

Современные возможности фармакологического воздействия на микрофлору и моторную активность кишечника

В.Н. Дроздов¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, vndrozdov@yandex.ru

Е.В. Ших¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, chih@mail.ru

А.А. Астаповский¹, ORCID: 0000-0002-7430-3341, a.astapovskii@gmail.com

С.Ю. Сереброва^{1,2,✉}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, svetaserbrova@mail.ru

И.А. Комиссаренко³, ORCID: 0000-0001-5621-2721, komisarenko@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

В настоящее время лактулоза известна в основном как слабительное средство, оказывающее гиперосмотическое действие, стимулирующее перистальтику кишечника. В этом качестве препарат давно себя зарекомендовал как эффективное и безопасное средство. Лактулоза – одно из немногих средств, которое разрешено к применению у беременных женщин и детей младше 6 мес. с функциональными запорами. Пребиотические свойства лактулозы открыты в 1957 г. После проведенных исследований было обнаружено, что она способствует росту полезных бифидо- и лактобактерий. Кроме использования в качестве эффективного слабительного и пребиотического средства лактулоза с 1966 г. с успехом применяется для лечения печеночной энцефалопатии. Механизм действия заключается в том, что лактулоза препятствует всасыванию избыточного количества аммиака, который образуется в толстой кишке посредством гидролиза белка и мочевины интестинальной микрофлорой. Лактулоза, обладающая широким спектром влияния на метаболизм азота кишечной микрофлорой, нейтрализует не только аммиак, но и другие бактериальные токсины. Благодаря проведенным исследованиям, в которых продемонстрирована достоверная эффективность препарата, ведущие профессиональные сообщества включили лактулозу в свои рекомендации в качестве препарата выбора для лечения пациентов с печеночной энцефалопатией на любой стадии процесса. В статье представлены современные данные об эффективности и безопасности использования лактулозы при различных заболеваниях. Кроме того, уделено внимание такому понятию, как микробиота. Описаны ее свойства и функции в организме человека.

Ключевые слова: микробиота, лактулоза, пребиотик, печеночная энцефалопатия, запор

Для цитирования: Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Сереброва С.Ю., Комиссаренко И.А. Современные возможности фармакологического воздействия на микрофлору и моторную активность кишечника. *Медицинский совет.* 2021;(12):200–208. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-200-208>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern opportunities of pharmacological effect on gut microbiome and motor activity

Vladimir N. Drozdov¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, vndrozdov@yandex.ru

Evgenia V. Shikh¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, chih@mail.ru

Alexander A. Astapovskiy¹, ORCID: 0000-0002-7430-3341, a.astapovskii@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2,✉}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, svetaserbrova@mail.ru

Irina A. Komissarenko³, ORCID: 0000-0001-5621-2721, komisarenko@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Center of Expertise of Medical Devices; 8, Bldg. 2, Petrovskiy Boulevard, Moscow, 127051, Russia

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Currently, lactulose is known to most as a laxative that has a hyperosmotic effect, stimulating intestinal peristalsis. The drug has long established itself as a safe and effective medicine. Lactulose is one of the few drugs that is approved for use in pregnant women and children under 6 months of age with functional constipation. The prebiotic properties of lactulose were discovered in 1957. After research, it was found that it promotes the growth of beneficial bacteria, such as bifidobacteria and lactobacilli. In addition to being used as an effective weak and prebiotic agent, lactulose has been successfully used since 1966 for the treat-

ment of hepatic encephalopathy. The mechanism of action of the drug is that it prevents the absorption of excess ammonia, which is formed in the large intestine, through the hydrolysis of protein and urea by the intestinal microflora. Lactulose, which has a wide range of effects on nitrogen metabolism by the intestinal microflora, affects not only ammonia, but also other bacterial toxins as a result of the studies that have demonstrated the reliable effectiveness of the drug, the world's leading professional communities have included lactulose in their recommendations as the drug of choice for the treatment of patients with hepatic encephalopathy at any stage of the disease. The article presents current data on the effectiveness and safety of the use of lactulose in various diseases. In addition, attention is paid to such a concept as microbiota. Its functions and influence on the human body are described.

Keywords: microbiota, lactulose, prebiotic, hepatic encephalopathy, constipation

For citation: Drozdov V.N., Shikh E.V., Astapovskiy A.A., Serebrova S.Yu., Komissarenko I.A. Modern opportunities of pharmacological effect on gut microbiome and motor activity. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):200–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-200-208>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека населен большим количеством микроорганизмов (около 100 трлн), включая бактерии, грибы, археи и простейшие, совокупность которых обычно называется микробиотой. Отношения между организмом хозяина и микробиотой кишечника, называемые в данном случае симбиозом, развиваются на протяжении миллионов лет. Состав микробиоты в значительной степени определяется потребностями отдельных бактерий в питательных веществах и сильно варьирует в разных частях ЖКТ. Необходимо отметить, что состав микробиоты у разных людей может сильно различаться [1]. Принято считать, что формирование микробиоты начинается с момента рождения, хотя это мнение в настоящее время ставится под сомнение рядом исследователей, утверждающих, что некоторые микроорганизмы, характерные для кишечника, обнаруживаются в тканях матки и в плаценте [2, 3]. На ранних стадиях развития организма состав микробиоты беден и включает в себя два основных типа бактерий: актинобактерии и протеобактерии [4]. В течение первого года жизни микробное разнообразие увеличивается, и состав микробиоты приближается к такому взрослому человеку [5]. Примерно к 2,5 годам жизни состав, разнообразие и функциональная активность микробиоты у детей уже напоминают микробиоту взрослых [6]. Она включает в себя и облигатных, и транзитных представителей. Микроорганизмы могут находиться как в просвете кишечника, так и в пристеночной слизи.

