



Патогенетическое обоснование лечебного воздействия на микробиоту при синдроме раздраженного кишечника

Ю.О. Шульпекова^{1,*}, Г.Г. Бабаева², В.Ю. Русяев¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан

Цель обзора: осветить характер изменений кишечной микробиоты при синдроме раздраженного кишечника (СРК) и представить патогенетическое обоснование лечебного воздействия на микробиоту.

Основные положения. Важным аспектом взаимодействия кишечных бактерий с клетками «хозяина» выступает контакт с паттерн-распознающими рецепторами энтероцитов, рецепторами дендритных клеток, трансцеллюлярный транспорт антигенов в области пейеровых бляшек. Область взаимодействия кишечных бактерий и организма человека не ограничивается кишечником. Кишечные бактерии оказывают значительное гуморальное влияние за счет сигнальных молекул, часть которых проявляет свойства нейромедиаторов. Значительный интерес представляет изучение проблемы «перекрестного питания» бактерий различных видов, под которым подразумевают взаимное использование питательных субстратов, вырабатываемых бактериями различных видов. Развитие воспаления низкой степени активности при СРК отчасти может объясняться усилением взаимодействия флагеллина с соответствующим рецептором, а также поступлением избыточного количества бактерий из тонкой кишки. В большинстве работ при СРК продемонстрировано преобладание кишечных бактерий с провоспалительным потенциалом (*Enterobacteriaceae*) и недостаток бактерий с выраженной противовоспалительной, антимикробной и ферментативной активностью (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium*), а также повышенное содержание видов, вызывающих деградацию слизи. Сходные изменения наблюдаются при воспалительных заболеваниях кишечника. Снижение микробного разнообразия повышает восприимчивость к кишечным инфекциям и паразитозам, в том числе вызванным условно-патогенными для взрослого человека простейшими, такими как *Blastocystis hominis hominis*, *Dientamoeba fragilis*, *Giardia lamblia*. С помощью коррекции питания, применения пробиотиков и функциональных продуктов питания, содержащих определенные пробиотические штаммы, растительных волокон (прежде всего псиллиума) и в ряде случаев — невсасываемых антибиотиков удается достичь положительного эффекта у значительной части пациентов с СРК. Работы последних лет указывают, что клиническое улучшение сопровождается изменением в составе кишечной микробиоты.

Заключение. Для патогенетического лечения синдрома раздраженного кишечника обосновано применение средств немедикаментозного лечения: оптимальной диеты, растительных волокон и пробиотических штаммов бактерий, положительное действие которых в значительной степени обосновывается модификацией состава кишечной микробиоты. Это открывает перспективы дальнейшего более направленного влияния на кишечный микробиом.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, пищевые волокна, кишечная микробиота, бифидум-бактерии

Конфликт интересов: публикация поддерживается АО «Данон Россия».

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Бабаева Г.Г., Русяев В.Ю. Патогенетическое обоснование лечебного воздействия на микробиоту при синдроме раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(4):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-7-14>

Pathogenetic Substantiation of the Therapeutic Impact on Microbiota in Irritable Bowel Syndrome

Yuliya O. Shulpeikova^{1,*}, Gyulyustan H. Babaeva², Vyacheslav Yu. Rusyaev¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan

Aim. This review aims to describe the nature of changes in the intestinal microbiota in irritable bowel syndrome (IBS) and provide a pathogenetic justification of the feasibility of a therapeutic impact on microbiota.

General findings. An important aspect of the interaction of intestinal bacteria with the “host” cells is their contact with pattern recognition receptors of enterocytes, dendritic cell receptors, as well as a transcellular transport of antigens in the region of Peyer’s patches. The area of interaction of intestinal bacteria and the human body is not limited to the intestines. Intestinal bacteria demonstrate a significant humoral effect due to signalling molecules, some of which exhibit neurotransmitter properties. The study of the bacterial cross-feeding for various species, i.e. mutual use of nutrient substrates produced by bacteria of various species, is of a great interest. The development of a low-activity inflammation in IBS can partly be explained by the increased interaction of flagellin with the corresponding receptor, as well as the influx of excess bacteria from the small intestine. The majority of studies on IBS have demonstrated the predominance of intestinal bacteria with pro-inflammatory potential (*Enterobacteriaceae*) and the lack of bacteria with a pronounced anti-inflammatory, antimicrobial and enzymatic action (*Lactobacillus* and *Bifidobacterium*), as well as increased mucus degradation. Similar changes are observed in inflammatory bowel diseases. Reduced microbial diversity increases susceptibility to intestinal infections and parasitoses, including those caused by protozoa conditionally pathogenic for adults, such as *Blastocystis hominis hominis*, *Dientamoeba fragilis*, *Giardia lamblia*. With the help of nutrition correction, the use of probiotics and functional foods containing certain probiotic strains, plant fibres (primarily psyllium) and, in some cases, nonabsorbable antibiotics, a positive effect can be achieved in a significant number of IBS patients. Recent works have shown that clinical improvement is accompanied by a change in the composition of the intestinal microbiota.

