

Роль синбиотиков в коррекции нарушений микробиоты кишечника и повышенной проницаемости кишечной стенки

М.Д. Ардатская[✉]

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация

Микробиота кишечника (МК) принимает участие во всех метаболических процессах в организме человека, а ее состояние определяет течение патологических процессов. С дисбиозом и повышенной проницаемостью кишечного барьера ассоциированы кишечные инфекции, синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, синдром избыточного бактериального роста, дивертикулярная болезнь, целиакия, рак, непереносимость пищи, аллергия, заболевания печени и поджелудочной железы, ожирение, диабет, метаболический синдром, гематологические, кардиологические, мочеполовые, ревматологические, неврологические, нейропсихиатрические и прочие расстройства. Средства, корректирующие МК, постоянно совершенствуются. Важность и целесообразность применения про- и пребиотиков в составе комплексной терапии многих заболеваний в настоящее время подтверждаются не только крупными международными клиническими исследованиями, но и современными методами диагностики нарушений МК. В статье представлены клинически подтвержденные данные об эффективности применения синбиотика Максилак® для коррекции нарушений МК и повышенной проницаемости кишечной стенки при инфекционных заболеваниях, постковидном синдроме, синдроме раздраженного кишечника, в том числе при постинфекционном, а также при тяжелом течении атопического дерматита у детей.

Ключевые слова: микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты, ось «микробиота–кишечник–мозг», пробиотики, пребиотики, синбиотики
Для цитирования: Ардатская М.Д. Роль синбиотиков в коррекции нарушений микробиоты кишечника и повышенной проницаемости кишечной стенки. Consilium Medicum. 2024;26(5):332–340. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202929

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

The role of synbiotics in correcting gut microbiota disorders and increased intestinal permeability: A review

Maria D. Ardatskaya[✉]

Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

The gut microbiota participates in all metabolic processes in the human body, and its state determines the course of pathological processes. Intestinal infections, IBS, IBD, SIBO, diverticular disease, celiac disease, cancer, food intolerance, allergies, liver and pancreatic diseases, obesity, diabetes, metabolic syndrome, hematological, cardiological, genitourinary, rheumatological, neurological, neuropsychiatric and other disorders are associated with dysbiosis and increased permeability of the intestinal barrier. The means of correcting the gut microbiota are constantly being improved. The importance and expediency of using pro- and prebiotics as part of the complex therapy of many diseases is currently confirmed not only by large international clinical studies, but also by modern methods of diagnosing microbiota disorders. The review article presents clinically confirmed data on the effectiveness of the use of synbiotic Maxilac® for the correction of gut microbiota disorders and increased intestinal permeability in infectious diseases, postCOVID syndrome, IBS, including post-infectious IBS, as well as in severe atopic dermatitis in children.

Keywords: microbiota, short-chain fatty acids, the microbiota-gut-brain axis, probiotics, prebiotics, synbiotics

For citation: Ardatskaya MD. The role of synbiotics in correcting gut microbiota disorders and increased intestinal permeability: A review. Consilium Medicum. 2024;26(5):332–340. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202929

Человеческий организм представляет собой сложную экосистему, в которой в результате сотен лет совместной эволюции сложились симбиотические отношения между макроорганизмом и его микробиотой.

За последние 150 лет наши воззрения на роль микроорганизмов претерпели поистине революционные изменения: от исключительно негативного мнения, согласно которому совокупное воздействие токсинов бактерий пищеварительного тракта на организм человека вызывает старение, развитие многих заболеваний и в итоге сокращает продолжительность жизни, до резко позитивной позиции, сторонники которой признают огромную пользу совместного существования человека с микроорганизмами.

В настоящее время микробиота, под которой понимается совокупность микробиоценозов отдельных органов

и систем организма человека, генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши, описывается как единый организм, обладающий индивидуальными генетическими признаками. Установлено, что каждый человек обладает своим уникальным составом микробиоты, который изменяется и развивается на протяжении всей жизни.

Плотность микробной колонизации в организме хозяина неоднородна в зависимости от биотопа: около 15–16% микроорганизмов населяют ротоглотку, 9% – урогенитальный тракт, исключая слабозаселенный вагинальный отдел – 2%, кожные покровы – 12%.

Основная часть (60–70%) микробиоты приходится на долю желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако и в пищеварительном тракте состав и численность микроорга-

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Ардатская Мария Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ.
E-mail: ma@uni-med.ru; ORCID: 0000-0001-8150-307X

[✉]Maria D. Ardatskaya – D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. E-mail: ma@uni-med.ru; ORCID: 0000-0001-8150-307X

низмов варьируют в зависимости от уровня. По последним данным, даже в верхних отделах ЖКТ, ранее считавшихся стерильными, обнаруживается достаточно разнообразный микробный пейзаж.

Биоразнообразие – главный фактор, обеспечивающий устойчивость микробных сообществ в отношении различного рода экологических факторов, как абиотических, так и биотических, включая антропогенные. Для понимания патогенеза любого заболевания разница в соотношении количества и баланса разнообразных микроорганизмов стала важнее, чем появление отдельного патогенного микроба.

Желудочно-кишечный биотоп образован полостным и пристеночным микробиотопами. Гистадегизивность микроорганизмов, т.е. способность к аппликации в пристеночном микробиотопе и колонизации ткани, определяет их индигенность/резидентность или транзиторность. Индигенная микробиота образует микроколонии, так называемую пристеночную флору, функционирующую в тесной взаимосвязи с кишечной стенкой (КС). Индигенные анаэробы находятся в непосредственном контакте с эпителием, далее располагаются аэротолерантные анаэробы, еще выше – факультативные анаэробы, затем – аэробы. Между колониями микроорганизмов и КС имеется тесная взаимосвязь, что позволяет объединять их в единый микробно-тканевой комплекс, образованный микроколонирами бактерий и продуцируемыми ими метаболитами, слизью (муцином), эпителиальными клетками слизистой оболочки (СО) и их гликокаликсом, а также клетками стромы СО (фибробластами, лейкоцитами, лимфоцитами, нейроэндокринными клетками, клетками микроциркуляторного русла и др.).

Содержание бактерий (КОЕ/мл) и количество видов в толстом кишечнике сугубо индивидуальны и могут различаться у конкретных людей в 12–2200 раз. При всем разнообразии достоверно доказано, что 57 видов бактерий встречаются у большинства людей.

Поскольку большая часть микробиома в организме человека сконцентрирована в кишечнике, то именно микробиоценозу кишечника, функционирующему как единая экосистема и полноправный «экстракорпоральный», «метаболический» орган, принадлежит ключевая роль в поддержании гомеостаза макроорганизма.

