



Место пробиотиков в комплексной терапии различных заболеваний желудочно-кишечного тракта

К.В. Ивашкин*, М.С. Решетова, О.Ю. Зольникова, В.Р. Корнеева, Е.Н. Широкова

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

Цель обзора: представить современные данные о роли микробиоты и вкладе ее нарушений в формирование различных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая функциональные заболевания, а также рассмотреть актуальные методы коррекции и поддержания нормальной микробиоты.

Основные положения. Микробиом человека оказывает влияние на функционирование многих органов на биохимическом, молекулярном и генетическом уровнях. Доказано участие микробиома в развитии воспалительных и функциональных заболеваний ЖКТ, его влияние на иммунную систему, работу центральной нервной системы и психический статус. В повседневной врачебной практике важную проблему представляет ведение пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ. Опросник «7 симптомов за 7 дней» (7×7), созданный в 2014 году группой специалистов Сеченовского университета в сотрудничестве с ОАО «Валента Фарм», позволяет в динамике оценить клиническое течение функциональных заболеваний ЖКТ. При наиболее частом функциональном расстройстве ЖКТ — синдроме раздраженного кишечника (СРК) определяются количественное и качественное изменение микрофлоры кишечника, что в совокупности с воспалительными изменениями кишечной стенки может выступать в роли триггера возникновения симптомов, а также приводить к функциональному изменению рецепторного аппарата проводящих путей болевой чувствительности. В последнее десятилетие количество исследований по применению пробиотиков для лечения различных заболеваний ЖКТ значительно возросло. Патогенетическое влияние нарушения нормального соотношения микроорганизмов в кишечнике делает целесообразным включение пробиотиков в комплексное лечение функциональных нарушений ЖКТ.

Заключение. Усовершенствование методов оценки микробиома позволяет оценить состав микрофлоры кишечника человека при различных заболеваниях и найти новые способы коррекции и поддержания нормального соотношения микроорганизмов для ведения пациентов с различными заболеваниями ЖКТ.

Ключевые слова: микробиом человека, микробиота, пробиотики, антибиотикотерапия, *Clostridium difficile*, опросник 7×7 , функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин К.В., Решетова М.С., Зольникова О.Ю., Корнеева В.Р., Широкова Е.Н. Место пробиотиков в комплексной терапии различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):42–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-42-48>.

Probiotics in the Complex Treatment of Various Diseases of the Gastrointestinal Tract

Konstantin V. Ivashkin*, Maria S. Reshetova, Oksana Yu. Zol'nikova, Vasilisa R. Korneeva, Elena N. Shirokova

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

Aim. To present up-to-date information on the role of microbiota and its disorders in the development of various diseases of the gastrointestinal tract (GIT), including functional diseases, as well as to consider current methods of correction and maintenance of normal microbiota.

General findings. The human microbiome affects many organs at the biochemical, molecular and genetic levels. It has been confirmed that the microbiome participates in the development of inflammatory and functional diseases of the gastrointestinal tract, affects the immune system, central nervous system and mental status. An important problem of everyday medical practice consists in the management of patients with functional disorders of the gastrointestinal tract. The “ 7×7 ” questionnaire created in 2014 by a group of specialists from

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University in collaboration with Valenta Pharm allows dynamic evaluation of the clinical course of functional gastrointestinal diseases. The most frequent functional gastrointestinal disorder – irritable bowel syndrome (IBS) – is characterized by a quantitative and qualitative change in the intestinal microflora, which, together with inflammatory changes in the intestinal wall, may act as a trigger for the onset of symptoms, as well as lead to a functional change in the receptor apparatus of pain pathways. Over the last decade, the number of studies on the use of probiotics for the treatment of various gastrointestinal diseases has increased significantly. The pathogenetic effect of the change in the normal ratio of microorganisms in the intestine proves the inclusion of probiotics in the complex treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract to be reasonable.

Conclusion. Improved methods for assessing the microbiome state allows evaluation of the composition of the human intestine microflora in various diseases, thus facilitating the search for new approaches to correcting and maintaining the normal ratio of microorganisms for managing patients with various gastrointestinal diseases.

