

Синергизм компонентов как основной подход к формированию пробиотического комплекса

Е.В. Ших✉, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

С.А. Соловьева, ORCID: 0000-0002-2013-3455, e-mail: s.solovieva@outlook.com

А.В. Перков, ORCID: 0000-0001-5896-1419, e-mail: sasha1971per@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Разработка пробиотической продукции, содержащей несколько штаммов: *Bifidobacterium lactis* BI-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14 и *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, является перспективным направлением, т. к. увеличивает потенциал профилактического воздействия. Согласно результатам экспериментальных исследований *in vitro*, штаммы *Lactobacillus acidophilus* La-14, *L. rhamnosus* Lr-32, *Bifidobacterium lactis* BI-04 устойчивы к условиям низкого pH и выживают при наличии желчи в концентрациях, присутствующих в двенадцатиперстной кишке. Демонстрируют высокую адгезию к линиям эпителиальных клеток человека – Caco-2 и HT-29. В экспериментах *in vitro* доказано ингибирующее действие штаммов *L. acidophilus* La-14, *L. rhamnosus* Lr-32 на следующие патогены: *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*. Комбинация пробиотических штаммов с подтвержденными эффектами *in vitro* и *in vivo* с пребиотиком и витаминами группы В является рациональной. Дополнительные благоприятные условия в виде наличия питательной среды (пребиотик), достаточное энергообеспечение (коферментные витамины) способствуют повышению колонизационного потенциала. Инулин и витамины группы В обладают собственной активностью, которая синергична с активностью пробиотических микроорганизмов. Витамин В₁₂ имеет в своей структуре порфириноподобное, или корриновое, кольцо, связанное с атомом кобальта четырьмя координационными связями, и является представителем группы корриноидов. Микроорганизмы, заселяющие желудочно-кишечный тракт человека, в качестве кофакторов используют экзогенно поступившие корриноиды кобаламина. Целесообразно сопровождать применение пробиотиков дополнительным поступлением в организм витамина В₁₂, т. к. микробные сообщества кишечника являются вероятными конкурентами в потреблении кобаламина. Рациональный подбор компонентов способствует максимальной реализации потенциальных профилактических эффектов пробиотических микроорганизмов.

Ключевые слова: бифидобактерии, лактобактерии, инулин, кобаламин, корриноиды

Для цитирования: Ших Е.В., Соловьева С.А., Перков А.В. Синергизм компонентов как основной подход к формированию пробиотического комплекса. *Медицинский совет*. 2020;(5):120–127. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-120-127.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Synergism of components as the main approach to creation of a probiotic complex

Evgenia V. Shikh✉, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

Svetlana A. Solovieva, ORCID: 0000-0002-2013-3455, e-mail: s.solovieva@outlook.com

Aleksandr V. Perkov, ORCID: 0000-0001-5896-1419, e-mail: sasha1971per@yandex.ru

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Development of probiotic products containing several strains: *Bifidobacterium lactis* BI-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14 and *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, is an upcoming trend, as it builds capacity of preventive treatment. According to the results of *in vitro* experimental studies, the strains of *Lactobacillus acidophilus* La-14, *L. rhamnosus* Lr-32, *Bifidobacterium lactis* BI-04 are resistant to low pH conditions and survive in the concentrations of bile salts in the small intestine. Demonstrate high adhesion to the human epithelial cell lines – Caco-2 and HT-29. *In vitro* experiments have shown the inhibitory effect of strains *L. acidophilus* La-14, *L. rhamnosus* Lr-32 on the following pathogens: *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*. The probiotic strains with *in vitro* and *in vivo* confirmed effects combined a prebiotic and B vitamins is considered a rational combination. Additional favourable conditions in the form of nutrient medium (prebiotic), sufficient energy supply (coenzyme vitamins) contribute towards the increase of colonization potential. Inulin and B vitamins have their own activity, which is synergistic with the probiotic microorganism activity. Vitamin В₁₂ has a porphyrin-like or corrine ring in its structure, which is linked to the cobalt atom by four coordination bonds and is representative of corrinoids group. Microorganisms inhabiting the GI tract use exogenously produced cobalamin corrinoids as cofactors. It is appropriate to add the use of probiotics with additional exogenous intake of vitamin В₁₂, as microbial communities of the human gut are likely competitors in the consumption of cobalamin. The rational selection of components contributes to the maximum implementation of potential preventive effects of probiotic microorganisms.

Keywords: bifidobacteria, lactobacilli, inulin, cobalamin, corrinoids

For citation: Shikh E.V., Solovieva S.A., Perkov A.V. Synergism of components as the main approach to the formation of a probiotic complex. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):120–127. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-120-127.

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

ВВЕДЕНИЕ

Коррекция биоценозов различных биотопов организма человека, в первую очередь желудочно-кишечного тракта, является неотъемлемой частью профилактической и лечебной стратегии, применяемой при заболеваниях внутренних органов.

Микрофлора в настоящее время рассматривается как самостоятельный дополнительный многоклеточный орган, играющий важную роль в обеспечении гомеостаза организма человека. Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных отделах, составляет 10^{15} (100 трлн), что на два порядка больше, чем количество клеток собственно организма человека [1].

