

**Для корреспонденции**

Астаповский Александр Алексеевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)  
 Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
 Телефон: (916) 212-80-04  
 E-mail: al.astapovskii@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>

Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Халаиджева К.Н., Соловьева С.А., Дорогун О.Б.

## Клиническая эффективность современного пробиотика для коррекции кишечной микрофлоры у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей и с антибиотик-ассоциированной диареей

Clinical efficacy of a modern probiotic for the correction of intestinal microflora in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea and antibiotic-associated diarrhea

Drozhdov V.N., Shikh E.V., Astapovskii A.A., Khalaidzheva K.N., Solovieva S.A., Dorogun O.B.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russian Federation

*Несмотря на то что биологически активные добавки к пище (БАД) не являются лекарственными средствами, все больше публикаций свидетельствуют о большей эффективности лечения и профилактики рецидивов целого ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта при потреблении с пищей пробиотиков. Среди таких заболеваний – синдром раздраженного кишечника (СРК) и антибиотик-ассоциированная диарея (ААД).*

**Цель исследования** – оценить эффективность применения комплексного пробиотика в купировании диарейного синдрома, ассоциированного с дисбиозом микрофлоры кишечника, у пациентов с СРК с диареей и с ААД.

**Материал и методы.** В исследование были включены 54 пациента (31 человек с СРК с диареей и 23 – с идиопатической ААД) в возрасте от 18 до 50 лет. Все пациенты, включенные в исследование, получали по 1 капсуле (350 мг) в сутки

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования – Дроздов В.Н.; сбор материала – Астаповский А.А.; обработка материала – Халаиджева К.Н.; статистическая обработка – Дроздов В.Н.; написание текста – Астаповский А.А.; редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для цитирования:** Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Халаиджева К.Н., Соловьева С.А., Дорогун О.Б. Клиническая эффективность современного пробиотика для коррекции кишечной микрофлоры у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей и с антибиотик-ассоциированной диареей // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 4. С. 92–103. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-4-92-103>

**Статья поступила в редакцию** 10.05.2023. **Принята в печать** 30.06.2023.

**Funding.** The study was not sponsored.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Contribution.** Concept and design of the study – Drozdov V.N.; collection of material – Astapovskii A.A.; processing of material – Khalaidzheva K.N., Solovieva S.A.; statistical processing – Drozdov V.N.; writing the text – Astapovskii A.A.; editing the text, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For citation:** Drozdov V.N., Shikh E.V., Astapovskii A.A., Khalaidzheva K.N., Solovieva S.A., Dorogun O.B. Clinical efficacy of a modern probiotic for the correction of intestinal microflora in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea and antibiotic-associated diarrhea. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (4): 92–103. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-4-92-103> (in Russian)

**Received** 10.05.2023. **Accepted** 30.06.2023.

БАД Необиотик Лактобаланс®, содержащей бифидобактерии (*Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium lactis* CBT BL3 *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3), лактобактерии (*Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5), молочнокислые бактерии (*Streptococcus thermophilus* CBT ST3), фруктоолигосахариды и витамин С, в течение 21 дня. Суточное потребление бифидобактерий составляло  $8,7 \times 10^8$  КОЕ, лактобактерий –  $6,1 \times 10^9$  КОЕ, молочнокислых бактерий –  $3,1 \times 10^8$  КОЕ и 12 мг витамина С. Выраженность симптомов оценивали в баллах (от 0 до 7) при помощи опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Всем пациентам проводили микробиологический анализ кала с оценкой степени дисбиоза до и после назначения БАД.

**Результаты.** У пациентов с СРК с диареей статистически значимо снизилась оценка проявлений диарейного синдрома по опроснику GSRS – с 17 до 6 баллов (в 2,9 раза), абдоминальной боли – с 12 до 4 баллов (в 3,0 раза) и диспептического синдрома – с 8 до 3 баллов (в 2,7 раза). У пациентов с ААД, также согласно опроснику GSRS, статистически значимо уменьшились проявления диарейного синдрома – с 13 до 3 баллов (в 4,3 раза), абдоминальной боли – с 4 до 1 балла (в 4,0 раза) и синдрома диспепсии – с 5 до 2 баллов (в 2,5 раза). На фоне приема БАД, согласно данным бактериологического исследования кала, к 21-му дню нормализовалась микробиота кишечника за счет увеличения количества лакто- и бифидобактерий ( $p \leq 0,05$ ).

**Заключение.** Проведенное исследование продемонстрировало, что прием в составе рациона питания БАД Необиотик Лактобаланс® способствует нормализации дисбиотических нарушений микробиоты кишечника и уменьшает выраженность диарейных расстройств или проявлений диареи при СРК и идиопатической ААД.

**Ключевые слова:** пробиотик; синдром раздраженного кишечника; антибиотик-ассоциированная диарея

*Despite the fact that dietary supplements (DS) are not medicines, an increasing number of publications testify to the effectiveness of probiotics consumed with food in the complex treatment and prevention of a number of diseases of the gastrointestinal tract, including irritable bowel syndrome (IBS) and antibiotic-associated diarrhea (AAD).*

*The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of the complex probiotic in the relief of diarrheal syndrome associated with intestinal microbiota dysbiosis in patients with IBS with diarrhea and AAD.*

**Material and methods.** The study included 54 patients (31 with IBS with diarrhea and 23 with idiopathic AAD) aged 18 to 50 years. All patients included in the study were prescribed 1 capsule (350 mg) of the DS Neobiotic Lactobalance® per day for 21 days. One capsule contains: bifidobacteria (*Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium lactis* CBT BL3 *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3), lactobacilli (*Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5), lactic acid bacteria (*Streptococcus thermophilus* CBT ST3), fructooligosaccharides, vitamin C. The daily intake of bifidobacteria was  $8.7 \times 10^8$  CFU, lactobacilli –  $6.1 \times 10^9$  CFU, lactic acid bacteria  $3.1 \times 10^8$  CFU and vitamin C – 12 mg. The severity of symptoms was assessed in points (from 0 to 7 points) using the GSRS questionnaire (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). All patients underwent a microbiological analysis of feces with an assessment of the degree of dysbiosis before and after the administration of DS.

**Results.** In patients with IBS with diarrhea, the assessment of the manifestations of diarrheal syndrome according to the GSRS questionnaire decreased statistically significantly from 17 to 6 points (2.9 times), abdominal pain – from 12 to 4 points (3.0 times) and dyspeptic syndrome – from 8 to 3 points (in 2.7 times). In patients with AAD, also according to the GSRS questionnaire, the manifestations of diarrheal syndrome decreased statistically significantly from 13 to 3 points (4.3 times), abdominal pain – from 4 to 1 points (4.0 times) and dyspepsia syndrome – from 5 to 2 points (in 2.5 times). Against the background of DS intake, according to the data of bacteriological examination of feces, intestinal microbiota normalized by day 21 due to an increase in the number of lacto- and bifidobacteria ( $p \leq 0.05$ ).

**Conclusion.** The study showed that the DS Neobiotic Lactobalance® contributes to the normalization of the intestinal microbiota and reduces the severity of clinical manifestations (diarrheal disorders or manifestations of diarrhea) in IBS and idiopathic AAD.