Исследования, проведенные с использованием современных генетических (культурально-независимых) методов (флюоресцентной гибридизации *in situ*, полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и др.), выявили доминирующие бактериальные группы – *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, определяющие состав 80–99% микробиоты кишечника (МК) здоровых лиц. При этом соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* в составе микробиоты толстой кишки (ТК) во взрослой популяции постоянно и составляет 4:6 [1]. Экспериментально доказано, что колебания данного соотношения могут служить релевантными маркерами микробиологических нарушений и патологических процессов в организме. Например, уменьшение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* наблюдается при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), особенно у пациентов с активным процессом, а при избыточном весе и ожирении оно увеличивается за счет уменьшения доли бактероидов. Изменение соотношения бактероидов и фирмикутов с возрастом в сторону увеличения доли фирмикутов и снижения количества, видового разнообразия бактероидов активизирует процессы старения и когнитивных нарушений.

Бактериальные роды *Alistipes*, *Anaerostipes*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Subdoligranulum* составляют так называемое филофункциональное или, точнее, филометаболическое ядро микробиоты [2, 3]. Не менее 1/2 указанных родов, претендующих на «ключевые позиции», относятся

к бутират-продуцирующим микроорганизмам, тогда как остальные являются продуцентами еще 2 основных короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) – ацетата и пропионата, а также важнейших интермедиатов микробного метаболизма – лактата, сукцината и формиата.

Высокое биологическое разнообразие, стабильность и функциональная избыточность обеспечивают пластичность микробиоты, ее способность к восстановлению до исходного (нормального) уровня после повреждающего действия многочисленных агрессивных факторов: ятрогенных воздействий, погрешностей в питании, стрессовых ситуаций, острых инфекционных заболеваний (ИЗ) и т.д.

Ключевые функции филометаболического ядра микробиоты подразделяются на несколько групп:

- 1) **метаболические** – ферментация полисахаридов (пищевых волокон), синтез КЖК, утилизация водорода, продукция важнейших интермедиатов микробного метаболизма – лактата, сукцината и формиата, участие в метаболизме аминокислот, желчных кислот, холина, продукция витаминов и некоторых противовоспалительных, антимикробных, иммуностимулирующих соединений (белков типа МАМ, бактериоцинов, липополисахаридов, экзополисахаридов);
- 2) **защитные** – обеспечение колонизационной резистентности;
- 3) **иммунные** – поддержка синтеза иммуноглобулинов (Ig), опосредование созревания и функционирования иммунокомпетентных органов в ЖКТ;
- 4) **регуляторные** – регуляция моторной функции ТК (времени транзита, объема, консистенции, частоты стула) [4, 5].

Микроорганизмы, составляющие филометаболическое ядро микробиоты, выполняют указанные функции и, соответственно, вносят существенный вклад в поддержание гомеостаза не только ЖКТ, но и организма в целом у большинства здоровых людей.

Эубиоз ЖКТ здорового человека отличается относительным постоянством (видовым и количественным), сохранением динамического равновесия (биохимического, метаболического, иммунного) между макроорганизмом и микробиотой. Эубиоз обеспечивается большим количеством взаимодействий между всеми бактериями микробиома, однако все эти взаимодействия находятся под четким контролем.

В норме кишечный микробиоценоз каждого человека путем деструкции и метаболизации попадающих с пищей неперевариваемых пищевых волокон (устойчивых крахмалов, целлюлозы, полисахаридов, олигосахаридов, пектинов и т.д.), азотсодержащих веществ (различных белков, мочевины, нитратов и др.), липидов, нуклеиновых кислот, гликозидов, аминокислот, хитинов, органических кислот и других компонентов синтезирует необходимое количество и профиль конечных метаболитов (известно около 25 тыс. низкомолекулярных соединений микробного происхождения).

Некоторые эффекты низкомолекулярных метаболитов микрофлоры указаны в табл. 1.

Как видно из табл. 1, особая роль среди метаболитов микробиоты принадлежит КЖК – насыщенным алкил-монокислотам с длиной цепи 2–5 атомов углерода, важнейшими из которых являются уксусная, пропионовая и масляная. Множественные положительные эффекты масляной кислоты в настоящее время активно изучают на высочайшем методическом уровне.

Поскольку масляная кислота играет ключевую роль в физиологии эпителия кишечника, не только являясь источником энергии, но и влияя на широкий спектр клеточных функций и кишечный гомеостаз в целом, ее можно рассматривать в качестве биомаркера таких заболеваний, как ВЗК, синдром раздраженного кишечника (СРК), опухоли ТК, диарея на фоне антибактериальной терапии (АБТ).

В норме продукция МК основных КЖК сопровождается минимальным количеством их изоформ. В проксимальных отделах толстого кишечника, где происходит наиболее интенсивный их синтез, концентрация КЖК максимальна и составляет 70–140 ммоль/л, которая снижается до 20–70 ммоль/л по мере продвижения к дистальным отделам. Вследствие индивидуальных различий в составе МК варьирует и уровень КЖК при его измерении в кале у разных людей. Соотношение ацетата, пропионата, бутирата является стабильным и составляет 60:20:18 соответственно [6, 7]. Указанный диапазон уровней и соотношения КЖК является важным параметром кишечного гомеостаза.

Кишечная микрофлора принимает участие во всех метаболических процессах в организме человека, а ее состояние определяет течение патологических процессов. Нормальный состав кишечной микрофлоры и ее функциональная активность наблюдаются только при нормальном физиологическом состоянии организма.

Выделяют 4 основных вида нарушений микроэкологии кишечника, объединяемых термином «дисбиоз»:

- 1) увеличение численности патобионтов;
- 2) снижение численности комменсальных микроорганизмов;
- 3) уменьшение микробного разнообразия;
- 4) нарушения метаболической активности микробиоты.

Таксономический (1–3-й виды нарушений) и метаболический (4-й вид изменений) дисбиозы чаще всего встречаются в комбинации [8–10]. Метаболический дисбиоз развивается в результате дисфункции филометаболического ядра МК и при нарушении метаболической деятельности основных функциональных групп микроорганизмов. Другим провоцирующим фактором может выступать усиление метаболической активности минорных компонентов микробиоты, например условно-патогенной микрофлоры (УПМ), при применении АБТ или при резкой смене характера питания. Метаболический дисбиоз проявляется количественными и качественными изменениями метаболизма микробиоты, нарушением интеграции микробного метаболизма и метаболизма хозяина. Нарушение микробного синтеза КЖК – важнейший клинический вариант метаболического дисбиоза.

В настоящее время экспериментально доказана патогенетическая роль нарушений кишечного микробиоценоза при развитии функциональных заболеваний ЖКТ, метаболических расстройств, болезней сердца, астмы и рассеянного склероза, а также при неврологических состояниях, таких как аутизм. Спектр патологий, ассоциированных с дисбиозом и повышенной проницаемостью кишечного барьера (КБ), постоянно расширяется.

