(7):895–904. doi: 10.1046/j.1365–2036.2003.01543.x.
 59. Agafonova N. A., Yakovenko E. P., Ivanov A. N., Yakovenko A. V. Abdominal Pain and Visceral Hypersensitivity Are Two Facets of the Same Reality for IBS Patients. *Effective pharmacotherapy.* 2018; (32):26–33. (in Russ.)
Агафонова Н. А., Яковенко Э. П., Иванов А. Н., Яковенко А. В. Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность – две грани одной реальности для пациентов с СРК. Эффективная фармакотерапия. 2018; 32:26–33.
 60. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Abdulganieva D. I., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(2):76–89. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–2–76–89.
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Абдулганиева Д. И. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(2):76–89. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–2–76–89.