**Keywords:** probiotic; irritable bowel syndrome; antibiotic-associated diarrhea

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – одна из наиболее часто диагностируемых форм функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Эпидемиологические исследования, в которых

изучался СРК, свидетельствуют о его неоднородной распространенности во всем мире: в среднем заболеваемость в популяции составляет 11%, из них 55% [95% доверительный интервал (ДИ) 46,2–69,4] паци-

ентов – женщины, при этом средний возраст пациентов – 40 лет (95% ДИ 31,2–50,0) [2]. Жалобы обычно можно разделить на 3 группы: кишечные, относящиеся к другим отделам ЖКТ и негастроэнтерологические. К классическим симптомам относятся боль в животе без четкой локализации, вздутие живота, диарея и запор. Диагноз СРК устанавливается согласно Римским критериям IV, в частности абдоминальная боль, изменение частоты и формы стула должны отмечаться у пациента последние 3 мес при общей продолжительности 6 мес. Также необходимо исключить все возможные органические причины заболевания [3].

В нашей стране масштабных эпидемиологических исследований распространенности СРК не проводилось, но имеются данные по обращаемости пациентов. Например, по данным А.В. Яковенко и соавт., за медицинской помощью в России обращаются около 10% пациентов с характерными симптомами СРК. При этом проведенное анкетирование работников одного крупного предприятия в Москве позволило выявить СРК у 1/3 из них, однако за помощью обращались лишь 5,3% [4].

Косвенные и прямые затраты на лечение СРК сильно варьируют. Так, после оценки 35 исследований было показано, что прямые затраты на пациентов с СРК составляют от 1562 до 7547 долларов США на 1 пациента в год [5]. При этом общие затраты на пациентов с СРК оцениваются примерно в 20 млрд долларов США в год, что сопоставимо с затратами на такие заболевания, как сахарный диабет, бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких [6].

Помимо больших экономических затрат, СРК оказывает существенное влияние на качество жизни (QOL). Например, пациенты с СРК с преобладанием диарейного синдрома стараются избегать мест без возможности посещения туалета, реже стараются выходить из дома. Пациенты с преобладанием запора жалуются на то, что не могут сконцентрироваться, постоянно ощущают себя крайне неловко [7].

Патофизиология СРК сложна и до конца не изучена. К возможным причинам нарушения строения и функции слизисто-эпителиального барьера ЖКТ относят полиморфизм генов (транспортер серотонина 5-HTTLPR и др.), которые ответственны за синтез его различных компонентов, нарушение микробиома кишечника, желудочно-кишечные инфекции, психоэмоциональный стресс. Особое внимание в патофизиологии СРК отводится питанию. Примерно 80% пациентов с СРК связывают проявление своих симптомов с потреблением определенных пищевых продуктов. Чаще всего пищевыми триггерами являются продукты, которые неполностью усваиваются ввиду отсутствия необходимых гидролитических ферментов (молочные, жирные, жареные, богатые биогенными аминами и т.д.) [8]. Все это приводит к воспалительным изменениям в кишечной стенке с нарушением висцеральной чувствительности, вызывающим спазм гладкой мускулатуры и формирование характерного симптомокомплекса заболевания [9].

В настоящий момент растет интерес к роли микробиоты кишечника в поддержании здоровья через улучшение состояния ЖКТ. Недавние исследования и клинические данные продемонстрировали важность кишечной микробиоты в патофизиологии СРК. Около 10% пациентов с СРК отметили, что впервые симптомы заболевания появились после перенесенного эпизода инфекционной диареи, которая может быть триггером, запускающим изменения в нормальной микробиоте кишечника. Примерно 80% пациентов с СРК связывают проявление симптомов с приемом определенных пищевых продуктов [10]. Например, в некоторых исследованиях было продемонстрировано, что кишечная микробиота пациентов с СРК значительно отличается от таковой у здоровых людей ( $p < 0,025$ ). Использование культуральных методов и генетического анализа позволило установить, что у пациентов с СРК происходит уменьшение количества лактобацилл и бифидобактерий наряду с увеличением количества аэробов [11]. Благодаря этим данным появились дополнительные возможности, направленные на оптимизацию и улучшение состава кишечной микробиоты у пациентов с СРК.

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) характеризуется появлением как минимум троекратного жидкого стула на фоне приема антибактериальных средств или в течение 2 мес после ее окончания, если не установлена другая причина диареи [12]. В настоящий момент согласно классификации ААД подразделяется на 2 основных вида: идиопатическая и обусловленная инфекцией *Clostridium difficile*. Последний вариант ААД может приводить к развитию псевдомембранозного колита с высоким риском летального исхода [13]. ААД – одно из наиболее распространенных осложнений антибактериальной терапии, встречающихся примерно у 5–25% пациентов в зависимости от типа антибиотика, сопутствующей патологии и других факторов риска. Через несколько дней после начала приема антибиотиков изменяется количественный и качественный состав микробиоты кишечника, снижается колонизационная резистентность, начинает преобладать условно-патогенная флора, происходит нарушение целостности эпителиального кишечного барьера, приводящее к повышению кишечной проницаемости [14]. Любой антибиотик потенциально может спровоцировать ААД. Согласно данным литературы, чаще всего ААД развивается при приеме клиндамицина (25–30%), амоксициллина/клавулановой кислоты (10–25%), цефиксима (15–20%), ампициллина (5–10%), макролидов (около 5%) и фторхинолонов (около 2%) [15]. При этом на долю идиопатической ААД приходится до 80% всех случаев диареи, связанных с приемом антибиотиков [16]. Кроме изменения состава микробиоты кишечника непосредственно сами антибактериальные препараты могут влиять на кишечную стенку. Так, амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой и макролидные антибиотики, в большей степени кларитромицин, усиливают моторику кишечника за счет активации III фазы мигрирующего

моторного комплекса, что способствует интенсивному сокращению стенки кишки с развитием диареи [17, 18]. При таком механизме диарейный синдром купируется самостоятельно после прекращения приема антибактериальных средств и, как правило, не требует дополнительной терапии.

Затраты, связанные с оказанием медицинской помощи пациентам с ААД, особенно обусловленной *C. difficile*, значительны. По некоторым оценкам, ААД, связанная с *C. difficile*, увеличивает продолжительность госпитализации пациента до 20 дней и приводит к дополнительным затратам более 1 млрд долларов США в год [19]. Крупный метаанализ 45 исследований, проведенных с 1998 по 2014 г. в США, показал, что средние затраты на 1 пациента с ААД варьируют от 9000 до 30 000 долларов США [20].

Исходя из вышеизложенного, можно прийти к выводу, что в случае как с СРК, так и с ААД именно нарушение микробиоты ЖКТ играет одну из ключевых ролей в патофизиологии этих заболеваний. Благодаря исследованиям, достоверно продемонстрировавшим взаимосвязь между микробиотой и данными заболеваниями, появилась возможность использовать опции по улучшению эффективности основной терапии, к которым можно отнести применение пробиотиков.

100 лет назад Илья Мечников выдвинул теорию, что бактерии молочной кислоты способствуют улучшению здоровья и долголетию. Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье хозяина [22].