Более 99% микробиоты кишечника состоит из бактерий, принадлежащих к 4 типам: фирмикуты (*Firmicutes*), бактероиды (*Bacteroidetes*), протеобактерии (*Proteobacteria*) и актинобактерии (*Actinobacteria*) [7]. У здоровых людей, как правило, доминируют два типа: бактероиды и фирмикуты [8]. Численность бактерий увеличивается по ходу ЖКТ сверху вниз. Так, в ротовой полости и в желудке из-за кислой среды их количество невелико и составляет от 0 до 10^3 КОЕ/мл, в то время как в нижних отделах ЖКТ их количество постепенно увеличивается и составляет примерно 10^4 – 10^7 КОЕ/мл в тонкой кишке и 10^{13} КОЕ/мл в толстой кишке. [9]. Основными факторами, которые ограничивают размножение бактерий в верхних отделах

ЖКТ, являются быстрое движение пищевых масс, барьерная функция кислого содержимого желудка, секреция желчи и сока поджелудочной железы. Также необходимо отметить, что в тонкой кишке преобладают аэробы, и по мере продвижения вниз по ЖКТ они сменяются факультативными, а затем и облигатными анаэробами из-за того, что парциальное давление кислорода в верхних отделах ЖКТ выше, чем в нижних [10].

РОЛЬ И ФУНКЦИИ МИКРОБИОТЫ

Функции микробиоты человека – это участие в переваривании пищевых субстратов, синтезе ряда биологически активных веществ, развитии иммунного ответа [11]. Микробиота ЖКТ имеет решающее значение для синтеза *de novo* необходимых витаминов, которые человеческий организм не способен производить самостоятельно. Например, молочнокислые бактерии являются ключевыми микроорганизмами, которые участвуют в образовании витамина B_{12} , который не может быть синтезирован ни животными, ни растениями, ни грибами [12]. *Bifidobacteria* являются основными продуцентами фолиевой кислоты, которая участвует в жизненно важных метаболических процессах человека, включая синтез и репарацию ДНК [13]. Также кишечная микробиота принимает участие в производстве многих других витаминов, микро- и макроэлементов: витамина К, рибофлавина, биотина, никотиновой кислоты, пиридоксина, тиамин и др. [14]. Все это в совокупности влияет на здоровье человека. Например, связанные с изменениями микробиоты нарушения метаболизма желчных кислот, холина, витаминов, пуринов вызывают развитие метаболических заболеваний, таких как ожирение и сахарный диабет 2-го типа [15].

Кишечные бактерии также обеспечивают потребности в короткоцепочечных жирных кислотах (SCFAs; C2–C6) путем ферментации крахмала или неперевариваемых углеводов. В частности, бактерии *Firmicutes* и *Bacteroidetes* производят SCFAs из неперевариваемых углеводов совместно с *Bifidobacteria*, которые специализируются на ферментации олигосахаридов [16]. SCFAs представляют собой анионы, которые присутствуют в содержимом толстой кишки в виде ацетата, пропионата и бутира-

та [17]. Их ценность для человека в настоящий момент доказана. Так, например, бутират обладает противовоспалительной и противоопухолевой активностью. Кроме того, бутират является важным источником энергии для колоноцитов [18, 19]. SCAFs также играют роль в регулировании иммунного ответа и воспаления. Они влияют на образование цитокинов, например стимулируя синтез ИЛ-18, который участвует в поддержании и восстановлении целостности эпителия кишечника [19].

Существует большая доказательная база в пользу участия кишечной микробиоты в поддержании эпителиального гомеостаза [20]. Например, *Lactobacilli rhamnosus* GG ускоряют обновление и заживление клеток эпителия кишечника [21]. Помимо *Lactobacilli rhamnosus* GG в сохранности целостности эпителия принимают участие *A. muciniphila* и *Lactobacillus plantarum* [22, 23].

Кишечная микробиота человека играет фундаментальную роль в развитии и поддержании функциональной активности иммунной системы [24]. Показано, что, например, у мышей с дефицитом кишечной микробиоты обнаруживается незрелая лимфоидная ткань, снижено количество лимфоцитов, содержание антимикробных пептидов и иммуноглобулина А [25, 26]. Микробиота кишечника принимает участие в регуляции и развитии CD4+ Т-клеток [27]. CD4+ Т-клетки могут дифференцироваться на четыре основных подтипа: Т-хелперы 1, 2 и 17-го типов (Th1, Th2 и TH17), а также регуляторные Т-клетки (Treg). Сохраненный баланс подтипов Т-клеток является решающим фактором в определении здоровья человека [28]. Например, неконтролируемая дифференцировка Т-клеток может вызывать различные аутоиммунные заболевания или аллергические реакции. Особое внимание следует уделить тому, что кишечная микробиота регулирует Treg клетки, ведь именно их дисфункция приводит к аутоиммунным нарушениям [29]. Таким образом, нормальная кишечная микробиота оказывает огромное влияние на иммунную систему человека и выполняет множество важных функций, в частности способствует защите человеческого организма от различных патогенов.

Помимо участия в формировании иммунного ответа микробиота напрямую препятствует колонизации патогенных бактерий за счет конкуренции за места прикрепления, питательные вещества, а также посредством производства антимикробных веществ. Это называется «резистентностью к колонизации» [30]. Так, например, *Bacteroides thetaiotaomicron*, который является анаэробом и обитает в толстой кишке, потребляет углеводы, необходимые для выживания *S. rodentium*, что способствует конкурентному вытеснению этого патогена из просвета кишечника [31]. *B. thuringiensis* выделяет бактериоцин, который непосредственно воздействует на спорообразующие бациллы и клостридии, такие как *Clostridium difficile* [32]. Именно поэтому длительный прием антибиотиков оказывает глубокое влияние на микробиоту, изменяя ее структуру и приводя к увеличению популяции патогенных микроорганизмов, как следствие – к различным заболеваниям [33].