Результаты проведенных нами исследований позволяют констатировать, что у 100% больных с патологией ЖКТ и других органов, систем диагностируют изменения со стороны микрофлоры и ее активности [11–16].

Все больше внимания при оценке патофизиологических аспектов заболеваний уделяется двунаправленной связи между кишечником, микробиотой и мозгом в рамках оси «кишечник–микробиота–мозг». Микробиота и мозг взаимодействуют друг с другом различными путями, включая эндокринные (кортизол), иммунные (цитокины), нейроморальные (n. vagus и нервная система кишечника), микробные метаболиты, такие как КЖК, аминокислоты с разветвленной цепью и пептидогликаны. При этом эпителиальный КБ, состоящий из непрерывного монослоя эпителиальных клеток, удерживаемых вместе межклеточными соединительными комплексами, характеризуется высокоселективной проницаемостью, что предотвращает транслокацию микробиоты и продуктов ее жизнедеятельности, а также другого содержимого кишечника (пищи, антигенов, ксенобиотиков) во внутреннюю среду организма.

Нарушения микробиоценоза кишечника, дисфункция филометаболического ядра микробиоты приводят к по-

Таблица 1. Физиологические эффекты метаболитов МК

Эффект	Метаболиты
Энергообеспечение эпителия	КЖК (уксусная, пропионовая, масляная)
Антибактериальный эффект	Пропионовая кислота (пропионат)
Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия	Пропионовая кислота (пропионат), масляная кислота (бутират)
Поставка субстратов глюконеогенеза	Пропионовая кислота (пропионат)
Поставка субстратов липогенеза	Уксусная кислота (ацетат), масляная кислота (бутират)
Блокировка адгезии патогенов к эпителию	Пропионовая кислота (пропионат)
Активация фагоцитоза	Формиат
Регулировка моторной функции кишечника	γ-аминомасляная кислота, глутамат, КЖК и их соли
Поставка субстратов для синтеза коферментов	β-аланин
Усиление местного иммунитета	Масляная кислота (бутират)
Поддержание ионного обмена	Все КЖК и их соли

вышению проницаемости КБ, попаданию воспалительных и бактериальных продуктов в кровоток, вследствие чего запускается каскад провоспалительных реакций, усугубляющих различные патологические процессы в организме. Эксперты признали синдром повышенной эпителиальной проницаемости ведущим патогенетическим механизмом в развитии заболеваний ЖКТ и других систем организма [17, 18].

С дисбиозом и повышенной проницаемостью КБ ассоциированы многие заболевания, в частности:

- кишечные инфекции;
- СРК, ВЗК, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, дивертикулы кишечника, целиакия, рак;
- непереносимость пищи, аллергия;
- заболевания печени и поджелудочной железы;
- ожирение, диабет, метаболический синдром;
- гематологические, мочеполовые, кардиологические, ревматологические, неврологические, нейропсихиатрические и прочие расстройства.

Распространенность синдрома повышенной эпителиальной проницаемости крайне высока [17, 19, 20]. Например, в литературе приводятся данные о том, что в 59% случаев у пациентов с острым панкреатитом имеются признаки повреждения КБ с повышенной проницаемостью СО кишечника, что ведет к бактериальной транслокации из кишечника, некрозу, инфицированию ткани поджелудочной железы и развитию синдрома полиорганной дисфункции [21, 22]. Хроническое воспаление у пациентов с циррозом печени также может способствовать повышенной кишечной проницаемости, а транслоцируемые жизнедеятельные бактерии и продукты их жизнедеятельности в свою очередь ведут к клиническим осложнениям, ассоциированным с терминальной стадией болезни печени. Транслокация бактерий в данном случае может оказаться решающим фактором смертности данной группы больных [23, 24]. У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом тяжесть заболевания коррелирует с уровнем бактериального эндотоксина в крови [25, 26].

Соответственно, при различных патологических состояниях макроорганизма микробиологические изменения всегда стереотипны. Воздействие внешних неблагоприятных факторов может стать причиной нарушения равновесия между МК и макроорганизмом, высвобождения экологических ниш, которые неминуемо занимают патобионты. Возникший дефект ведет к дальнейшим структурным нарушениям микробиоценоза – количественному и качественному дисбиозу. Следующий этап образующегося

порочного круга – дисфункция филометаболического ядра микробиоты, т.е. метаболический дисбиоз. В результате нарушаются эволюционно сформированные регуляторные взаимосвязи на уровне не только конкретного биотопа, но и других органов и систем, всего организма в целом, что может стать пусковым механизмом, фактором, способствующим усугублению разнообразных заболеваний.

Инновационные стратегии современной медицины направлены на поиск возможностей модификации тех или иных состояний с помощью коррекции микробиоты.

Лечебная коррекция дисбиотических нарушений и восстановление эубиоза включают:

- 1) патогенетическое лечение основного заболевания;
- 2) селективную деконтаминацию УПМ (при необходимости!) с применением невсасывающихся кишечных антибиотиков/антисептиков, энтеросорбентов, фагов, культур бактерий, обладающих антагонистической активностью, и др.;
- 3) восстановление автохтонной микрофлоры;
- 4) коррекцию диеты;
- 5) поддерживающую терапию основного заболевания и профилактику дисбиоза (в период ремиссии).

Для восстановления численности, качественного состава и метаболической активности МК применяют широкий спектр средств: различные микроэкологические лекарственные препараты, биологические пищевые добавки и продукты функционального питания [27]. Пробиотики – самая многочисленная и наиболее изученная группа веществ, модулирующих МК.

Согласно Глобальным практическим рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации (в редакции 2017 и 2023 г.) пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах оказывают положительное влияние на состояние здоровья хозяина, доказанное в контролируемых исследованиях на человеке [28].

В качестве пробиотиков используют бактерии видов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, а также дрожжи *Saccharomyces boulardii*, некоторые виды *Escherichia coli* и *Bacillus*, *Clostridium butyricum*.

К производственным штаммам пробиотиков предъявляют следующие требования:

- безопасность;
- человеческое происхождение;
- наличие антагонистической активности по отношению к патогенной микрофлоре и УПМ;
- жизнеспособность, обусловленная устойчивостью к действию кислот и ферментов ЖКТ;
- наличие стабильных генетических характеристик, в частности отсутствие R-плазмид;
- способность к адгезии к эпителию СО кишечника;
- количество бактериальных клеток в капсуле или таблетке на момент продажи должно составлять не менее миллиарда (10^9);
- стабильность при хранении в обычных условиях;
- клинически доказанная польза для здоровья [29, 30].