Пробиотики могут быть представлены в качестве лекарственного средства или биологически активной добавки к пище (БАД). В России к нормативным документам, регулирующим пробиотики как лекарственные средства, относится Государственная фармакопея РФ, XIII издание; основные требования отражены в общей фармакопейной статье ОФС.1.7.1.0008.15. «Пробиотики», согласно которой пробиотические штаммы должны быть апатогенны и безопасны, не продуцировать ферменты патогенности; также штаммы должны быть устойчивы к воздействию желудочного сока, желчи и щелочей. Кроме того, для каждого пробиотического штамма определяются видовая принадлежность, штаммоспецифические характеристики и присваивается уникальный номер. Сходные требования предъявляются к пробиотическим микроорганизмам, включаемым в состав пищевых продуктов. В Техническом регламенте Евразийского экономического союза (ЕАЭС) ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» они определяются, как «живые непатогенные и нетоксигенные микроорганизмы – представители защитных групп нормального кишечного микробиоценоза здорового человека и природных симбиотических ассоциаций, поступающие в составе пищевой продукции для улучшения (оптимизации) состава и биологической активности защитной микрофлоры кишечника человека». Пробиотические БАД, относящиеся к пищевым продуктам

и не являющиеся лекарственными средствами, должны соответствовать гигиеническим требованиям безопасности пищевой продукции, установленным в Приложениях 1–3 ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции». Величины суточного потребления таких микроорганизмов для взрослых в составе специализированных пищевых продуктов и БАД включены в Приложение 5 к «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)». Согласно приложению потребление пробиотических бифидобактерий должно составлять не менее  $5 \times 10^8$  КОЕ/сут, а лактобактерий – не менее  $5 \times 10^7$  КОЕ/сут. В случае употребления меньшего количества, чем указано выше, какой-либо эффективности ожидать нельзя. В качестве пробиотических штаммов для них наиболее часто используются представители родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, а также используемые в ассоциациях с ними *Lactococci* и *Streptococci* [23].

Эффективность пробиотиков при СРК доказана в нескольких крупных исследованиях. Так, в метаанализе 53 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 5545 пациентов было обнаружено, что пробиотические штаммы оказывали позитивное влияние на основные симптомы СРК. При приеме пробиотиков, содержащих *L. plantarum*, отмечалось значительное улучшение показателя QOL, а для пробиотических штаммов *L. acidophilus* отмечалась самая низкая частота нежелательных реакций [24].

Эффективность пробиотиков также изучалась и при ААД. Последний крупный метаанализ 42 исследований (всего 11 305 участников) показал, что совместный прием пробиотиков с антибактериальными препаратами снижает риск развития ААД на 37% [ОР 0,63 (95% ДИ 0,54–0,73;  $p < 0,00001$ )] [25].

Микробиота кишечника человека представляет собой сложную, динамическую, неоднородную и во многом уникальную микросистему [26]. Общее количество бактерий, населяющих кишечник у взрослого человека, примерно  $3,8 \times 10^{13}$ , с общей массой около 2 кг [27]. Благодаря таким проектам, как Human Microbiome Project (США) и MetaHIT (Европа), стало известно, что преобладающими типами микроорганизмов кишечной микробиоты являются *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, за которыми следуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* [28].

Лакто- и бифидобактерии относятся к важнейшим представителям кишечной микрофлоры, со множеством необходимых для организма функций, среди которых препятствие адгезии патогенной флоры, поддержка оптимального pH в просвете кишечника, улучшение процессов всасывания микро- и макроэлементов, синтез биологически активных веществ [29]. Благодаря столь полезным и необходимым свойствам именно лакто- и бифидобактерии чаще всего входят в состав пробиотических препаратов или БАД, применяемых для коррекции дисбиоза кишечной микробиоты.

Таблица 1. Состав 1 капсулы биологически активной добавки к пище (350 мг)

Table 1. Composition of 1 capsule of dietary supplement (350 mg)

Пробиотический комплекс (не менее $5,0 \times 10^9$ КОЕ) <i>Probiotic complex (not less than <math>5.0 \times 10^9</math> CFU)</i>	
Общее количество живых бифидобактерий / <i>Total number of live bifidobacteria (Bifidobacterium longum CBT BG7, Bifidobacterium lactis CBT BL3 Bifidobacterium bifidum CBT BF3)</i>	Не менее $24,4 \times 10^8$ КОЕ/г <i>Not less than <math>24.4 \times 10^8</math> CFU/g</i>
Общее количество живых лактобактерий / <i>Total number of live lactobacilli (Lactobacillus acidophilus CBT LA1, Lactobacillus rhamnosus CBT LR5)</i>	Не менее $16,8 \times 10^9$ КОЕ/г <i>Not less than <math>16.8 \times 10^9</math> CFU/g</i>
Общее количество живых молочнокислых микроорганизмов / <i>The total number of live lactic microorganisms Streptococcus thermophilus CBT ST3</i>	Не менее $8,8 \times 10^8$ КОЕ/г <i>Not less than <math>8.8 \times 10^8</math> CFU/g</i>
Прочие компоненты / <i>Other components</i>	
Витамин С – 12 мг / <i>Vitamin C – 12 mg</i>	
Фруктоолигосахариды – 175 мг / <i>Fructooligosaccharides – 175 mg</i>	
Кукурузный крахмал / <i>Corn starch</i>	
Оболочка капсулы (носитель гидроксипропилметилцеллюлоза) / <i>Capsule shell (carrier hydroxypropyl methylcellulose)</i>	
Мальтодекстрин / <i>Maltodextrin</i>	
Магния стеарат (антислеживающий агент) / <i>Magnesium stearate (anti-caking agent)</i>	

Нам не удалось найти актуальные исследования по эффективности БАД Необиотик Лактобаланс® («Юнифарм», США) (табл. 1) у пациентов с СРК с диареей и ААД, в связи с этим **целью** исследования было оценить эффективность применения данной БАД в купировании диарейного синдрома, ассоциированного с дисбиозом микрофлоры кишечника у пациентов с СРК с диареей и ААД.

## Материал и методы

В исследование были включены 54 пациента (31 человек с диагнозом СРК с диареей и 23 – с диагнозом идиопатическая ААД) в возрасте от 18 до 50 лет (табл. 2). Диагноз СРК с диареей (СРК-Д) устанавливался согласно Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России [30]. Диагноз идиопатической ААД устанавливали при развитии диареи (не менее 3 эпизодов в течение 2 и более дней подряд) при приеме антибактериальных препаратов или в течение 8 нед после окончания антибиотикотерапии, при отсутствии положительных тестов на токсины А и В *S. difficile* в образцах фекалий [31].

Все пациенты получали БАД Необиотик Лактобаланс® («Юнифарм», США) по 1 капсуле (350 мг) в сутки на протяжении 21 дня. Дополнительная терапия не назначалась. Пациенты придерживались питания согласно клиническим рекомендациям по СРК и ААД [30, 32]. Согласно дизайну настоящего исследования группа контроля не была предусмотрена. Всем пациентам проводился микробиологический анализ кала с оценкой степени дисбиоза до и на 10–14-й день после назначения БАД. Степень дисбиоза кишечника устанавливали согласно классификации, приведенной в Национальном руководстве «Инфекционные болезни» (Москва, 2009). Состав БАД представлен в табл. 1.

Общее количество бифидобактерий, потребляемых в сутки, составило  $8,7 \times 10^8$  КОЕ, лактобактерий –  $6,1 \times 10^9$  КОЕ и молочнокислых бактерий –  $3,1 \times 10^8$  КОЕ, что соответствует минимальным суточным уровням потребления согласно ЕСТ ЕАЭС. Также в составе 1 капсулы содержится 12 мг витамина С, что составляет 20% от рекомендуемого суточного потребления витамина согласно Приложению 2 ТР ТС 022/2011.

Выраженность симптомов абдоминальной боли, диспептического синдрома и диарейного синдрома оценивали в баллах (от 0 до 7) при помощи опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) до и через 10–14 дней после приема пробиотика. Учитывали сумму баллов по шкалам: абдоминальная боль (вопросы 1, 4, 5), диспептический синдром (вопросы 6–9), диарейный синдром (вопросы 11, 12, 14) [33].