Keywords: human microbiome, microbiota, probiotics, antibiotic therapy, *Clostridium difficile*, 7×7 questionnaire, gastrointestinal tract functional diseases, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia

Conflicts of Interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivashkin K.V., Reshetova M.S., Zolnikova O.Yu., Korneeva V.R., Shirokova E.N. Probiotics in the Complex Treatment of Various Diseases of the Gastrointestinal Tract. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(1):42–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-42-48>.

В настоящее время благодаря использованию современных способов выявления и подсчета количества микроорганизмов, таких как секвенирование и проточная цитофлуориметрия, появилась возможность более детального описания и исследования микробиома человека. Поиски новых решений в лечении ряда заболеваний различных органов и систем, а также развитие персонализированной медицины выводят обсуждения и исследования микробиома на новый уровень. Существует неточное мнение, что термин «микробиом» впервые предложил нобелевский лауреат американский генетик Джошуа Ледерберг в 2001 году, а до этого момента не существовало никаких упоминаний о микробиоме и попыток изучить его влияние на организм человека или животных. Стоит заметить, что первое определение микробиома, которое наиболее близко к тому, которое в настоящее время используется в микробиологии, можно обнаружить в статье 1988 года [1].

Повсеместное применение в терапии антибиотиков может негативно сказываться на здоровье человека. С каждым годом в экономически развитых странах увеличивается распространенность среди населения инфекции, вызываемой *Clostridium difficile*. Исследования 2011 года выявили почти 29 000 летальных исходов и практически полмиллиона случаев *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни в Северной Америке [2]. На данный момент эта инфекция служит главной причиной нозокомиальной диареи и в 20–30% случаев антибиотико-ассоциированной диареи. Данные наблюдений свидетельствуют о том, что кишечная микробиота благодаря барьерным свойствам предотвращает колонизацию кишечника *Clostridium difficile*. При использовании антибиотиков нормальное соотношение микроорганизмов в кишечнике нарушается, а вместе с тем нарушается барьерная функция микробиоты. Слепое рандомизированное исследование, проведенное с апреля

2016 по июнь 2018 года, показало в 71% случаев положительную динамику в отношении лечения рецидивов *Clostridium difficile* путем сочетания терапии ванкомицином с фекальной трансплантацией [3]. Для исследования была тщательно отобрана группа из 64 пациентов старше 18 лет с данными рецидивов инфекции *Clostridium difficile* в течение как минимум 8 недель после окончания курса приема антибиотиков, с жидким стулом не меньше 3 раз в день (6–7-го типа по классификации Bristol). Обязательным было наличие положительного ПЦР при обнаружении клострдиальных токсинов, а также наличие в анамнезе как минимум 1 курса лечения *Clostridium difficile* ванкомицином или фидаксомицином. Превосходство сочетанной терапии с использованием фекальной трансплантации над монотерапией антибиотиками ванкомицином (19%) или фидаксомицином (33%) отражает значимость здорового микробиома в защитных и репаративных функциях кишечника.

За последнее десятилетие в научной литературе было опубликовано множество примеров экспериментальных исследований с эффективным применением пробиотиков [4–7]. Например, препарат, содержащий *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus* и *S. thermophilus*, использовался в исследовании 2014 года, посвященном поискам альтернативного лечения микроскопического колита [8]. Микроскопический колит представляет собой хроническое воспалительное заболевание кишечника, при котором зачастую отсутствует боль и возникает хроническая диарея у 23–30% лиц старшего возраста, а также характеризуется нормальной рентгенологической и эндоскопической картиной толстой кишки [9]. По результатам исследования регресс симптомов наблюдался у большинства пациентов в обеих контрольных группах, которым были назначены пробиотик и месалазин в сочетании с пробиотиком соответственно. Однако в случае приема

месалазина у нескольких пациентов были отмечены побочные эффекты в виде абдоминальной боли, метеоризма и сухости во рту, чего не отмечалось при приеме пробиотика. Результаты проведенного ранее, в 2010 году, двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с использованием вышеописанного пробиотика также показали положительную динамику в лечении рецидивирующего язвенного колита легкой и средней степени тяжести [10]. У 60% пациентов из группы, которой был назначен пробиотик, в течение 8 недель был отмечен регресс симптомов по шкале оценки активности язвенного колита. Стоит отметить, что прием пробиотика не сопровождался выраженным отрицательным побочными эффектами, что, несомненно, является преимуществом терапии, направленной на нормализацию состава микробиоты.

Актуальной проблемой практической медицины служат функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), одним из которых является синдром раздраженного кишечника (СРК). Согласно клиническим рекомендациям, диагноз СРК является «диагнозом исключения» и устанавливается только после тщательного обследования пациента и обнаружения симптомов, соответствующих Римским критериям четвертого пересмотра на фоне полного отсутствия органических причин для их возникновения. Данное заболевание не оказывает влияния на развитие воспалительных заболеваний кишечника и колоректального рака, тем самым не коррелируя с показателем смертности. Однако СРК может существенно ухудшать качество жизни пациентов, заставляя этим специалистов искать причины патогенеза данного заболевания и возможности его лечения.

СРК характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, как кишечных и относящиеся к другим отделам ЖКТ, так и негастроэнтерологических, а также высокой частотой их сочетаний. В 2014 году группой специалистов Сеченовского университета в сотрудничестве с ОАО «Валента Фарм» был создан опросник по оценке тяжести состояния, а также динамического анализа симптомов во время лечения функциональных заболеваний ЖКТ — «7 симптомов за 7 дней», далее Опросник «7×7». Наблюдения и результаты исследований, выполненные с использованием опросника «7×7», были опубликованы в 2018 году в журнале "Journal of Gastroenterology and Hepatology". Сам опросник был запатентован и на данный момент рекомендован для использования как чувствительный и специфичный метод оценки в практике ведения пациентов с СРК.

В последних исследованиях, посвященных синдрому раздраженного кишечника, все большее внимание уделяется нарушению функции энтеральной нервной системы как возможному звену патогенеза развития этого заболевания. Энтеральная нервная система является частью вегетативной

нервной системы. Она представляет собой более 100 миллионов нейронов, сгруппированных в миэнтеральные сплетения Ауэрбаха и подслизистые сплетения (Мейснера и Шабадаша), и обеспечивает функциональную активность ЖКТ. Практически все известные медиаторы представлены в энтеральной нервной системе. Сенсорная информация от кишечника поступает в центральную нервную систему от афферентных нейронов по блуждающему и висцеральному нервам. Афферентные волокна блуждающего нерва, расположенные в гладкомышечном слое кишки, чувствительны к механическому растяжению кишечной стенки. Некоторые из этих волокон передают информацию о содержимом кишечника. Однако рецепторы находятся вдали от просвета кишки, и для их активации необходимы вещества, которые выделяются энтероэндоцитными клетками эпителия слизистой оболочки [11]. Например, 5-гидрокситриптамин (5-НТ) опосредует многочисленные функции ЖКТ, а изменение чувствительности и активности различных рецепторных подтипов (например, 5-HT₁, 5-HT₃, 5-HT₄) и обратного захвата 5-НТ влияет на сенсомоторную функцию. [12]. Висцеральные первичные афферентные нейроны располагаются в спинномозговых ганглиях, а их рецепторы расположены в стенке кишечника. Эти афферентные нейроны являются ноцицепторами и участвуют в формировании ощущения боли в желудочно-кишечном тракте. Они обычно являются мультимодальными и реагируют на механические, термические и химические раздражители высокой интенсивности [13]. Многие содержат субстанцию Р и кальцитонин-ген-родственный пептид. Эти нейротрансмиттеры могут играть важную роль при висцеральной ноцицепции и при активации ноцицептивных афферентных нейронов в таких условиях, как кишечная ишемия, воспалительные заболевания кишечника и синдром раздраженного кишечника [14].

Головной мозг контролирует афферентную передачу информации от ЖКТ благодаря нисходящим тормозным влияниям коры на нейроны второго порядка. Этот механизм описан в так называемой теории «контроля ворот» боли. Однако рецидивирующая периферическая стимуляция афферентных рецепторов в кишечнике препятствует нисходящим механизмам контроля боли, тем самым создавая состояние висцеральной гипералгезии. В свою очередь, у пациентов, страдающих СРК, определяются количественное и качественное изменение микрофлоры кишечника, что в совокупности с воспалительными изменениями кишечной стенки может выступать в роли раздражителя, а также приводить к функциональному изменению рецепторного аппарата проводящих путей болевой чувствительности [15].