Механизмы действия пробиотиков реализуют в 3 основных направлениях.

1. Эффекты общего характера:

- синтез нутриентов и антиоксидантов;
- активация MALT-системы;
- модуляция ответа Th1/Th2;
- контроль потенциально патогенных микробов;
- снижение продукции эндотоксинов;
- снижение мутагенности.

2. Гуморальные эффекты:

- ингибирование синтеза IgE;
- стимуляция продукции IgA;
- стимуляция выработки оксида азота;
- модулирование цитокинового ответа.

3. Клеточные эффекты:

- стимуляция работы макрофагов;
- способствование росту и регенерации клеток;
- способствование физиологическому апоптозу [31].

Молекулярно-биологическое действие пробиотических средств напрямую связано с их способностью к адгезии к СО кишечника, биологической активностью их метаболитов, а также со способностью пробиотических штаммов воздействовать на врожденный и адаптивный иммунный ответ (ИО) на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров – NK-клеток.

Приживление микроорганизмов-пробиотиков к слизистой слою, непосредственно прилегающему к эпителию КС, обеспечивает им колонизационную резистентность, препятствует адгезии и инвазии патогенов. Конкурентоспособность пробиотиков происходит за счет синтеза бактерицидных веществ, например белков бактериоцинов, а также продуктов микробного метаболизма (молочной кислоты и КЖК, перекиси водорода, сероводорода).

Ряд пробиотиков оказывает антитоксические эффекты, нейтрализуя цито- и энтеротоксины вирусов и бактерий, предотвращая их поступление из просвета кишечника в системный кровоток [32].

Пробиотики способствуют укреплению КБ и улучшению его функции: наличие симбионтных бактерий в кишечной биопленке стимулирует синтез и фосфорилирование белков межклеточных соединений, синтез муцина, актина, полиаминов (гормоноподобных веществ, усиливающих процессы регенерации эпителия).

Пробиотические штаммы оказывают иммуномодулирующее действие, которое проявляется в индукции синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, избирательной активации или ингибирования синтеза отдельных цитокинов и их комбинаций [интерферона γ , фактора некроза опухоли α , нуклеарного фактора каппа-би – NF- κ B (Th1), интерлейкина (ИЛ)-4, 13 (Th2), 17, 22 (Th17), 10, трансформирующего фактора роста β (Threg)]. При взаимодействии пробиотических бактерий с толл-подобными рецепторами передается стимулирующий импульс на факторы транскрипции, в частности NF- κ B. В результате активации NF- κ B в ядре клетки происходят экспрессия генов воспаления и инициация образования провоспалительных цитокинов. В других случаях пробиотики могут также препятствовать активации NF- κ B, блокируя деградацию его ингибитора I κ B. Дендритные клетки кишечника, отвечающие за регуляцию адаптивного Т-клеточного ИО, могут распознавать пробиотические микробы, поэтому при встрече с неизвестным микробом дифференцировка Th0-лимфоцитов может переключаться на Th1-путь, соответственно, стимулируется выработка провоспалительных цитокинов, что активирует противомикробную защиту и может способствовать балансировке Th1/Th2-ответа путем усиления ответов Th1 и ослабления ответов Th2. В клинических исследованиях (КИ) показано изменение ответов Th1 за счет индукции интерферона γ , ИЛ-2 и трансформирующего фактора роста β различными штаммами *Lactobacillus*. Пробиотики стимулируют синтез антител (IgG, A, M) В-лимфоцитами, усиливая ИО макроорганизма при ИЗ и после вакцинаций. Однако следует учитывать, что разные штаммы пробиотиков по-разному воспринимаются иммунной системой (ИС) хозяина, более того, это восприятие строго индивидуально и во многом зависит от состояния ИС и собственной микробиоты [33–35].

В зависимости от количества видов микроорганизмов средства, корректирующие МК, подразделяют на монокомпонентные (монопробиотики), поликомпонентные (полипробиотики), сорбированные (моно- и поликомпонентные), комбинированные пробиотики (синбиотики).

Несмотря на то что пробиотические микроорганизмы имеют статус транзитной флоры и не способны к длительной заместительной колонизации кишечника, современные пробиотики успевают решать широчайший круг задач, среди которых:

- селективная стимуляция ИС;
- воздействие на ключевое звено (звенья) патогенеза заболевания (токсины, адгезию, инвазию, транслокацию);
- влияние на отдельный механизм действия основного лекарственного препарата (например, улучшение анти-микробного эффекта антибиотиков);
- дополнение эффектов основного препарата (например, гипополидемических средств, антигистаминных препаратов, регуляторов моторики и т.д.);
- «переключение» ответа макроорганизма на воздействие патогенетического фактора (например, при иммуносупрессии, ВЗК);
- профилактика реинфекции.

Эффективность пробиотиков штамм-специфична, поэтому решающее значение имеет не количество штаммов в пробиотике, а наличие доказательной базы у конкретного штамма и продукта в целом при различных заболеваниях. В отличие от монокомпонентных пробиотиков поликомпонентные могут содержать не только несколько бактериальных штаммов (БШ), но и несколько видов бактерий. В таком случае необходимы исследования, доказывающие синергизм компонентов в составе продукта.

Современные поликомпонентные пробиотики представляют собой сложную структуру взаимозависимой, многозвеньевой микробной иерархии со специфическими правилами взаимодействия между отдельными звеньями, что придает экосистеме стабильность и биологическую мощь. Они способны воспроизводить сложную экосистему в просвете кишечника и воздействовать на всех уровнях в различных биотопах ЖКТ.

Комбинированные пробиотики (синбиотики) представляют собой сочетание пробиотических штаммов и пребиотика, которые оказывают взаимно усиливающее воздействие на физиологические функции и процессы обмена веществ в организме человека. Пребиотик обеспечивает питание бактерий, входящих в состав продукта, тем самым способствует их лучшей выживаемости, конкурентоспособности в условиях ЖКТ, а также повышает активность собственных полезных бактерий.

Продукт Максилак® представлен на российском рынке более 10 лет. Синбиотик Максилак® – это комплекс пробиотических и пребиотических компонентов для нормализации микрофлоры ЖКТ взрослых и детей с 3 лет в любых ситуациях ее нарушения. А также Синбиотик Максилак® Бэби может применяться для детей с рождения*. В составе данного средства 9 культур полезных пробиотических бактерий (*Bifidobacterium longum* Bl-05, *Bifidobacterium breve* Bb-03, *Bifidobacterium bifidum* Bb-06, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, *Lactobacillus casei* Lc-11, *Lactobacillus plantarum* Lp-115, *Lactobacillus lactis* Ll-23, *Streptococcus thermophilus* St-21) [36–45], каждая из которых представлена в оптимальной концентрации и имеет необходимые для организма человека свойства, а также пребиотик (фруктоолигосахариды – ФОС), усиливающий действие пробиотической составляющей продукта. Общая концентрация активных компонентов в одной капсуле – 4,5 млрд КОЕ.