Исследование проводили согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 200 н.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Medcalc®, версия 19.8. Результаты представлены в виде медианы, минимального и максимального значения [*Me* (min–max)]. Достоверность различий между группами определяли по критерию Манна–Уитни, до и после лечения по критерию Вилкоксона. Достоверность разницы частоты встречаемости оценивали по критерию Фишера. Значения  $p \leq 0,05$  принимали за статистически значимые.

## Результаты

Основным проявлением кишечных расстройств у пациентов с СРК-Д и ААД была диарея: у боль-

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК)

Table 2. Clinical characteristics of patients with irritable bowel syndrome (IBS)

Показатель Parameter	Пациенты с СРК с диареей Patients with IBS and diarrhea (n=31)	Пациенты с антибиотик- ассоциированной диареей Patients with antibiotic-associ- ated diarrhea (n=23)
Возраст, годы [Me (min–max)] / Age, years [Me (min–max)]	37 (18–50)	43 (31–50)
Пол: М/Ж, n (%) / Gender: M/F, n (%)	15 (48,4)/16 (51,6)	13 (56,5)/10 (43,5)
Длительность заболевания [Me (min–max)] / Disease duration [Me (min–max)]	7 (5–12) мес / months	7 (4–21) <sup>2</sup> дней / days
<b>Клинические проявления, n (%) в группе / Clinical manifestations, n (%) in the group</b>		
Боль в животе / Abdominal pain	25 (80,6)	12 (52,2) <sup>1</sup>
Метеоризм / Flatulence	29 (93,5)	19 (82,6) <sup>1</sup>
Частота стула / Stool frequency:		
– до 4 раз в день / up to 4 times a day	10 (32,3)	6 (26,1)
– от 4 до 8 раз в день / 4 to 8 times a day	16 (51,6)	15 (65,2)
– >8 раз в день / more than 8 times a day	5 (16,1)	2 (8,7)
<b>Характер стула (по Бристольской шкале), n (%) в группе Stool characteristics (according to the Bristol scale), n (%) in the group</b>		
5	2 (6,5)	1 (4,3)
6	18 (58,1)	16 (69,6)
7	11 (35,5)	6 (26,1)
<b>Выраженность симптомов по опроснику GSRS, баллы [Me (min–max)] The severity of symptoms according the GSRS questionnaire, score [Me (min–max)]</b>		
Абдоминальная боль / Abdominal pain	12 (2–18)	4 (1–3) <sup>2</sup>
Диспептический синдром / Dyspeptic syndrome	8 (4–13)	5 (1–8)
Диарейный синдром / Diarrheal syndrome	17 (8–21)	13 (5–15) <sup>2</sup>
<b>Степень дисбиоза до приема БАД, n (%) в группе / Degree of dysbiosis before treatment, n (%) in the group</b>		
1	9 (29,0)	8 (34,8)
2	19 (61,3)	15 (65,2)
3	3 (9,7)	–

Примечание. Статистически значимые различия между группами ( $p \leq 0,05$ ): <sup>1</sup> – согласно критерию Фишера; <sup>2</sup> – согласно критерию Манна–Уитни.

Note. Statistically significant differences between groups ( $p \leq 0,05$ ): <sup>1</sup> – according to Fisher's criterion; <sup>2</sup> – according to the Mann–Whitney criterion.

шинства обследованных частота стула варьировала от 4 до 8 и более раз в день, статистически значимых различий в частоте стула между двумя группами не было (см. табл. 2). Стул  $\geq 8$  раз в день чаще наблюдался у пациентов с СРК-Д, однако различия не достигали уровня статистической значимости. Характер стула по Бристольской шкале статистически значимо не различался. Также одним из частых симптомов в обеих группах был метеоризм: он встречался более чем у 80% пациентов. Основным клиническим различием в обследованных группах было наличие болевого синдрома. Жалобы на боль в животе предъявляли 80,6% пациентов с СРК-Д и половина – с ААД ( $p \leq 0,05$ ). Выраженность болевого синдрома и синдрома диареи по опроснику GSRS была статистически значимо выше у пациентов с СРК-Д, по выраженности диспептического синдрома значимой разницы не отмечалось.

По результатам бактериологического исследования кала (см. табл. 2) дисбиоз I степени был установлен примерно у каждого 3-го пациента, а дисбиоз II сте-

пени – чуть более чем у 60%. Разница встречаемости степени дисбиоза была статистически незначимой, но только у 3 (10%) пациентов в группе с СРК-Д отмечался дисбиоз III степени.

На фоне положительной динамики результатов микробиологического исследования кала отмечалась положительная клиническая динамика симптомов заболевания. Снижение частоты стула и положительные изменения его характера по Бристольской шкале отмечались уже ко 2-му дню приема у 25 (80,6%) пациентов с СРК-Д и 19 (82,6%) – с ААД.

К 21-му дню приема БАД только у 2 пациентов с СРК-Д и 1 пациента с ААД сохранялся дисбиоз I степени, в остальных случаях отмечалось восстановление микрофлоры кишечника. У пациентов с СРК-Д статистически значимо снизилась оценка проявлений диарейного синдрома и абдоминальной боли по опроснику GSRS: в  $\sim 3$  раза и диспептического синдрома – в 2,5 раза (рис. 1).

У пациентов с ААД также уменьшились проявления диарейного синдрома и абдоминальной боли, согласно

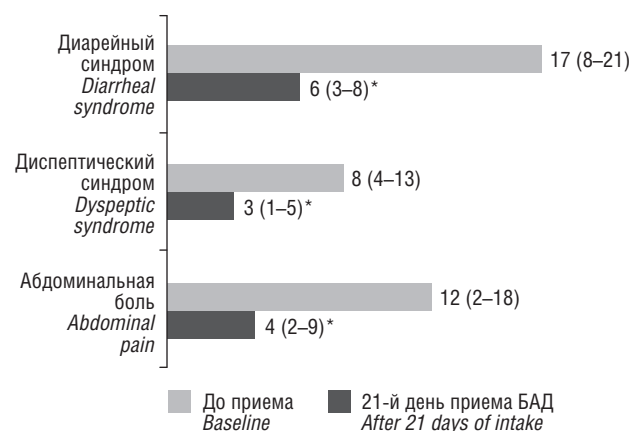
**Таблица 3.** Содержание представителей кишечной микробиоты в кале пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) до и после применения биологически активной добавки к пище, Ig КОЕ/г [Me (min–max)]

**Table 3.** Levels of intestinal microbiota in feces of patients with irritable bowel syndrome (IBS) before and after the intake of dietary supplement, Ig CFU/g [Me (min–max)]