Согласно данным Е. Pyleris и соавт., у больных с подтвержденным диагнозом СРК и синдромом избыточного бактериального роста (СИБР)

при исследовании аспириата содержимого нисходящей части двенадцатиперстной кишки в количестве большем, чем 10^3 , определялись следующие микроорганизмы: *Escherichia coli* (12,7%), *Enterococcus spp* (10,9%); другие энтеробактерии (18,2%); в контрольной группе: *Escherichia coli* (3,1%), *Enterococcus spp* (6,1%) [15, 16]. Представители условно-патогенной и патогенной микрофлоры, обладающие факторами адгезии и проникающие в лимфоидные фолликулы, запускают каскад иммунных реакций, приводящих к развитию воспаления в кишечной стенке. В публикациях последних лет приводятся данные о повышении уровня тучных клеток [17], интраэпителиальных лимфоцитов и плазматических клеток [18, 19] в слизистой оболочке кишечника пациентов, страдающих СРК [20]. Тучные клетки несут на своей поверхности рецепторы для IgE и при дегрануляции выделяют большое количество биологически активных веществ, таких как гепарин, лейкотриены, протеазы, что приводит к активации наивных Т-клеток и дифференцировке их в функциональные эффекторные клетки: CD8⁺ цитотоксические Т-клетки, CD4⁺ Т-хелперные клетки (Th1), CD4⁺ Th2 и регуляторные клетки Th3 [21], а также изменению цитокинового профиля. В подавляющем большинстве исследований приводятся данные о повышении у таких больных экспрессии провоспалительных и снижении экспрессии противовоспалительных цитокинов в биоптатах кишечной стенки, что может быть ответственным за персистирование воспалительных изменений в ней [22, 23].

Анализируя патогенетическое влияние нарушения нормального соотношения микроорганизмов в кишечнике, целесообразно предложить пробиотики для включения в комплексное лечения функциональных нарушений ЖКТ. Благодаря механизмам их действия они могут оказывать влияние на большую часть патогенеза и формирование симптомов заболевания. Стоит отметить, что пробиотики должны быть прежде всего безопасны, содержать в себе жизнеспособные компоненты сапрофитной микрофлоры человека, способные к самовоспроизведению и колонизации кишечника. А также они должны быть защищены кислото- и щелочноустойчивой оболочкой, которая обеспечит беспрепятственное прохождение по ЖКТ и непосредственное высвобождение содержимого капсулы в толстой кишке. В связи с возможным нарушением необходимых условий хранения при транспортировке препарата целесообразно производить пробиотики в стране их потребления.

На территории Российской Федерации разработан пробиотик, соответствующий всем требованиям и применяемый для лечения и коррекции микробиома, — препарат «Флорасан Д». Препарат содержит в своем составе штаммы микроорганизмов, таких как: *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium longum*.

Его эффективность была доказана в ряде работ и исследований. На базе клиники внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета была проведена крупная исследовательская работа, посвященная изучению СРК (Полуэктова Е.А., 2019). Работа включает в себя ряд наблюдений по включению в схему лечения пробиотических препаратов различного состава в комбинации с препаратами других групп. По результатам эксперимента количество пациентов, у которых удалось добиться уменьшения выраженности симптомов на 50%, было большим в группе больных, получавших пробиотики. Также в работе приводятся данные эффективности пробиотических штаммов, чаще всего входящих в состав пробиотических препаратов, а также количества пациентов, в схемы лечения которых был включен данный штамм в составе назначаемого пробиотика. Наибольшей эффективностью по результатам анализа, проведенного с помощью «Опросника 7×7» у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ, такими как СРК, ФД и сочетанием данных заболеваний, обладали штаммы *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium longum* [23].