Эффективность продукта достигается за счет синергизма входящих в его состав компонентов. Молочная кислота, синтезируемая лактобактериями, препятствует росту патогенной флоры, а также способствует усвоению витаминов D, железа, кальция.

ФОС в составе продукта Максилак® снабжают пробиотические бактерии энергией и питательными веществами, сти-

мулируя в 1,5–2 раза более быстрое их размножение. ФОС улучшают и нормализуют работу кишечника, стимулируют перистальтику, служат для профилактики запоров и диареи, способствуют нормализации функций всего ЖКТ.

Бактерии, входящие в состав синбиотика Максилак®, поставляются мировым лидером по производству пробиотиков, проходят регулярный контроль генетической чистоты, что служит гарантией высокого качества и стабильности БШ.

Запатентованная технология лиофилизации DuPont обеспечивает сохранность бактериальных клеток, сохраняя высокую жизнеспособность полезных бактерий в течение длительного времени, в том числе при повышенных температурах и различной степени влажности. Технология защиты SFERA (Surrounded Freeze Release Armour) способствует сохранности полезных бактерий в составе синбиотика Максилак®, нейтрализует негативное воздействие кислого содержимого желудка, солей желчи и пищеварительных ферментов на пробиотические бактерии, входящие в состав препарата, помогая им без потерь преодолеть желудок, адаптироваться в просвете кишечника, сохраняя высокую биологическую активность, что положительно сказывается на восстановлении нормального баланса микрофлоры ЖКТ. Активные компоненты синбиотика оказывают свое действие непосредственно в зоне нарушения микрофлоры.

Максилак® не содержит лактозу, сахарозу, казеин, глютен и может применяться лицами с непереносимостью данных компонентов*.

Эффективность компонентов синбиотика Максилак® подтверждается крупными международными КИ. Данные БШ включены в Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (2023 г.), Российские клинические рекомендации (КР) «Функциональные расстройства органов пищеварения у детей» (2020 г.), КР «Ротавирусный гастроэнтерит у детей» (2021 г.), КР «Синдром раздраженного кишечника – 2021–2022–2023 (25.06.2021)», утвержденные Минздравом России. В нашей стране эффективность продукта Максилак® изучали в ряде КИ.

В 2023 г. В.П. Новиковой и соавт. [46] проведено клиническое пострегистрационное открытое наблюдательное проспективное одноцентровое исследование с минимальной интервенцией с целью изучения влияния синбиотика Максилак® Бэби на качественный и количественный состав МК и состояние кишечной проницаемости у детей 3–14 лет с коронавирусной инфекцией (COVID-19) легкой или средней степени тяжести.

Обследованы 2 группы пациентов в возрасте 3–14 лет с подтвержденной методом полимеразной цепной реакции COVID-19 легкой или средней степени тяжести течения по критериям методических рекомендаций (2020 г.). Дети 1-й группы в течение 4 нед после выписки (выздоровления) принимали синбиотик Максилак® Бэби по 2 саше в день. Пациенты 2-й группы после выздоровления данный синбиотик не принимали.

Проводили сбор анамнеза, жалоб, оценку клинического статуса. У всех пациентов изучали структуру кишечного микробиома (методом 16S-секвенирования) и оценивали содержание зонулина в стуле в динамике трижды: в начале заболевания, к моменту выздоровления (14-е сутки), через 4 нед после выздоровления. Исходно структуру кишечного микробиома сравнивали с микробиомом здоровых детей (n=30), сопоставимых по возрасту.

В начале заболевания жалобы на боли в животе и диарею отмечены у 16 (50%) детей, на тошноту – у 8 (25%), на рвоту – у 1 (3,1%). К моменту выздоровления только у

*Синбиотик Максилак®. Инструкция по применению. СГР №АМ.01.48.01.003.Е.000010.02.18 от 12.02.2018 г. Максилак Бэби®, саше. Инструкция по применению. СГР №АМ.01.0701.003.Р.000079.09.19 от 05.09.2019г.

8 (25%) детей сохранялись боли в животе, тогда как остальные симптомы (тошнота, рвота и диарея) купировались полностью.

Сравнение микробиома всех детей в начале заболевания COVID-19 ($n=32$) с микробиомом тех же детей через 2 нед после начала заболевания COVID-19 не выявило значимых изменений разнообразия на уровне родов. Индекс биоразнообразия Шеннона статистически значимо не различался.

При изучении микробиома детей с COVID-19 на 14-е сутки после начала заболевания и через 30 сут после лечения синбиотиком не установлено статистически значимых различий в разнообразии микроорганизмов на уровне родов. У детей из 1-й группы не зарегистрировано статистически значимых повышений уровня зонулина на 30-е сутки по сравнению с показателем на 14-е сутки ($79,02 \pm 11,87$ нг/мл соответственно; $p=0,40$). У детей из 2-й группы выявлено увеличение разнообразия микроорганизмов, в том числе по показателю индекса Шеннона найдены статистически значимые различия. На фоне повышения разнообразия микроорганизмов уровень зонулина в кале повышался на 30-е сутки по сравнению с показателем на 14-е сутки статистически значимо ($87,95 \pm 10,96$ нг/мл; $p=0,048$). При этом отмечено учащение болей в животе, появились диарея, тошнота, в отличие от детей из 1-й группы.

Выявленное в ходе исследования повышение уровня зонулина в стуле после перенесенной COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме, не требующей АБТ, может быть связано как с непосредственным повреждением кишечного эпителия, так и со значимыми изменениями кишечного микробиоценоза вследствие действия вируса на микробиоту. На основании полученных результатов в 1-й группе с применением синбиотика Максилак® Бэби авторами сделан вывод о его эффективности в отношении купирования гастроинтестинальных симптомов, нормализации кишечной проницаемости и кишечного микробиоценоза после перенесенной COVID-19 [46].

О.В. Солдатова и соавт. [47] в открытом краткосрочном проспективном наблюдательном исследовании применяли Максилак® у 60 пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19. В соответствии с дизайном КИ сформированы 2 группы: 1-я группа – 30 человек (14 женщин и 16 мужчин), которые применяли синбиотик Максилак® с первого дня лечения в дополнение к стандартной терапии (СТ) COVID-19, 2-я группа – контрольная – 30 человек (16 женщин и 14 мужчин), принимающих СТ.

Эффективность проводимой терапии оценивали на 3 и 10-й день лечения по динамическим изменениям клинических симптомов, лабораторных показателей, длительности амбулаторного лечения.

Результаты проведенного исследования подтвердили эффективность дополнения стандартной схемы терапии COVID-19 синбиотиком Максилак®. Выявлена положительная динамика клинико-лабораторных показателей у всех пациентов, к СТ которых добавлен Максилак®. Сокращение продолжительности и выраженности клинических симптомов, отражающих тяжесть течения COVID-19, а также гастроинтестинальных проявлений инфекции на фоне применения синбиотика обусловлено способностью модулировать врожденный и адаптивный иммунитет, восстанавливать кишечный зубиоз, супрессировать рост патогенной микрофлоры и, как следствие, оптимизировать функционирование оси «кишечник–легкие» [47].

Полученные результаты продемонстрировали, что выраженность воспалительного процесса при COVID-19 коррелирует с применением синбиотика Максилак® в качестве адьювантной терапии. Так, при добавлении к СТ синбиотика сроки нормализации исследуемых показателей воспаления были сокращены, а сами маркеры, в частности количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, оказались достоверно ниже показа-

телей группы с СТ, что согласуется с известным противовоспалительным действием пребиотиков [48].

В 2022 г. П.В. Слукин и соавт. проводили оценку антибиопленочной активности синбиотического продукта Максилак® Бэби. В ходе исследования изучена *in vitro* способность синбиотика Максилак® Бэби подавлять формирование биопленок клинически значимых микроорганизмов – патогенных грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Консорциум пробиотических штаммов в составе Максилак® Бэби эффективно подавлял формирование биопленок большинства (83%) тест-штаммов, а также значительной части зрелых биопленок грамположительных бактерий – стафилококков (50%) и грамотрицательных бактерий – *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* (20%). Согласно полученным данным Максилак® Бэби можно успешно применять при профилактике ИЗ, связанных с биопленками патогенных микроорганизмов, а также для повышения эффективности АБТ инфекций, вызванных патогенными микроорганизмами, за счет подавления формирования их биопленок [49].

Результаты исследования схожи с данными более раннего исследования А. Barzegari и соавт. (2020 г.), в котором продемонстрировано преимущество использования пробиотиков и их производных по сравнению с антибиотиками, против биопленок метициллин-резистентных *S. aureus*, поскольку такая терапия не приводила к элиминации нормальной микрофлоры [50].

В работе К.Н. Халаиджевой и соавт. (2023 г.) показаны эффективность и безопасность использования синбиотика Максилак® в комплексной терапии (КТ) СРК [51]. В ходе исследования изучали влияние синбиотика Максилак® на МК и клинические проявления СРК. Обследованы 15 (9 женщин и 6 мужчин) больных с СРК с диареей, средний возраст которых составил $42,6 \pm 3,7$ года. Максилак® применяли по 1 капсуле вечером во время еды в течение 21 дня. Всем пациентам перед началом и по окончании лечения проводили бактериологическое исследование кала, оценивали клинические проявления: частоту стула в течение недели, боль в животе по Визуальной аналоговой шкале – ВАШ (мм), выраженность метеоризма по ВАШ (мм).

На фоне лечения отмечена положительная динамика изменения микробиоты кишечника – значимое увеличение КОЕ бифидо- и лактобактерий, типичных *E. coli* и энтерококков. Количество КОЕ гемолитических *E. coli*, золотистого стафилококка и грибов рода *Candida* статистически значимо уменьшилось. У больных на фоне приема Максилак® частота дефекаций снизилась с 31 до 16 раз в неделю ($p<0,05$), боль в животе – с 55 до 35 баллов по ВАШ ($p<0,05$), проявления метеоризма – с 60 до 40 баллов по ВАШ ($p<0,05$). Нежелательных явлений за время приема препарата в данной группе больных не отмечено.

На основании полученных результатов авторами сделан вывод о том, что применение синбиотиков и других пробиотических препаратов у больных с СРК оказывает положительное влияние на симптомы заболевания и улучшает качество жизни. Применение Максилак® способствует нормализации микрофлоры кишечника и регрессии симптомов СРК [51].

Д.В. Печкуров и А.А. Тяжева (2021 г.) описывают клинический случай эффективного применения синбиотика Максилак® в составе КТ постинфекционного варианта СРК с диареей у ребенка 9 лет [52].

Высокая эффективность продукта Максилак® показана в профилактике и лечении атопического дерматита (АтД) у детей. В нашем исследовании показано, что дисбиоз играет ключевую роль в патогенезе АтД и предшествует появлению клинических симптомов заболевания, поэтому восстановление количественного и качественного состава МК является важным компонентом не только лечения данной патологии, но и профилактики проявлений атопии [53].

Например, Т.Г. Маланичева и соавт. (2018 г.) изучали эффективность синбиотика Максилак® Бэби у детей первых лет жизни в составе КТ АтД. Под наблюдением находились 65 детей с АтД в возрасте от 4 мес до 2 лет, 35 из которых получали в составе КТ синбиотик Максилак® Бэби по 1 пакету-саше в сутки в течение 20 дней (в группе сравнения 30 детей получали только базисную терапию основного заболевания). На фоне проводимого лечения у детей основной группы общий терапевтический эффект составил $91,4 \pm 5,1\%$, в то время как в группе сравнения – $80,0 \pm 4,3\%$ ($p < 0,05$), с сокращением длительности периода обострения в 1,5 раза (с $13,8 \pm 1,4$ до $9,1 \pm 2,3$ дня; $p < 0,05$). Высокий индивидуальный терапевтический эффект в основной группе наблюдали в 2 раза чаще, а низкий – в 2,3 раза реже, чем в группе сравнения. При этом в основной группе индекс SCORAD на фоне лечения снизился в 5 раз – с $29,0 \pm 4,8$ до $5,6 \pm 1,8$ балла, а в группе сравнения – в 3 раза – с $29,3 \pm 4,7$ до $9,8 \pm 1,9$ балла ($p < 0,05$). Эффект также характеризовался значительным увеличением продолжительности ремиссии. Сформулирован вывод о перспективности применения пробиотических средств, в частности синбиотика Максилак® Бэби, у детей с АтД [54].

Таким образом, накопленные к настоящему времени достоверные научные знания о функционировании микробиоценозов организма человека позволяют применять их в качестве ключевых точек влияния на здоровье человека в плане не только лечения имеющихся заболеваний, но и проведения профилактических мероприятий в отношении широкого спектра ИЗ, метаболических, иммуноопосредованных и иных заболеваний.

В экспериментальных и КИ показан положительный эффект от применения пробиотических средств при лечении антибиотико-ассоциированной диареи, энтеровирусных инфекций, функциональных расстройств органов пищеварения, СРК, АтД и др. Препаратом выбора может быть синбиотик Максилак®, который высокоэффективен в комплексе лечения указанных заболеваний.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. Author declares that there is no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. Author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. Author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература / References

- Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009;9:123. DOI:10.1186/1471-2180-9-123
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. *Альманах клинической медицины.* 2015;40:12-34 [Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TYa. Phylometabolic core of intestinal microbiota. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;40:12-34 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2015-40-12-34
- Zhang J, Guo Z, Xue Z, et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. *ISME J.* 2015;9(9):1979-90. DOI:10.1038/ismej.2015.11
- Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut.* 2018;67(9):1716-25. DOI:10.1136/gutjnl-2018-316723
- Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М.: Форте принт, 2014 [Ardatskaya MD. Maslianaia kislota i inulin v klinicheskoi praktike: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia. Moscow: Forte print, 2014 (in Russian)].
- Fuller R, Perridigton G. Gut flora, nutrition, immunity and health. Oxford, UK: Blackwell publishing, 2003.
- Ардатская М.Д. Клиническое значение КЖК при патологии желудочно-кишечного тракта: дис. ... д-ра мед. наук. М. 2003 [Ardatskaya MD. Klinicheskoe znachenie KZhK pri patologii zheludочно-kishechnogo trakta: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow. 2003 (in Russian)].
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;124(12):6-29 [Sitkin SI, Vakhitov TYa. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2015;124(12):6-29 (in Russian)].
- Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;117(5):13-50 [Ardatskaya MD, Bel'mer SV, Dobritsa VP, et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2015;117(5):13-50 (in Russian)].
- Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(5):396-425 [Sitkin SI, Vakhitov TYa, Demyanova EV. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):396-425 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425
- Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11927>. Ссылка активна на 01.07.2024 [Ardatskaya MD. Mikrobiotsenoz kischechnika i ego rol' v razviti i i podderzhanii zabolevaniy zheludочно-kishechnogo trakta. Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11927>. Accessed: 01.07.2024 (in Russian)].
- Ардатская М.Д. Роль низкомолекулярных метаболитов кишечной микробиоты в патогенезе, диагностике и профилактике колоректального рака. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;3:13-21 [Ardatskaya MD. The role of low molecular weight metabolites of the intestinal microbiota in the pathogenesis, diagnosis and prevention of colorectal cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;3:13-21 (in Russian)].
- Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П., Топчий Т.Б. Роль короткоцепочечных жирных кислот в оценке состояния микробиоценоза кишечника и его коррекции у пациентов с НАЖБП различных стадий. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;161(1):106-16 [Ardatskaya MD, Garushyan GV, Moysak RP, Topchiiy TB. Role of short chain fatty acids in evaluation of gut microbiocenosis disorders and their correction in patients with NAFLD of different stages. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;161(1):106-16 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-161-1-106-116
- Чиркин В.И., Ардатская М.Д., Лазарев И.А. Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псилиума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2012;1:34-42 [Chirkin VI, Lazarev IA, Ardatskaya MD. Long-term effects of alimentary fibers agent of psyllium (Mucofalk) in patients with metabolic syndrome. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2012;1:34-42 (in Russian)].
- Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И., и др. Антибиотико-ассоциированные поражения кишечника в практике клинициста: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2020 [Ardatskaya MD, Topchiiy TB, Butorova LI, et al. Antibiotiko-assotsiirovannyye porazheniya kischechnika v praktike klinitsista: posobie dlia vrachei. Moscow: Prima Print, 2020 (in Russian)].
- Ардатская М.Д., Масловский Л.В., Зверков И.В. Коррекция нарушений микробиоты кишечника при хроническом панкреатите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;195(11):52-9 [Ardatskaya MD, Maslovskii LV, Zverkov IV. Is it necessary to correct the intestinal microbiota disorders in chronic pancreatitis? *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;195(11):52-9 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-195-11-52-59
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2758 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
- Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum.* 2019;21(8):29-34 [Andreev DN. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. *Consilium Medicum.* 2019;21(8):29-34 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2019.8.190539
- Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis.* 2016;1(3):135-45. DOI:10.1159/000447252
- Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2024;19(2):275-93. DOI:10.1007/s11739-023-03374-w
- Li XY, He C, Zhu Y, Lu NH. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2020;26(18):2187-93. DOI:10.3748/wjg.v26.i18.2187