Conclusion. For the pathogenetic treatment of irritable bowel syndrome, the use of non-drug treatment is justified, such as diet optimization and prescription of plant fibres and probiotic bacterial strains. The positive effect of such an approach is largely determined by modification of the intestinal microbiota composition. This opens up prospects for a further, more targeted impact on the intestinal microbiome.

Keywords: irritable bowel syndrome; alimentary fibre; intestinal microbiota, bifidumbacteria

Conflict of interest: the publication is supported by the JSC Danone Russia.

For citation: Shulpekova Yu.O., Babaeva G.H., Rusyaev V.Yu. Pathogenetic Substantiation of the Therapeutic Impact on Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(4):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-7-14>

Вероятная патогенетическая роль кишечной микробиоты при синдроме раздраженного кишечника

Согласно современным представлениям, в основе патогенеза синдрома раздраженного кишечника (СРК) лежат нарушения взаимодействия по оси «желудочно-кишечный тракт — центральная нервная система (ЦНС)» [1, 2]. В происхождении висцеральной гиперчувствительности и нарушений кишечной моторики важную роль отводят воспалению низкой степени активности, которое отчасти можно объяснить влиянием кишечной микробиоты [2]. Влияние бактерий невозможно адекватно оценивать в отрыве от эпителиального барьера, иммунитета и нервной системы «хозяина». Микроорганизмы обитают в просвете кишечника и в более рыхлом поверхностном слое слизи; постоянный микробный состав представлен биопленками, переходящая фаза — планктонными формами. Важным аспектом взаимодействия кишечных бактерий с клетками «хозяина» выступает контакт с паттерн-распознающими рецепторами энтероцитов — толл-подобными рецепторами (TLR) 1–11-го типов и рецепторами нуклеотидного домена олигомеризации (NOD) 1, 2-го типов, лектиновыми и CD209-рецепторами дендритных клеток, а также перенос антигенов в подслизистый слой через цитоплазму М-клеток в области пейеровых бляшек. TLR расположены на клетках различных органов и тканей, включая головной мозг, а антигенпредставляющие клетки кишечника способны к миграции в другие ткани. Таким образом, область взаимодействия ки-

шечных бактерий и организма человека не ограничивается кишечником [3].

Помимо рецепторного, кишечные бактерии оказывают значительное гуморальное влияние посредством различных метаболитов и сигнальных молекул, часть из которых проявляет свойства нейромедиаторов [3, 4]. Бактерии, проявляющие полезные ферментативные и противовоспалительные свойства, относят к нормальным симбионтам, их штаммы включают в состав пробиотиков (например, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia coli M-17*, *Enterococcus faecium*, *Faecalibacterium prausnitzii*).

У значительной части пациентов с СРК в эпителии толстой кишки повышена экспрессия TLR 4, 5 и 9, взаимодействующих, соответственно, с пептидогликаном и зимозаном бактерий и грибов, липополисахаридом, флагеллином и ДНК бактерий [5]; также обнаруживается аномальная проницаемость межклеточных контактов [6]. Эти особенности способствуют поддержанию кишечного воспаления [1, 2]. Причина «провоспалительной настроенности» эпителиального барьера недостаточно изучена; есть данные, свидетельствующие о врожденной предрасположенности в виде полиморфизма генов TLR и белков межклеточных контактов [7]. В то же время она может объясняться неспецифической реакцией на воздействие факторов внешней среды — в частности, глютенa [8].