В ряде опубликованных исследований приводятся данные, что кишечная микрофлора может оказывать влияние на моторику кишечника путем стимуляции или подавления мигрирующего моторного комплекса [24]. И следовательно, изменение состава микробиома может оказывать влияние на изменение моторики кишечника. На базе Сеченовского университета было проведено рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 33 пациентов с СРК с преобладанием запора (СРК-З) [25]. Был проведен сравнительный анализ эффективности 4-недельной терапии препаратом «Флорасан Д» в сравнении с плацебо с оценкой их влияния на выраженность клинических симптомов и состава микробиома у пациентов с СРК-З [23]. По результатам наблюдения, в группе пациентов, принимавших пробиотик, наблюдалось уменьшение интенсивности боли в животе, улучшение консистенции стула по Бристольской классификации, а также нормализация частоты стула. Помимо этого, в исследовании также оценивалось влияние пробиотика на синдром избыточного бактериального роста (СИБР). У пациентов СИБР был исследован дважды с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой: в начале испытания и после 4-недельной терапии. В группах испытуемых СИБР был диагностирован у 9 из 16 пациентов в группе пробиотика и у 9 из 17 в группе плацебо. При анализе полученных данных наблюдалась статистически значимая разница. В отличие от группы плацебо, после 4-недельной терапии препаратом «Флорасан Д» у всех пациентов в группе пробиотика с диагностированным в начале испытания СИБР результат

водородного дыхательного теста с лактулозой был отрицательным. Результаты исследования показали, что прием пробиотика значительно улучшил качество жизни пациентов и «Флорасан Д» может применяться в качестве монотерапии для снижения выраженности клинических симптомов у пациентов с СРК-З.

В заключение следует подчеркнуть, что микробиом является неотъемлемым биологическим спутником человеческого организма на протяжении всей жизни. Он оказывает влияние на многие структуры и органы на биохимическом, молекулярном и генетическом уровне. На данный момент в медицинской литературе представлена большая доказательная база, указывающая на участие микробиома в развитии воспалительных и функциональных заболеваний ЖКТ, а также его опосредованное влияние на иммунную систему, психический статус человека и работу центральной нервной системы [26–28]. Усовершенствование методов оценки микробиома позволяет более детально оценить состав микрофлоры кишечника человека при различных заболеваниях и найти новые способы коррекции и поддержания нормального соотношения микроорганизмов для улучшения качества жизни пациентов и профилактики ряда заболеваний. Одним из таких способов, несомненно, можно рассматривать назначение пробиотического препарата «Флорасан Д», который отвечает заявленным стандартам и одобрен Российской гастроэнтерологической ассоциацией.

Литература / References

- Prescott S.L. History of medicine: Origin of the term microbiome and why it matters. *Human Microbiome Journal*. 2017;4:24–5. DOI: 10.1016/j.humic.2017.05.004
- Leffler D.A., Lamont T.J. Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med*. 2015;372:1539–48. DOI: 10.1056/NEJMra1403772 (4)
- Hvas C.L., Dahl Jørgensen S.M., Jørgensen S.P., Størrgaard M., Lemming L., Hansen M.M., et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1324–32.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.019
- McCarthy J., O'Mahony L., Dunne C., Kelly P., Feeney M., Kiely B., et al. An open trial of a novel probiotic as an alternative to steroids in mild/moderately active Crohn's disease. *Gut*. 2001;49: A2447.
- Bousvaros A., Guandalini S., Baldassano R.N., Botelho C., Evans J., Ferry G.D., et al. A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(9):833–9. DOI: 10.1097/01.mib.0000175905.00212.2c
- Guslandi M., Mezzi G., Sorghi M., Testoni P.A. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2000;45(7):1462–4. DOI: 10.1023/a:1005588911207
- Fedorak R.N., Feagan B.G., Hotte N., Leddin D., Dileman L.A., Petrunia D.M., et al. The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):928–35.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.031
- Rohatgi S., Ahuja V., Makaria G.K., Rai T., Das P., Dattagupta S., et al. VSL#3 induces and maintains short-term clinical response in patients with active microscopic colitis: a two-phase randomised clinical trial. *BMJ Open Gastroenterol*. 2015;2(1):e000018. DOI: 10.1136/bmjgast-2014-000018
- Keller J., Wedel T., Seidl H., Kreis M.E., Andresen V., Preiss J.C., et al. S3 guideline of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society for Neurogastroenterology and Motility (DGNM) to the definition, pathophysiology, diagnosis and treatment of intestinal motility. *Z Gastroenterol*. 2011;49(3):374–90. DOI: 10.1055/s-0029-1245993
- Tursi A., Brandimarte G., Papa A., Giglio A., Elisei W., Giorgetti G.M., et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2218–27. DOI: 10.1038/ajg.2010.218
- Li Y. Sensory signal transduction in the vagal primary afferent neurons. *Curr Med Chem*. 2007;14(24):2554–63. DOI: 10.2174/092986707782023334
- Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (ed.) Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10th Edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier. 2015:2616.
- An S., Zong G., Wang Z., Shi J., Du H., Hu J. Expression of inducible nitric oxide synthase in mast cells contributes to the regulation of inflammatory cytokines in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1083–93. DOI: 10.1111/nmo.12811
- Goyal R.K., Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1106–15. DOI: 10.1056/NEJM199604253341707
- Ивашин В.Т., Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(1):4–16. [Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A. Irritable bowel syndrome: pathophysiological and clinical issues. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2015;25(1):4–16 (In Russ.)].
- Pyleris E., Giamarellos-Bourboulis E.J., Tzivras D., Koussoulas V., Barbatzas C., Pimentel M. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2012;57(5):1321–9. DOI: 10.1007/s10620-012-2033-7
- An S., Zong G., Wang Z., Shi J., Du H., Hu J. Expression of inducible nitric oxide synthase in mast cells contributes to the regulation of inflammatory cytokines in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1083–93. DOI: 10.1111/nmo.12811
- Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M., Santini D., Cogliandro R.F., De Giorgio R., et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):392–400. DOI: 10.1038/ajg.2008.94
- Piche T., Saint-Paul M.C., Dainese R., Marine-Barrois E., Iannelli A., Montoya M.L., et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut*. 2008;57(4):468–73. DOI: 10.1136/gut.2007.127068
- O'Malley D. Neuroimmune Cross Talk in the Gut. Neuroendocrine and neuroimmune pathways contribute to the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;311(5):G934–41. DOI: 10.1152/ajpgi.00272.2016
- Ивашин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008;18(4):4–14 [Ivashkin V. T. Basic concepts and statements of fundamental immunology. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2008;18(4):4–14 (In Russ.)].
- Walczak A., Przybylowska K., Dziki L., Sygut A., Chojnacki C., Chojnacki J., et al. The IL-8 and IL-13 gene

- polymorphisms in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *DNA Cell Biol.* 2012;31(8):1431–8. DOI: 10.1089/dna.2012.1692
23. Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические, клинические и социальные аспекты проблемы: дисс. ... докт. мед. наук. М., 2019. [Poluektova E.A. Irritable bowel syndrome: pathophysiological, clinical and social aspects of the problem. Doctoral thesis. Moscow, 2019 (In Russ.)].
24. Шульпекова Ю.О., Шептулин Д.А., Шульпекова Н.В. Принципы рационального питания при запоре. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):117–25. [Shulpekova Y.O., Sheptulin D.A., Shulpekova N.V. Principles of Rational Nutrition for Managing Constipation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):117–25 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-117-12
25. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The Effect of a Multi-strain Probiotic on the Symptoms and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Simple-blind, Placebo-controlled Trial. *American Journal of Clinical Medicine Research.* 2015;3(2):18–23. DOI: 10.12691/ajcmr-3-2-1
26. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(1):4–12. [Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Psycho-biotic effects of probiotics and prebiotics. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(1):4–12 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-4-12
27. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(5):11–19. [Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(5):11–19 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-19
28. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Микробиом человека в приложении к клинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(6):4–13. [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

Сведения об авторах

Ивашкин Константин Владимирович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 2135833@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Решетова Мария Сергеевна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: maria.reshetova@icloud.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Зольникова Оксана Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ks.med@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Корнеева Василиса Романовна — студентка 6-го курса факультета «Медицина будущего», ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: k.vasilis@mail.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Information about the authors

Konstantin V. Ivashkin* — Cand Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: 2135833@mail.ru; 119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya st., 1, building 1.

Maria S. Reshetova — Clinical Intern, Department of Internal Disease Propaedeutics, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: maria.reshetova@icloud.com; 119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya st., 1, building 1.

Oksana Yu. Zolnikova — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: ks.med@mail.ru; 119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya st., 1, building 1.

Vasilisa R. Korneeva — Student, Future Medicine Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: k.vasilis@mail.ru; 119048, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya st., 8, building 2.

Широкова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: elshirokova@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Elena N. Shirokova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: elshirokova@yandex.ru; 119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya st., 1, building 1.

Поступила: 22.12.2019 Принята: 10.01.2020 Опубликована: 28.02.2020
Submitted: 22.12.2019 Accepted: 10.01.2020 Published: 28.02.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author