Помимо указанных функций микробиота оказывает влияние на моторику ЖКТ. Например, в эксперименте

у стерильных животных наблюдалось не только расстройство двигательной функции, но и изменения морфологии и функций нервной и мышечной ткани [34]. Влияние на моторику ЖКТ микробиотой осуществляется главным образом за счет прямого раздражения стенки кишечника продуктами жизнедеятельности бактерий [34]. Например, такие метаболиты, как деконъюгированные соли желчных кислот, вызывают мощный двигательный ответ, что, в свою очередь, играет роль в развитии диареи при синдроме раздраженной кишки [35]. Микробиота толстой кишки, в свою очередь, обеспечивает ферментацию невсасывающихся углеводов, в результате чего образуется газ, который, увеличиваясь в объеме, растягивает стенку кишки, вызывая рефлекторное усиление моторики [36]. Некоторые бактерии выделяют оксид азота, который способен влиять на моторную и сенсорную функции кишечника [37].

Известно также, что микробиота кишечника принимает участие в выведении ядовитых соединений, детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов (аминов, меркаптанов, фенолов и др.). С одной стороны, микробиота действует как сорбент, выводя токсические продукты вместе с кишечным содержимым, а с другой, – катаболизирует их в реакциях метаболизма для своих нужд [38].

Хотя кишечная микробиота относительно устойчива к изменениям и способна к самостоятельному восстановлению, есть некая вероятность, что баланс будет нарушен, в таком случае возникнет дисбиоз. Дисбиоз кишечника представляет собой изменения в качественном и/или количественном составе микробиоты с развитием микробиологического дисбаланса между ее представителями [39]. Средствами коррекции кишечной микробиоты при дисбиозе являются:

- пробиотики – живые микроорганизмы, использование которых в необходимых количествах оказывает лечебно-профилактическое воздействие на организм [40];
- пребиотики – специальные ингредиенты немикробного состава, которые избирательно стимулируют рост и развитие нормальной микрофлоры кишечника (инулин, лактулоза) [40];
- синбиотики – продукты, представляющие собой комбинацию пробиотиков и пребиотиков, которые оказывают взаимоусиливающее действие на функции ЖКТ [41].

Именно к пребиотикам относятся препараты лактулозы. Лактулоза, также известная как 1,4-бета-галактозид-фруктоза, представляет собой неабсорбируемый синтетический дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы [42]. E. Montgomery и C. Hudson в 1930 г. впервые синтезировали лактулозу путем изомеризации лактозы с использованием раствора гидроксида кальция [43]. А уже в 1959 г. F. Petuely совместно с F. Mayerhofer описали результаты применения лактулозы в качестве слабительного средства [44]. С этого момента было проведено немало исследований, расшифровавших механизм действия и подтвердивших эффективность лактулозы при различных заболеваниях ЖКТ и не только.

Лактулоза – это синтетический дисахарид, который не встречается в природе. Механизм действия препарата заключается в том, что молекула лактулозы, не являющая-

ся субстратом ферментов тонкой кишки, в толстой кишке расщепляется флорой на низкомолекулярные органические кислоты (главным образом на молочную, уксусную, масляную и пропионовую), что приводит к снижению pH внутрипросветного содержимого кишечника. Лактулоза не абсорбируется, вследствие чего происходит повышение осмотического давления, которое вызывает задержку жидкости в просвете кишечника и увеличивает объем кишечного содержимого. В результате происходит стимуляция перистальтики кишечника и изменяется консистенция стула, за счет чего и реализуется слабительное действие препарата. Лактулоза полностью метаболизируется при применении в дозах до 40–75 мл.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАКТУЛОЗЫ ПРИ ЗАПОРЕ

Как было сказано выше, лактулоза впервые начала применяться как слабительное средство с 1959 г. Запор – это симптом, а не заболевание. Причины, вызывающие запоры, можно разделить на первичные (идиопатические), связанные с проблемами моторной функции толстой кишки, которые приводят к нарушению процесса дефекации, и вторичные, связанные с органическими заболеваниями [45]. Симптомы запора наблюдаются у 12–19% взрослого населения США, Германии, Франции, Италии. Также отмечается, что у лиц старше 60 лет запоры встречаются чаще – примерно в 36% случаев [46]. Нарушение функционирования кишечника резко снижает качество жизни людей, уменьшает их работоспособность, повышает риск развития тяжелых заболеваний, в том числе дивертикулярной болезни и колоректального рака [47]. Важным социально-экономическим аспектом является то, что на диагностику и лечение запоров расходуется значительная часть бюджетов государств: только в США ежегодные затраты составляют около 7 млрд долларов [48].

Согласно клиническим рекомендациям лечение запоров должно быть поэтапным и начинаться прежде всего с повышения физической активности, употребления большого количества жидкости и пищевых волокон [49]. В случае неэффективности немедикаментозного ведения пациентов в качестве препаратов первого выбора применяются осмотические слабительные, в частности лактулоза. Препарат хорошо зарекомендовал себя при запорах у пациентов самых разных возрастных и нозологических групп. Например, лактулоза оценивалась в качестве препарата для лечения хронического запора у детей.

Было проведено рандомизированное контролируемое исследование, в котором приняли участие 100 детей с хроническим запором, установленным согласно актуальным на тот момент Римским критериям II [50]. Детей рандомизировали на 2 группы по 50 человек в каждой, в одной группе назначали лактулозу, в другой – плацебо. Исследование продолжалось в течение 6 нед. Первичным результатом было возникновение у маленького пациента ежедневной дефекации. Вторичные результаты основывались на признаках изменения консистенции стула и наличии побочных эффектов. Через 6 нед. группа, в которой назначалась лактулоза, показала лучшие

результаты по частоте достигнутой ежедневной дефекации ($p < 0,01$) и динамике консистенции стула ($p < 0,01$), чем группа плацебо. Между двумя группами не наблюдалось достоверных различий в частоте нежелательных явлений. Авторы отметили, что лактулоза может эффективно и безопасно применяться у детей с хроническим запором, хотя дальнейшие исследования по эффективности и безопасности все еще необходимы [51].