Представитель кишечной микробиоты Representative of the gut microbiota	Пациенты с СРК с диареей Patients with IBS and diarrhea (n=31)		Пациенты с антибиотик-ассоциированной диареей Patients with antibiotic-associated diarrhea (n=23)	
	до приема before intake	после приема after intake	до приема before intake	после приема after intake
Бифидобактерии / <i>Bifidobacteria</i>	7 (3–8)	10 (9–12)*	5 (3–8)	10 (9–12)*
Лактобактерии / <i>Lactobacilli</i>	5 (3–7)	9 (1–10)*	6 (3–7)	9 (1–10)*
<i>E. coli</i> типичные / Typical <i>Escherichia coli</i>	3 (2–5)	8 (4–8)*	4 (2–5)	8 (4–8)*
<i>E. coli</i> лактозонегативные / Lactose-negative <i>Escherichia coli</i>	5 (3–7)	2 (1–3)*	5 (3–7)	2 (1–3)*
<i>E. coli</i> гемолитические / Hemolytic <i>Escherichia coli</i>	3 (2–5)	0 (0–1)*	4 (2–5)	0 (0–1)*
Другие условно-патогенные энтеробактерии Other opportunistic enterobacteria	4 (1–6)	1 (0–3)	3 (1–6)	1 (0–3)
Клостридии / <i>Clostridia</i>	2 (1–4)	1 (0–1)	2 (1–4)	1 (0–1)
<i>Proteus</i> sp.	3 (0–5)	0 (0–1)	2 (0–5)	0 (0–1)
<i>Providentia</i> sp.	1 (0–3)	0 (0–1)	1 (0–3)	0 (0–1)
<i>Morganella</i> sp.	0	0	0	0
<i>Citrobacter</i> sp.	1 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–1)	0 (0–1)
<i>Klebsiella</i> sp.	1 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–1)
<i>Enterobacter</i> sp.	2 (0–4)	1 (0–2)*	2 (0–4)	1 (0–2)*
<i>Serratia</i> sp.	0	0	0	0
Неферментирующие бактерии / Non-fermenting bacteria	2 (0–5)	1 (0–1)*	2 (0–5)	1 (0–1)*
Золотистый стафилококк <i>Staphylococcus aureus</i>	3 (0–5)	0 (0–1)*	3 (0–5)	0 (0–1)*
Энтерококки / <i>Enterococcus</i>	3 (2–7)	6 (5–9)*	3 (2–7)	6 (5–9)*
Грибы рода <i>Candida</i> / <i>Candida</i> fungi	5 (2–9)	2 (0–3)*	6 (2–9)	2 (0–3)*

Примечание. Здесь и на рис. 1, 2: \* – статистически значимые отличия ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с показателями до начала приема согласно критерию Вилкоксона.

Note. Here and in fig. 1, 2: \* – statistically significant differences ( $p \leq 0.05$ ) compared with the indicators before administration according to the Wilcoxon test.

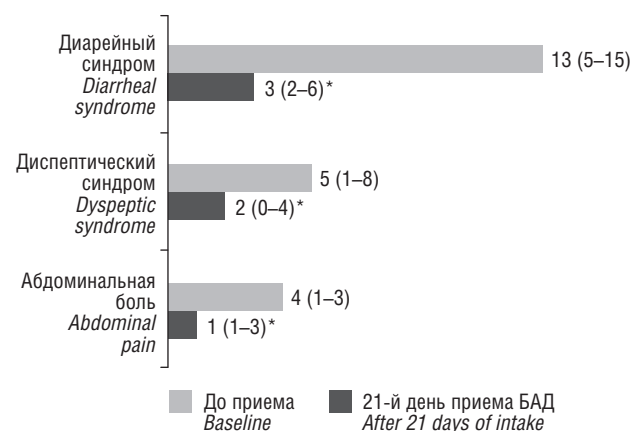


**Рис. 1.** Изменения выраженности клинических проявлений у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей согласно опроснику GSRs, Me (min–max)

\* – статистически значимые отличия ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с показателями до начала приема согласно критерию Вилкоксона.

**Fig. 1.** Changes in the severity of clinical manifestations of irritable bowel syndrome with diarrhea according to the GSRs questionnaire, Me (min–max)

\* – statistically significant differences ( $p \leq 0.05$ ) compared with the indicators before the administration according to the Wilcoxon test.



**Рис. 2.** Изменения выраженности клинических проявлений у пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей согласно опроснику GSRs, Me (min–max)

\* – статистически значимые отличия ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с показателями до начала приема согласно критерию Вилкоксона.

**Fig. 2.** Changes in the severity of clinical manifestations in patients with antibiotic-associated diarrhea according to the GSRs questionnaire, Me (min–max)

\* – statistically significant differences ( $p \leq 0.05$ ) compared with the indicators before the administration according to the Wilcoxon test.

опроснику GSRS, в 4 раза, синдрома диспепсии – в 2,5 раза. Все изменения были статистически значимыми (рис. 2).

За время проведения исследования мы не отмечали нежелательных реакций, связанных с приемом БАД.

## Обсуждение

Полученные нами результаты продемонстрировали, что прием БАД, содержащей бифидо-, лактобактерии и молочнокислые бактерии, снижает выраженность клинических симптомов у пациентов с СРК-Д и у пациентов с ААД. Проведенный бактериологический анализ кала на 10–14-й день после приема пробиотика продемонстрировал нормализацию микрофлоры кишечника, особенно увеличение количества лакто- и бифидобактерий (табл. 3), что согласуется с данными других исследований [34, 35].

На практике, чтобы добиться потребления минимального эффективного количества пробиотических штаммов, следует обеспечить сохранение их жизнеспособности во время производства, транспортировки и хранения готовых БАД, а также необходимо обеспечить достаточное поступление КОЕ в определенные отделы кишечника, минуя агрессивную среду верхних отделов ЖКТ [36]. На сегодняшний день наиболее современной технологией является технология двойного покрытия бактерий Dual Coated (Duolac™). Данная оболочка состоит из 2 слоев: 1-й слой представляет собой рН-зависимый белковый слой, который защищает бактерии от кислоты в желудке и солей желчи; 2-й слой представляет собой полисахаридный матрикс, который защищает бактерии от внешних факторов, таких как влажность, механическое повреждение, а также от пищеварительных ферментов во время прохождения по ЖКТ [37].

Эффективность пробиотиков с двойным покрытием бактерий была оценена в нескольких исследованиях. В одной работе авторы сравнивали эффективность 2 одинаковых пробиотических штаммов у пожилых пациентов с функциональными запорами. В двойном рандомизированном исследовании приняли участие 40 человек, которых разделили на 2 группы. Пациенты 1-й группы получали 1 капсулу пробиотика, содержащего 6 штаммов бактерий: *Bifidobacterium bifidum* (КСТС 12199BP), *B. lactis* (КСТС 11904BP), *B. longum* (КСТС 12200BP), *Lactobacillus acidophilus* (КСТС 11906BP), *L. rhamnosus* (КСТС 12202BP) и *Streptococcus thermophilus* (КСТС 11870BP) общим количеством  $2,5 \times 10^9$  КОЕ, покрытых двойной оболочкой. Пациенты 2-й группы получали те же штаммы и в той же дозировке, но без двойной оболочки. Через 2 нед у пациентов обеих групп улучшилась симптоматика, однако в группе, принимающей пробиотика с двойной оболочкой, частота дефекаций была выше; кроме того, качественный анализ

фекалий продемонстрировал, что в 1-й группе общий уровень бактерий был примерно в 100 раз выше, чем во 2-й [38].

В другом исследовании оценивали эффективность пробиотиков с двойным покрытием у пациентов с СРК. Всего в исследовании принимали участие 50 человек, которых разделили на 2 группы. Пациенты 1-й группы 2 раза в сутки получали по 1 капсуле комбинированного пробиотика с покрытием, содержащего *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *B. lactis*, *B. longum* и *Streptococcus thermophilus* общим количеством  $2,5 \times 10^9$  КОЕ/сут. Пациенты 2-й группы – те же штаммы и в таком же количестве, но без покрытия, в течение 4 нед. Согласно опроснику, качество жизни в большей степени улучшилось в группе пациентов, получавших пробиотики с двойным покрытием; также в этой же группе соотношение нормального стула к твердому или водянистому было выше, чем во 2-й группе [39].

Известно, что механизм действия пробиотиков на уровне кишечника реализуется за счет улучшения микробиоты путем ингибирования адгезии патогенов к эпителию кишечника, улучшения барьерной функции слизистой оболочки кишки, подавления иммунной активации, увеличения продукции слизи и белков плотных контактов, подавления провоспалительных цитокинов и выработки секреторного IgA [40, 41].

Нами было обнаружено, что на фоне приема БАД значительно уменьшились проявления диспептического синдрома и абдоминальной боли в обеих группах пациентов на 10–14-й день после окончания приема пробиотика. Похожие результаты были получены в ходе других рандомизированных исследований, при этом в некоторых из них дополнительно отмечался положительный эффект только на фоне приема многокомпонентных пробиотиков [24, 42]. Например, в метаанализе, включившем данные 666 пациентов с СРК, дополнительно было отмечено, что симптомы СРК значительно облегчались только при применении многокомпонентных пробиотиков [43].

В настоящий момент специалисты некоторых зарубежных сообществ, таких как Американская гастроэнтерологическая ассоциация и Американское общество по инфекционным болезням, не рекомендуют использовать пробиотики в качестве вспомогательной терапии при ААД, особенно вызванной *C. difficile*. Авторы ссылаются на то, что необходимы крупные плацебо-контролируемые исследования, которые будут сосредоточены на конкретных штаммах, дозировках, с учетом сопутствующих факторов риска со стороны пациента [44]. Тем не менее стоит отметить, что в отечественных рекомендациях пробиотика разрешены к использованию с целью профилактики рецидива ААД, связанной с *C. difficile*. При этом авторы российских рекомендаций подчеркивают: комбинированные пробиотики, в состав которых входят *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis* в количестве не менее

$1 \times 10^9$  КОЕ/г в кишечно-растворимых капсулах, могут рассматриваться как эффективное средство в качестве дополнения к основной терапии клостридиального колита [32].

Прием пробиотиков в виде БАД в данном исследовании позволил устранить дисбаланс кишечной микробиоты в пользу повышения количества полезных лакто- и бифидобактерий, которые необходимы для нормального функционирования ЖКТ.

Проведенные крупные метаанализы также позволили включить пробиотики в клинические рекомендации по лечению СРК и ААД [45–48]. Однако авторы рекомендаций подчеркивают, что необходимо дальше продол-

жить исследование различных пробиотических штаммов для того, чтобы подобрать из них оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности.

## Заключение

Применение БАД Необиотик Лактобаланс® по 1 капсуле в день, обеспечивающей поступление не менее  $8,7 \times 10^8$  КОЕ бифидобактерий, не менее  $6,1 \times 10^9$  КОЕ лактобактерий и не менее  $3,1 \times 10^8$  КОЕ молочнокислых бактерий в сутки, в течение 3 нед позволило скорректировать проявления дисбиоза кишечника у пациентов с СРК-Д и ААД.

## Сведения об авторах

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация):

*Дроздов Владимир Николаевич (Vladimir N. Drozdov)* – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского

E-mail: vndrozdov@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>

*Ших Евгения Валерьевна (Evgenia V. Shikh)* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского, директор ИПО

E-mail: chih@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

*Астаповский Александр Алексеевич (Alexandr A. Astapovskii)* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского

E-mail: al.astapovskii@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>

*Халаиджева Ксения Николаевна (Kseniya N. Khalaidzheva)* – аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского

E-mail: Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5484-0537>

*Соловьева Светлана Александровна (Svetlana A. Solovieva)* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского

E-mail: s.solovieva@outlook.com

<https://orcid.org/0000-0002-2013-3455>

## Литература

- Vasant D.H., Paine P.A., Black C.J., Houghton L.A., Everitt H.A., Corsetti M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome // *Gut*. 2021. Vol. 70, N 7. P. 1214–1240. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324598>
- Ока Р., Parr H., Barberio B., Black C.J., Savarino E.V., Ford A.C. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to rome III or IV criteria: A systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020. Vol. 5, N 10. P. 908–917. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30217-x](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30217-x)
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Ачкасов С.И., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Синдром раздраженного кишечника // *Колопроктология*. 2022. Т. 21, № 1. С. 10–25. DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-10-25>
- Маев И.В., Бордин Д.С., Еремина Е.Ю., Ильчишина Т.А., Кайбышева В.О., Осипенко М.Ф. и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018. № 10. С. 68–73.
- Nellesen D., Yee K., Chawla A., Lewis B.E., Carson R.T. A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation // *J. Manag. Care Pharm*. 2013. Vol. 19, N 9. P. 755–764. DOI: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2013.19.9.755>
- Flacco M.E., Manzoli L., De Giorgio R., Gasbarrini A., Cicchetti A., Bravi F. et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2019. Vol. 23, N 7. P. 2986–3000. DOI: [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201904\\_17580](https://doi.org/10.26355/eurrev_201904_17580)
- Ballou S., McMahon C., Lee H.-N., Katon J., Shin A., Rangan V. et al. Effects of irritable bowel syndrome on daily activities vary among subtypes based on results from the IBS in America survey // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2019. Vol. 17, N 12. P. 2471–2478.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.016>
- Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Шевяков М.А., Серкова М.Ю. и др. Диетотерапия при синдроме раздраженного кишечника // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92, № 8. С. 118–127. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000759>
- Ford A.C., Sperber A.D., Corsetti M., Camilleri M. Irritable bowel syndrome // *Lancet*. 2020. Vol. 396, N 10 263. P. 1675–1688. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31548-8)
- Distrutti E., Monaldi L., Ricci P., Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: new therapeutic strategies // *World J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 22, N 7. P. 2219–2241. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i7.2219>
- Canakis A., Haroon M., Weber H.C. Irritable bowel syndrome and gut microbiota // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2020. Vol. 27, N 1. P. 28–35. DOI: <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000523>
- McFarland L.V., Ozen M., Dinleyici E.C., Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections // *World J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 22, N 11. P. 3078. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i11.3078>