Желудочно-кишечный тракт и нервная система находятся в тесном двустороннем взаимодействии [2]. Парасимпатический отдел автономной нервной

системы оказывает нисходящее регулирующее влияние на состояние иммунной системы и ограничивает воспалительный процесс, нарушению его функционального состояния придают большое значение в патогенезе СРК [2, 9, 10]. Сенсорные вагусные волокна воспринимают состав кишечного содержимого и могут служить непосредственными проводниками образующихся сигнальных молекул — моноаминов, желчных кислот, короткоцепочечных жирных кислот, гамма-аминомасляной кислоты, интестинальных гормонов, кортикотропин-рилизин-пептида в ЦНС. Эти вещества оказывают существенное влияние на состояние центральной нервной системы, циркадианный ритм, уровень тревоги, поведенческие реакции, аппетит и энергетический обмен [9, 10]. Сенсорные С-волокна в составе блуждающего нерва также находятся в тесной связи с иммунокомпетентными клетками и мастоцитами [9, 10]. Кишечная микробиота занимает особую нишу в этом взаимодействии [11].

Растущий объем научных публикаций не оставляет сомнений, что изменения кишечной микробиоты могут быть ассоциированы с измененной иммунной и нервной реактивностью и с нарушением функций кишечника соответственно. Важную роль бактерий в патогенезе СРК подтверждают и существование «постинфекционного» варианта заболевания, развитие повышенной висцеральной чувствительности у животных в экспериментах с трансплантацией кала от особей, у которых смоделировано функциональное заболевание кишечника, регрессия симптомов СРК при назначении антибиотиков или пробиотиков.

Методы оценки кишечной микробиоты при СРК

На сегодняшний день наиболее точным в оценке микробиоты признан метод секвенирования 16S-участков рибосомальной РНК, строение которых индивидуально для каждого штамма бактерий. Однако есть мнение, что факт выявления рибосомальной РНК того или иного микроорганизма не всегда отражает его высокую функциональную активность. Метод не дает точного представления о взаимодействии бактерий в биооттенках, где максимально проявляются их антимикробные и противовоспалительные свойства. По-видимому, подобные ограничения, а также различия в отборе пациентов, типе их питания и состоянии желудочной секреции, разнообразии исследуемого материала (соскоб слизистой, внутрипросветное содержимое, каловые массы) и объясняют противоречивость результатов отдельных работ [12].

Значительный интерес представляет изучение проблемы «перекрестного питания» бактерий различных видов. В процессе жизнедеятельности одни микроорганизмы вырабатывают метаболиты, служащие питанием для других, и наоборот. Например, лактат, вырабатываемый бифидумбактериями, превращается в пропионат пропионобактериями. Даже при достаточном поступлении

пробиотиков оптимальная продукция бутирата его основным продуцентом — *Faecalibacterium prausnitzii* — наблюдается лишь при условии достаточного содержания бифидумбактерий. Водород, вырабатываемый различными бактериями, превращается в метан при участии метаногенов. Существуют метаболические «шунты», в которых происходит превращение ацетата в бутират, и наоборот. Ацетогенная микробиота угнетает продукцию водорода и метана [13, 14]. При изменении физико-химических свойств окружающей среды или потере «микроба-партнера» микроорганизмы-симбионты могут приобретать агрессивные черты «патобионтов» [15].

Изменения состава кишечной микробиоты при СРК

Для характеристики изменений кишечной микробиоты при СРК применяют понятия «снижение микробного разнообразия» (нередко в литературе применяется краткий термин «дисбиоз», отражающий суть этих изменений) и «синдром избыточного бактериального роста» [16, 17]. Дисбиоз характеризуется уменьшением общего микробного разнообразия (так называемого «альфа-разнообразия») и измененным соотношением различных видов («бета-разнообразие»). Заметные различия микробиоты с практически здоровыми лицами выявляются у значительной части больных СРК. В целом для СРК характерно повышенное содержание представителей семейства *Enterobacteriaceae* (включая разнообразные роды и виды с различной степенью патогенности, в частности, *E. coli*). Представители этой микробной популяции, как и грамположительные *Clostridium* кластера XIVa, вырабатывают жгутиковые белки. К последним относится флагеллин, взаимодействующий с TLR-5 и проявляющий провоспалительное действие, а также вызывающий деградацию слизи (при этом возможно появление ее примеси в кале). Предположительно, повышенное содержание флагеллина в кишечнике при СРК может провоцировать развитие воспаления низкой степени активности и нарушение барьерных функций. При СРК обнаружено повышение уровня экспрессии мРНК TLR5 в слизистой оболочке толстой кишки; а при постинфекционном варианте — повышенное содержание сывороточных антител к бактериальному флагеллину [11, 18]. Таким образом, иммунная активация при СРК отчасти может объясняться усилением взаимодействия «TLR5-флагеллин».

Значительное количество работ посвящено изучению количественного соотношения бактерий основных типов — *Firmicutes* (к которому относятся, например, патогенные и симбионтные бактерии рода *Clostridium*, *Bacillus*, а также бактерии-симбионты рода *Lactobacillus*) и *Bacteroidetes* (к которому относятся анаэробные бактерии рода *Bacteroides*, как обладающие патогенным потенциалом, так и выполняющие

важные гомеостатические функции). Результаты этих исследований достаточно противоречивы, что можно объяснить техническими особенностями методов выделения РНК и анализа вариабельных областей 16s, а также различиями в подтипах и тяжести течения СРК.

В большинстве работ показано повышенное содержание бактерий типа *Firmicutes*, как правило, за счет родов *Eubacterium*, *Ruminococcaceae spp* и *Clostridium* кластера XIVa. В одной из наиболее методически выверенных работ I.V. Jeffery и соавт. пациенты с СРК по составу кишечной микробиоты распределились на 3 основные группы:

- с практически неизменным составом микробиоты;
- с повышенным содержанием бактерий типов *Firmicutes* и *Proteobacteria* и пониженным содержанием типа *Bacteroidetes*. В этой же группе наблюдалось 5-кратное увеличение содержания *Akkermansia muciniphila*, вызывающей деградацию слизи;
- с повышенным содержанием бактерий типов *Firmicutes* и *Actinobacteria* и пониженным содержанием типа *Bacteroidetes* [19].

Повышенное содержание бактерий родов *Ruminococcaceae* и *Clostridium* кластера XIVa (относящихся к типу *Firmicutes*) в условиях высокого потребления углеводов ассоциировано с избыточной выработкой короткоцепочечных жирных кислот. Измененное соотношение короткоцепочечных жирных кислот может провоцировать развитие висцеральной гиперчувствительности и усиленной перистальтики терминального отдела подвздошной кишки [20].

Некоторые виды *Bacteroidetes* (в частности, *Bacteroides fragilis*) подавляют развитие кишечного воспаления за счет увеличения выработки IL-10 и стимуляции дендритных клеток CD103+ продуцируемым ими полисахаридом А. Клетки CD103+ способствуют поддержанию иммунологической толерантности к внутрипросветным антигенам. Поэтому снижение популяции *Bacteroidetes* может способствовать поддержанию кишечного воспаления [19].

Данные о содержании *Lactobacillus* при СРК несколько противоречивы, большинство исследователей указывает на их пониженное содержание. Необходимо отметить, что функциональные свойства одного и того же вида лактобацилл могут значительно варьировать: например, подвижные жгутиковые *Lactobacillus* обладают провоспалительным влиянием, тогда как нежгутиковые — нет. На современном этапе оценивать эти особенности крайне сложно.

Значительное количество работ согласуется в том, что при СРК снижено содержание представителей рода *Bifidobacterium* — важнейших симбионтов — и повышено — грамотрицательных анаэробных кокков рода *Veillonella*, активно вырабатывающих лактат [16, 21].

Таким образом, в большинстве работ при СРК показаны преобладание кишечных бактерий с провоспалительным потенциалом (*Enterobacteriaceae*) и недостаток бактерий с выраженными противовоспалительной, антимикробной и ферментативной активностью (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium*), а также повышенное содержание видов, вызывающих деградацию слизи. Сходные изменения наблюдаются и при воспалительных заболеваниях кишечника.

Снижение микробного разнообразия повышает восприимчивость к кишечным инфекциям и паразитозам. Есть мнение, что обострения СРК могут развиваться именно вследствие заселения таких распространенных во внешней среде условно-патогенных для взрослого человека простейших, как *Blastocystis hominis hominis*, *Dientamoeba fragilis*, *Giardia lamblia* [22]. Инвазия простейших провоцирует развитие симптомов, весьма сходных с таковыми при СРК; возможно хроническое течение паразитоза. Существуют объективные сложности выявления этих паразитов (необходимость исследования мазка кала со специальным окрашиванием, в частности, раствором Люголя, или проведения полимеразной цепной реакции в кале), поэтому при рутинном обследовании исключить паразитоз не представляется возможным. Особенности клинических проявлений при внедрении *Blastocystis hominis hominis* недостаточно изучены [23].

Другой тип изменений кишечной микробиоты при СРК соответствует *синдрому избыточного бактериального роста (СИБР)*. СИБР традиционно определяется как повышенное содержание бактерий в просвете проксимальных отделов тонкой кишки (>10⁵ КОЕ/мл) со значительным увеличением доли грамотрицательных энтеробактерий, преимущественно обитающих в анаэробной среде толстой кишки [24]. Вероятными причинами развития СИБР при СРК могут служить расстройство мигрирующего моторного комплекса, обеспечивающего продвижение бактерий в толстую кишку в межпищеварительный период; ускорение пассажа в начальных отделах тонкой кишки с поступлением неподготовленного химуса в нижележащие отделы, нарушение моторики на уровне илеоцекального клапана. В результате чрезмерного накопления бактерий в тонкой кишке происходят процессы брожения углеводов, дежоньюгация желчных кислот с превращением их в более токсичные формы, повреждение щеточной каемки энтероцитов; развиваются вздутие живота, диарея, субклиническая мальабсорбция. Есть мнение, что именно поступление избыточного количества бактерий, измененных желчных кислот и продуктов брожения из тонкой кишки в толстую провоцирует развитие воспаления низкой степени активности.

Не все авторы поддерживают точку зрения о важном вкладе СИБР в патогенез заболевания,

ведь по данным водородного дыхательного теста даже у практически здоровых людей СИБР выявляется с частотой порядка 1–40 % против 4–78 % при СРК [25]. Водородный дыхательный тест имеет ограниченную информативность; в частности, при СИБР в дистальной части тонкой кишки тест с глюкозой может быть ложноотрицательным (глюкоза полностью абсорбируется в проксимальном отделе). При ускоренном транзите возможны ложноположительные результаты (появление ранних пиков при отсутствии избыточного содержания бактерий).

Показаны различия состава кишечной микробиоты при различных клинических вариантах СРК, хотя в литературных источниках пока можно встретить немало противоречий. При СРК с запором повышено содержание метаногенных микроорганизмов *Methanomassilia coccaceae*, относящихся к порядку *Archaea*, а также сульфатредуцирующих бактерий. Метан и сульфиды играют существенную роль в подавлении перистальтической активности, по-видимому, играя роль нейромедиаторов [26, 27]. При диарейном и смешанном вариантах СРК содержание метаногенных микроорганизмов снижено.

Характер питания и микробиота

По результатам опроса самих пациентов с СРК частота непереносимости различных видов пищи у них достигает 20–70 %; как правило, это случаи с преобладанием диареи [28]. Значимые изменения микробиоты описаны в условиях нарушенной переносимости низко- и среднемолекулярных углеводов: фруктозы, лактозы, фруктанов и галактанов (эту группу пищевых компонентов обозначают акронимом FODMAP от англ. Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols — «олигосахариды, дисахариды, моносахариды и сахарные спирты — полиолы»). FODMAP перерабатывается микроорганизмами преимущественно типа *Firmicutes*, и повышенный уровень потребления этих углеводов ассоциирован с увеличением выработки короткоцепочечных жирных кислот [20]. Несмотря на возможное повышение общей продукции короткоцепочечных жирных кислот, установлено пониженное содержание бутират-продуцирующих бактерий при СРК с запором (в особенности *Lachnospiraceae*, *Roseburia*) и СРК с диарей (в особенности *Eubacterium rectale*, *Erysipelotrichaceae*, *Ruminococcaceae*).

При повышенном потреблении жира и белков также наблюдаются вторичные изменения микробиоты. В первом случае наблюдается снижение плотности *Bacteroidetes* и повышение — *Firmicutes*, что ассоциируется с повышенной кишечной проницаемостью и развитием воспалительной реакции [29]. Влияние повышенного содержания белка может быть разнонаправленным, в зависимости от аминокислотного состава [30].

Возможности влияния на кишечную микробиоту при СРК

Рацион питания с ограниченным содержанием FODMAP и жиров может способствовать стиханию симптомов СРК, что подтверждается результатами метаанализов. Положительный эффект объясняют снижением осмотической нагрузки низкомолекулярными углеводами, степени их ферментирования бактериями толстой кишки, продукции газа и короткоцепочечных жирных кислот и стимуляции кишечной моторики. В качестве диетических мероприятий первой линии рекомендуются придерживаться здорового питания, в качестве второй линии — диету с пониженным содержанием FODMAP под наблюдением диетолога (во избежание развития дефицита нутриентов) [31].

Применение пробиотиков и пребиотиков при функциональных заболеваниях кишечника патогенетически обосновано и безопасно [1]. Препараты этих классов эффективны в устранении боли в животе, вздутия и лечения запора. Однако сделать выводы об особенной эффективности определенных штаммов пробиотиков затруднительно, хотя можно предполагать, что отчетливый эффект должны оказывать препараты с включением бифидумбактерий и некоторых штаммов лактобацилл [32]. Помимо выраженной сахаролитической и репаративной активности, бифидумбактерии регулируют перистальтику за счет продукции короткоцепочечных жирных кислот, стимулирующих секрецию и моторику, а также за счет влияния компонентов цитоплазмы. Бифидумбактерии также проявляют противовоспалительный эффект [32].

С целью улучшения эвакуаторной функции кишечника, уменьшения вздутия живота и дискомфорта применяют также функциональные продукты питания линии «Активиа», содержащие пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis lactis CNCM I-2494* (коммерческое наименование — *ActiRegularis*). Функциональные продукты питания — специальные пищевые продукты, предназначенные для систематического употребления в составе пищевого рациона во всех возрастных группах здорового населения, обладающие научно обоснованными и подтвержденными свойствами, снижающие риск развития заболеваний, связанных с питанием, предотвращающие дефицит или восполняющие имеющийся в организме человека дефицит питательных веществ, сохраняющие и улучшающие здоровье. Функциональные продукты «Активиа» создают на основе кисломолочных продуктов, заквашенных традиционным способом; после заквашивания продукт обогащают бифидумбактериями штамма *ActiRegularis* (не менее $3,4 \times 10^7$ бактерий/мл). Штамм устойчив к кислой среде желудка и воздействию желчи. У здоровых добровольцев на фоне приема кисломолочного продукта со штаммом *Bifidobacterium animalis*

lactis CNCM I-2494 снижается время транзита в ободочной кишке, особенно в правых отделах [33]. Нежелательных явлений, в том числе развития диареи, не зарегистрировано. Кисломолочный продукт, обогащенный *Bifidobacterium animalis lactis CNCM I-2494*, показал свою бесспорную эффективность в лечении функционального запора у женщин в сравнительном исследовании, где в качестве контроля применялся кисломолочный продукт, содержащий инактивированные бактерии. Уже в первые 1–2 недели от начала употребления продукта, содержащего пробиотический штамм, отмечено учащение дефекации и нормализация консистенции стула [33].

Штамм *ActiRegularis* способствует уменьшению вздутия живота при СРК с запором, что показано в рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах [34]. Вздутие живота оценивалось по субъективным и объективным признакам (методом плетизмографии). При приеме кисломолочного продукта, содержащего *Bifidobacterium animalis lactis CNCM I-2494*, уменьшилась доля пациентов, которых беспокоило выраженное вздутие живота, а также средний показатель объема живота (на 78 % в группе получавших *ActiRegularis* против 29 % в группе принимавших «контрольный» кисломолочный продукт) [35]. Прием «Активиа» с *Bifidobacterium animalis lactis CNCM I-2494* способствует уменьшению времени пассажа в верхних отделах пищеварительного тракта — до слепой кишки (на 1,2 ч) и в толстой кишке (на 12,2 ч). По всей видимости, нормализация перистальтики наряду с сахаролитической активностью и лежит в основе уменьшения вздутия живота; этому сопутствуют уменьшение боли в животе и императивных позывов на дефекацию [35]. Эффект уменьшения метеоризма, повышения частоты стула при СРК с запором и общего качества жизни показан и в других работах [36]. Функциональные продукты «Активиа» предназначены для повседневного потребления. В контролируемом исследовании показано, что продукты этой линии способствуют регрессии минимальных дискомфортных ощущений в животе, возникающих у практически здоровых людей на фоне пищевых погрешностей и стрессов [37].

Литература / References

1. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016;26(5):99–103. [Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. Review of Rome-IV criteria for the irritable bowel syndrome: are there any basic changes? Ross J gastroenterol hepatol koloproktol 2016;26(5):99–103 (In Rus.).]
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology. 2016;19;pii: S0016-5085(16)00223-7.
3. Schroeder B.O., Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. Nat Med. 2016;22(10):1079–89. DOI: 10.1038/nm.4185
4. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Микробиом человека в приложении к клинической практике. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017;27(6):4–13. [Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Human microbiome, applied to clinical practice. Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2017;27(6):4–13 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-4-13
5. Dlugosz A., Zakikhany K., Acevedo N., D'Amato M., Lindberg G. Increased Expression of Toll-Like Receptors 4, 5, and 9 in Small Bowel Mucosa from Patients with Irritable Bowel Syndrome. Biomed Res Int. 2017;2017:9624702. DOI: 10.1155/2017/9624702
6. Zhou Q., Zhang B., Verne G.N. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel

- syndrome. *Pain*. 2009;146(1-2):41–6. DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.017
7. *Henström M., D'Amato M.* Genetics of irritable bowel syndrome. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):7. DOI: 10.1186/s40348-016-0038-6
 8. *Rej A., Sanders D.S.* Gluten-Free Diet and Its 'Cousins' in Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2018;10(11):1727. DOI: 10.3390/nu10111727
 9. *Bonaz B., Bazin T., Pellissier S.* The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci*. 2018;12:49. DOI: 10.3389/fnins.2018.00049
 10. *Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S.* The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol*. 2017;8:1452. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01452
 11. *Shukla R., Ghoshal U., Ranjan P., Ghoshal U.C.* Expression of Toll-like Receptors, Pro-, and Anti-inflammatory Cytokines in Relation to Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: The Evidence for Its Micro-organic Basis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(4):628–42. DOI: 10.5056/jnm18130
 12. *Poretzky R., Rodriguez-R. L.M., Luo C., Tsementzi D., Konstantinidis K.T.* Strengths and limitations of 16S rRNA gene amplicon sequencing in revealing temporal microbial community dynamics. *PLoS One*. 2014;9(4):e93827. DOI: 10.1371/journal.pone.0093827
 13. *Rios-Covián D., Ruas-Madiedo P., Margolles A., Gueimonde M., de Los Reyes-Gavilán C.G., Salazar N.* Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front Microbiol*. 2016;7:185. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00185
 14. *Rivière A., Selak M., Lantin D., Leroy F., De Vuyst L.* Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front Microbiol*. 2016;7:979. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00979
 15. *Nickerson K.W., Atkin A.L., Hornby J.M.* Quorum sensing in dimorphic fungi: farnesol and beyond. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(6):3805–13. DOI: 10.1128/AEM.02765-05
 16. *Rodrigo-Janeiro B.K., Vicario M., Alonso-Cotoner C., Pascua-García R., Santos J.* A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther*. 2018;35(3):289–310. DOI: 10.1007/s12325-018-0673-5
 17. *Principi N., Cozzali R., Farinelli E., Brusafferro A., Esposito S.* Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. *J Infect*. 2018;76(2):111–20. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.12.013
 18. *Dlugosz A., Nowak P., D'Amato M., Mohammadian Kermani G., Nyström J., Abdurahman S., Lindberg G.* Increased serum levels of lipopolysaccharide and anti-flagellin antibodies in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(12):1747–54. DOI: 10.1111/nmo.12670
 19. *Jeffery I.B., O'Toole P.W., Öhman L., Claesson M.J., Deane J., Quigley E.M., Simrén M.* An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61(7):997–1006. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301501
 20. *Chen B.R., Du L.J., He H.Q., Kim J.J., Zhao Y., Zhang Y.W., Luo L., Dai N.* Fructo-oligosaccharide intensifies visceral hypersensitivity and intestinal inflammation in a stress-induced irritable bowel syndrome mouse model. *World J Gastroenterol*. 2017 21;23(47):8321–33. DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8321
 21. *Parkes G.C., Rayment N.B., Hudspith B.N., Petrovska L., Lomer M.C., Brostoff J., Whelan K., Sanderson J.D.* Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(1):31–9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01803.x
 22. *Shariati A., Fallah F., Pormohammad A., Taghipour A., Safari H., Chirani A.S., Sabour S., Alizadeh-Sani M., Azimi T.* The possible role of bacteria, viruses, and parasites in initiation and exacerbation of irritable bowel syndrome. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8550–69. DOI: 10.1002/jcp.27828
 23. *Stark D., van Hal S., Marriott D., Ellis J., Harkness J.* Irritable bowel syndrome: a review on the role of intestinal protozoa and the importance of their detection and diagnosis. *Int J Parasitol*. 2007;37(1):11–20.
 24. *Bures J., Cyrany J., Kohoutova D., Förstl M., Rejchrt S., Kvetina J. et al.* Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2978–90.
 25. *Ghoshal U.C., Shukla R., Ghoshal U.* Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver*. 2017;11(2):196–208. DOI: 10.5009/gnl16126
 26. *Triantafyllou K., Chang C., Pimentel M.* Methanogens, methane and gastrointestinal motility. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014;20(1):31–40. DOI: 10.5056/jnm.2014.20.1.31
 27. *Chassard C., Dapoigny M., Scott K.P., Crouzet L., Del'homme C., Marquet P., Martin J.C., Pickering G., Ardid D., Eschalier A., Dubray C., Flint H.J., Bernalier-Donadille A.* Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x
 28. *El-Salhy M., Gundersen D.* Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr J*. 2015;14:36. DOI: 10.1186/s12937-015-0022-3
 29. *Murphy E.A., Velazquez K.T., Herbert K.M.* Influence of high-fat diet on gut microbiota: a driving force for chronic disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(5):515–20. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000209
 30. *Madsen L., Myrmet L.S., Fjære E., Liaset B., Kristiansen K.* Links between Dietary Protein Sources, the Gut Microbiota, and Obesity. *Front Physiol*. 2017;8:1047. DOI: 10.3389/fphys.2017.01047
 31. *Gibson P.R.* The evidence base for efficacy of the low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: is it ready for prime time as a first-line therapy? *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32 Suppl 1:32–5. DOI: 10.1111/jgh.13693
 32. *Rhee S.H., Pothoulakis C., Mayer E.A.* Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(5):306–14. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.35
 33. *Marteau P., Cuillerier E., Meance S., Gerhardt M.F., Myara A., Bouvier M., Bouley C., Tondou F., Bomme-laer G., Grimaud J.C.* Bifidobacterium animalis strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(3):587–93.
 34. *Yang Y.X., He M., Hu G., Wei J., Pages P., Yang X.H., Bourdu-Naturel S.* Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173010 on Chinese constipated women. *World J Gastroenterol*. 2008;14(40):6237–43.
 35. *Agrawal A., Houghton L.A., Morris J., Reilly B., Guyonnet D., Goupil Feuillerat N., Schlumberger A., Jakob S., Whorwell P.J.* Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(1):104–14.
 36. *Guyonnet D., Chassany O., Ducrotte P., Picard C., Mouret M., Mercier C.H. et al.* Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multi-centre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:475–86. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03362.x
 37. *Guyonnet D., Woodcock A., Stefani B., Trevisan C., Hall C.* Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 improved self-reported digestive comfort amongst a general population of adults. A randomized, open-label, controlled, pilot study. *J Dig Dis*. 2009;10(1):61–70.

38. *Krammer H.J., von Seggern H., Schaumburg J., Neumer F.* Effect of *Lactobacillus casei* Shirota on colonic transit time in patients with chronic constipation. *Coloproctology*. 2011;33:109–13.
39. *Mazlyn M.M., Nagarajah L.H., Fatimah A., Norimah A.K., Goh K.L.* Effects of a probiotic fermented milk on functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(7):1141–7.
40. *Soldi S., Vasileiadis S., Uggeri F., et al.* Modulation of the gut microbiota composition by rifaximin in non-constipated irritable bowel syndrome patients: a molecular approach. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015;8:309–25. DOI: 10.2147/CEG.S89999
41. *Jalanka J., Major G., Murray K. et al.* The Effect of Psyllium Husk on Intestinal Microbiota in Constipated Patients and Healthy Controls. *Int J MolSci*. 2019;20(2):433. DOI: 10.3390/ijms20020433

Сведения об авторах

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: jshulpekova@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Бабаева Гюлюстан Гамид кызы — доктор философии по медицине, доцент кафедры терапии (с курсом физиотерапии) Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева. Контактная информация: doctorabu@mail.ru;
AZ1012, г. Баку, просп. Тбилиси, д. 3165.

Русяев Вячеслав Юрьевич — студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: slava.rusyaev@yandex.ru.

Information about the authors

Yuliya O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med), Assoc. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University).
Contact information: jshulpekova@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Gyulyustan H. Babaeva — PhD in Medicine, Assoc. Prof., Department of Therapy (with Physiotherapy course), Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev.
Contact information: doctorabu@mail.ru;
AZ1012, Baku, Tbilisi ave., 3165.

Vyacheslav Yu. Rusyaev — Student, I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University).
Contact information: slava.rusyaev@yandex.ru.

Поступила: 06.05.2019 Принята после доработки: 10.06.2019 Опубликовано: 30.08.2019
Submitted: 06.05.2019 Revised: 10.06.2019 Published: 30.08.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author