Также огромным плюсом лактулозы по сравнению с другими слабительными является то, что это единственный препарат, разрешенный для применения у детей до 1 года жизни для лечения запора согласно официальной инструкции по медицинскому применению. Другая группа пациентов, которые часто страдают запорами, – беременные женщины. Запор при беременности является самой частой патологией кишечника и наблюдается примерно в 25% случаев [52]. Причины запора у беременных многочисленны. Но поскольку запоры чаще встречаются на ранних сроках, считается, что основной вклад в их формирование вносят половые гормоны, баланс которых имеет свои особенности в данном случае [53]. Если изменение образа жизни, питания и физической активности не помогает избавиться от запора, необходимо начать прием слабительно препарата. Лактулоза – одно из немногих слабительных средств, разрешенных и одобренных FDA для применения у беременных и относящихся к классу B, а это значит, что она не обладает тератогенным и эмбриотоксическим действием [54].

В ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» было проведено небольшое клиническое исследование эффективности, безопасности и переносимости лактулозы во время беременности. В исследовании приняли участие 150 беременных женщин, которые страдали запорами. В результате проведенного лечения, длившегося в среднем 4 нед., у 145 (96,7%) женщин нормализовался стул, появилось чувство полного опорожнения кишечника. Также авторы отметили, что во время лечения ни в одном случае не наблюдалось возникновения или усугубления клинических признаков угрозы прерывания беременности, ухудшения общего самочувствия или нарастания тяжести преэклампсии. Таким образом авторы показали, что лактулоза является препаратом выбора для лечения запора у беременных из-за его высокой эффективности, хорошей переносимости и безопасности для матери и плода [55].

ПРЕБИОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ЛАКТУЛОЗЫ

Как было сказано выше, пребиотики – это неусвояемые ингредиенты продуктов питания, которые благотворно влияют на организм человека. В 1955 г. G.R. Gibson дал определение пребиотикам, а уже в 1957 г. F. Petuely обнаружил пребиотические свойства лактулозы [56, 57]. Действие данного дисахарида как пребиотика заключается в том, что он потенцирует рост полезных бифидо- и лактобактерий, а количество *E. coli* уменьшает [58]. Известно, что большинство патогенных кишечных бактерий предпочитает слабощелочную или нейтральную

среду. Лактулоза, создавая кислую среду в просвете кишечника, угнетает процессы гниения и создает более благоприятные условия для размножения «полезных» бактерий в толстой кишке.

Было проведено небольшое рандомизированное исследование фармакодинамических эффектов лактулозы в качестве пребиотического средства у пациентов с хроническим заболеванием почек (ХБП). Авторы изучали, как лактулоза влияет на фекальную микрофлору пациентов с ХБП. Всего 32 пациента с 3 и 4-й стадиями ХБП были разделены на 2 равные группы. Пациенты 1-й группы получали сироп лактулозы 30 мл 3 р/день в течение 8 нед., а контрольной группы – плацебо. После окончания 8-недельного периода у всех больных были взяты образцы фекалий, в которых было подсчитано количество лакто- и бифидобактерий, кроме того, оценивался уровень креатинина. Через 8 нед. было отмечено, что в группе пациентов, получавших лактулозу, уровень креатинина значительно снизился (с $3,90 \pm 1,43$ до $3,60 \pm 1,44$; $p = 0,003$), а в контрольной группе повысился (с $3,87 \pm 2,08$ до $4,11 \pm 1,99$; $p = 0,03$). На фоне приема лактулозы статистически достоверно увеличилось количество лактобактерий (с $3,61 \pm 0,54$ до $4,90 \pm 0,96$; $p < 0,001$) и бифидобактерий (с $2,79 \pm 1,00$ до $3,87 \pm 1,13$; $p < 0,001$). Результаты данного исследования показывают, что увеличение количества бифидо- и лактобактерий, по-видимому, ведет к снижению концентраций уремических токсинов, что, в свою очередь, может позитивно влиять на функции почек у пациентов с ХБП [59].

В другом исследовании приняли участие 60 здоровых женщин в возрасте 18–65 лет. Их разделили на 2 группы, в 1-й группе назначали лактулозу по 2 г/сут в течение 2 нед., в другой группе – плацебо. Критерии эффективности основывались на изменении частоты дефекации, кроме того, оценивались абсолютное и относительное количество бифидобактерий в фекалиях. Частота дефекации была значительно выше в группе пациенток, принимавших лактулозу ($4,28 \pm 0,23$ р/нед), чем в группе плацебо ($3,83 \pm 0,23$ р/нед). Разница между группами составила 0,45 ([95% ДИ 0,10–0,80], $p = 0,013$). Количество бифидобактерий в фекалиях (КОЕ) было значительно более высоким в группе лактулозы ($9,53 \pm 0,06$), чем в группе плацебо ($9,16 \pm 0,06$). Разница между группами составила 0,37 ([95% ДИ 0,23–0,49], $p < 0,0001$). Количество бифидобактерий также было выше в группе лактулозы ($25,3 \pm 1,4\%$), чем в группе плацебо ($18,2 \pm 1,4\%$). Разница между группами составила 7,1 ([95% ДИ 2,9–11,4], $p = 0,0014$). Таким образом, лактулоза обладает пребиотическим действием, увеличивая абсолютное и относительное количество бифидобактерий [60].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАКТУЛОЗЫ ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – нарушение функций головного мозга, вызванное печеночной недостаточностью и/или портосистемным шунтированием и проявляющееся нейропсихиатрической дисфункцией от нарушения концентрации и внимания до развития комы [61].

Считается, что основной механизм развития ПЭ состоит в повышении в крови концентраций нейротоксинов кишечного происхождения, в частности аммиака, который в итоге поступает в головной мозг из-за неспособности печени удалять это вещество из кровотока [62]. ПЭ увеличивает риск смертности и является одним из наиболее тяжелых осложнений ряда заболеваний печени. Чаще всего ПЭ (примерно в 30–40%) развивается у пациентов с циррозом печени [61]. ПЭ имеет значительное экономическое влияние на систему здравоохранения не только за счет прямых медицинских затрат (особенно при госпитализации), но и вследствие косвенных затрат, возникающих, например, из-за потери производительности труда и инвалидизации [63]. Лактулоза считается препаратом первой линии для лечения пациентов с ПЭ с тех пор, как результаты ее использования при данной патологии были впервые опубликованы в отчете в 1966 г. [64].

Механизм действия лактулозы при ПЭ заключается в том, что ее метаболизм в толстой кишке приводит к закислению кишечника, что, в свою очередь, способствует образованию неабсорбируемого аммония из аммиака, который образуется посредством гидролиза белка и мочевины интестинальной микрофлорой. Кроме этого, лактулоза стимулирует рост бактерий, которые утилизируют аммиак в процессе синтеза собственных белков. L. Gluud et al. в 2016 г. в своем метаанализе 38 рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали, что лактулоза по сравнению с плацебо демонстрирует достоверную эффективность в качестве средства профилактики и лечения пациентов с ПЭ любой степени тяжести. Кроме того, лактулоза достоверно снижает риск развития таких серьезных осложнений заболеваний печени, как печеночная недостаточность, кровотечение из варикозно-расширенных вен, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром [64]. В совместных клинических рекомендациях Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) «Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени», опубликованных в 2014 г. (Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL), лактулозу назначают в дозе 30–45 мг 3–4 р/сут, затем переходят на индивидуально подобранную поддерживающую дозу так, чтобы мягкий стул был максимально 2–3 раза в день.

Авторский коллектив настоящей статьи имеет собственный опыт применения лактулозы, который можно проиллюстрировать следующим клиническим случаем.

Больной М., 45 лет. Госпитализирован с циррозом печени алкогольной этиологии (длительное злоупотребление алкоголем в анамнезе), класс В по Child-Pugh (9 баллов). Портальная гипертензия: (ВРВП II–III), диаметр воротной вены – 14 мм, селезеночной вены – 11 мм. Асцит. Цитопенический синдром. Энцефалопатия смешанного генеза (печеночная, токсическая) I–II ст. Хронический панкреатит алкогольной этиологии. Отечно-асцитический синдром. Печень, селезенка не пальпируются из-за выраженного асцита.

При оценке функционального состояния печени выявлены нарушения ее белково-синтетической функции (альбумин 32,3 г/л, протромбин 56,2%, фибриноген 1,8 г/л). Уровень билирубина: общий – 104,2 мкмоль/л, прямой – 48,6 мкмоль/л, АСТ – 135 Е/л, ЩФ – 178 Е/л, ГГТП – 402,5 Е/л. Остальные биохимические параметры без отклонений от нормы. Проведен диагностический лапароцентез. В асцитической жидкости все показатели были в пределах нормы.

Энцефалопатия по клиническим данным (слабость, инверсия сна, снижение критики по отношению к собственной личности и заболеванию), выполнение теста связи чисел (ТСЧ) – 110 с, восприятие вызванных потенциалов (ВЗП) – 36 Гц, уровень аммиака составлял 121 мкг/дл (норма до 80 мкг/дл).

Больному проводилась терапия: гепатопротекторы, ферменты, диуретическая терапия (Верошпирон и торасемид), атенолол, ингибиторы протонной помпы, внутривенно глюкоза, витамины группы В и витамин С. К 7-му дню терапии адекватного ответа на диуретическую терапию не было, диурез за сутки составлял +220 мл, вес снизился на 1 кг, к терапии добавлен в/в Лазикс 60 мг/день. У больного сохранялись жалобы на слабость, инверсию сна. При оценке проявлений энцефалопатии: ТСЧ – 115 с, ВЗП – 38 Гц, уровень аммиака – 107 мкг/дл. К терапии добавлена лактулоза в дозе 30 мл 3 р/день в течение 3 дней с увеличением до 45 мл 3 р/день. К 5-му дню терапии лактулозой у больного установился мягкий стул 3–4 р/день. При оценке состояния больного еще через 14 дней: ТСЧ – 89 с, ВЗП – 38,9 Гц, аммиак – 89 мкг/дл, уровень цинка в сыво-

ротке крови – 7,2 мкмоль/л. К 21-му дню терапии лактулозой больной отметил улучшение ритма сна, уменьшение сонливости, улучшение общего самочувствия. При оценке ПЭ: ТСЧ составил 79 с, ВЗП – 39 Гц, концентрация аммиака в сыворотке крови составила 85 мкг/дл. У пациента отмечалось улучшение течения цирроза печени (уменьшились проявления отеочно-асцитического синдрома, повысился гемоглобин, снизился уровень билирубина, АСТ, повысился альбумин и протромбин).

Через 8 нед. курса терапии лактулозой у больного отмечены нормализация сна, улучшение общего самочувствия, при оценке ПЭ: ТСЧ составил 71 с, ВЗП – 39 Гц, аммиак – 75,2 мкг/дл. Таким образом, у данного больного дополнительная терапия лактулозой привела к уменьшению признаков печеночной энцефалопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лактулоза, кроме слабительного действия, обладает пребиотическими свойствами, нейтрализующим эффектом в отношении некоторых токсинов, препятствующим их всасыванию и усиливающим выведение. В настоящий момент лактулоза считается препаратом выбора для пациентов с печеночной энцефалопатией любой стадии. Спектр показаний к применению лактулозы довольно широк, но необходимы дальнейшие исследования, которые могут существенно его расширить.

Поступила / Received: 08.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised: 30.04.2021
Принята в печать / Accepted: 04.05.2021

Список литературы

- Pickard J, Zeng M, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev*. 2017;279(1):70–89. <https://doi.org/10.1111/imr.12567>.
- Aagaard K, Ma J, Antony K, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>.
- Rodríguez J, Murphy K, Stanton C, Ross R.P., Kober O.L., Juge N. et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26050. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>.
- Bäckhed F, Programming of Host Metabolism by the Gut Microbiota. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(2 Suppl):44–52. <https://doi.org/10.1159/000328042>.
- Palmer C, Bik E, DiGiulio D, Relman D.A., Brown P.O. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e177. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050177>.
- Koenig J, Spor A, Scalfone N, Fricker A., Stombaugh J., Knight R. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;108(1 Suppl):4578–4585. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107>.
- Ley R., Hamady M., Lozupone C., Turnbaugh P.J., Ramey R.R., Bircher J.S. et al. Evolution of Mammals and Their Gut Microbes. 2008. *Science*;320(5883):1647–1651. <https://doi.org/10.1126/science.1155725>.
- Andoh A. Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. *Digestion*. 2016;93(3):176–181. <https://doi.org/10.1159/000444066>.
- Forgie A.J., Fough J.M., Willing B.P. Diet-Microbe-Host Interactions That Affect Gut Mucosal Integrity and Infection Resistance. *Front Immunol*. 2019;10:1802. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01802>.
- Sekirov I, Russell S, Antunes L, Finlay B.B. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>.
- O'Hara A., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006;7(7):688–695. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>.
- LeBlanc J.G., Milani C., de Giori G., Sesma F., van Sinderen D., Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*. 2013;24(2):160–168. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.08.005>.
- Pompei A., Cordisco L., Amaretti A., Zanoni S., Matteuzzi D., Rossi M. Folate Production by Bifidobacteria as a Potential Probiotic Property. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(1):179–185. <https://doi.org/10.1128/AEM.01763-06>.
- Hill M.J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev*. 1997;6(1 Suppl.):S43–S45. <https://doi.org/10.1097/00008469-199703001-00009>.
- Palau-Rodríguez M., Tulipani S., Queipo-Ortuño M.I., Urpi-Sarda M., Tinahones F.J., Andres-Lacueva C. Metabolomic insights into the intricate gut microbial–host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes. *Front Microbiol*. 2015;6:1151. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01151>.
- Marchesi J.R., Adams D.Y., Fava F., Hermes G.D., Hirschfield G.M., Hold G. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016;65(2):330–339. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>.
- Sun M., Wu W., Liu Z., Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2017;52(1):1–8. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1242-9>.
- Morrison D., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189–200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>.
- Corrêa-Oliveira R., Fachi J.L., Vieira A., Sato F.T., Vinolo M.A.R. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunol*. 2016;5(4):e73. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.17>.
- Natividad J., Verdu E. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. *Pharmacol Res*. 2013;69(1):42–51. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.007>.
- Swanson P, Kumar A, Samarin S, Vijay-Kumar M, Kundu K, Murthy N. et al. Enteric commensal bacteria potentiate epithelial restitution via reactive oxygen species-mediated inactivation of focal adhesion kinase phosphatases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(21):8803–8808. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010042108>.
- Reunanen J., Kainulainen V., Huuskonen L., Ottman H.N., Belzer C., Huhtinen H.L. et al. Akkermansia muciniphila Adheres to Enterocytes and Strengthens the Integrity of the Epithelial Cell Layer. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(11):3655–3662. <https://doi.org/10.1128/AEM.04050-14>.

23. Chen H, Yang J, Zhang M, Zhou Y.K., Shen T.Y., Chu Z.X. et al. Lactobacillus plantarum ameliorates colonic epithelial barrier dysfunction by modulating the apical junctional complex and PepT1 in IL-10 knockout mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;299(6):G1287–G1297. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00196.2010>.
24. Falk P, Hooper L, Midtvedt T, Gordon J.I. Creating and Maintaining the Gastrointestinal Ecosystem: What We Know and Need to Know from Gnotobiology. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998;62(4):1157–1170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC98942/>
25. Bouskra D, Brézillon C, Bérard M., Werts C, Varona R, Boneca I.G., Eberl G. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature.* 2008;456(7221):507–510. <https://doi.org/10.1038/nature07450>.
26. Hapfelmeier S, Lawson M, Slack E., Kirundi J.K., Stoeil M., Heikenwalder M. et al. Reversible Microbial Colonization of Germ-Free Mice Reveals the Dynamics of IgA Immune Responses. *Science.* 2010;328(5986):1705–1709. <https://doi.org/10.1126/science.1188454>.
27. Shanahan F. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002;16(6):915–931. <https://doi.org/10.1053/bega.2002.0342>.
28. Littman D.R., Rudensky A.Y. Th17 and Regulatory T Cells in Mediating and Restraining Inflammation. *Cell.* 2010;140(6):845–858. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.021>.
29. Wu H., Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes.* 2012;3(1):4–14. <https://doi.org/10.4161/gmic.19320>.
30. Bäuml A., Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature.* 2016;535(7610):85–93. <https://doi.org/10.1038/nature18849>.
31. Kamada N., Kim Y., Sham H., Vallance B.A., Puente J.L., Martens E.C., Núñez G. Regulated Virulence Controls the Ability of a Pathogen to Compete with the Gut Microbiota. *Science.* 2012;336(6086):1325–1329. <https://doi.org/10.1126/science.1222195>.
32. Huang T., Zhang X., Pan J., Su X., Jin X., Guan X. Purification and Characterization of a Novel Cold Shock Protein-Like Bacteriocin Synthesized by *Bacillus thuringiensis*. *Sci Rep.* 2016;6:35560. <https://doi.org/10.1038/srep35560>.
33. Ferreyra J., Wu K., Hryckowian A., Bouley D.M., Weimer B.C., Sonnenburg J.L. Gut Microbiota-Produced Succinate Promotes *C. difficile* Infection after Antibiotic Treatment or Motility Disturbance. *Cell Host Microbe.* 2014;16(6):770–777. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.11.003>.
34. Barbara G., Stanghellini V., Brandi G., Cremon C., Di Nardo G., De Giorgio R., Corinaldesi R. Interactions Between Commensal Bacteria and Gut Sensorimotor Function in Health and Disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(11):2560–2568. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00230.x>.
35. Wedlake L., A'hern R., Russell D., Thomas K., Walters J.R., Andreyev H.J. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(7):707–717. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04081.x>.
36. Pimentel M., Lin H., Enayati P., van den Burg B., Lee H.R., Chen J.H. et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290(6):G1089–G1095. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00574.2004>.
37. Lamine F., Fioramonti J., Bueno L., Nepveu F., Cauquil E., Lobysheva I. et al. Nitric oxide released by lactobacillus farciminis improves TNBS-induced colitis in rats. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(1):37–45. <https://doi.org/10.1080/00365520310007152>.
38. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2011;21(5):17–27. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/371-fiziologicheskoe-znachenie-kishechnoy-mikroflory/show/full/>
39. Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E., Gloux K., Pelletier E., Frangeul L. et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut.* 2006;55(2):205–211. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.073817>.
40. 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):506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
41. Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E., Gloux K., Pelletier E., Frangeul L., Nalin R. et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut.* 2006;55(2):205–211. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.073817>.
42. Elkington S.G. Lactulose. *Gut.* 1970;11(12):1043–1048. <https://doi.org/10.1136/gut.11.12.1043>.
43. Montgomery E., Hudson C. Relations between rotatory power and structure in the sugar group. XXVII. Synthesis of a new disaccharide ketose (lactulose) from lactose. *J Am Chem Soc.* 1930;52(5):2101–2106. <https://doi.org/10.1021/ja01368a060>.
44. Mayerhofer F., Petuely F. Untersuchungen zur Regulation der Darmtagheit des Erwachsenen mit Hilfe der Lactulose (Bifidus-Faktor). *Wien Klin Wochenschr.* 1959;71:865–869.
45. Andrews C., Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(B Suppl):16B–21B. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206564/>
46. Wald A., Scarpignato C., Müller-Lissner S., Kamm M.A., Hinkel U., Helfrich I. et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(7):917–930. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03806.x>.
47. Бондаренко В.М., Максимов В.И., Родоман В.Е. Лактулоза и микроэкология толстой кишки. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 1998;5(5):101–107. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=2521>.
48. Sanchez M.I., Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(B Suppl):11B–15B. <https://doi.org/10.1155/2011/974573>.
49. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Полуэктова Е.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(3):75–83. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/1168-h2-klinicheskie-rekomendatsii-rossiyskoy-gastroenterologicheskoy-assotsiatsii-po-diagnostike-i-/>
50. Rasquin-Weber A., Hyman P.E., Cucchiara S., Fleisher D.R., Hyame J.S., Millaf P.J., Staianog A. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 1999;45(2 Suppl):II60–II68. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2008.ii60>.
51. Cao Y., Liu S. Lactulose for the treatment of Chinese children with chronic constipation. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(52):e13794. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013794>.
52. Bradley C., Kennedy C., Turcea A., Rao S.S., Nygaard I.E. Constipation in Pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. *Obstet Gynecol.* 2007;110(6):1351–1357. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000295723.94624.b1>.
53. Cullen G., O'Donoghue D. Constipation and pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(5):807–818. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2007.05.005>.
54. Thukral C., Wolf J.L. Therapy insight: drugs for gastrointestinal disorders in pregnant women. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(5):256–266. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0452>.
55. Сокур Т.Н., Дубровина Н.В. Применение лактулозы при лечении запоров у беременных женщин и в послеродовом периоде. *Акушерство и гинекология.* 2013;8(8):103–106. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Primenenie-laktulozy-pri-lechenii-zaporov-u-beremennyh-jenshin-i-v-poslerodovom-period.html>.
56. Swanson K.S., Gibson G.R., Hutkins R., Reimer R.A., Reid G., Verbeke K. et al. The international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(11):687–701. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>.
57. Petuely F. Der bifidusfaktor. *Dtsch Med Wochenschr.* 1957;82(46):1957–1960. (In German) <https://doi.org/10.1055/s-0028-117025>.
58. Ruzskowski J., Witkowski J. Lactulose: Patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans. *Anaerobe.* 2019;59:100–106. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.06.002>.
59. Tayebi-Khosroshahi H., Habibzadeh A., Niknafs B., Ghotaslou R., Sefidan F.Y., Ghojzadeh M. et al. The effect of lactulose supplementation on fecal microflora of patients with chronic kidney disease; a randomized clinical trial. *J Renal Inj Prev.* 2016;5(3):162–167. <https://doi.org/10.15171/jrip.2016.34>.
60. Sakai Y., Seki N., Hamano K., Ochi H., Abe F., Masuda K., Iino H. Prebiotic effect of two grams of lactulose in healthy Japanese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Benef Microbes.* 2019;10(6):629–639. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0174>.
61. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014;61(3):642–659. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>.
62. Elwir S., Rahimi R.S. Hepatic encephalopathy: an update on the pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(2):142–151. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00069>.
63. Neff G.W., Kemmer N., Duncan C., Alsina A. Update on the management of cirrhosis – focus on cost-effective preventative strategies. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013;5:143–152. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S30675>.
64. Gluud L., Vilstrup H., Morgan M. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016;64(3):908–922. <https://doi.org/10.1002/hep.28598>.

References

- Pickard J, Zeng M, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev*. 2017;279(1):70–89. <https://doi.org/10.1111/immr.12567>.
- Aagaard K, Ma J, Antony K, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>.
- Rodriguez J, Murphy K, Stanton C, Ross R.P., Kober O.I., Juge N. et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26050. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>.
- Bäckhed F, Programming of Host Metabolism by the Gut Microbiota. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(2 Suppl):44–52. <https://doi.org/10.1159/000328042>.
- Palmer C, Bik E, DiGiulio D, Relman D.A., Brown P.O. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e177. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050177>.
- Koenig J, Spor A, Scalfone N, Fricker A, Stombaugh J, Knight R. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;108(1 Suppl):4578–4585. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107>.
- Ley R, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh P.J., Ramey R.R., Bircher J.S. et al. Evolution of Mammals and Their Gut Microbes. 2008. *Science*;320(5883):1647–1651. <https://doi.org/10.1126/science.1155725>.
- Andoh A. Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. *Digestion*. 2016;93(3):176–181. <https://doi.org/10.1159/000444066>.
- Forgie A.J., Fohse J.M., Willing B.P. Diet-Microbe-Host Interactions That Affect Gut Mucosal Integrity and Infection Resistance. *Front Immunol*. 2019;10:1802. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01802>.
- Sekirov I., Russell S., Antunes L., Finlay B.B. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>.
- O'Hara A., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006;7(7):688–693. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>.
- LeBlanc J.G., Milani C., de Giori G., Sesma F., van Sinderen D., Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*. 2013;24(2):160–168. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.08.005>.
- Pompei A., Cordisco L., Amaretti A., Zanoni S., Matteuzzi D., Rossi M. Folate Production by Bifidobacteria as a Potential Probiotic Property. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(1):179–185. <https://doi.org/10.1128/AEM.01763-06>.
- Hill M.J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev*. 1997;6(1 Suppl):S43–S45. <https://doi.org/10.1097/00008469-199703001-00009>.
- Palau-Rodriguez M., Tulipani S., Queipo-Ortuño M.I., Urpi-Sarda M., Tinahones F.J., Andres-Lacueva C. Metabolomic insights into the intricate gut microbial–host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes. *Front Microbiol*. 2015;6:1151. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01151>.
- Marchesi J.R., Adams D.Y., Fava F., Hermes G.D., Hirschfield G.M., Hold G. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016;65(2):330–339. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>.
- Sun M., Wu W., Liu Z., Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2017;52(1):1–8. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1242-9>.
- Morrison D., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189–200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>.
- Corrêa-Oliveira R., Fachi J.L., Vieira A., Sato F.T., Vinolo M.A.R. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunol*. 2016;5(4):e73. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.17>.
- Natividad J., Verdu E. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. *Pharmacol Res*. 2013;69(1):42–51. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.007>.
- Swanson P., Kumar A., Samarín S., Vijay-Kumar M., Kundu K., Murthy N. et al. Enteric commensal bacteria potentiate epithelial restitution via reactive oxygen species-mediated inactivation of focal adhesion kinase phosphatases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(21):8803–8808. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010042108>.
- Reunanen J., Kainulainen V., Huuskonen L., Ottman H.N., Belzer C., Huhtinen H.L. et al. Akkermansia muciniphila Adheres to Enterocytes and Strengthens the Integrity of the Epithelial Cell Layer. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(11):3655–3662. <https://doi.org/10.1128/AEM.04050-14>.
- Chen H., Yang J., Zhang M., Zhou Y.K., Shen T.Y., Chu Z.X. et al. Lactobacillus plantarum ameliorates colonic epithelial barrier dysfunction by modulating the apical junctional complex and PepT1 in IL-10 knockout mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(6):G1287–G1297. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00196.2010>.
- Falk P., Hooper L., Midtvedt T., Gordon J.I. Creating and Maintaining the Gastrointestinal Ecosystem: What We Know and Need To Know from Gnotobiology. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998;62(4):1157–1170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC98942/>
- Bouskra D., Brézillon C., Bérard M., Werts C., Varona R., Boneca I.G., Eberl G. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature*. 2008;456(7221):507–510. <https://doi.org/10.1038/nature07450>.
- Hapfelmeier S., Lawson M., Slack E., Kirundi J.K., Stoel M., Heikenwalder M. et al. Reversible Microbial Colonization of Germ-Free Mice Reveals the Dynamics of IgA Immune Responses. *Science*. 2010;328(5986):1705–1709. <https://doi.org/10.1126/science.1188454>.
- Shanahan F. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(6):915–931. <https://doi.org/10.1053/bega.2002.0342>.
- Littman D.R., Rudensky A.Y. Th17 and Regulatory T Cells in Mediating and Restraining Inflammation. *Cell*. 2010;140(6):845–858. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.021>.
- Wu H., Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes*. 2012;3(1):4–14. <https://doi.org/10.4161/gmic.19320>.
- Bäumler A., Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*. 2016;535(7610):85–93. <https://doi.org/10.1038/nature18849>.
- Kamada N., Kim Y., Sham H., Vallance B.A., Puente J.L., Martens E.C., Núñez G. Regulated Virulence Controls the Ability of a Pathogen to Compete with the Gut Microbiota. *Science*. 2012;336(6086):1325–1329. <https://doi.org/10.1126/science.1222195>.
- Huang T., Zhang X., Pan J., Su X., Jin X., Guan X. Purification and Characterization of a Novel Cold Shock Protein-Like Bacteriocin Synthesized by Bacillus thuringiensis. *Sci Rep*. 2016;6:35560. <https://doi.org/10.1038/srep35560>.
- Ferreira J., Wu K., Hryckowian A., