



Effects of *Bifidobacterium longum longum* 35624® on the Symptoms and Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Results of the Multicenter Observational Program SAGA

Vladimir T. Ivashkin, Elena A. Poluektova, Zarina A. Mamieva* on behalf of SAGA participants

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate the effects of the probiotic Symbiosys Alflorex (*Bifidobacterium longum longum* 35624®) on the symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome (IBS).

Materials and methods. A multicenter, observational program (SAGA) was conducted to evaluate the effects of Symbiosys Alflorex on symptoms and quality of life in patients with IBS, which enrolled 3,116 patients and 246 physicians from 48 cities of Russia. Eligible patients were diagnosed with IBS according to the Rome IV Criteria and clinical guidelines of the Russian Association of Gastroenterology and the Association of Colorectal Surgeons of Russia. Patients received standard-of-care treatment and add-on therapy with Symbiosys Alflorex 1 capsule once daily for 28 days, followed by Symbiosys Alflorex alone for 2 months. The intensity of symptoms and severity of IBS were assessed using the 7 Symptoms in 7 Days ("7 × 7") and the Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS) questionnaires, respectively. The Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QoL) questionnaire was used to assess the quality of life. Stool abnormalities were assessed using the Bristol Stool Scale.

Results. After the course of standard-of-care treatment and add-on therapy with Symbiosys Alflorex, 25.8 % of patients achieved clinical remission. After 3 months of probiotic treatment, 76.9 % of patients achieved clinical remission. A significant decrease in the "7 × 7" score was observed, with the mean total score decreasing from 15.8 to 9.77 after the main treatment course and to 3.44 by the end of the study. Stool consistency became normal in 40.1 % of patients by the end of the first month and in 76.8 % after 3 months of follow-up. Changes in the IBS-QoL score showed a significant improvement in the quality of life.

Conclusions. Add-on treatment with Symbiosys Alflorex 1 capsule once daily for 3 months helps to improve IBS symptoms and quality of life of patients. Symbiosys Alflorex has a favorable safety profile.

Keywords: irritable bowel syndrome, treatment, functional gastrointestinal diseases, probiotics, *Bifidobacterium longum longum* 35624®, *B. longum* 35624®, Symbiosys Alflorex

Conflict of interest: the study was financially supported by Biocodex Ltd.

Acknowledgments: The authors would like to thank the participants of the Multicenter observational program for evaluation of the effects of *Bifidobacterium longum longum* 35624® (Symbiosys Alflorex) on the symptoms and quality of life of patients with irritable bowel syndrome (SAGA). The list of SAGA participants is presented on page 56—58.

For citation: Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Mamieva Z.A. on behalf of SAGA participants. Effects of *Bifidobacterium longum longum* 35624® on the Symptoms and Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Results of the Multicenter Observational Program SAGA. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):47–58. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-47-58>

Результаты многоцентровой наблюдательной программы по изучению влияния *Bifidobacterium longum longum* 35624® на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (SAGA)

В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова, З.А. Мамиева* от лица участников SAGA

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель исследования: оценить влияние пробиотика «Симбиозис Альфлорекс» (*Bifidobacterium longum longum* 35624®) на динамику соматических симптомов и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Материалы и методы. Выполнена многоцентровая наблюдательная программа по изучению влияния пробиотика «Симбиозис Альфлорекс» на симптомы и качество жизни пациентов с СРК (SAGA), в которой приняли участие 3116 пациентов и 246 врачей из 48 городов России. Участие в программе предлагалось пациентам с диагнозом СРК, установленным в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра и клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России. Пациенты получали «Симбиозис Альфлорекс» по 1 капсуле 1 раз в сутки в дополнение к стандартной терапии на протяжении 28 дней, после чего продолжили прием назначенного пробиотика в качестве монотерапии на протяжении еще 2 месяцев. Оценка выраженности симптомов и тяжести течения СРК проводилась с помощью опросников «Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System» (IBS-SSS) и «7 симптомов за 7 дней» («7 × 7»). Качество жизни пациентов оценивалось при помощи опросника «Irritable Bowel Syndrome Quality of Life» (IBS-QoL). Для идентификации характера нарушений стула использовалась Бристольская шкала формы кала (Bristol stool scale).

Результаты. По окончании курса стандартной терапии, дополненной приемом пробиотика «Симбиозис Альфлорекс», 25,8 % пациентов достигли клинической ремиссии. По завершении трехмесячного курса приема пробиотика клиническая ремиссия была достигнута у 76,9 % пациентов. При оценке выраженности жалоб по опроснику «7 × 7» выявлено достоверное снижение интенсивности симптомов: средний суммарный балл по окончании курса основной терапии снизился с 15,8 до 9,77, а концу исследования достиг 3,44 балла. Нормализация консистенции стула к концу первого месяца терапии была отмечена у 40,1 % пациентов, а по завершении трех месяцев наблюдения — у 76,8 % пациентов. По результатам анализа опросника IBS-QoL отмечено достоверное улучшение качества жизни пациентов.

Выводы. Включение в схему стандартной терапии пробиотика «Симбиозис Альфлорекс» по 1 капсуле 1 раз в сутки на протяжении 3 месяцев способствует уменьшению выраженности симптомов СРК и улучшению качества жизни пациентов. Данный пробиотик имеет благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, пробиотики, *Bifidobacterium longum longum* 35624®, *B. longum* 35624®, Симбиозис Альфлорекс

Конфликт интересов: исследование проведено при финансовой поддержке компании ООО «Биокодекс».

Благодарности: авторы выражают признательность участникам Многоцентровой наблюдательной программы по изучению влияния *Bifidobacterium longum longum* 35624® («Симбиозис Альфлорекс») на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (SAGA). Список участников SAGA представлен на стр. 56—58.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Мамиева З.А. от лица участников SAGA. Результаты многоцентровой наблюдательной программы по изучению влияния *Bifidobacterium longum longum* 35624® на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (SAGA). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):47–58. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-47-58>

Introduction

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder. The global prevalence of IBS is about 3.8 % [1]. The common symptoms of IBS include abdominal pain, flatulence, and abnormal stool consistency and frequency. The etiology and pathogenesis of IBS are poorly understood. Increased permeability of the gastrointestinal mucosa, altered immune response, motor and sensory disorders, and emotional disturbances are considered the key disease pathways [2, 3]. In the last decade, the role of intestinal microbiota in IBS has been extensively discussed in the literature. The concept of the “gut microbiota — gut — brain” axis has been proposed and suggests that altered composition of microbiota significantly contributes to the onset of symptoms [4–6].

Treatment options for IBS include dietary and lifestyle modifications, various treatments and psychotherapeutic techniques to control the IBS symptoms. However, most

pharmacological agents used for the treatment of IBS have low effectiveness [7, 8]. The accumulated data on the qualitative and quantitative changes in the intestinal microbiota in IBS have led to the development of new treatment approaches based on the restoration of optimal levels of microbial metabolites. Probiotics are live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host and are most widely used for this purpose [9].

Probiotics and normal intestinal microbiota share many similar functions, including maintenance of resistance to colonization, metabolism of food substrates, and regulation of the immune response [10]. A recent meta-analysis of 55 studies involving 5545 patients has demonstrated the efficacy of probiotics in the management of common symptoms of IBS [11]. Different probiotic strains have different mechanisms of action and strain-specificities [12]. Numerous studies of the composition of the intestinal microbiota in patients with

IBS using the sequencing method showed increased levels of *Lactobacillaceae* [13–15] and reduced levels of *Bifidobacteria* [16–19]. *Lactobacillaceae* have been reported to contribute most to IBS symptoms (abdominal pain and bloating) by synthesizing lactic and/or acetic acids from glucose or fructose [13].

Bifidobacterium longum, strain 35624®, is one of the most studied probiotic strains. Studies have shown reduced plasma levels of inflammatory markers and increased production of anti-inflammatory cytokines during treatment with *B. longum* 35624®, which contribute to the improvement in IBS symptoms [20, 21].

The main goal of this observational program was to evaluate the effect of the probiotic Symbiosys Alflorex containing strain *B. longum longum* 35624® on the symptoms and quality of life in patients with IBS over a 90-day period.

Material and methods

The multicenter observational program SAGA to evaluate the effect of Symbiosys Alflorex on the symptoms and quality of life in patients with IBS was conducted by a team of gastroenterologists in different regions of the Russian Federation. The study protocol was approved by the Independent Interdisciplinary Committee on Ethical Review of Clinical Trials (protocol No. 06 dated March 24, 2023). The observational program was open to patients with IBS for whom Symbiosys Alflorex was prescribed at a routine appointment by their attending physicians. Patients were diagnosed using the Rome IV criteria after a diagnostic workup conducted in accordance with the IBS Clinical Guidelines of the Russian Association of Gastroenterology and the Association of Colorectal Surgeons of Russia to rule out structural diseases. This was a non-interventional program, and the probiotic was prescribed as an add-on to standard-of-care treatment, which was provided in accordance with the IBS clinical guidelines. Patients with diarrhea-predominant (IBS-D) and mixed/unclassified (IBS-M/U) types of IBS received antidiarrheals and antispasmodics, respectively. Those with constipation-predominant IBS (IBS-C) were treated with laxatives and antispasmodics. Patients received standard-of-care treatment and Symbiosys Alflorex 1 capsule once daily for 28 days, followed by Symbiosys Alflorex alone for 2 months. All enrolled patients signed informed consent.

Ineligible patients were individuals under 18 years of age; pregnant and/or breastfeeding women; patients with a past history of cancer, gastrointestinal surgery (except for appendectomy and hernioplasty); patients with severe, decompensated or unstable somatic diseases; patients with active tuberculosis, viral hepatitis B and/or C, HIV, mental illness, allergy/individual intolerance to Symbiosys Alflorex ingredients; patients whose IBS treatment was changed within 4 weeks prior to enrollment; and patients who received probiotics or antibiotics within 2 weeks prior to enrollment.

According to the protocol, patients should have completed four visits to their physicians. At Visit 1, patients were advised to start Symbiosys Alflorex, asked to complete questionnaires to assess the presence and severity of symptoms at baseline, and given a diary to complete before the next visit. Visits 2, 3, and 4 were to be conducted optimally after 1, 2, and 3 months, respectively, or according to the routine practice of the investigator. At the visits, patients were asked to complete questionnaires, and physicians reviewed patient diaries and completed case report forms, where data on adverse reactions were documented.

Assessment of IBS symptoms

The Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS) questionnaire. The IBS-SSS measures the severity of IBS in terms of pain (number of days with pain in the last 10 days and its intensity), abdominal distention, dissatisfaction with bowel habits, and the interference of IBS with daily life. Total scores of < 75, 75–174, 175–299, and ≥ 300 correspond to remission, mild, moderate, and severe disease.

The 7 Symptoms in 7 Days (7 × 7) questionnaire. The questionnaire assesses clinical symptoms included in the Rome III criteria. It includes questions about the presence and severity (mild, moderate, severe) of 7 symptoms of functional gastrointestinal diseases in the last 7 days. The 7 × 7 score is the sum of the scores for the presence and intensity of each symptom. Scores of 0–1, 2–6, 7–12, 13–18, 19–24, and > 25 correspond to a healthy status, borderline, mild, moderate, serious, and severe disorder, respectively.

The Bristol Stool Scale. It is a visual scale that is understandable to patients and quickly identifies bowel abnormalities. Types 1 and 2 correspond to solid stools, and types 6 and 7 correspond to liquid stools.

Assessment of the quality of life in IBS

The Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QoL) questionnaire. The IBS-QoL questionnaire consists of 34 questions pertaining to the disease manifestations and their impact on the quality of life over the past month. For each question, there are 5 answer options, scored from 1 to 5. The total score is converted to a score between 0 and 100, with higher scores indicating better a quality of life.

Patient and physician satisfaction with treatment

Patient and physician satisfaction with treatment was assessed using a Likert scale [22]. This methodology identifies the respondents' attitude toward the problem being studied, i.e. to treatment in this case. Respondents specify their level of agreement or disagreement with a series of statements using an ordinal scale, with answers ranging from "very satisfied" to "not satisfied at all".

Statistical data processing

Statistica, version 8.0 (StatSoft Inc., USA) was used for the statistical processing of data, followed by systematic verification of results. Statistical hypotheses were tested using the nonparametric Mann – Whitney U test and the Wilcoxon T test. The Kruskal – Wallis H test was used to test the equality of medians between several samples. The Chi-square

test of independence was used to detect a significant relationship between two categorical variables. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results

The study involved 3,116 patients and 246 healthcare providers from 48 cities in Russia. Among the patients included in the study, 63.6 % were women ($n = 1983$) and 36.4 % were men ($n = 1133$). The mean age of patients was 38.25 [28; 46] years.

The proportions of patients with IBS-D, IBS-C, IBS-M, and IBS-U were 42.3 %, 29.6 %, 22.9 %, and 5.2 %, respectively.

The IBS-SSS scores obtained at baseline showed severe IBS in almost half of the patients (48.6 %). The 7 × 7 scores obtained at baseline indicated moderate disorder in most patients. The quality of life of the evaluated patients was significantly reduced (Table 1).

Changes in Symptoms During the Treatment

Changes in the IBS-SSS score after standard-of-care treatment and add-on therapy with Symbiosys Alflorex showed clinical remission in 25.8 % of patients (Fig. 1). After 3 months of probiotic treatment, 76.9 % of patients achieved clinical remission. After the main treatment course (Visit 2), remission was observed in

Table 1. Characteristics of patients with irritable bowel syndrome before therapy

Таблица 1. Характеристика пациентов с синдромом раздраженного кишечника до начала терапии

Age, years / Возраст, годы	38.25 ± 12.82
BMI, kg/m ² / ИМТ, кг/м ²	24.51 ± 4.63
Severity of IBS according to the IBS-SSS Questionnaire, n (%) Степень тяжести СРК по данным Опросника IBS-SSS, n (%)	
Remission / Ремиссия	65 (2.1)
Mild / Легкая	370 (11.9)
Moderate / Умеренная	1167 (37.5)
Severe / Тяжелая	1514 (48.6)
Symptom severity according to the 7 Ч 7 Questionnaire, n (%) Степень выраженности симптомов по данным Опросника «7 × 7», n (%)	
Healthy / Здоров	2 (0.1)
Borderline disorder / Пограничное расстройство	187 (6.0)
Mild disorder / Легкое расстройство	893 (28.7)
Moderate disorder / Умеренно выраженное расстройство	1079 (34.6)
Significant disorder / Выраженное расстройство	574 (18.4)
Severe disorder / Тяжелое расстройство	381 (12.2)
Total quality of life score according to IBS-QoL questionnaire, points, M ± SD Суммарный показатель качества жизни по данным Опросника IBS-QoL, баллы, M ± SD	38.72 ± 20.87

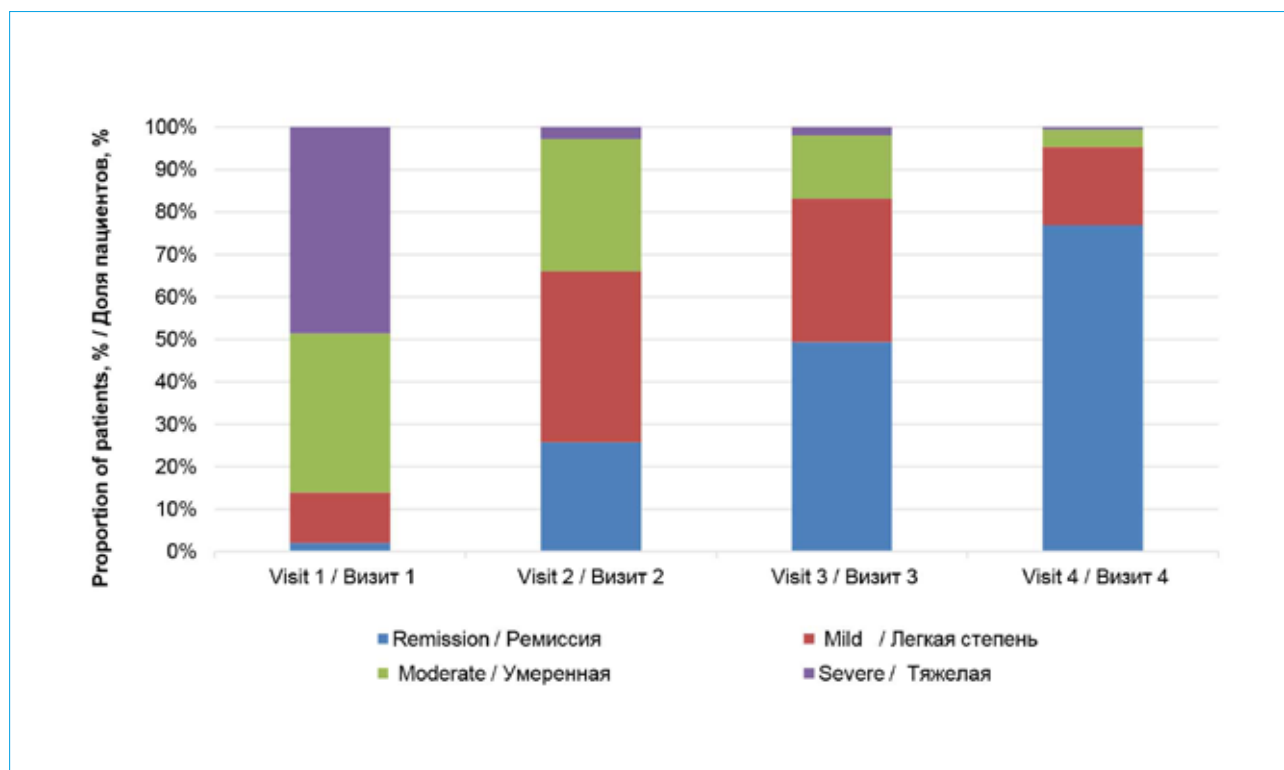


Figure 1. Distribution of patients by disease severity at all observation visits according to the IBS-SSS Questionnaire

Рисунок 1. Распределение пациентов по степени тяжести заболевания на всех визитах наблюдения согласно Опроснику IBS-SSS

Table 2. Dynamics of severity of irritable bowel syndrome according to the results of the IBS-SSS Questionnaire analysis (visits 1, 2 and 4)

Таблица 2. Динамика степени тяжести синдрома раздраженного кишечника по результатам анализа Опросника IBS-SSS (визиты 1, 2 и 4)

Severity of the disease before the start of therapy (Visit 1) Степень тяжести заболевания до начала терапии (Визит 1)	Disease severity, n (%) Степень тяжести заболевания, n (%)								p
	Remission Ремиссия		Mild Легкая		Moderate Умеренная		Тяжелая Severe		
	Visit 2 Визит 2	Visit 4 Визит 4	Visit 2 Визит 2	Visit 4 Визит 4	Visit 2 Визит 2	Visit 4 Визит 4	Visit 2 Визит 2	Visit 4 Визит 4	
Remission / Ремиссия	57 (87.7)	60 (92.3)	5 (7.7)	4 (6.2)	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	< 0.001*
Mild / Легкая	211 (57.0)	322 (87.0)	138 (37.3)	45 (12.2)	20 (5.4)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	
Moderate / Умеренная	305 (26.1)	924 (79.2)	656 (56.2)	208 (17.8)	195 (16.7)	33 (2.8)	11 (0.9)	2 (0.2)	
Severe / Тяжелая	231 (15.3)	1090 (72.0)	458 (30.3)	320 (21.1)	751 (49.6)	88 (5.8)	74 (4.9)	16 (1.1)	
Total / Всего	804 (25.8)	2396 (76.9)	1257 (40.3)	577 (18.5)	968 (31.1)	125 (4.0)	87 (2.8)	18 (0.6)	

Note: * — differences are significant at $p < 0.01$.

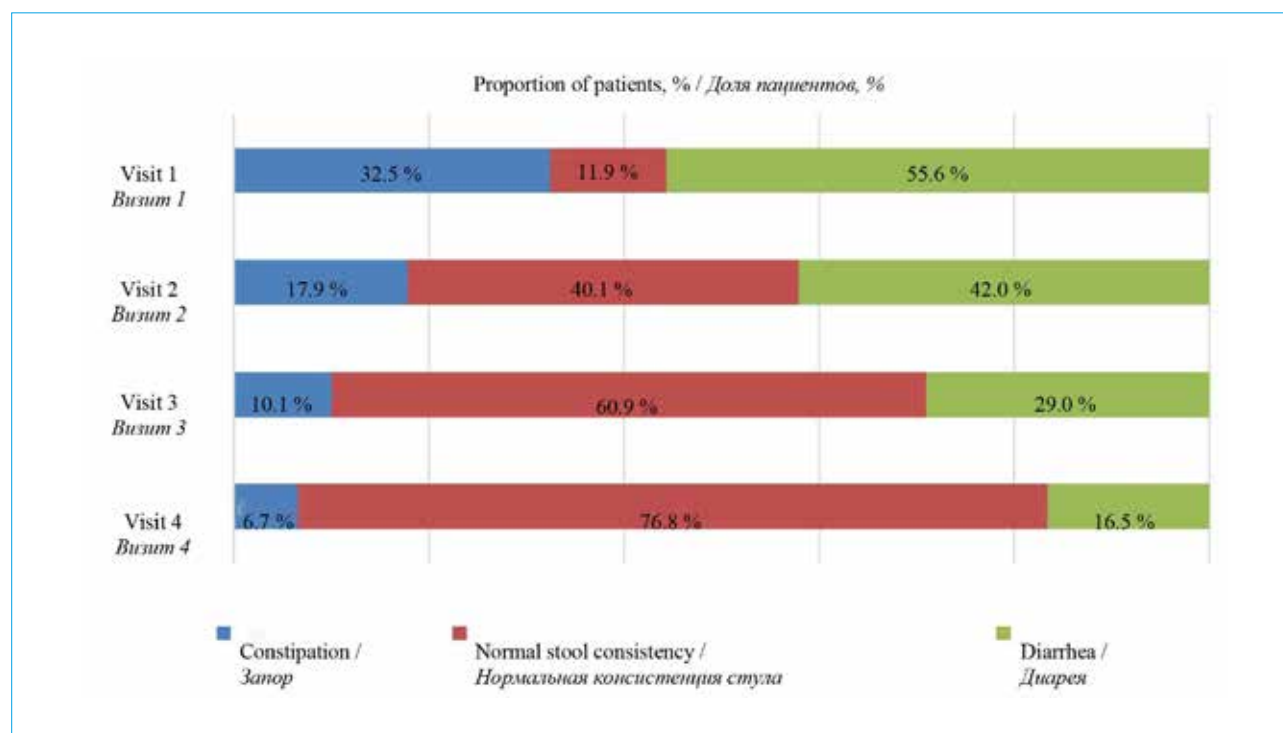
Примечание: * — различия достоверны при $p < 0.01$.

Table 3. Average total score on the IBS-SSS Questionnaire in men and women at all observation visits**Таблица 3.** Средний показатель суммарного балла по Опроснику IBS-SSS у мужчин и женщин на всех визитах наблюдения

	Total score, $M \pm SD$ Суммарный балл, $M \pm SD$			
	Visit 1 Визит 1	Visit 2 Визит 2	Visit 3 Визит 3	Visit 4 Визит 4
Women / Женщины	294.63 $\pm$ 101.46	138.59 $\pm$ 81.1	96.34 $\pm$ 81.59	46.96 $\pm$ 61.23
Men / Мужчины	282.01 $\pm$ 102.35	135.98 $\pm$ 80.76	92.84 $\pm$ 78.82	43.47 $\pm$ 56.98
<i>p</i>	0.002*	0.36	0.34	0.26

Note: * – differences are significant at $p < 0.01$.**Примечание:** * – различия достоверны при $p < 0,01$.**Table 4.** Comparison of the severity of irritable bowel syndrome symptoms based on the results of the 7 $\times$ 7 Questionnaire analysis**Таблица 4.** Сравнение выраженности симптомов синдрома раздраженного кишечника по результатам анализа Опросника «7 $\times$ 7»

	Total score, $M \pm SD$ Суммарный балл, $M \pm SD$	<i>p</i>
Before starting therapy / До начала терапии	15.80 $\pm$ 6.69	< 0.001*
Visit 2 / Визит 2	9.77 $\pm$ 6.21	
Visit 3 / Визит 3	5.95 $\pm$ 5.11	
Visit 4 / Визит 4	3.44 $\pm$ 3.26	

Note: * – differences are significant at $p < 0.01$.**Примечание:** * – различия достоверны при $p < 0,01$.**Figure 2.** Distribution of patients by stool consistency according to the Bristol Stool Scale at visits 1, 2, 3 and 4**Рисунок 2.** Распределение пациентов по консистенции стула согласно Бристольской шкале форм кала на визитах 1, 2, 3 и 4

15.3 % of patients with severe IBS, which persisted in 4.9 % (Table 2). By Visit 4, remission was achieved by 72.0 % of patients with severe IBS, which persisted in 1.1 % ($p < 0.001$). The mean IBS-SSS score was 290.04 at baseline, 137.4 at Visit 2, and decreased to 45.7 points by the end of the study, indicating remission ($p < 0.001$).

At Visit 1, the mean IBS-SSS score in women was significantly greater than in men ($p < 0.01$). At Visits 2–4, the differences were insignificant ($p > 0.05$). The data is presented in Table 3.

There was a significant reduction in the 7×7 score, with reductions in the mean total score from 15.8 to 9.77 by Visit 2 and to 3.44 by the end of the study (Visit 4), indicating a borderline disorder ($p < 0.001$) (Table 4). Differences between men and women were insignificant at all follow-up visits ($p > 0.05$).

At Visit 2, stool consistency was normal in 27.0 and 46.8 % of patients with diarrhea and constipation at baseline, respectively ($p < 0.001$). Improvement was maintained

after standard-of-care treatment, and 70.8 % of patients with diarrhea and 84.6 % of patients with constipation had normal stool consistency by Visit 4 ($p < 0.001$). After 3 months of treatment with Symbiosys Alflorex, stool consistency was normal in 76.8 % of patients (Fig. 2).

Quality of life during the treatment

The obtained IBS-QoL scores showed a significant improvement in quality of life (Table 5). The mean score was 38.72 ± 20.87 at baseline, 57.46 ± 19.41 after the main treatment course, and 83.33 ± 17.50 at the end of the study ($p < 0.001$). At Visits 1 and 4, the mean IBS-QoL score was significantly greater in men than in women ($p < 0.01$). At Visits 2 and 3, the differences between men and women were insignificant ($p > 0.01$) (Table 6).

Satisfaction with Symbiosys Alflorex

Overall, 97.5 % of patients and 98.6 % of physicians were satisfied with the probiotic. A total of 97.4 % of physicians were willing to continue recommending Symbiosys Alflorex to their patients.

Table 5. Dynamics of quality of life indicators at all observation visits based on the results of the IBS-QoL Questionnaire analysis

Таблица 5. Динамика показателей качества жизни на всех визитах наблюдения по результатам анализа Опросника IBS-QoL

	Total score, $M \pm SD$ Суммарный балл, $M \pm SD$	p
Before starting therapy / До начала терапии	38.72 ± 20.87	< 0.001*
Visit 2 / Визит 2	57.46 ± 19.41	
Visit 3 / Визит 3	72.16 ± 18.44	
Visit 4 / Визит 4	83.33 ± 17.50	

Note: * – differences are significant at $p < 0.01$.

Примечание: * – различия достоверны при $p < 0,01$.

Table 6. Dynamics of quality of life indicators in men and women at all observation visits based on the results of the IBS-QoL Questionnaire analysis

Таблица 6. Динамика показателей качества жизни у мужчин и женщин на всех визитах наблюдения по результатам анализа Опросника IBS-QoL

	Total score, $M \pm SD$ Суммарный балл, $M \pm SD$			
	Visit 1 Визит 1	Visit 2 Визит 2	Visit 3 Визит 3	Visit 4 Визит 4
Women / Женщины	37.65 ± 20.73	57.18 ± 19.71	72.45 ± 18.02	82.14 ± 17.53
Men / Мужчины	40.6 ± 20.99	57.95 ± 18.89	73.3 ± 17.73	85.65 ± 16.88
p	< 0.001*	0.2	0.17	< 0.001*

Note: * – differences are significant at $p < 0.01$.

Примечание: * – различия достоверны при $p < 0,01$.

Safety

The study demonstrated a favorable safety profile of the probiotic strain *B. longum longum* 35624®. No adverse reactions were reported during the program.

Discussion

To date, the causes of IBS have not been clearly elucidated. The results of this study confirm a significant decrease in the quality of life and social activity in patients with IBS. The disease most often occurs at a young age [1]. Most of the enrolled patients (71.8 %) were of working age, with a mean age of 38.25 years, indicating the high socioeconomic significance of the disease.

After standard-of-care treatment, the proportion of patients with remission ranges between 38 and 67 %, with the maximum duration of pharmacologically induced remission being 3 months [7, 8]. Owing to the low effectiveness of conventional IBS treatments, there is an unmet need for new treatment approaches. In recent decades, the modification of the gut microbiota has been considered a potential therapeutic approach, raising attention to the use of probiotic strains for the treatment of IBS. In patients with IBS, add-on therapy with Symbiosys Alflorex reduces the severity of symptoms and improves the quality of life. After 3 months of treatment with the probiotic, 76.9 % of patients achieved remission. The greatest changes were observed in patients with severe disease, of whom 15.3 % achieved clinical remission after standard-of-care treatment and 72.0 % by the end of the observation program.

The vast majority of patients and physicians who participated in the program reported satisfaction with the treatment and its good tolerability.

The findings are consistent with the results of the prospective observational study FLORAVIE which included 233 patients with IBS [23]. The treatment with probiotic strain *B. longum longum* 35624® (Symbiosys Alflorex) 1 capsule once daily for 30 days helped to improve IBS symptoms and the quality of life. After the follow-up period, the mean IBS-SSS score decreased from 303 ± 81 to 208 ± 104 ($p < 0.001$). IBS-QoL scores showed a significant improvement in the quality of life, with an increase in the mean total score from 60.2 ± 20.5 to 68.8 ± 20.9 ($p < 0.001$). A total of 68.3 % of patients reported satisfaction with the treatment.

The results of the multicenter observational program SAGA highlight the benefits of the use of Symbiosys Alflorex for the treatment of IBS.

Conclusions

Treatment with Symbiosys Alflorex containing strain *B. longum longum* 35624® 1 capsule once daily for 3 months helps to improve IBS symptoms (abdominal pain, bloating, stool pattern) and quality of life. To increase the therapeutic efficacy and achieve clinical remission, it is recommended to use Symbiosys Alflorex early in the course of treatment as add-on therapy for 1 month, followed by monotherapy with the probiotic for 2 months. Symbiosys Alflorex has a favorable safety profile and is well tolerated.

References / Литература

1. Oka P., Parr H., Barberio B., Black C.J., Savarino E.V., Ford A.C. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(10):908–17. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X
2. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., et al. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1393–407e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
3. Barbara G., Feinle-Bisset C., Ghoshal U.C., Santos H., Vanner S.J., Vergnolle N., et al. The Intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1305–18e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.028
4. Baj A., Moro E., Bistoletti M., Orlandi V., Crema F., Giaroni C. Glutamatergic signaling along the microbiota-gut-brain axis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1482. DOI: 10.3390/ijms20061482
5. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaansen T.F.S., Boehme M., et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.201
6. Margolis K.G., Cryan J.F., Mayer E.A. The microbiota-gut-brain axis: From motility to mood. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1486–501. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.066
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(5):74–95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S., Belousova E.A., et al. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(5):74–95. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95

8. Camilleri M., Ford A.C. Pharmacotherapy for irritable bowel syndrome. *J Clin Med.* 2017;6(11):101. DOI: 10.3390/jcm6110101
9. Guarner F., Sanders M.E., Szajewska H., Cohen H., Eliakim R., Herrera-deGuise C., et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2024;58(6):533–53. DOI: 10.1097/MCG.0000000000002002
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеев С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(2):65–91. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V., Zakharova I.N., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on use of probiotics, prebiotics, synbiotics and functional foods in treatment and prevention of gastroenterological diseases in children and adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(2):65–91. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
11. Ford A.C., Harris L.A., Lacy B.E., Quigley E.M.M., Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1044–60. DOI: 10.1111/apt.15001
12. McFarland L.V., Karakan T., Karatas A. Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;41:101154. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101154
13. Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., Leontiadis G.I., Tse F., Surette M., et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome — A systematic review. *Gastroenterology.* 2019;157(1):97–108. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.049
14. Duan R., Zhu S., Wang B., Duan L. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome based on 16S rRNA-targeted sequencing: A systematic review. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(2):e00012. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000012
15. Maharshak N., Ringel Y., Katibian D., Lundqvist A., Sartor R.B., Carroll I.M., et al. Fecal and mucosa-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2018;63(7):1890–9. DOI: 10.1007/s10620-018-5086-4
16. Zhong W., Lu X., Shi H., Zhao G., Song Y., Wang Y., et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of diarrhea predominant irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(9):660–72. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000961
17. Zhuang X., Xiong L., Li L., Li M., Chen M. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(1):28–38. DOI: 10.1111/jgh.13471
18. Wang L., Alammari N., Singh R., Nanavati J., Song Y., Chaudhary R., et al. Gut microbial dysbiosis in the irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *J Acad Nutr Diet.* 2020;120(4):565–86. DOI: 10.1016/j.jand.2019.05.015
19. Bu Z., Ye X., Huang B., Liu R., Peng L. Bifidobacteria was decreased in adult patients with irritable bowel syndrome based on PCR and bacterial culture: A systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2022;33(5):368–76. DOI: 10.5152/tjg.2022.21543
20. Schiavi E., Gleinzer M., Molloy E., Groeger D., Frei R., Ferstl R., et al. The surface-associated exopolysaccharide of *Bifidobacterium longum* 35624 plays an essential role in dampening host proinflammatory responses and repressing local TH17 responses. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82(24):7185–96. DOI: 10.1128/AEM.02238-16
21. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E.F., Bourke J.F., Dinan T.G., Kiely B., et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes.* 2013;4(4):325–39. DOI: 10.4161/gmic.25487
22. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Archives of Psychology.* 1932;22(140):55. URL: https://legacy.voteview.com/pdf/Likert_1932.pdf
23. Sabaté J.M., Iglicki F. Effect of *Bifidobacterium longum* 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2022;28(7):732–44. DOI: 10.3748/wjg.v28.i7.732

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Gastroenterologist at the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный меди-

and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Vice President of the Human Microbiota Society.

Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Zarina A. Mamieva* — Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mamieva_z_a@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5673-7920>

цинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Вице-президент научного сообщества по изучению микробиоты человека (НСОИМ).

Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Мамиева Зарина Ахсарбековна* — врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: mamieva_z_a@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5673-7920>

Submitted: 13.08.2024 Accepted: 16.09.2024 Published: 31.10.2024
Поступила: 13.08.2024 Принята: 16.09.2024 Опубликовано: 31.10.2024

Participants in the Multicenter Observational Program to study the effects of *Bifidobacterium longum longum* 35624* (Symbiosis Alflorax) on symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome (SAGA)

Abramova D.Yu. (Nizhny Novgorod), Abramova M.S. (Chelyabinsk), Avetyan G.G. (Moscow), Agapova O.A. (Saint Petersburg), Alexandrova S.A. (Saratov), Amineva A.M. (Ufa), Ankina M.V. (Khimki), Antonova L.S. (Tambov), Aparkina A.V. (Saratov), Afanasyeva K.I. (Chelyabinsk), Akhmedov V.A. (Omsk), Bagirova E.B. (Balashikha), Bazuleva I.N. (Rostov-on-Don), Baykova E.R. (Ufa), Bakulina O.S. (Nizhny Novgorod), Balukova E.V. (Saint Petersburg), Bartashevich G.M. (Yekaterinburg), Bastrikova R.Sh. (Yekaterinburg), Batanova K.V. (Yaroslavl), Belyakova I.M. (Vladimir), Bolshakova N.V. (Saint Petersburg), Bondareva K.S. (Krasnodar), Bondar M.N. (Tomsk), Borisova L.V. (Barnaul), Borobova V.E. (Saint Petersburg), Botova E.B. (Tyumen), Bratsun I.N. (Perm), Britvina L.A. (Saint Petersburg), Brovkina E.A. (Yaroslavl), Budkova E.A. (Saint Petersburg), Burakov M.Yu. (Yekaterinburg), Vasilyeva N.A. (Yekaterinburg), Vakhterova T.S. (Chelyabinsk), Velenchuk E.A. (Rostov-on-Don), Vinogradova O.A. (Yaroslavl), Vikhreva I.V. (Tver), Vologzhanina L.G. (Perm), Volnova O.P. (Samara), Vostryakova T. V. (Chelyabinsk), Gaydamak E.A. (Tyumen), Galieva M.V. (Kemerovo), Garanina S.V. (Tver), Gerasimova G.S. (Moscow), Gibadulina O.S. (Krasnodar), Giparovich N.V. (Saint Petersburg), Golovchenko G.V. (Moscow), Gordey O.N. (Vladivostok), Gordienko E.M. (Nizhny Novgorod), Gorchakova O.V. (Novosibirsk), Goryunova T.A. (Chelyabinsk), Grigoriev N.S. (Saratov), Grigorieva Yu.V. (Tver), Grishina I.Yu. (Krasnodar), Gromova I.A. (Tyumen), Gubko Yu.V. (Novosibirsk), Gurzhiy O.N. (Moscow), Guseva E.V. (Saratov), Dvoryankina T.V. (Kazan), Demchenko A.Yu. (Kaliningrad), Demyanova A.S. (Rostov-on-Don), Denisov A.A. (Ulyanovsk), Dolgova E.B. (Novosibirsk), Duginova I.S. (Voronezh), Dudina K.V. (Kemerovo), Dushkova E.N. (Voskresensk), Dyak I.A. (Krasnodar), Edigarova O.G. (Pyatigorsk), Elizandrova I.S. (Yaroslavl), Emelyanova E.M. (Ryazan), Yesenina I.V. (Ryazan), Efanova K.A. (Moscow), Zhuk K.S. (Nizhny Novgorod), Zhuravleva A.S. (Novosibirsk), Zhuchkova Yu.V. (Veliky Novgorod), Zabolotina E.E. (Vladimir), Zadorniy I.P. (Voronezh), Zaitsev S.V.

(Yaroslavl), Zbitneva N.P. (Krasnodar), Zelenkova I.A. (Vladivostok), Zlenko V.M. (Rostov-on-Don), Zueva V.A. (Tula), Zueva L.V. (Saratov), Zueva O.A. (Tyumen), Zyatenskova E.V. (Moscow), Ivankova A.V. (Kazan), Ivakhnenko S.I. (Balashikha), Igumnova O.A. (Perm), Idrisova Z.D. (Ufa), Izusina E.A. (Ryazan), Ionova S.I. (Ufa), Isaev R.R. (Moscow), Isaeva O.V. (Mytishchi), Isaeva T.P. (Moscow), Isakova E.Yu. (Chelyabinsk), Ishchenko I.V. (Simferopol), Ishchenko N.V. (Voronezh), Yokhvidson S.L. (Saratov), Kapustina L.V. (Tver), Karapetyan A.V. (Rostov-on-Don), Karev F.A. (Saint Petersburg), Kartashova E.I. (Ufa), Kinyakina E.L. (Voronezh), Kovaleva A.R. (Yekaterinburg), Kozhevnikova O.A. (Saint Petersburg), Kozzaeva A.V. (Saint Petersburg), Kozlova N.A. (Irkutsk), Komissarova E.A. (Tula), Kopylova D.V. (Voronezh), Korablina N.V. (Stavropol), Koreneva E.V. (Yekaterinburg), Korobova I.V. (Balashikha), Kostrova A.A. (Krasnodar), Kramarenko E.A. (Saint Petersburg), Krapivnaya N.V. (Krasnodar), Kritevich M.A. (Omsk), Kryukovskaya O.V. (Chelyabinsk), Kuvaev R.O. (Yaroslavl), Kuznetsova K.A. (Novosibirsk), Kundik E.N. (Moscow), Kutepova E.V. (Novosibirsk), Kutsaeva A.O. (Kemerovo), Kuchaeva L.V. (Ryazan), Kushnir M.V. (Zelenograd), Lanevich T.T. (Fryazino), Lapotchikina L.E. (Vladimir), Lapteva E.N. (Saint Petersburg), Lapshina O.N. (Orenburg), Levina Yu.V. (Ryazan), Leyer N.A. (Tyumen), Lelikova I.A. (Voronezh), Lerner Yu.V. (Moscow), Liu K.M. (Perm), Lyubimtsev M.N. (Tver), Lyashchenko Yu.Yu. (Saint Petersburg), Makarenko A.F. (Moscow), Makarova T.Yu. (Nizhniy Novgorod), Maksimova E.V. (Simferopol), Maksimova O.A. (Novosibirsk), Maksimova T.V. (Yaroslavl), Maksimchuk O.V. (Vladivostok), Malykhina E.V. (Voronezh), Mameleeva A.N. (Ufa), Marchenko I.N. (Kaliningrad), Maturina A.M. (Kazan), Matyuk I.A. (Novosibirsk), Melnikova E.V. (Yaroslavl), Meshcheryakova D.A. (Saint Petersburg), Minisova N.I. (Simferopol), Mironenko Yu.V. (Tomsk), Mitrofanov A.V. (Veliky Novgorod), Mikhailova A.Kh. (Irkutsk), Mikhailova O.V. (Kemerovo), Monakova E.S. (Moscow), Morozova A.V. (Novokuznetsk), Myazin R.G. (Volgograd), Nazarova V.S. (Zelenograd), Nazarova O.V. (Kazan), Nevskaya A.A. (Ivanovo), Neroeva L.V. (Voskresensk), Nefedova Yu.I. (Omsk), Nikitina O.V. (Samara), Novikova O.V. (Saint Petersburg), Ogolikhin I.S. (Simferopol), Ogol V.V. (Barnaul), Ozerova L.G. (Yaroslavl), Orazova M.G. (Sa-

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

mar), Orobey Yu.A. (Moscow), Ostanko V.L. (Tomsk), Oferina T.V. (Nizhny Novgorod), Pantina E.V. (Yaroslavl), Parfenteva I.V. (Tyumen), Povarnitsyna O.A. (Yekaterinburg), Podgaetskaya O.Yu. ((Saint Petersburg), Podmyatnikova O.V. (Chelyabinsk), Pokrova L.D. (Krasnoyarsk), Popikova E.Yu. (Samara), Popova I.R. (Moscow), Pokhalskaya O.Yu. (Saint Petersburg), Rakovskaya T.A. (Perm), Romanovskaya E.A. (Krasnodar), Rudaya E.M. (Kaliningrad), Saburova A.N. (Irkutsk), Savchenko V.V. (Saint Petersburg), Sakova S.A. (Ivanovo), Salamakhina O.F. (Omsk), Samokhina N.Yu. (Krasnoyarsk), Samsonova S.V. (Novosibirsk), Sapunkova N.Yu. (Ufa), Sarashkova A.I. (Kemerovo), Sviridova U.A. (Tula), Semenenko M.V. (Orenburg), Sidelnikova T.A. (Stavropol), Sitnikova K.G. (Barnaul), Skvortsova T.E. (Saint Petersburg), Skudar Ya.O. (Tyumen), Smagina N.V. (Chelyabinsk), Smirnova N.V. (Krasnodar), Sobol A.A. (Perm), Soppa Yu.V. (Moscow), Spirina V.V. (Saratov), Stanke D.A. (Mytishchi), Stilidi E.I. (Simferopol), Stotsenko A.S. (Krasnodar), Strokova I.I. (Chelyabinsk), Subbotina O.A. (Nizhny Novgorod), Subkhankulova S.F. (Kazan), Sus O.A. (Tambov), Suhoguzova M.E. (Yekaterinburg), Teplukhina O.Yu. (Moscow), Teunova M.Kh. (Nalchik), Tokareva N.A. (Pyatigorsk), Topal I.S. (Saint Petersburg), Trapeznikova A.A. (Perm), Tretyakova K.Yu. (Nizhny Novgorod), Tumanova M.S. (Moscow), Ustyantseva O.S. (Novokuznetsk), Ufimtseva I.V. (Chelyabinsk), Ushakova I.V. (Chelyabinsk), Fedorova O.V. (Ufa), Fedorova S.E. (Yekaterinburg), Khalitov R.A. (Kazan), Khalyavkin S.N. (Rostov-on-Don), Kholodnyak G.E. (Tula), Khushtova T.A. (Nalchik), Chermeyaninova L.T. (Yekaterinburg), Chernikova E.S. (Khabarovsk), Chernova O.A. (Moscow), Chernukha O.V. (Veliky Novgorod), Chetyrina M.S. (Saratov), Chulkova S.Yu. (Perm), Shavaliyeva L.R. (Kazan), Shamsutdinova D.M. (Kazan), Shved E.I. (Tyumen), Sheveleva I.A. (Barnaul), Shishova L.V. (Dzerzhinsk), Shmeleva E.V. (Kazan), Shubina I.V. (Moscow), Shurganova E.V. (Nizhny Novgorod), Yugova I.G. (Perm), Yukova E.N. (Perm), Yurovskaya V.V. (Simferopol), Yurchenko E.M. (Abakan), Yuryeva A.E. (Moscow), Yavaeva E.A. (Saratov), Yalovegina E.S. (Novokuznetsk)

Участники Многоцентровой наблюдательной программы по изучению влияния *Bifidobacterium longum longum* 35624* («Симбиозис Альфлорекс») на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (SAGA)

Абрамова Д.Ю. (Нижний Новгород), Абрамова М.С. (Челябинск), Аветян Г.Г. (Москва), Агапова О.А. (Санкт-Петербург), Александрова С.А. (Саратов), Аминова А.М. (Уфа), Анкина М.В. (Химки), Антонова Л.С. (Тамбов), Апаркина А.В. (Саратов), Афанасьева К.И. (Челябинск), Ахмедов В.А. (Омск), Багирова Е.Б. (Балашиха), Базулева И.Н. (Ростов-на-Дону), Байкова Э.Р. (Уфа), Бакулина О.С. (Нижний Новгород), Балукова Е.В. (Санкт-Петербург), Барташевич Г.М. (Екатеринбург), Бастрикова Р.Ш. (Екатеринбург), Батанова К.В. (Ярославль), Белякова И.М. (Владимир), Большакова Н.В. (Санкт-Петербург), Бондарева К.С. (Краснодар), Бондарь М.Н. (Томск), Борисова Л.В. (Бarnaul), Борова В.Е. (Санкт-Петербург), Ботова Е.Б. (Тюмень), Браун И.Н. (Перм), Бритвина Л.А. (Санкт-Петербург), Бровкина Е.А. (Ярославль), Будкова Е.А. (Санкт-Петербург), Бураков М.Ю. (Екатеринбург), Васильева Н.А. (Екатеринбург), Вахтерева Т.С. (Челябинск), Веленчук Е.А. (Ростов-на-Дону), Виноградова О.А. (Ярославль), Вихрева И.В. (Тверь), Воложанина Л.Г. (Перм), Вольнова О.П. (Самара), Вострякова Т.В. (Челябинск), Гайдамак Е.А. (Тюмень), Галиева М.В. (Кемерово), Гаранина С.В. (Тверь), Герасимова Г.С. (Москва), Гибадулина О.С. (Краснодар), Гипарович Н.В. (Санкт-Петербург), Головченко Г.В. (Москва), Гордей О.Н. (Владивосток), Гордиенко Е.М. (Нижний

Новгород), Горчакова О.В. (Новосибирск), Горюнова Т.А. (Челябинск), Григорьев Н.С. (Саратов), Григорьева Ю.В. (Тверь), Гришина И.Ю. (Краснодар), Громова И.А. (Тюмень), Губко Ю.В. (Новосибирск), Гуржий О.Н. (Москва), Гусева Е.В. (Саратов), Дворянкина Т.В. (Казань), Демченко А.Ю. (Калининград), Демьянова А.С. (Ростов-на-Дону), Денисов А.А. (Ульяновск), Долгова Е.Б. (Новосибирск), Дугинова И.С. (Воронеж), Дудина К.В. (Кемерово), Душкова Е.Н. (Воскресенск), Дяк И.А. (Краснодар), Едигарова О.Г. (Пятигорск), Елизарова И.С. (Ярославль), Емельянова Е.М. (Рязань), Есенина И.В. (Рязань), Ефанова К.А. (Москва), Жук К.С. (Нижний Новгород), Журавлева А.С. (Новосибирск), Жучкова Ю.В. (Великий Новгород), Заботина Е.Е. (Владимир), Задворный И.П. (Воронеж), Зайцев С.В. (Ярославль), Збитнева Н.П. (Краснодар), Зеленкова И.А. (Владивосток), Зленко В.М. (Ростов-на-Дону), Зуева В.А. (Тула), Зуева Л.В. (Саратов), Зуева О.А. (Тюмень), Зятенкова Е.В. (Москва), Иванкова А.В. (Казань), Ивахненко С.И. (Балашиха), Игумнова О.А. (Перм), Идрисова З.Д. (Уфа), Изусина Е.А. (Рязань), Ионова С.И. (Уфа), Исаев Р.Р. (Москва), Исаева О.В. (Мытищи), Исаева Т.П. (Москва), Исакова Е.Ю. (Челябинск), Ищенко И.В. (Симферополь), Ищенко Н.В. (Воронеж), Йохвидсон С.Л. (Саратов), Капустина Л.В. (Тверь), Карапетян А.В. (Ростов-на-Дону), Карев Ф.А. (Санкт-Петербург), Карташова Э.И. (Уфа), Кинякина Е.Л. (Воронеж), Ковалева А.Р. (Екатеринбург), Кожевникова О.А. (Санкт-Петербург), Козева А.В. (Санкт-Петербург), Козлова Н.А. (Иркутск), Комиссарова Е.А. (Тула), Копылова Д.В. (Воронеж), Корабина Н.В. (Ставрополь), Коренева Е.В. (Екатеринбург), Коробова И.В. (Балашиха), Кострова А.А. (Краснодар), Крамаренко Е.А. (Санкт-Петербург), Крапивная Н.В. (Краснодар), Кривич М.А. (Омск), Крюковская О.В. (Челябинск), Куваев Р.О. (Ярославль), Кузнецова К.А. (Новосибирск), Кундик Э.Н. (Москва), Кутепова Е.В. (Новосибирск), Куцаева А.О. (Кемерово), Куцаева Л.В. (Рязань), Кушнир М.В. (Зеленоград), Ланевич Т.Т. (Фрязино), Лапочкина Л.Е. (Владимир), Лаптева Е.Н. (Санкт-Петербург), Лапшина О.Н. (Оренбург), Левина Ю.В. (Рязань), Лейер Н.А. (Тюмень), Леликова И.А. (Воронеж), Лернер Ю.В. (Москва), Лю К.М. (Перм), Любимцев М.Н. (Тверь), Лященко Ю.Ю. (Санкт-Петербург), Макаренко А.Ф. (Москва), Макарова Т.Ю. (Нижний Новгород), Максимова Е.В. (Симферополь), Максимова О.А. (Новосибирск), Максимова Т.В. (Ярославль), Максимчук О.В. (Владивосток), Малыгина Е.В. (Воронеж), Мамлеева А.Н. (Уфа), Марченко И.Н. (Калининград), Матурина А.М. (Казань), Матюк И.А. (Новосибирск), Мельникова Е.В. (Ярославль), Мещерякова Д.А. (Санкт-Петербург), Минситова Н.И. (Симферополь), Мироненко Ю.В. (Томск), Митрофанов А.В. (Великий Новгород), Михайлова А.Х. (Иркутск), Михайлова О.В. (Кемерово), Монакова Е.С. (Москва), Морозова А.В. (Новокузнецк), Мязин Р.Г. (Волгоград), Назарова В.С. (Зеленоград), Назарова О.В. (Казань), Невская А.А. (Иваново), Нероева Л.В. (Воскресенск), Нефедова Ю.И. (Омск), Никитина О.В. (Самара), Новикова О.В. (Санкт-Петербург), Оголихина И.С. (Симферополь), Оголь В.В. (Бarnaul), Озерова Л.Г. (Ярославль), Оразова М.Г. (Самара), Оробей Ю.А. (Москва), Останко В.Л. (Томск), Оферина Т.В. (Нижний Новгород), Пантина Е.В. (Ярославль), Парфентева И.В. (Тюмень), Поварнищина О.А. (Екатеринбург), Подгаецкая О.Ю. (Санкт-Петербург), Подмятникова О.В. (Челябинск), Покурова Л.Д. (Красноярск), Попикова Е.Ю. (Самара), Попова И.Р. (Москва), Похальская О.Ю. (Санкт-Петербург), Раковская Т.А. (Перм), Романовская Е.А. (Краснодар), Рудая Е.М. (Калининград), Сабурова А.Н. (Иркутск), Савченко В.В. (Санкт-Петербург), Сакова С.А. (Иваново), Саламакина О.Ф. (Омск), Самохина Н.Ю. (Красноярск), Самсонова С.В. (Новосибирск), Сапункова Н.Ю. (Уфа), Сарашкова А.И. (Кемерово), Свиридова У.А.

(Тула), Семененко М.В. (Оренбург), Сидельникова Т.А. (Ставрополь), Ситникова К.Г. (Барнаул), Скворцова Т.Э. (Санкт-Петербург), Скударь Я.О. (Тюмень), Смагина Н.В. (Челябинск), Смирнова Н.В. (Краснодар), Соболев А.А. (Пермь), Соппа Ю.В. (Москва), Спирина В.В. (Саратов), Станке Д.А. (Мытищи), Стилиди Е.И. (Симферополь), Стоценко А.С. (Краснодар), Строкова И.И. (Челябинск), Субботина О.А. (Нижний Новгород), Субханкулова С.Ф. (Казань), Сус О.А. (Тамбов), Сухогузова М.Е. (Екатеринбург), Теплухина О.Ю. (Москва), Теунова М.Х. (Нальчик), Токарева Н.А. (Пятигорск), Топал И.С. (Санкт-Петербург), Трапезникова А.А. (Пермь), Третьякова К.Ю. (Нижний Новгород), Туманова М.С. (Москва), Устьянцева О.С. (Новокузнецк), Уфимцева И.В. (Челябинск), Ушакова И.В. (Челябинск), Федорова О.В. (Уфа), Федорова С.Е. (Екатеринбург), Халитов Р.А. (Казань), Халявкин С.Н. (Ростов-на-Дону), Холодник Г.Е. (Тула), Хуштова Т.А. (Нальчик), Чермянинова Л.Т. (Екатеринбург), Черникова Е.С. (Хабаровск), Чернова О.А. (Москва), Чернуха О.В. (Великий Новгород), Четырина М.С. (Саратов), Чулкова С.Ю. (Пермь), Шавалиева Л.Р. (Казань), Шамсутдинова Д.М. (Казань), Швед Е.И. (Тюмень), Шевелева И.А. (Барнаул), Шишова Л.В. (Дзержинск), Шмелева Е.В. (Казань), Шубина И.В. (Москва), Шурганова Е.В. (Нижний Новгород), Югова И.Г. (Пермь), Юкова Э.Н. (Пермь), Юровская В.В. (Симферополь), Юрченко Е.М. (Абакан), Юрьева А.Е. (Москва), Явеева Е.А. (Саратов), Яловегина Е.С. (Новокузнецк)