References

1. Baturin V. A., Shchetin E. V., Demidenko I. F., Kunitsina E. A. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2014;9(2):184-185. doi: org/10.14300/mnnc.2014.09052
2. Minaev S. V., Motorina R. A., Leskin V. V. *Khirurgiya. Zhurnalimeni N. I. Pirogova*. – *Journal Surgery named after N. I. Pirogov*. 2009;8:41-44.
3. Razin M. P., Minaev S. V., Skobelev V. A., Strelkov N. S. *Emergency surgery of childhood*. M.: «GEHOTAR-Media»; 2015.
4. McNally M., Ferguson J., Lau A., Diefenbeck M., Scarborough M. *Bone Joint J*. 2016;98-B:1289-1296. doi: 10.1302/0301-620X.98B9.38057
5. Steven Y. C. T., Joshua S. D., Emily E., Thomas L. H., Vance G. F. *J. Clin. Microbiol. Rev*. 2015; 28(3):603-661. doi: 10.1128/CMR.00134-14

Сведения об авторах:

Минаев Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой детской хирургии с курсом ДПО; тел.: 89624507653; e-mail: sminaev@yandex.ru

Филиппева Наталья Владимировна, аспирант; тел.: 89187505518; e-mail: nata-filipeva@mail.ru

Лескин Виталий Владимирович, зав. отделением гнойной хирургии; тел.: 89283083207; e-mail: vitaliy-leskin@mail.ru

Щетинин Евгений Вячеславович, доктор медицинских наук, зав. кафедрой патологической физиологии; тел.: (8652)352684; e-mail: ev.cliph@rambler.ru

Голубева Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней; тел.: (8652)264312; e-mail: mmmvg@yandex.ru

Ракитина Елена Николаевна, аспирант; e-mail: rakitina_1989@bk.ru

Шамадаев Эльдар Зиядуллаевич, аспирант; тел.: 89882242244; e-mail: eldar833@yandex.ru

Жданова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор; тел.: 89222095975; e-mail: nephrocentre@inbox.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.34-009-035

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13033>

ISSN – 2073-8137

СИНДРОМ РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО МОДУЛЯЦИИ

К. А. Айтбаев¹, И. Т. Муркамилов^{2,3}, В. В. Фомин⁴, Ф. А. Юсупов⁵,
Н. А. Реджапова⁵, З. Р. Райимжанов⁶, З. А. Айдаров²

¹ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины,
Бишкек, Кыргызстан

² Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева,
Бишкек

³ Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова,
Бишкек, Кыргызстан

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова, Россия

⁵ Ошский государственный университет, Кыргызстан

⁶ Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко, Москва, Россия

IRRITABLE BOWEL SYNDROME: PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF INTESTINAL DYSBIOSIS AND POSSIBILITIES OF ITS MODULATION

Aitbaev K. A.¹, Murkamilov I. T.^{2,3}, Fomin V. V.⁴, Yusupov F. A.⁵,
Redjapova N. A.⁵, Raimzhanov Z. R.⁶, Aidarov Z. A.²

¹ Scientific and research Institute of molecular biology and medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

² Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek

³ National Center for Cardiology and Therapy named
after academician Mirsaid Mirrahimov, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

⁵ Osh State University, Kyrgyzstan

⁶ N. N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

Представлены данные о взаимосвязи кишечного дисбиоза с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и возможности модуляции кишечной микробиоты (КМ) в терапии СРК. Показано, что дисбаланс КМ, обусловленный влиянием диеты, антибиотиков или других экзогенных факторов, приводит к желудочно-кишечным

расстройствам, в частности к развитию СРК. Приведены данные о том, что модуляция КМ с помощью пребиотиков, антибиотиков, пробиотиков и трансплантации фекальной микробиоты оказывает положительный терапевтический эффект у больных СРК.

Ключевые слова: синдром раздражённого кишечника, кишечная микробиота, пребиотики, пробиотики, антибиотики, трансплантация фекальной микробиоты

The review presents data on the relationship of intestinal dysbiosis with irritable bowel syndrome (IBS) and the possibility of modulation of the intestinal microbiota (MB) in IBS therapy. It is shown that imbalance of MB caused by the influence of diet, antibiotics or other exogenous factors leads to gastrointestinal disorders, in particular, to the development of IBS. The data are presented that the modulation of MB with the help of prebiotics, antibiotics, probiotics and fecal microbiota transplantation has a positive therapeutic effect in patients with IBS.

Keywords: irritable bowel syndrome, gut microbiota, prebiotics, probiotics, antibiotics, fecal microbiota transplantation

В последние годы большое внимание уделяется исследованиям роли кишечной микробиоты (КМ) в развитии заболеваний человека [1]. Это связано с тем, что в настоящее время растёт число доказательств, демонстрирующих активное участие КМ в функционировании организма, а также в развитии многих заболеваний.

Установлено, что в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека обитает (в расчёте на 1 г содержимого) около 10^{14} микробов [47]. Ранее полагали, что число видов кишечных бактерий может составлять от 500 до 1000 [48], однако современные данные свидетельствуют, что кишечная микробиота человека представлена более чем 35 000 бактериальных видов [15]. Эта огромная и разнообразная по видовому составу популяция микроорганизмов обитает в кишечнике не хаотически, а в строгом порядке, т. е. каждый вид микробов имеет свою определённую нишу обитания. Кроме того, количество бактерий неодинаково в различных отделах ЖКТ. Существует заметное и прогрессивное дистальное повышение числа бактерий: 10^1 клеток на грамм содержимого в желудке, 10^3 – в двенадцатиперстной кишке, 10^4 – в тощей кишке, 10^7 – в подвздошной кишке и 10^{12} – в толстой кишке. Имеется мнение о наличии пространственной организации КМ [5].

Приведенные данные свидетельствуют о высокой организации кишечного микробного сообщества, и, учитывая важное значение КМ для нормального функционирования разнообразных физиологических процессов и обеспечения слаженной работы организма в целом, логично предположить, что дисбиоз кишечника, то есть любое нарушение в структуре этого высокоорганизованного микробного сообщества в виде изменения числа микробов того или иного вида или же нарушения порядка их расположения, непременно вызовет массу болезненных состояний. Эти предположения нашли подтверждение, и на сегодняшний день удалось показать, что дисбиоз кишечника является одним из главных факторов развития многих патологических состояний человека, в том числе синдрома раздражённого кишечника (СРК) – хронического заболевания, которое поражает более чем 10 % населения и негативно отражается на социальном и экономическом статусе пациентов [14, 16].

Колонизация человека

Желудочно-кишечный тракт новорожденного является стерильным, в последующие дни он колонизируется грамположительными кокками, энтеробактериями и молочно-кислыми палочками. У грудничков в составе микробиоты доминируют бифидобактерии. В возрасте два года разнообразие и профиль популяции микроорганизмов ребёнка стабилизируются и являются эквивалентными таковым у взрослых.

Ряд факторов влияет на состав КМ в раннем детстве [32]. У детей, рождённых вагинально и вскармливаемых грудным молоком, число полезных микроорганизмов (*Bifidobacterium* и *Bacteroides*) намного выше, чем у младенцев, рождённых с помощью кесарева сечения и вскармливаемых искусственными смесями. Роды естественным путём также влияют на колонизацию вредными бактериями: дети, рождённые вагинально, были менее колонизированы *Clostridium difficile* по сравнению с младенцами, рождёнными с помощью кесарева сечения. Госпитализация и преждевременные роды ассоциированы с более высокой частотой колонизации *C. difficile*. Число *Bifidobacterium* и *Bacteroides* особенно сильно снижается при использовании антибиотиков у младенцев. Таким образом, состав микробиоты наиболее оптимальный у доношенных младенцев, которые родились вагинально и вскармливались грудью.

Состав КМ имеет множественное влияние на развитие кишечника в ранний постнатальный период [3]. Например, строение подслизистой сети кишечника у стерильных животных (*germ-free animals*) является весьма примитивным по сравнению с обычными животными. Однако колонизация взрослых *germ-free* животных *Bacteroides thetaiotaomicron* возобновляет ангиогенез таким образом, что в течение 10 дней сложное развитие подслизистой сосудистой сети полностью завершается [2]. *B. thetaiotaomicron* также, по-видимому, влияют на формирование кишечного слизистого барьера путём индуцирования экспрессии белка Ang 4 клетками Панета, который является бактерицидным для некоторых грам-положительных патогенов [2]. Таким образом, состав бактерий просвета кишечника во время раннего постнатального развития может прямо влиять на окончательный состав бактериальной флоры у индивида.

Ключевые функции кишечной микробиоты у взрослых

КМ выполняет ряд крайне необходимых функций у взрослых. Установлена роль КМ в метаболизме неперевариваемых диетических компонентов. Анаэробы внутри кишечника ферментируют эндогенные (например, слизь эпителиального происхождения) и экзогенные (пищевые) субстраты, продуцируя коротко-цепочечные жирные кислоты, такие как ацетат, пропионат, бутират и лактат, которые обеспечивают около половины энергетических потребностей колоноцитов. Эта метаболическая активность обеспечивает энергией и нутриентами не только бактериальный рост, но и является дополнительным источником энергии для хозяина. Например, *germ-free* мыши по сравнению с колонизированным контролем имеют редуцированный захват глюкозы в кишечнике, им

требуется повышенное потребление калорий для поддержания нормального веса [2]. Микробиота толстой кишки задействована в синтезе витаминов (биотин, фолат), а также влияет на моторику кишечника, кишечно-печёночный круговорот жирных кислот и метаболизм холестерина [10].

Помимо влияния на синтез витаминов, холестерина, моторную функцию кишечника и метаболизм жирных кислот, обеспечения дополнительной энергией хозяина, КМ модулирует иммунную систему, что лежит в основе терапевтической пользы пробиотиков. Например, симбионтные бактерии в кишечнике лимитируют сигналы через транскрипцию ядерного фактора (фактор- $\kappa\beta$) – ключевого регулятора воспалительного ответа хозяина на патогенные бактерии и другие стрессовые сигналы [29].

Следует также учитывать двойственную роль некоторых видов патогенных бактерий. Например, наличие у человека *Helicobacter pylori* связано с развитием заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (гастриты, пептическая язва, рак желудка). Однако новые данные свидетельствуют о пользе для здоровья этих микроорганизмов. Так, некоторые штаммы *H. pylori* несут 40-kb регион хромосомной ДНК, известный как «остров патогенности *cag*» (*cagPAI*) [12]. *Cag-PAI* кодирует эффекторный протеин (*CagA*), который оказывает многочисленные эффекты на клетки эпителия желудка, включая изменения в структуре клеток и их подвижности, структуре и функции межклеточных стыков, а также в полярности эпителиальных клеток [12]. Хотя эти эффекты способствуют гастродуоденальной патологии, отсутствие *Cag+H. pylori* ассоциировано с развитием некоторых заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром Баррета, аденокарцинома пищевода, аллергия [12].

Дисбиоз кишечной микробиоты и синдром раздражённого кишечника

Механизмы, с помощью которых дисбиоз кишечника может способствовать развитию СРК, включают: повышение висцеральной чувствительности, изменение моторики, избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, нарушение целостности межклеточных стыков [6].

В ряде исследований отмечены различия в микробиоте фекалий и слизистой оболочки у больных СРК и здоровых [6, 23]. Так, при сравнении бактериальной геномной ДНК фекальных образцов пациентов с СРК и здоровых установлено изменение микрофлоры у больных, состав которой менялся в зависимости от формы СРК [8]. Лица с СРК с преобладанием диарей (СРК-Д) имели более высокие уровни энтеробактерий и более низкие показатели *Faecalibacterium prausnitzii* по сравнению со здоровыми, что свидетельствует о дисбалансе между защитными и потенциально вредными бактериями [18]. У больных СРК с преобладанием запора (СРК-З) количество энтеробактерий было увеличено в 10 раз по сравнению со здоровыми [7]. В ряде работ продемонстрировано снижение доли *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* у пациентов с СРК с увеличением соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* [13]. При СРК изменяется не только состав микробиоты кишечника, но и снижается разнообразие микрофлоры слизистой [8–12, 28, 31]. Имеется мнение о негативной корреляции количества бактерий слизистой у пациентов с СРК с числом актов дефекации [22]. При исследовании микробного разнообразия в слизистой и в полости кишечника обнаружено меньшее микробное разнообразие у пациентов с СРК-Д по сравнению со здоровыми [7].

Подтверждением гипотезы о взаимосвязи дисбиоза с СРК является факт ассоциации острого эпизода гастроэнтерита с последующим появлением СРК [11]. Мета-анализ 8 исследований подтвердил влияние гастроинтестинальной инфекции на развитие СРК [19], а отношение шансов для возникновения постинфекционного СРК составляет 5,9 [45]. Отмечено, что использование антибиотиков при инфекционной диарее/гастроэнтерите является фактором риска для последующего развития СРК [46, 25].

Манипулирование кишечной микробиотой в терапевтических целях

Вышеуказанные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между дисбалансом в КМ и манифестацией СРК; в этом контексте можно предположить, что модулирование КМ способно оказывать терапевтический эффект. Модулировать КМ можно путём использования различных средств, таких как пребиотики, антибиотики, пробиотики и трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ).

Пребиотики относятся к группе пищевых веществ, которые способствуют росту симбионтных кишечных бактерий (пробиотиков), особенно *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*. Среди пребиотических соединений наиболее признанными являются фруктоолигосахариды, отруби и инулин. Известно, что непрямые манипуляции с желудочно-кишечной микрофлорой через модификацию диеты могут обеспечить клиническую пользу для тех или иных желудочно-кишечных симптомов.

Малабсорбция фруктозы, присутствующей во многих пищевых продуктах, связана с развитием желудочно-кишечных симптомов у человека. Хотя распространённость малабсорбции фруктозы одинакова у СРК-пациентов и у здоровых, ее последствия могут различаться. Так, около 30 % пациентов с СРК не способны переносить большую нагрузку фруктозой или другими фруктанами, тогда как у здоровых людей «с» или «без» малабсорбции фруктозы такая связь отсутствует [29].

Высокое содержание в диете плохо усваиваемых углеводов способствует появлению симптомов СРК благодаря осмотическим эффектам. Кроме того, они непосредственно влияют на моторику ЖКТ и способствуют газообразованию вследствие ферментации бактериями толстого кишечника [41]. Поэтому ограничение пищи, содержащей плохо усваиваемые углеводы, широко исследуется в качестве потенциального терапевтического вмешательства [13]. Так, было показано, что диета с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP) оказывает благотворное влияние на симптомы СРК [39, 40, 43, 44].

У пациентов с СРК, потреблявших диету с высоким содержанием FODMAP (50 г/день), желудочно-кишечные симптомы отмечались чаще, чем при низком потреблении ($p < 0,0001$) [30]. В случаях низких количеств FODMAP в рационе удовлетворённость консистенцией стула была выше, чем у больных на стандартной диете, и не зависела от подтипа СРК [18]. У крыс, вскармливаемых фруктоолигосахаридами, развивались повреждение эпителия толстого кишечника и повышенная кишечная проницаемость, на этом фоне формировались более тяжёлые формы колита в случаях экспериментального заражения *Salmonella spp.* [4].

По данным ряда исследований, СРК сопровождается разрастанием бактерий в тонком кишечнике [14, 35], поэтому с целью уменьшения их количества могут использоваться антибиотики [36, 42]. В случаях

отсутствия разрастания бактерий в тонком кишечнике антибиотики могут принести пользу пациентам с СРК, так как они изменяют состав КМ или сокращают общее количество бактерий в толстом кишечнике, тем самым уменьшая количество образуемого кишечного газа [22, 24–37].

При лечении СРК использовались, в основном, неабсорбирующиеся антибиотики (неомицин и рифаксимин). Неомицин в 35 % случаев улучшал симптомы болезни (абдоминальная боль, диарея, запоры) по сравнению с 11,4 % на фоне приема плацебо ($p < 0,05$) [33]. Назначение рифаксимины в дозе 550 мг 3 раза в день по сравнению с плацебо способствовало адекватному облегчению общих симптомов СРК (40,7 % против 31,7 % соответственно, $p < 0,01$) или вздутия живота (40,2 % против 30,3 % соответственно, $p < 0,001$) [34]. Польза рифаксимины при лечении СРК подтверждена мета-анализом 5 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований [26].

Однако применение антибиотиков чревато изменением нормальной микробиоты кишечника и развитием инфекции *C. difficile*, которая лежит в основе 26–50 % случаев диареи, связанной с антибиотиками [38].

Пробиотики являются живыми бактериями, которые являются полезными для здоровья хозяина. Учитывая, что аномальная микробиота может быть вовлечена в патогенез СРК [41], высказано предположение, что манипулирование микробиоты кишечника пробиотиками может оказывать терапевтический эффект. В настоящее время применяются несколько пробиотических продуктов, содержащих различные микроорганизмы. Наиболее распространенными бактериями являются *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*.

Литературные данные о пользе пробиотиков в лечении СРК ограничены [27]. Так, имеются сведения об эффективности использования *B. infantis* 35624 при СРК [6]. Предполагается, что пробиотики могут устранить связанные с СРК общие симптомы, а также боль в животе, вздутие живота, запор [14, 20], однако не влияют на метеоризм или диарею [20]. По-

видимому, пробиотики могут быть полезными при СРК, однако до сих пор не определены оптимальный состав, доза и продолжительность лечения, что затрудняет реальную оценку эффективности их применения у больных.

Исследования по модуляции кишечной микробиоты с помощью трансплантации фекальной микробиоты у больных с СРК практически отсутствуют и состоят в основном из сообщений о случаях или о серии случаев [42]. Так, 3 пациента с хроническим запором после ТФМ смогли испражняться без применения слабительных средств [42]. В другом исследовании 5 больных СРК получили инфузию фекалий от здорового донора [17], в результате чего микробиота оказалась сопоставимой по составу с таковой донора и оставалась стабильной в течение 24 недель. У 60 % пациентов с хроническим тяжёлым запором наблюдалось улучшение, включающее более частую дефекацию, отсутствие вздутия живота и абдоминальной боли, после ТФМ культурой, содержащей 20 штаммов непатогенных кишечных аэробов и анаэробов [2]. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования для оценки терапевтической пользы ТФМ при СРК.

Представленные в обзоре данные свидетельствуют, что стабильный состав КМ играет важную роль в поддержании здоровья человека, тогда как ее дисбаланс может привести к развитию различных заболеваний. Эти сведения дают основание полагать, что КМ может быть заманчивой мишенью для модуляции при СРК. Так, таргетные антибиотики могут удалять или супрессировать отдельные компоненты человеческой микробиоты; пробиотики и пребиотики могут быть использованы для пролиферации полезных микробов, а их комбинация – для обеспечения синергизма и повышения эффективности лечения при специфических нарушениях. Однако, несмотря на существование огромного потенциала для манипулирования с КМ, окончательное решение о целесообразности их использования в терапии СРК возможно после проведения дополнительных исследований.

Литература

1. Бондарева, Н. И. Микробиоценоз толстого кишечника крыс при пероральном применении зооглеи *Medusomyces gysseii* (чайный гриб) / Н. И. Бондарева, Л. Д. Тимченко, Е. В. Алиева [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 87–90. doi: 10.14300/mnnc.2017.12024
2. Andrews, P. Bacteriotherapy for chronic constipation – a long term follow-up / P. Andrews, T. Borody, N. P. Shortis, S. Thompson // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 108. – P. 563.
3. Backhed, F. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage / F. Backhed, H. Ding, T. Wang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101. – P. 15718–15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101
4. Bovee-Oudenhoven, I. M. Dietary fructo-oligosaccharides and lactulose inhibits intestinal colonization but stimulate translocation of salmonella in rats / I. M. Bovee-Oudenhoven, S. J. Bruggencate, M. I. Lettink-Wissink [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 1572–1578. doi: 10.1136/gut.52.11.1572
5. Brandt, L. J. American Journal of Gastroenterology Lecture: Intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of *C. difficile* infection / L. J. Brandt // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108 (2). – P. 177–185. doi: 10.1038/ajg.2012.450
6. Brenner, D. M. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review / D. M. Brenner, M. J. Moeller, W. D. Chey [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104 (4). – P. 1033–1049. doi: 10.1038/ajg.2009.25
7. Carroll, I. M. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome / I. M. Carroll, T. Ringel-Kurka, J. P. Siddle, Y. Ringel // Neurogastroenterol. Motil. – 2012. – Vol. 24 (6). – P. 521–530. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01891.x
8. Chassard, C. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome / C. Chassard, M. Dapoigny, K. P. Scott [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 35 (7). – P. 828–838. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x
9. Codling, C. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome / C. Codling, L. O'Mahony, F. Shanahan [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2010. – Vol. 55 (2). – P. 392–397. doi: 10.1007/s10620-009-0934-x
10. De Roest, R. H. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study / R. H. De Roest, B. R. Dobbs, B. A. Chapman [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2013. – Vol. 67. – P. 895–903. doi: 10.1111/ijcp.12128
11. Dupont, H. L. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets / H. L. Dupont // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2014. – Vol. 39 (10). – P. 1033–1042. doi: 10.1111/apt.12728
12. Durban, A. Structural alterations of faecal and mucosa-associated bacterial communities in irritable bowel syndrome / A. Durban, J. Abellan, N. Jimenez-Hernandez [et al.] // Environ. Microbiol. Rep. – 2012. – Vol. 4 (2). – P. 242–247. doi: 10.1111/j.1758-2229.2012.00327.x
13. Eswaran, S. Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome / S. Eswaran, J. Tack, W. D. Chey // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2011. – Vol. 40. – P. 141–162. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.012

14. Ford, A. C. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, E. M. Quigley, B. E. Lacy [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109. – P. 1547–1561. doi: 10.1038/ajg.2014.202
15. Frank, D. N. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel disease / D. N. Frank, St. A. L. Amand, R. A. Feldman [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104 (34). – P. 13780–13785. doi: 10.1073/pnas.0706625104
16. Gralnek, I. M. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life / I. M. Gralnek, R. D. Hays, A. Kilbourne [et al.] // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119 (3). – P. 654–660. doi: 10.1053/gast.2000.16484
17. Grehan, M. J. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora / M. J. Grehan, T. J. Borody, S. M. Leis [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 44 (8). – P. 551–561. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181e5d06b
18. Halmos, E. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome / E. Halmos, V. Power, S. Shepherd [et al.] // *Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 146. – P. 67–75. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046
19. Halvorson, H. A. Postinfectious irritable bowel syndrome – a meta-analysis / H. A. Halvorson, C. D. Schlett, M. S. Riddle // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101 (8). – P. 1894–1899. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00654.x
20. Hungin, A. P. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide / A. P. Hungin, C. Mulligan, B. Pot [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 38. – P. 864–886. doi: 10.1111/apt.12460
21. Jalanka-Tuovinen, J. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and post-infectious irritable bowel syndrome / J. Jalanka-Tuovinen, J. Salojärvi, A. Salonen [et al.] // *Gut.* – 2014. – Vol. 63 (11). – P. 1737–1745. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305994
22. Jeffery, I. B. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota / I. B. Jeffery, P. W. O'Toole, L. Ohman [et al.] // *Gut.* – 2012. – Vol. 61. – P. 997–1006. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301501
23. Kassinen, A. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects / A. Kassinen, L. Krogius-Kurikka, H. Makivuokko [et al.] // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133 (1). – P. 24–33. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.005
24. Krogius-Kurikka, L. Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers / L. Krogius-Kurikka, A. Lyra, E. Malinen [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 95. doi: 10.1186/1471-230X-9-95
25. Maxwell, P. R. Antibiotics increase functional abdominal symptoms / P. R. Maxwell, E. Rink, D. Kumar, M. A. Mendall // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97 (1). – P. 104–108. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05428.x
26. Menees, S. B. Efficacy of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis / S. B. Menees, M. Maneerattanaporn, W. D. Chey // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140. – P. S49–S50.
27. Moayyedi, P. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systematic review / P. Moayyedi, A. C. Ford, N. J. Talley [et al.] // *Gut.* – 2010. – Vol. 59. – P. 325–332. doi: 10.1136/gut.2008.167270
28. Ng, S. C. Effect of probiotic bacteria on the intestinal microbiota in irritable bowel syndrome / S. C. Ng, E. F. Lam, T. T. Lam [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 28 (10). – P. 1624–1631. doi: 10.1111/jgh.12306
29. O'Hara, A. M. The gut flora as a forgotten organ / A. M. O'Hara, F. Shanahan // *EMBO Rep.* – 2006. – Vol. 7. – P. 688–693. doi: 10.1038/sj.embor.7400731
30. Ong, D. K. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome / D. K. Ong, S. B. Mitchell, J. S. Barrett [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1366–1373. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06370.x
31. Parkes, G. C. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome / G. C. Parkes, N. B. Rayment, B. N. Hudspeth [et al.] // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2012. – Vol. 24 (1). – P. 31–39. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01803.x
32. Penders, J. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy / J. Penders, C. Thijs, C. Vink [et al.] // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 118. – P. 511–521. doi: 10.1542/peds.2005-2824
33. Pimentel, M. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / M. Pimentel, E. J. Chow, H. C. Lin // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 412–419. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07234.x
34. Pimentel, M. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation / M. Pimentel, A. Lembo, W. D. Chey [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 22–32. doi: 10.1056/NEJMoa1004409
35. Posserud, I. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome / I. Posserud, P.-O. Stotzer, E. Björnsson [et al.] // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 802–808. doi: 10.1136/gut.2006.108712
36. Quigley, E. M. Bacterial flora in irritable bowel syndrome: role in pathophysiology, implications for management / E. M. Quigley // *J. Dig. Dis.* – 2007. – Vol. 8. – P. 2–7.
37. Rajilic-Stojanovic, M. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome / M. Rajilic-Stojanovic, E. Biagi, H. G. Heilig [et al.] // *Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 141. – P. 1792–1801. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.043
38. Rohlke, F. Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology / F. Rohlke, C. M. Surawicz, N. Stollman // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 44 (8). – P. 567–570. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181dadb10
39. Shepherd, S. J. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence / S. J. Shepherd, F. C. Parker, J. G. Muir [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 765–771. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.058
40. Shepherd, S. J. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management / S. J. Shepherd, P. R. Gibson // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2006. – Vol. 106. – P. 1631–1639. doi: 10.1016/j.jada.2006.07.010
41. Simren, M. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report / M. Simren, G. Barbara, H. J. Flint [et al.] // *Gut.* – 2013. – Vol. 62 (1). – P. 159–176. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302167
42. Smits, L. P. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation / L. P. Smits, K. E. Bouter, W. M. de Vos [et al.] // *Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 145 (5). – P. 946–953. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.058
43. Staudacher, H. M. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome / H. M. Staudacher, M. C. Lomer, J. L. Anderson [et al.] // *J. Nutr.* – 2012. – Vol. 142. – P. 1510–1518. doi: 10.3945/jn.112.159285
44. Steer, T. Perspectives on the role of the human gut microbiota and its modulation by pro- and prebiotics / T. Steer, H. Carpenter, K. Tuohy [et al.] // *Nutr. Res. Rev.* – 2000. – Vol. 13. – P. 229–254. doi: 10.1079/095442200108729089
45. Thabane, M. Systematic review and meta-analysis the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome / M. Thabane, D. T. Kottachchi, J. K. Marshall // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26 (4). – P. 535–544. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03399.x
46. Tornblom, H. Gastrointestinal symptoms after infectious diarrhea: a five-year follow-up in a Swedish cohort of adults / H. Tornblom, P. Holmval, B. Svenungsson, G. Lindberg // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5 (4). – P. 461–464. doi: 10.1016/j.cgh.2007.01.007
47. Whitman, W. B. Prokaryotes: the unseen majority / W. B. Whitman, D. C. Coleman, W. J. Wiebe // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 95 (12). – P. 6578–6583. PMID: PMC33863
48. Xu, J. Honor Thy symbionts / J. Xu, J. I. Gordon // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100 (18). – P. 10452–10459. doi: 10.1073/pnas.1734063100

References

1. Bondareva N. I., Timchenko L. D., Alieva E. V., Dobrynja Yu. M., Gandraburova N. I., Piskov S. I., Kalmykova L. *Medicinski vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical news of North Caucasus.* 2017;12(1):87-90. doi: 10.14300/mnnc.2017.12024
2. Andrews P., Borody T., Shortis N. P., Thompson S. *Gastroenterology.* 1995;108:A563.
3. Backhed F., Ding H., Wang T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101:15718-15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101
4. Bovee-Oudenhoven I. M., Bruggencate S. J., Lettink-Wissink M. I. *Gut.* 2003;52:1572-1578. doi: 10.1136/gut.52.11.1572
5. Brandt L. J. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(2):177-185. doi: 10.1038/ajg.2012.450
6. Brenner D. M., Moeller M. J., Chey W. D. *Am. J. Gastroenterol.* 2009;104(4):1033-1049. doi: 10.1038/ajg.2009.25
7. Carroll I. M., Ringel-Kurka T., Siddle J. P., Ringel Y. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012;24(6):521-530. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01891.x
8. Chassard C., Dapoigny M., Scott K. P. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012;35(7):828-838. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x
9. Codling C., O'Mahony L., Shanahan F. *Dig. Dis. Sci.* 2010;55(2):392-397. doi:10.1007/s10620-009-0934-x
10. De Roest R. H., Dobbs B. R., Chapman B. A. *Int. J. Clin. Pract.* 2013;67:895-903. doi: 10.1111/ijcp.12128
11. Dupont H. L. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014;39(10):1033-1042. doi:10.1111/apt.12728
12. Durban A., Abellan J., Jimenez-Hernandez N. *Environ. Microbiol. Rep.* 2012;4(2):242-247. doi: 10.1111/j.1758-2229.2012.00327.x
13. Eswaran S., Tack J., Chey W. D. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2011;40:141-162. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.012
14. Ford A. C., Quigley E. M., Lacy B. E. *Am. J. Gastroenterol.* 2014;109:1547-1561. doi: 10.1038/ajg.2014.202
15. Frank D. N., Amand St. A. L., Feldman R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104(34):13780-13785. doi: 10.1073/pnas.0706625104
16. Gralnek I. M., Hays R. D., Kilbourne A. *Gastroenterology.* 2000;119(3):654-660. doi: 10.1053/gast.2000.16484
17. Grehan M. J., Borody T. J., Leis S. M. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010;44(8):551-561. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181e5d06b
18. Halmos E., Power V., Shepherd S. *Gastroenterology.* 2014;146:67-75. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046
19. Halvorson H. A., Schlett C. D., Riddle M. S. *Am. J. Gastroenterol.* 2006;101(8):1894-1899. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00654.x
20. Hungin A. P., Mulligan C., Pot B. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;38:864-886. doi: 10.1111/apt.12460
21. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A. *Gut.* 2014;63(11):1737-1745. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305994
22. Jeffery I. B., O'Toole P. W., Ohman L. *Gut.* 2012;61:997-1006. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301501
23. Kassinen A., Krogus Kurikka L., Makivuokko H. *Gastroenterology.* 2007;133(1):24-33. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.005
24. Krogus Kurikka L., Lyra A., Malinen E. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:95. doi: 10.1186/1471-230X-9-95
25. Maxwell P. R., Rink E., Kumar D., Mendall M. A. *Am. J. Gastroenterol.* 2002;97(1):104-108. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05428.x
26. Menees S. B., Maneerattanaporn M., Chey W. D. *Gastroenterology.* 2011;140:49-50.
27. Moayyedi P., Ford A. C., Talley N. J. *Gut.* 2010;59:325-332. doi: 10.1136/gut.2008.167270
28. Ng S. C., Lam E. F., Lam T. T. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;28(10):1624-1631. doi: 10.1111/jgh.12306
29. O'Hara A. M., Shanahan F. *EMBO Rep.* 2006;7:688-693. doi: 10.1038/sj.embor.7400731
30. Ong D. K., Mitchell S. B., Barrett J. S. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;25:1366-1373. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06370.x
31. Parkes G. C., Rayment N. B., Hudspeth B. N. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012;24(1):31-39. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01803.x
32. Penders J., Thijs C., Vink C. *Pediatrics.* 2006;118:511-521. doi:10.1542/peds.2005-2824
33. Pimentel M., Chow E. J., Lin H. C. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98:412-419. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07234.x
34. Pimentel M., Lembo A., Chey W. D. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:22-32. doi:10.1056/NEJMoa1004409
35. Posserud I., Stotzer P.-O., Björnsson E. *Gut.* 2007;56:802-808. doi: 10.1136/gut.2006.108712
36. Quigley E. M. *J. Dig. Dis.* 2007;8:2-7.
37. Rajilic-Stojanovic M., Biagi E., Hellig H. G. *Gastroenterology.* 2011;141:1792-1801. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.043
38. Rohlke F., Surawicz C. M., Stollman N. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010;44:8-567-570. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181dadab10
39. Shepherd S. J., Parker F. C., Muir J. G. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;6:765-771. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.058
40. Shepherd S. J., Gibson P. R. *J. Am. Diet. Assoc.* 2006;106:1631-1639. doi: 10.1016/j.jada.2006.07.010
41. Simren M., Barbara G., Flint H. J. *Gut.* 2013;62(1):159-176. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302167
42. Smits L. P., Bouter K. E., de Vos W. M. *Gastroenterology.* 2013;145(5):946-953. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.058
43. Staudacher H. M., Lomer M. C., Anderson J. L. *J. Nutr.* 2012;142:1510-1518. doi: 10.3945/jn.112.159285
44. Steer T., Carpenter H., Tuohy K. *Nutr. Res. Rev.* 2000;13:229-254. doi: 10.1079/095442200108729089
45. Thabane M., Kottachchi D. T., Marshall J. K. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007;26(4):535-544. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03399.x
46. Tornblom H., Holmval P., Svenungsson B., Lindberg G. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;5(4):461-464. doi: 10.1016/j.cgh.2007.01.007
47. Whitman W. B., Coleman D. C., Wiebe W. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998;95(12):6578-6583. PMID: PMC33863
48. Xu J., Gordon J. I. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003;100(18):10452-10459. doi: 10.1073/pnas.1734063100

Сведения об авторах:

Айтбаев Кубаныч Авенрович, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией патологической физиологии;
тел.: +996555758476; e-mail: kaitbaev@yahoo.com

Муркамилов Илхом Торобекович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии;
тел.: +996557221983; e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Фомин Виктор Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии; тел.: 84956091400; +74956229821; e-mail: fomin_vic@mail.ru

Юсупов Фуркат Абдулахатович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и психиатрии;
тел.: +996557202071; e-mail: furcat_y@mail.ru

Реджапова Нодира Абдулахатовна, ассистент; тел.: +996776861185

Райимжанов Зафарбек Рахимович, врач-невролог;
тел.: 89260401661; e-mail: gzmam@mail.ru

Айдаров Зиябидин Абдрайимович, доктор медицинских наук, профессор,
зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения;
тел.: +996555882300; e-mail: aydarov.ziabin.65