Активно применяются пробиотические микроорганизмы в продуктах с различным регистрационным статусом: лечебное питание, пищевая добавка (БАД), лекарственный препарат, биологический препарат. В состав БАД входят определенные пробиотические штаммы, благотворное влияние которых на здоровье человека подтверждено в рандомизированных клинических исследованиях, метаанализах, крупных обсервационных исследованиях. Продовольственная и Сельскохозяйственная организации ООН (FAO/ФАО), Всемирная организация здравоохранения предъявляют следующие требования к БАД, содержащим пробиотики: идентификация рода и вида пробиотических штаммов, в т. ч. и с применением генетических тестов; доказанная эффективность в исследованиях *in vitro*; наличие положительных результатов клинических исследований с участием людей [2].

Воздействие, которое оказывают пробиотические бактерии, входящие в состав БАД, сходно с воздействием нормальной микрофлоры: обеспечение колонизационной резистентности; регуляция газового состава, редокс-потенциала кишечника; синтез ферментов метаболизма; биосинтетическая функция, влияние на перистальтику кишечника; регуляция водно-солевого обмена; энергообеспечение; участие в процессах детоксикации; протективное действие на слизистую кишечника; формирование специфического и неспецифического иммунного ответа организма.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, «пробиотики – это живые микроорганизмы, прием адекватных количеств которых обеспечивает положительное влияние на организм хозяина».

Для оказания эффекта бактерии должны быть живыми, число пробиотических бактерий в продукте – достаточным для оказания положительного эффекта – на конец срока годности 10^6 – 10^9 [3].

Штаммы, на основе которых производятся пробиотические препараты, выделены от здоровых людей, идентифицированы до вида по фено- и генотипическим признакам, имеют генетический паспорт.

Высокий профиль безопасности пробиотика является одним из ключевых требований. Статус GRAS (Generally Regarded As Safe), который подразумевает использование без ограничений, в т. ч. и в фармацевтической сфере, имеют два микроорганизма: *B. lactis* BB-12 и *S. thermo-*

philus TH-4. EFSA (Европейское агентство по контролю за качеством пищевых продуктов) разработало свои критерии безопасности и качества для пробиотиков с возможностью присвоения им специального статуса – QPS. Наличие статуса QPS – своеобразная гарантия безопасности того или иного микроорганизма, основанная на «разумных» доказательствах. Полный список микроорганизмов, имеющих статус QPS, представлен на официальном сайте EFSA: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>. Данный список регулярно обновляется.

Стратегия применения только пробиотических микроорганизмов для нормализации биоценоза ЖКТ, по сути дела, представляет собой заместительную терапию. В ряде случаев при экзогенном поступлении пробиотических штаммы не колонизируются в кишечнике после окончания курса пробиотикотерапии. Для того чтобы пробиотические бактерии заселили биотоп, необходимо, чтобы они, совершив пассаж по ЖКТ и преодолев кислотный барьер и влияние желчных кислот, добрались до места, что обеспечивает форма выпуска препарата либо использование пробиотических штаммов с доказанной устойчивостью к агрессивным средам верхних отделов ЖКТ. Помимо этого, должны иметь место дополнительные благоприятные условия, а именно: наличие питательной среды (пребиотиков), достаточное энергообеспечение (коферментные витамины). В связи с этим комбинированные препараты – синбиотики обладают видимыми преимуществами. Примером синбиотика, имеющего рациональный состав, является БАД Витастронг Флориоза, в состав которой входят пробиотические штаммы (*Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, *Bifidobacterium lactis* Bl-04); пребиотик-инулин; витамины группы B (B_1 , B_2 , B_6 , B_{12}).

ПРОБИОТИКИ: БИФИДО- И ЛАКТОБАКТЕРИИ

Наиболее часто для производства пробиотических препаратов используют штаммы грамположительных кислотолюбивых микроорганизмов рода *Lactobacillus* (виды *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. fermentum*, *L. lactis*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius* и *L. johnsonii*), а также неферментирующих бактерий рода *Bifidobacterium* (виды *B. animalis*, *B. adolescentis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. longum*), населяющих кишечник здоровых людей. Каждый род пробиотических бактерий содержит значительное число видов, в состав которых входят различные штаммы, которые имеют свои специфические особенности. Эффекты одного штамма нельзя экстраполировать на другой штамм, даже если они принадлежат к тому же виду микроорганизмов [4].

Лактобациллы. Антагонистическое действие лактобацилл к патогенным, условно-патогенным микроорганизмам имеет неспецифические и специфические механизмы. Общее свойство молочнокислых бактерий – продукция молочной кислоты (которая сама по себе проявляет определенный бактерицидный эффект) и связанное с

этим снижение pH среды до значений, несовместимых с жизнедеятельностью многих групп микроорганизмов. Кроме того, в кислых условиях может усиливаться действие специфических факторов антагонизма. Некоторые штаммы лактобацилл способны с помощью собственных пероксидаз активировать образование перекиси водорода и ряда перекисных соединений (тиоцианат, гипотиоцианат), обладающих сильным бактерицидным действием на многие микроорганизмы, включая эукариоты.

Особый интерес вызывает продуцирование некоторыми штаммами лактобактерий бактериоцинов. Они представляют собой вещества белковой природы, полипептиды с узким спектром бактерицидного действия. На сегодняшний день механизм действия бактериоцинов, вызывающих гибель чувствительных микроорганизмов, остается не до конца изученным. Показано, например, что они могут встраиваться в клеточную мембрану, приводя к нарушению ее проницаемости и протонного потенциала, блокировать репликацию ДНК и белковый синтез, мешать делению клеток, т. е. вызывать изменения, которые несовместимы с жизнедеятельностью клетки.

Для выживания пробиотических бактерий при прохождении через желудочно-кишечный тракт имеют значение разнообразные свойства, наиболее важным из которых является толерантность к высококислотным условиям, присутствующим в желудке, и к концентрациям желчных солей, обнаруживаемых в тонком кишечнике. Помимо своих основных функций, связанных с пищеварением, желчь, точнее содержащиеся в ней желчные кислоты, предупреждает адгезию экзогенных микробов к кишечному эпителию [5].

Данные исследований in vitro

Штаммы лактобактерий, входящие в состав Флориозы, проявляют довольно высокую устойчивость к желчи и демонстрируют высокую колонизационную способность.

Согласно результатам экспериментальных исследований in vitro штаммы *Lactobacillus acidophilus* La-14 и *L. rhamnosus* Lr-32 устойчивы к условиям низкого pH и выживают при наличии желчи в концентрациях, присутствующих в двенадцатиперстной кишке. Выживаемость *Lactobacillus acidophilus* La-14 в соляной кислоте и пепсине (1%) при pH 3 в течение 1 часа при 37 °C составила более 90%, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 – более 70%. Выживаемость в среде, содержащей 0,3% солей желчных кислот, для *Lactobacillus acidophilus* La-14 составила более 90%, для *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 – более 80% (табл. 1).

В настоящее время установлено, что адгезионная способность лактобацилл носит выраженный штаммовый характер, а от высокой адгезивности штамма зависит его биосовместимость с организмом хозяина. В экспериментальных исследованиях in vitro штаммы *Lactobacillus acidophilus* La-14 и *L. rhamnosus* Lr-32 продемонстрировали высокую адгезию к линиям эпителиальных клеток человека – Caco-2 и HT-29 (табл. 1). Результаты данного исследования демонстрируют потенциал изучаемых штаммов в нарушении адгезии патогенной микрофлоры путем вытеснения ее из рецепторов для адгезии, что обеспечивает колонизационную резистентность и повышает барьерную функцию слизистой оболочки. Устойчивое связывание со слизистой оболочкой кишечника может продлить время пребывания пробиотического штамма в кишечнике. Это взаимодействие со слизистой оболочкой способствует более тесному контакту пробиотика с кишечной иммунной системой, что является определяющим фактором в модуляции иммунного ответа^{1,2}.

Многие штаммы лактобацилл обладают антагонистической активностью по отношению к патогенным, условно-

¹ *Lactobacillus acidophilus* La-14 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: https://probiom.com/pub/media/papers/TM_NCFM_June20101.pdf. Assessed on Apr/16, 2020.

² *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: <http://howaru.cn/wp-content/uploads/2019/01/LACTOBACILLUS-RHAMNOSUS-Lr-32%2%AEPdf.pdf>. Assessed on Apr/16, 2020.

● **Таблица 1.** Результаты экспериментальных исследований in vitro, характеризующих способность к адгезии штаммов *Lactobacillus acidophilus* La-14 и *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32^{*,**}

● **Table 1.** In vitro experimental study results showing the adhesiveness of strains of *Lactobacillus acidophilus* La-14 and *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32^{*,**}

| | | <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-14 | <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lr-32 |
|--|--------|--|---|
| Кислотоустойчивость | | (>90% выживаемости в соляной кислоте и пепсине (1%) при pH 3 в течение 1 часа при 37 °C) | (>70% выживаемости в соляной кислоте и пепсине (1%) при pH 3 в течение 1 ч при 37 °C) |
| Устойчивость к солям желчных кислот | | (>90% выживаемости в среде, содержащей 0,3% солей желчных кислот) | (>80% выживаемости в среде, содержащей 0,3% солей желчных кислот) |
| Резистентность к пепсину | | (>60% в среде, содержащей 0,3% пепсина при pH 2 в течение 1 ч) | (>40% в среде, содержащей 0,3% пепсина при pH 2 в течение 1 ч) |
| Резистентность к панкреатину | | (>60% выживаемости в 0,1% среде, содержащей панкреатин, при pH 8 в течение 2 часов) | (>60% выживаемости в 0,1% среде, содержащей панкреатин, при pH 8 в течение 2 часов) |
| Сцепление с клетками кишечника человека in vitro | HT-29 | Очень высокая | Высокая |
| | Caco-2 | Высокая | Высокая |

* *Lactobacillus acidophilus* La-14 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: https://probiom.com/pub/media/papers/TM_NCFM_June20101.pdf. Assessed on Apr/16, 2020.

** *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: <http://howaru.cn/wp-content/uploads/2019/01/LACTOBACILLUS-RHAMNOSUS-Lr-32%2%AEPdf.pdf>. Assessed on Apr/16, 2020.

патогенным и технически вредным микробам. Предполагаемые механизмы действия пробиотических штаммов против патогенных микроорганизмов разнообразны и включают в себя не только конкуренцию с патогеном за участок прикрепления или источники питания, но и ингибирование синтеза и/или действия бактериальных токсинов, способность коагрегировать с патогенами и стимулировать продукцию иммуноглобулина А. Экспериментальные исследования *in vitro* продемонстрировали ингибирующее действие *L. acidophilus* La-14 и *L. rhamnosus* Lr-32 на следующие патогены: *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*^{3,4} [6].

Бифидобактерии. Бифидофлора составляет до 40–60% кишечной микрофлоры. Бифидобактерии сохраняют свою жизнеспособность на протяжении всего пищеварительного тракта, в т. ч. при pH 3,5, проявляют устойчивость в среде с низким содержанием кислорода и остаются стабильными в процессе промышленной переработки. Все применяемые штаммы пробиотиков обладают относительно высокой степенью безопасности, но наилучший профиль безопасности имеют бифидобактерии. Совокупность вышеперечисленных свойств объясняет широкое применение бифидобактерий в составе пищевых продуктов и БАД.

Bifidobacterium lactis Bl-04 проявляют довольно высокую устойчивость к желчи и демонстрируют высокую колонизационную способность. Согласно результатам экспериментальных исследований *in vitro* *Bifidobacterium lactis* Bl-04 является устойчивым к условиям низкого pH и выживает при наличии желчи в концентрациях, присутствующих в двенадцатиперстной кишке. Выживаемость *Bifidobacterium lactis* Bl-04 в соляной кислоте и пепсине (1%) при pH 3 в течение 1 часа при 37 °C составила более 90%; выживаемость в среде, содержащей 0,3% солей желчных кислот, – более 90% (табл. 2).

В экспериментальных исследованиях *in vitro* штамм продемонстрировал высокую адгезию к линиям эпителиальных клеток человека – Caco-2 и HT-29^{5,6}.

Данные исследований *in vivo*

Bifidobacterium lactis Bl-04 является штаммом, эффективность которого в комбинации с другими пробиотиками достаточно хорошо изучена в клинических исследованиях при антибиотикоассоциированной диарее (ААД). Здоровым добровольцам одновременно с аугментинном дважды в день назначали плацебо или пробиотическую смесь, в состав которой входили следующие штаммы: *Bifidobacterium lactis* Bl-04 и Bi-07, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus paracasei* Lpc-37 и

Bifidobacterium bifidum BB-12. В результате исследования сделан вывод о том, что пробиотическая смесь такого состава профилактирует развитие ААД и ускоряет восстановление биоценоза [7].

В другом исследовании с участием 503 добровольцев изучено влияние комбинации *B. lactis* Bl-04, *B. lactis* Bi-07, *L. acidophilus* NCFM, *L. paracasei* Lpc-37 на частоту ААД и тяжесть симптомов со стороны ЖКТ. Частота возникновения ААД в группе пациентов, получавших плацебо, в два раза превысила частоту возникновения ААД в группе пациентов, получавших пробиотическую смесь [8, 9].

Всемирная гастроэнтерологическая организация рекомендует штамм *Bifidobacterium lactis* Bl-04 в составе пробиотических смесей для профилактики ААД [10].

Ряд опубликованных в литературе результатов исследований открывает новые возможности применения изученных штаммов, которые входят в состав Флориозы.

Перспективным в плане клинического применения является наличие у *L. acidophilus* La-14 способности расщеплять оксалаты. Данный штамм является потенциально полезным пробиотиком для профилактики заболеваний, связанных с нарушением обмена оксалатов [11].

В экспериментальных исследованиях на животных изучено влияние как живых бактерий, так и истощенного супернатанта клеточной культуры (ИСКК) *L. acidophilus* La-14 на кишечную флору мышей с диареей, индуцированной интраперитонеальным введением ампициллина в дозировке 2000 мг/кг/день в течение 3 дней. Введение ИСКК, живых бактерий и комбинации ИСКК плюс живые бактерии привело к статистически значимому увеличению численности (в сравнении с таковыми в группе спонтанного восстановления) *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, уменьшению численности *Escherichia coli* и *Enterococcus* [12].

Пробиотические штаммы *B. lactis* Bl-04 и *L. acidophilus* способны влиять как на локальный, так и на системный иммунный ответ и усиливать его при проведении вакцинации. Изучены иммуномодулирующие свойства комбинации пробиотических штаммов *B. lactis* Bl-04 и *L. acidophilus* у здоровых добровольцев, которым проводили оральную вакцинацию против холеры. В сыворотке крови определя-

● **Таблица 2.** Результаты экспериментальных исследований *in vitro*, характеризующих способность к адгезии *Bifidobacterium lactis* Bl-04*

● **Table 2.** *In vitro* experimental study results showing the adhesiveness of *Bifidobacterium lactis* Bl-04*

| | | |
|---|--|---------|
| Кислотоустойчивость | (>90% выживаемости в соляной кислоте и пепсине (1%) при pH 3 в течение 1 часа при 37 °C) | |
| Устойчивость к солям желчных кислот | (>90% выживаемости в среде, содержащей 0,3% солей желчных кислот) | |
| Сцепление с клетками кишечника человека <i>in vitro</i> | HT-29 | Высокая |
| | Caco-2 | Высокая |

* *Bifidobacterium lactis* Bl-04 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: <http://howaru.cn/wp-content/uploads/2019/01/BIFIDOBACTERIUM-LACTIS-BL-04%2%AE.pdf>. Assessed on Apr/16, 2020.

³ *Lactobacillus acidophilus* La-14 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: https://probiom.com/pub/media/papers/TM_NCFM_June20101.pdf. Assessed on Apr/16, 2020.

⁴ *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: <http://howaru.cn/wp-content/uploads/2019/01/LACTOBACILLUS-RHAMNOSUS-LR-32%2%AE.pdf>. Assessed on Apr/16, 2020.

⁵ *Lactobacillus acidophilus* La-14 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: https://probiom.com/pub/media/papers/TM_NCFM_June20101.pdf. Assessed on Apr/16, 2020.

⁶ *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: <http://howaru.cn/wp-content/uploads/2019/01/LACTOBACILLUS-RHAMNOSUS-LR-32%2%AE.pdf>. Assessed on Apr/16, 2020.

ли специфические IgA, IgG и IgM, а в слюне – IgA. Назначение добровольцам пробиотиков привело к более быстрой и высокой индукции специфических IgA и IgG в сравнении с контрольной группой, что указывает на участие данных штаммов в стимуляции специфического иммунитета [13].

ПРЕБИОТИК ИНУЛИН

Под понятием «пребиотик» подразумевают неперевариваемые пищевые ингредиенты, которые благотворно влияют на здоровье хозяина, выборочно стимулируя рост и/или активность одного или нескольких видов бактерий в толстой кишке [14].

Продовольственная и Сельскохозяйственная организации Объединенных Наций (Food and Agriculture Organization, FAO) и ВОЗ определяют пребиотики как пищевые компоненты, которые приносят пользу здоровью хозяина, связанную с изменением микробиоты [15].

Согласно ГОСТ Р 56201-2014 «Продукты пищевые функциональные. Методы определения бифидогенных свойств», «пребиотические вещества – это неперевариваемые пищевые вещества, избирательно стимулирующие рост и/или биологическую активность одного или ограниченного числа представителей защитной микрофлоры кишечника человека, способствующие поддержанию ее нормального состава и биологической активности»⁷.

Изначально в качестве критериев выбора пребиотика рассматривалась концепция «resistant – fermentation – selectivestimulation», т. е. устойчивость к кислой среде желудка, ферментам в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и адсорбции в тонкой кишке; ферментируемость кишечной микрофлорой с выборочной стимуляцией роста и/или активности полезных для здоровья кишечных бактерий [12, 13]. Основываясь на таких положениях, как специфическая ферментация только бактериальным пулом и изменение активности/численности в основном бифидо- и лактобактерий, к пребиотикам можно отнести фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды. Согласно мнению ряда авторов, полностью этим критериям соответствует только инулин и трансгалактоолигосахариды, частично лактулоза [16].

Инулин – вещество природного происхождения. Сырьем для получения инулина являются корни и клубни цикория и топинамбур. Полученные из инулина низкомолекулярные фракции называют олигофруктозой. Молекулы инулина соединены особыми связями, которые не расщепляются пищеварительными ферментами человека в верхних отделах ЖКТ, в толстой кишке они ферментируются с образованием энергии и таких конечных продуктов, как молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты. Пребиотики расщепляются исключительно здоровой микрофлорой кишечника, т. е. являются питанием для микробиоты.

По данным зарубежных исследований, препараты на основе инулина, полисахарида растительного происхождения, являясь пребиотиками, избирательно стимулируют рост бифидобактерий и лактобацилл, подавляют рост условно-патогенных микроорганизмов, а также способствуют нормализации моторной функции кишечника. Инулин увеличивает объем и повышает увлажнение каловых масс, задерживает жидкость в просвете кишечника, за счет активных метаболитов стимулирует и регулирует моторику кишечника [17].

Инулин влияет: на метаболизм липидов, уменьшая риск атеросклеротических изменений в сердечно-сосудистой системе; на углеводный обмен, возможно, предотвращая или отодвигая дебют сахарного диабета 2-го типа [18].

Инулин за счет стимуляции апоптоза колоноцитов может влиять на воспалительные процессы в кишечнике. Прием инулина и фруктоолигосахаридов улучшает всасывание кальция и магния, снижает риск остеопороза. Модуляция инулином секреции гастроинтестинальных пептидов, в частности участвующих в метаболизме жиров, рассматривается в настоящее время в качестве фактора усиления антиканцерогенной и противовоспалительной активности организма [19].

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

Согласно определению, витамины – это вещества, которые не вырабатываются в организме хозяина или вырабатываются в количествах, недостаточных для обеспечения жизнедеятельности. В связи с этим необходимо обеспечивать экзогенное поступление этих микронутриентов в организм на уровне физиологической суточной потребности. Витамины в качестве коферментов задействованы в фундаментальных биологических процессах, в т. ч. и у кишечного микробного сообщества.

Витамин В₁₂ имеет в своей структуре порфириноподобное, хромофорное, или корриновое, кольцо, связанное с атомом кобальта четырьмя координационными связями через атомы азота, и является представителем группы корриноидов.

В настоящее время известно двенадцать корриноидов, различия между которыми определяются строением одного нижнего лиганда. Восемь корриноидов присутствуют в желудочно-кишечном тракте человека. Все идентифицированные корриноиды обладают способностью к переносу метильных групп, однако не все они могут быть использованы для выполнения этой функции в организме человека [20, 21]. Корриноиды, отличные от кобаламина, плохо распознаются внутренним фактором человека, ключевым белком, необходимым для транспорта кобаламина из просвета тонкой кишки. Эволюционно сформировавшиеся механизмы обеспечивают поступление в клетки человека кобаламина, при этом блокируют поглощение клеткой корриноидов, которые не могут быть использованы в качестве кофакторов [22]. Микроорганизмы, заселяющие желудочно-кишечный тракт, также в качестве кофакторов используют экзогенно поступившие корриноиды кобаламина, а не продукт

⁷ Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Утв. Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 г. №299. URL http://www.tsouz.ru/KTS/KTS17/Pages/P2_299.aspx.

биосинтеза de novo [23]. Существует предположение, что кишечные микробы используют 80% пищевого кобаламина [20, 24]. Исследователями сделан вывод о том, что микробные сообщества кишечника являются вероятными конкурентами для диетического кобаламина, поступающего в организм человека. Данные факты подтверждают необходимость дополнительного экзогенного поступления в организм кобаламина для нормализации микрофлоры.

Витамины группы В обладают коферментными функциями: входят в состав коферментов и простетических групп, обеспечивающих процессы жизнедеятельности организма человека. Коферментной формой витамина В₁ является тиаминдифосфат (тиаминпирофосфат); коферментной формой витамина В₂ – флавинадениндинуклеотид, витамина В₆ – пиридоксаль-5-фосфат.

Тиамин (витамин В₁) задействован в процессах клеточного дыхания, ассимиляции, в углеводном, жировом, белковом и минеральном обменах. Рибофлавин (витамин В₂) активно участвует в окислительно-восстановительных процессах, клеточном дыхании, окислении углеводов, молочной кислоты, альдегидов, обмене жиров, порфиринов, синтезе белков, окислительном дезаминировании аминокислот. Пиридоксин (витамин В₆) является неотъемлемой частью белкового и жирового обмена, реакций переаминирования и декарбоксилирования аминокислот, переноса сульфгидрильных групп, обмена триптофана, гистидина, метионина, цистина, окисления и синтеза жира, ненасыщенных жирных кислот. Может синтезироваться бактериальной флорой кишечника [25].

Известным является факт, что синтез АТФ осуществляется посредством ферментов, кофакторами которых являются и тиамин фосфат, и пиридоксаль фосфат. Идентифицированы белки в организме человека, активность или уровни которых взаимосвязаны с обеспеченностью орга-

низма и витамином В₁, и витамином В₆, и витамином В₁₂. Таким образом, синергидные взаимодействия витаминов группы В проявляются на молекулярном уровне, включают в себя метаболизм аминокислот, углеводов, липидов, синтез АТФ и др. [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Флороза представляет собой источник пробиотических штаммов бифидобактерий *Bifidobacterium lactis* BI-04, лактобактерий *Lactobacillus acidophilus* La-14 и *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, предназначенный для восстановления и поддержания нормальной микрофлоры. Разработка пробиотической продукции, содержащей несколько штаммов, является перспективным направлением, т. к. увеличивает потенциал профилактического воздействия. Входящие в состав БАД инулин и витамины группы В обладают собственной активностью, которая является синергичной с активностью пробиотических микроорганизмов. Целесообразно сопровождать применение пробиотиков дополнительным экзогенным поступлением в организм витамина В₁₂, т. к. микробные сообщества кишечника являются вероятными конкурентами в потреблении кобаламина. Комбинация штаммов пробиотиков с изученными и подтвержденными свойствами с пребиотиками, которые представляют собой питательную среду для бифидо- и лактобактерий, заселяющих толстый кишечник, повышает колонизационный потенциал. Рациональный подбор компонентов Флорозы способствует максимальной реализации потенциальных профилактических эффектов пробиотических микроорганизмов.

Поступила / Received: 02.04.2020
Поступила после рецензирования / Revised: 17.04.2020
Принята в печать / Accepted: 21.04.2020

Список литературы

1. Никонов Е.Л., Попова Е.Л. (ред.). *Микробиота*. М.: Медиа Сфера; 2019. 255 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38244535>.
2. Venugopalan V., Shriner K.A., Wong-Beringer A. Regulatory Oversight and Safety of Probiotic Use. *Emerging Infectious Diseases*. 2010;16(11):1661–1665. doi: 10.3201/eid1611.100574.
3. Binns N. *Probiotics, Prebiotics and the gut microbiota*. Brussels; 2013. 32 p. Available at: <https://ilsa.org/europe/wp-content/uploads/sites/3/2016/05/Prebiotics-Probiotics.pdf>.
4. Andoh A. Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. *Digestion*. 2016;93(3):176–181. doi: 10.1159/000444066.
5. Потапов В.А. Пробиотики в гинекологии. Очередная мода или осознанная необходимость (аналитический обзор). *3 турботою про жінку*. 2015;(1):10–15. Режим доступа: https://organosyn.com.ua/downloads/0000/0623/article_8_5.pdf.
6. Gomaa A., Verghese M., Herring J. Inhibition of Antimicrobial Resistant *Salmonella* Heidelberg by a Synbiotic Combination of Prebiotics and Probiotics in an in Vitro Model (P20-011-19). *Curr Dev Nutr*. 2019;3(1):nzz040. doi: 10.1093/cdn/nzz040.P20-011-19.
7. Lyra A., Hillilä M., Huttunen T., Männikkö S., Taalikka M., Tenniläet J. et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48):10631–10642. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10631.
8. Ouwehand A.C., DongLian X., Weijian X., Stewart M., Ni J., Stewart T., Miller L.E. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014;32(4):458–463. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.053.
9. Forssten S., Evans M., Wilson D., Ouwehand A.C. Influence of a probiotic mixture on antibiotic induced microbiota disturbances. *World J Gastroenterol*. 2014;20(35):11878–11885. doi: 10.3748/wjg.v20.i35.11878.
10. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. и соавт. *Пробиотики и пребиотики*. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации; 2017. 37 с. Режим доступа: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.
11. Turrioni S., Vitali B., Bendazzoli C., Candela M., Gotti R., Federici F., Pirovano F., Brigid P. Oxalate consumption by lactobacilli: evaluation of oxalyl-CoA decarboxylase and formyl-CoA transferase activity in *Lactobacillus acidophilus*. *J Appl Microbiol*. 2007;103(5):1600–1609. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03388.x.
12. Luo X.Y., Lun Y.Z., Gao W., Hu H.B., Wang Q., Liu Y., Yin J.S., Jiang S.J. Effects of spent culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* on intestinal flora in mice with antibiotic-associated diarrhoea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*. 2006;14(19):1870–1873. doi: 10.11569/wcjd.v14.i19.1870.
13. Cani P.D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut*. 2018;67(9):1716–1725. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
14. Храмов А.Г., Рябцева С.А., Будкевич Р.О., Ахмедова В.Р., Родная А.Б., Маругина Е.В. Пребиотики как функциональные пищевые ингредиенты: терминология, критерии выбора и сравнительной оценки, классификация. *Вопросы питания*. 2018;87(1):5–17. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10001.

15. Pineiro M., Asp N.G., Reid G., Macfarlane S., Morelli L., Brunser O., Tuohy K. FAO technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(3, 2):156–159. doi: 10.1097/MCG.0b013e31817f184e.
16. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr.* 2007;137(3):830–837. doi: 10.1093/jn/137.3.830S.
17. Буторова Л.И. Новые возможности профилактики и лечения хронического запора комплексными пребиотическими препаратами: выбор оптимального сочетания. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2012;(4):2–10. Режим доступа: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/06/GSP_4_2012_P1-26_2-10.pdf.
18. Guess N.D., Dornhorst A., Oliver N., Bell J.D., Thomas E.L., Frost G.S. A randomized controlled trial: the effect of inulin on weight management and ectopic fat in subjects with prediabetes. *Nutr Metab (Lond).* 2015;12:36. doi: 10.1186/s12986-015-0033-2.
19. Копылова Д.В., Кошелев П.И. Возможности применения масляной кислоты и инсулина в раннем восстановительном периоде после холецистэктомии. *Лечащий врач.* 2013(2):121–125. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/02/15435641/>.
20. Degnan P.H., Taga M.E., Goodman A.L. Vitamin B12 as a Modulator of Gut Microbial Ecology. *Cell Metabolism.* 2014;20(5):769–778. doi: 10.1016/j.cmet.2014.10.002.
21. Keller S., Ruetz M., Kunze C., Krautler B., Diekert G., Schubert T. Exogenous 5,6-dimethylbenzimidazole caused production of a nonfunctional tetrachloroethene reductive dehalogenase in *Sulfurospirillum multivorans*. *Environ Microbiol.* 2014;16(11):3361–3369. doi: 10.1111/1462-2920.12268.
22. Nielsen M.J., Rasmussen M.R., Andersen C.B., Nexø E., Møestrup S.K. Vitamin B12 transport from food to the body's cells—a sophisticated, multistep pathway. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;(9):345–354. doi: 10.1038/nrgastro.2012.76.
23. Men Y., Seth E.C., Yi S., Crofts T.S., Allen R.H., Taga M.E., Alvarez-Cohen L. Identification of specific corrinoids reveals corrinoid modification in dechlorinating microbial communities. *Environ Microbiol.* 2015;17(12):4873–4884. doi: 10.1111/1462-2920.12500.
24. Degnan P.H., Barry N.A., Mok K.C., Taga M.E., Goodman A.L. Human gut microbes use multiple transporters to distinguish vitamin B12 analogs and compete in the gut. *Cell Host Microbe.* 2014;15(1):47–57. doi: 10.1016/j.chom.2013.12.007.
25. Ших Е.В., Махова А.А. *Витамины в клинической практике: научно-практическое издание.* М.: Практическая медицина; 2014. 367 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25878355>.
26. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, пиридоксин и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2017;(1):40–51. Режим доступа: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/7/7>.

References

1. Nikonov E.L., Popova E.L. (ed.). *Microbiota.* Moscow: Media Sfera; 2019. 255 с. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38244535>.
2. Venugopalan V., Shriner K.A., Wong-Beringer A. Regulatory Oversight and Safety of Probiotic Use. *Emerging Infectious Diseases.* 2010;16(11):1661–1665. doi: 10.3201/eid1611.100574.
3. Binns N. *Probiotics, Prebiotics and the gut microbiota.* Brussels; 2013. 32 p. Available at: <https://lsl.org/europe/wp-content/uploads/sites/3/2016/05/Prebiotics-Probiotics.pdf>.
4. Andoh A. Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. *Digestion.* 2016;93(3):176–181. doi: 10.1159/000444066.
5. Potapov V.A. Probiotics in gynecology: fashion or aware of the need (market watch). *Z turbotoyu pro zhinku = With the care of a woman.* 2015;(1):10–15. (In Russ.) Available at: https://organosyn.com.ua/downloads/0000/0623/article_8_5.pdf.
6. Goma A., Verghese M., Herring J. Inhibition of Antimicrobial Resistant Salmonella Heidelberg by a Synbiotic Combination of Prebiotics and Probiotics in an In Vitro Model (P20-011-19). *Curr Dev Nutr.* 2019;3(1):nzz040. doi: 10.1093/cdn/nzz040.P20-011-19.
7. Lyra A., Hillilä M., Huttunen T., Männikkö S., Taalikka M., Tenniläet J. et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol.* 2016;22(48):10631–10642. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10631.
8. Ouwehand A.C., DongLian C., Weijian X., Stewart M., Ni J., Stewart T., Miller L.E. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine.* 2014;32(4):458–463. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.053.
9. Forssten S., Evans M., Wilson D., Ouwehand A.C. Influence of a probiotic mixture on antibiotic induced microbiota disturbances. *World J Gastroenterol.* 2014;20(35):11878–11885. doi: 10.3748/wjg.v20.i35.11878.
10. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. *Probiotics and prebiotics.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2017. 37 p. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>.
11. Turrioni S., Vitali B., Bendazzoli C., Candela M., Gotti R., Federici F., Pirovano F., Brigid P. Oxalate consumption by lactobacilli: evaluation of oxalyl-CoA decarboxylase and formyl-CoA transferase activity in *Lactobacillus acidophilus*. *J Appl Microbiol.* 2007;103(5):1600–1609. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03388.x.
12. Luo X.Y., Lun Y.Z., Gao W., Hu H.B., Wang Q., Liu Y., Yin J.S., Jiang S.J. Effects of spent culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* on intestinal flora in mice with antibiotic-associated diarrhoea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi.* 2006;14(19):1870–1873. doi: 10.11569/wjcd.v14.i19.1870.
13. Cani P.D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut.* 2018;67(9):1716–1725. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
14. Khrantsov A.G., Ryabtseva S.A., Budkevich R.O., Akhmedova V.R., Rodnaya A.B., Marugina E.V. Prebiotics as functional food ingredients: terminology, choice and comparative evaluation criteria, classification. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition.* 2018;87(1):5–17. (In Russ.) doi: 10.24411/0042-8833-2018-10001.
15. Pineiro M., Asp N.G., Reid G., Macfarlane S., Morelli L., Brunser O., Tuohy K. FAO technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(3, 2):156–159. doi: 10.1097/MCG.0b013e31817f184e.
16. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr.* 2007;137(3):830–837. doi: 10.1093/jn/137.3.830S.
17. Буторова Л.И. New opportunities for the prevention and treatment of chronic constipation with complex prebiotic drugs: choice of optimal combination. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga = Gastroenterology of St. Petersburg.* 2012;(4):2–10. (In Russ.) Available at: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/06/GSP_4_2012_P1-26_2-10.pdf.
18. Guess N.D., Dornhorst A., Oliver N., Bell J.D., Thomas E.L., Frost G.S. A randomized controlled trial: the effect of inulin on weight management and ectopic fat in subjects with prediabetes. *Nutr Metab (Lond).* 2015;12:36. doi: 10.1186/s12986-015-0033-2.
19. Копылова Д.В., Кошелев П.И. Opportunities of butyric acid and inulin use in the early restoration period after cholecystectomy. *Lechashchiy vrach = Attending Doctor.* 2013(2):121–125. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/02/15435641/>.
20. Degnan P.H., Taga M.E., Goodman A.L. Vitamin B12 as a Modulator of Gut Microbial Ecology. *Cell Metabolism.* 2014;20(5):769–778. doi: 10.1016/j.cmet.2014.10.002.
21. Keller S., Ruetz M., Kunze C., Krautler B., Diekert G., Schubert T. Exogenous 5,6-dimethylbenzimidazole caused production of a nonfunctional tetrachloroethene reductive dehalogenase in *Sulfurospirillum multivorans*. *Environ Microbiol.* 2014;16(11):3361–3369. doi: 10.1111/1462-2920.12268.
22. Nielsen M.J., Rasmussen M.R., Andersen C.B., Nexø E., Møestrup S.K. Vitamin B12 transport from food to the body's cells—a sophisticated, multistep pathway. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;(9):345–354. doi: 10.1038/nrgastro.2012.76.
23. Men Y., Seth E.C., Yi S., Crofts T.S., Allen R.H., Taga M.E., Alvarez-Cohen L. Identification of specific corrinoids reveals corrinoid modification in dechlorinating microbial communities. *Environ Microbiol.* 2015;17(12):4873–4884. doi: 10.1111/1462-2920.12500.
24. Degnan P.H., Barry N.A., Mok K.C., Taga M.E., Goodman A.L. Human gut microbes use multiple transporters to distinguish vitamin B12 analogs and compete in the gut. *Cell Host Microbe.* 2014;15(1):47–57. doi: 10.1016/j.chom.2013.12.007.
25. Shikh E.V., Makhova A.A. *Vitamins in clinical practice: a scientific and practical edition.* Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014. 367 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25878355>.
26. Gromov O.A., Torshin I.Yu., Gusev E.I. Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin on the level of human proteome. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2017;(1):40–51. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/7/7>.

Информация об авторах:

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: chih@mail.ru

Соловьева Светлана Александровна, к.м.н., ассистент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: s.solovieva@outlook.com

Перков Александр Владимирович, ассистент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: sasha1971per@yandex.ru

Information about the authors:

Evgenia V. Shikh, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: chih@mail.ru

Svetlana A. Solovieva, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: s.solovieva@outlook.com

Aleksandr V. Perkov, Teaching Assistant, Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: sasha1971per@yandex.ru