13. Abad C.L., Safdar N. A review of Clostridioides difficile infection and antibiotic-associated diarrhea // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2021. Vol. 50, N 2. P. 323–340. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.02.010>
14. Francino M.P. Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances // *Front. Microbiol.* 2016. Vol. 6. P. 1543. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01543>
15. Шаповалова М.М., Будневский А.В., Кравченко А.Я., Дробышева Е.С., Овсянников Е.С. Патогенез, современные аспекты профилактики и терапии антибиотик-ассоциированной диареи // *Архивъ внутренней медицины.* 2018. Т. 8, № 6. С. 424–429. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-6-424-429>
16. Selvaraj V., Alsamman M.A. Antibiotic-associated diarrhea beyond C. difficile: a scoping review // *Brown Hospital Medicine.* 2023. Vol. 2, N 1. DOI: <https://doi.org/10.56305/001c.39745>
17. Gomez R., Fernandez S., Aspirot A., Punati J., Skaggs B., Mousa H. et al. Effect of amoxicillin/clavulanate on gastrointestinal motility in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 54, N 6. P. 780–784. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e31824204e4>
18. Parkman H.P. Prokinetic agents for gastroparesis // *Gastroparesis* / eds R.W. McCallum, H.P. Parkman. Academic Press, 2021. P. 323–339. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818586-5.00024-7> ISBN 9780128185865.
19. Song X., Bartlett J.G., Speck K., Naegeli A., Carroll K., Perl T.M. Rising economic impact of Clostridium difficile-associated disease in adult hospitalized patient population // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2008. Vol. 29, N 9. P. 823–828. DOI: <https://doi.org/10.1086/588756>
20. Zhang S., Palazuelos-Munoz S., Balsells E.M., Nair H., Chit A., Kyaw M.H. Cost of hospital management of Clostridium difficile infection in United States – a meta-analysis and modelling study // *BMC Infect. Dis.* 2016. Vol. 16. P. 447. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1786-6>
21. Lilly D., Stillwell R. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms // *Science.* 1965. Vol. 147, N 3659. P. 747–748. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.147.3659.747>
22. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 11, N 8. P. 506–514. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
23. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Место пробиотиков в современной клинической практике // *Педиатрия. Приложение к журналу «Consilium Medicum».* 2018. № 1. С. 95–99. DOI: [https://doi.org/10.26442/2413-8460\\_2018.1.95-99](https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.1.95-99)
24. Zhang T., Zhang C., Zhang J., Sun F., Duan L. Efficacy of probiotics for Irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022. Vol. 12. Article ID 859967. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.859967>
25. Goodman C., Keating G., Georgousopoulou E., Hespce K., Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* 2021. Vol. 11, N 8. Article ID e043054. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043054>
26. Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease // *Nat. Rev. Microbiol.* 2021. Vol. 19. P. 55–71. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>
27. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body // *PLoS Biol.* 2016. Vol. 14, N 8. Article ID e1002533. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
28. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project // *Nature.* 2019. Vol. 569, N 7758. P. 641–648. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1238-8>
29. Xiao Y., Zhai Q., Zhang H., Chen W., Hill C. Gut colonization mechanisms of lactobacillus and bifidobacterium: an argument for personalized designs // *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 2021. Vol. 12, N 1. P. 213–233. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-061120-014739>
30. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника : клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021. Т. 31, № 5. С. 74–95. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>
31. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2007. Т. 17, № 3. С. 65–70.
32. Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016. Т. 26, № 5. С. 56–65. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65>
33. Новик А.А., Ионова Т.И., Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. / под ред. Ю.Л. Шевченко. Москва : ОЛМА Медиа Групп, 2007. 320 с. ISBN 978-5-373-01011-5.
34. Staudacher H.M., Scholz M., Lomer M.C.E., Ralph F.S., Irving P.M., Lindsay J.O. et al. Gut microbiota associations with diet in irritable bowel syndrome and the effect of low FODMAP diet and probiotics // *Clin. Nutr.* 2021. Vol. 40, N 4. P. 1861–1870. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.013>
35. Wieërs G., Verbelen V., Van Den Driessche M., Melnik E., Vanheule G., Marot J.-C. et al. Do probiotics during in-hospital antibiotic treatment prevent colonization of gut microbiota with multi-drug-resistant bacteria? A randomized placebo-controlled trial comparing saccharomyces to a mixture of lactobacillus, bifidobacterium, and saccharomyces // *Front. Public Health.* 2021. Vol. 8. Article ID 578089. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.578089>
36. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021. Т. 31, № 2. С. 65–91. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>
37. Pupa P., Apiwatsiri P., Sirichokchatchawan W., Pirarat N., Muangsin N., Shah A.A. et al. The efficacy of three double-microencapsulation methods for preservation of probiotic bacteria // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. Article ID 13753. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93263-z>
38. Yeun Y., Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: a randomized, double blind, controlled study // *Arch. Pharm. Res.* 2014. Vol. 38, N 7. P. 1345–1350. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-014-0522-2>
39. Han K., Wang J., Seo J.G., Kim H. Efficacy of double-coated probiotics for irritable bowel syndrome: a randomized double-blind controlled trial // *J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 52, N 4. P. 432–443. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1224-y>
40. Collado M.C., Gueimonde M., Sanz Y., Salminen S. Adhesion Properties and competitive pathogen exclusion ability of Bifidobacteria with acquired acid resistance // *J. Food Prot.* 2006. Vol. 69. P. 1675–1679. DOI: <https://doi.org/10.4315/0362-028x-69.7.1675>
41. Vieira A.T., Teixeira M.M., Martins F.D.S. The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity // *Front. Immunol.* 2013. Vol. 4. P. 445. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffimmu.2013.00445>
42. Bonfrate L., Di Palo D.M., Celano G., Albert A., Vitellio P., De Angelis M. et al. Effects of Bifidobacterium longum BB536 and Lactobacillus rhamnosus HN001 in IBS patients // *Eur. J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 50, N 3. Article ID e13201. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13201>
43. Yuan F., Ni H., Asche C.V., Kim M., Walayat S., Ren J. Efficacy of Bifidobacterium infantis 35 624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis // *Curr. Med. Res. Opin.* 2017. Vol. 33, N 7. P. 1191–1197. DOI: <https://doi.org/10.1080/03007795.2017.1292230>
44. Kopacz K., Phadtare S. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea // *Healthcare.* 2022. Vol. 10, N 8. P. 1450. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare10081450>
45. Ford A.C., Quigley E.M.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R. et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 109, N 10. P. 1547–1561. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.202>
46. Tiegun B., Guanqun C., Shuo Z. Therapeutic effects of Lactobacillus in treating irritable bowel syndrome: a meta-analysis // *Intern. Med.* 2015. Vol. 54, N 3. P. 243–249. DOI: <https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.54.2710>
47. Skokovic-Sunjic D. Clinical guide to Probiotic Supplements Available in Canada. Indications, Dosage Forms, and Clinical Evidence to Date. 2015.
48. Клинические рекомендации. Синдром раздраженного кишечника. 2021–2022–2023 (25.06.2021). Утверждены Минздравом РФ.

## References

1. Vasant D.H., Paine P.A., Black C.J., Houghton L.A., Everitt H.A., Corsetti M., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut.* 2021; 70 (7): 1214–40. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324598>

2. Oka P., Parr H., Barberio B., Black C.J., Savarino E.V., Ford A.C. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to rome III or IV criteria: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5 (10): 908–17. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30217-x](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30217-x)
3. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Achkasov S.I., Belous S.S., Belousova E.A., et al. Irritable bowel syndrome. *Koloproktologiya [Coloproctology]*. 2022; 21 (1): 10–25. DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-10-25> (in Russian)
4. Maev I.V., Bordin D.S., Eremina E.U., Il'chishina T.A., Kaybysheva V.O., Osipenko M.F., et al. Irritable bowel syndrome. Modern aspects of epidemiology, pathogenesis and treatment (a review). *Ekspierimtal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2018; (10): 68–73. (in Russian)
5. Nellesen D., Yee K., Chawla A., Lewis B.E., Carson R.T. A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation. *J Manag Care Pharm.* 2013; 19 (9): 755–64. DOI: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2013.19.9.755>
6. Flacco M.E., Manzoli L., De Giorgio R., Gasbarrini A., Cicchetti A., Bravi F., et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23 (7): 2986–3000. DOI: [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201904\\_17580](https://doi.org/10.26355/eurrev_201904_17580)
7. Ballou S., McMahon C., Lee H.-N., Katon J., Shin A., Rangan V., et al. Effects of irritable bowel syndrome on daily activities vary among subtypes based on results from the IBS in America survey. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17 (12): 2471–8.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.016>
8. Bakulin I.G., Avalueva E.B., Oreshko L.S., Sitkin S.I., Shevyakov M.A., Serkova M.Yu., et al. Diet therapy for irritable bowel syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2020; 92 (8): 118–27. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000759> (in Russian)
9. Ford A.C., Sperber A.D., Corsetti M., Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet.* 2020; 396 (10 263): 1675–88. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31548-8)
10. Distrutti E., Mondaldi L., Ricci P., Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: new therapeutic strategies. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (7): 2219–41. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.17.2219>
11. Canakis A., Haroon M., Weber H.C. Irritable bowel syndrome and gut microbiota. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020; 27 (1): 28–35. DOI: <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000523>
12. McFarland L.V., Ozen M., Dinleyici E.C., Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (11): 3078. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i11.3078>
13. Abad C.L., Safdar N. A review of Clostridioides difficile infection and antibiotic-associated diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021; 50 (2): 323–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.02.010>
14. Francino M.P. Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances. *Front Microbiol.* 2016; 6: 1543. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01543>
15. Shapovalova M.M., Budnevsky A.V., Kravchenko A.Y., Drobysheva E.S., Ovsyannikov E.S. Pathogenesis, actual aspects of prevention and treatment of the antibiotic-associated diarrhoea. *Arkhiv vnutrenney meditsiny [Archives of Internal Medicine]*. 2018; 8 (6): 424–9. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-6-424-429> (in Russian)
16. Selvaraj V., Alsamman M.A. Antibiotic-associated diarrhea beyond C. difficile: a scoping review. *Brown Hospital Medicine.* 2023; 2 (1). DOI: <https://doi.org/10.56305/001c.39745>
17. Gomez R., Fernandez S., Aspirot A., Punati J., Skaggs B., Mousa H., et al. Effect of amoxicillin/clavulanate on gastrointestinal motility in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54 (6): 780–4. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e31824204e4>
18. Parkman H.P. Prokinetic agents for gastroparesis. In: R.W. McCallum, H.P. Parkman (eds). *Gastroparesis*. Academic Press, 2021: 323–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818586-5.00024-7> ISBN 9780128185865.
19. Song X., Bartlett J.G., Speck K., Naegeli A., Carroll K., Perl T.M. Rising economic impact of Clostridium difficile-associated disease in adult hospitalized patient population. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29 (9): 823–8. DOI: <https://doi.org/10.1086/588756>
20. Zhang S., Palazuelos-Munoz S., Balsells E.M., Nair H., Chit A., Kyaw M.H. Cost of hospital management of Clostridium difficile infection in United States – a meta-analysis and modelling study. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 447. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1786-6>
21. Lilly D., Stillwell R. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science.* 1965; 147 (3659): 747–8. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.147.3659.747>
22. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11 (8): 506–14. DOI: <https://doi.org/10.1038/ngastro.2014.66>
23. Plotnikova E.Yu., Zakharova Yu.V. The place of probiotics in modern clinical practice. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu «Consilium Medicum» [Pediatrics. Supplement to the Journal «Consilium Medicum»]*. 2018; (1): 95–9. DOI: [https://doi.org/10.26442/2413-8460\\_2018.1.95-99](https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.1.95-99) (in Russian)
24. Zhang T., Zhang C., Zhang J., Sun F., Duan L. Efficacy of probiotics for Irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 859967. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.859967>
25. Goodman C., Keating G., Georgousopoulou E., Hespe C., Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021; 11 (8): e043054. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043054>
26. Fan Y., Pedersen O. Gutmicrobiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19: 55–71. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>
27. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016; 14 (8): e1002533. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
28. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature.* 2019; 569 (7758): 641–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1238-8>
29. Xiao Y., Zhai Q., Zhang H., Chen W., Hill C. Gut colonization mechanisms of lactobacillus and bifidobacterium: an argument for personalized designs. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2021; 12 (1): 213–33. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-061120-014739>
30. Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S., Belousova E.A., et al. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]*. 2021; 31 (5): 74–95. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95> (in Russian)
31. Korneeva O.N., Ivashkin V.T. Antibiotic-associated colitis: pathomorphology, clinic, treatment. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]*. 2007; 17 (3): 65–70. (in Russian)
32. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maev I.V., Lapina T.L., Poluektova Y.A., Shifrin O.S., et al. Diagnostics and treatment of Clostridium difficile-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]*. 2016; 26 (5): 56–65. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65> (in Russian)
33. Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for the study of quality of life in medicine. 2nd ed. Edited by Yu.L. Shevchenko. Moscow: OLMA Media Grupp, 2007: 320 p. (in Russian) ISBN 978-5-373-01011-5.
34. Staudacher H.M., Scholz M., Lomer M.C.E., Ralph F.S., Irving P.M., Lindsay J.O., et al. Gut microbiota associations with diet in irritable bowel syndrome and the effect of low FODMAP diet and probiotics. *Clin Nutr.* 2021; 40 (4): 1861–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.013>
35. Wieërs G., Verbelen V., Van Den Driessche M., Melnik E., Vanheule G., Marot J.-C., et al. Do probiotics during in-hospital antibiotic treatment prevent colonization of gut microbiota with multi-drug-resistant bacteria? A randomized placebo-controlled trial comparing saccharomyces to a mixture of lactobacillus, bifidobacterium, and saccharomyces. *Front Public Health.* 2021; 8: 578089. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.578089>
36. Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V., Zakharova I.N., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in treatment and prevention of gastroenterological diseases in children and adults. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]*. 2021; 31 (2): 65–91. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>
37. Pupa P., Apiwatsiri P., Sirichokhatchawan W., Pirarat N., Muangsin N., Shah A.A., et al. The efficacy of three double-microencapsulation methods for preservation of probiotic bacteria. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 13753. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93263-z>
38. Yeun Y., Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: a randomized, double blind, controlled study. *Arch Pharm Res.* 2014; 38 (7): 1345–50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-014-0522-2>
39. Han K., Wang J., Seo J.G., Kim H. Efficacy of double-coated probiotics for irritable bowel syndrome: a randomized double-blind controlled trial. *J Gastroenterol.* 2017; 52 (4): 432–43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1224-y>

40. Collado M.C., Gueimonde M., Sanz Y., Salminen S. Adhesion Properties and competitive pathogen exclusion ability of Bifidobacteria with acquired acid resistance. *J Food Prot.* 2006; 69: 1675–9. DOI: <https://doi.org/10.4315/0362-028x-69.7.1675>
41. Vieira A.T., Teixeira M.M., Martins F.D.S. The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity. *Front Immunol.* 2013; 4: 445. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00445>
42. Bonfrate L., Di Palo D.M., Celano G., Albert A., Vitellio P., De Angelis M., et al. Effects of Bifidobacterium longum BB536 and Lactobacillus rhamnosus HN001 in IBS patients. *Eur J Clin Invest.* 2020; 50 (3): e13201. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13201>
43. Yuan F., Ni H., Asche C.V., Kim M., Walayat S., Ren J. Efficacy of Bifidobacterium infantis 35 624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33 (7): 1191–7. DOI: <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1292230>
44. Kopacz K., Phadtare S. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Healthcare.* 2022; 10 (8): 1450. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare10081450>
45. Ford A.C., Quigley E.M.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R., et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109 (10): 1547–61. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.202>
46. Tiequn B., Guanqun C., Shuo Z. Therapeutic effects of Lactobacillus in treating irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Intern Med.* 2015; 54 (3): 243–9. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.2710>
47. Skokovic-Sunjic D. Clinical guide to Probiotic Supplements Available in Canada. Indications, Dosage Forms, and Clinical Evidence to Date. 2015. Clinical guidelines. Irritable bowel syndrome. 2021-2022-2023 (06/25/2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (in Russian)
48. Skokovic-Sunjic D. Clinical guide to Probiotic Supplements Available in Canada. Indications, Dosage Forms, and Clinical Evidence to Date. 2015. Clinical guidelines. Irritable bowel syndrome. 2021-2022-2023 (06/25/2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (in Russian)