22. Capurso G, Zerboni G, Signoretti M, et al. Role of the gut barrier in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012(Suppl. 46):S46-51. DOI:10.1097/MCG.0b013e3182652096
23. Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Viscomi GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67(9):667-70. DOI:10.1038/ja.2014.106
24. Fiorucci S, Distrutti E, Mencarelli A, et al. Inhibition of intestinal bacterial translocation with rifaximin modulates lamina propria monocyte cells reactivity and protects against inflammation in a rodent model of colitis. *Digestion*. 2002;66(4):246-56. DOI:10.1159/000068362
25. Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П. Влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке и бактериальной эндотоксемии на течение неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;5(24):31 [Ardatskaya MD, Garushyan GV, Moysak RP. Effect of small intestinal bacterial overgrowth and bacterial endotoxemia on the course of nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;5(24):31 (in Russian)].
26. Liu X, Lu L, Yao P, et al. Lipopolysaccharide binding protein, obesity status and incidence of metabolic syndrome: a prospective study among middle-aged and older Chinese. *Diabetologia*. 2014;57(9):1834-41. DOI:10.1007/s00125-014-3288-7
27. Шендеров Б.А., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б., и др. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;3:83-92 [Shenderov BA, Tkachenko EI, Lazebnik LB, et al. Metabiotics – novel technology of protective and treatment of diseases associated with microecological imbalance in human being. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;151(3):83-92 (in Russian)].
28. World Gastroenterology Organization Global Guidelines Probiotics and Prebiotics. Available at: <http://worldgastroenterology.org>. Accessed: 01.07.2024.
29. Ivashkin V, Drapkina O, Poluektova Ye, et al. The effect of a multi-strain probiotic on the symptoms and small intestinal bacterial overgrowth in constipation-predominant irritable bowel syndrome: A randomized, simpleblind, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2015;3(2):18-23. DOI:10.12691/ajcmr-3-2-1
30. Forssten SD, Ouwehand AC. Simulating colonic survival of probiotics in single-strain products compared to multi-strain products. *Microb Ecol Health Dis*. 2017;28(1):1378061. DOI:10.1080/16512235.2017.1378061
31. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Медицинский совет*. 2015;13:94-9 [Ardatskaya MD. Probiotics, prebiotics and metabiotics in the management of microecological bowel disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;13(9):94-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-13-94-99
32. Корниенко Е.А. Современные представления о применении пробиотиков в детской практике. *Медицинский совет*. 2017;1:144-8 [Kornienko EA. Modern ideas about the use of probiotics in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;1(1):144-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-1-144-148
33. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков. *Медицинский совет*. 2020;15:135-44 [Plotnikova EY, Zakharova YV. Immunomodulatory effects of probiotics. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;15(13):135-44 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-15-135-144
34. Аверина О.В., Ермоленко Е.И., Ратушный А.Ю., и др. Влияние пробиотиков на продукцию цитокинов в системах in vitro и in vivo. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):443-54 [Averina OV, Ermolenko EI, Ratushnyi AYU, et al. Influence of probiotics on cytokine production in the in vitro and in vivo systems. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(5):443-54 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-2015-5-443-454
35. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):605-16. DOI:10.1038/s41575-019-0173-3
36. Duranti S, Lugli GA, Milani C, et al. Bifidobacterium bifidum and the infant gut microbiota: an intriguing case of microbe-host co-evolution. *Environ Microbiol*. 2019;21(10):3683-95. DOI:10.1111/1462-2920.14705
37. Foolad N, Armstrong AW. Prebiotics and probiotics: the prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children. *Benef Microbes*. 2014;5(2):151-60. DOI:10.3920/BM2013.0034
38. Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, et al. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):405-13. DOI:10.1016/j.jaci.2013.08.020
39. Hill D, Sugrue I, Tobin C, et al. The Lactobacillus casei group: history and health related applications. *Front Microbiol*. 2018;9:2107. DOI:10.3389/fmicb.2018.02107
40. Ortiz L, Ruiz F, Pascual L, Barberis L. Effect of two probiotic strains of Lactobacillus on in vitro adherence of Listeria monocytogenes, Streptococcus agalactiae, and Staphylococcus aureus to vaginal epithelial cells. *Curr Microbiol*. 2014;68(6):679-84. DOI:10.1007/s00284-014-0524-9
41. Behera SS, Ray RC, Zdolet N. Lactobacillus plantarum with Functional Properties: An Approach to Increase Safety and Shelf-Life of Fermented Foods. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9361614. DOI:10.1155/2018/9361614
42. Bernbom N, Licht TR, Brogren CH, et al. Effects of Lactococcus lactis on composition of intestinal microbiota: role of nisin. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(1):239-44. DOI:10.1128/AEM.72.1.239-244.2006
43. Akgül T, Karacan T. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turk J Urol*. 2018;44(5):377-83. DOI:10.5152/tud.2018.48742
44. Liu YW, Liong MT, Tsai YC. New perspectives of Lactobacillus plantarum as a probiotic: The gut-heart-brain axis. *J Microbiol*. 2018;56(9):601-13. DOI:10.1007/s12275-018-8079-2
45. Cook DP, Gysemans C, Mathieu C. Lactococcus lactis As a Versatile Vehicle for Tolerogenic Immunotherapy. *Front Immunol*. 2017;8:1961. DOI:10.3389/fimmu.2017.01961
46. Новикова В.П., Полунина А.В., Баннова С.Л., и др. Состояние желудочно-кишечного тракта у детей при новой коронавирусной инфекции и в постковидный период. Роль синбиотика в коррекции клинических симптомов, кишечной микробиоты и проницаемости кишечной стенки. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(3):283-9 [Novikova VP, Polunina AV, Bannova SL, et al. Gastrointestinal tract in children with novel coronavirus infection and post-COVID-19 syndrome. The role of synbiotics for improving clinical symptoms, gut microbiota, and intestinal permeability. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(3):283-9 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2023-6-3-10
47. Солдатова О.В., Горянская И.Я., Захарьян Е.А., Иванченко В.С. Соприженность применения синбиотика Максикал® с тяжестью и продолжительностью течения COVID-19 при амбулаторном лечении. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;207(11):86-93 [Soldatova OV, Goryanskaya IYa, Zaharyan EA, Ivanchenko VS. The conjugacy of the use of synbiotic Maxical® with the severity and duration of the course of COVID-19 in outpatient treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11):86-93 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-207-11-86-93
48. Fernández J, Redondo-Blanco S, Gutiérrez-del-Río I, et al. Colon microbiota fermentation of dietary prebiotics towards short-chain fatty acids and their roles as anti-inflammatory and antitumor agents: a review. *J Funct Foods*. 2016;25:511-22. DOI:10.1016/j.jff.2016.06.032
49. Слукин П.В., Кулес Е.А., Фурсова А.Д., Фурсова Н.К. Синбиотики как средство борьбы против формирующихся и зрелых биопленок патогенных микроорганизмов. *Инфекционные болезни*. 2022;20(4):69-76 [Slukin PV, Kules EA, Fursova AD, Fursova NK. Synbiotics as a means of tackling forming and mature biofilms of pathogens. *Infek. bolezni (Infectious Diseases)*. 2022;20(4):69-76 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2022-4-69-76
50. Barzegari A, Kheyrolahzadeh K, Hosseiniyan Khatibi SM, et al. The Battle of Probiotics and Their Derivatives Against Biofilms. *Infect Drug Resist*. 2020;13:659-72. DOI:10.2147/IDR.S232982
51. Халаиджева К.Н., Дроздов В.Н., Рязанцева О.В., Ших Е.В. Применение синбиотика для коррекции микрофлоры кишечника и лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2023;17(6):275-80 [Khalaidzheva KN, Drozdov VN, Ryzantseva OV, Shikh EV. Use of a synbiotic for the correction of gut microbiota and treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;17(6):275-80 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2022-044
52. Печкуров Д.В., Тяжева А.А. Постинфекционный вариант синдрома раздраженного кишечника у детей. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(3):292-7 [Pechkurov DV, Tyazheva AA. Postinfectious irritable bowel syndrome in children. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):292-7 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2021-4-3-292-297
53. Тихомиров А.А., Наринская Н.М., Бельмер С.В., Ардатская М.Д. Кишечная микробиота при atopическом дерматите у детей: нарушения и пути коррекции в составе комплексной терапии. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;12:31-4 [Tikhomirov AA, Narinskaya NM, Belmer SV, Ardatskaya MD. Gut microbiota in atopic dermatitis in children: disorders and adjustments in the complex therapy. *RMJ. Medical Review*. 2019;12:31-4 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2021-4-3-292-297
54. Маланicheva Т.Г., Зиятдинова Н.В., Сердинская И.Н. Эффективность синбиотиков у детей с atopическим дерматитом. *ПМЖ*. 2018;9(9):69-72 [Malanicheva TG, Ziatdinova NV, Serdinskaya IN. Effectiveness of synbiotics in children with atopic dermatitis. *RMJ*. 2018;9(9):69-72 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

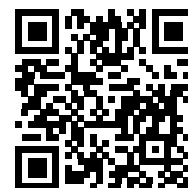
The article received:

02.07.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

25.07.2024



OMNIDOCTOR.RU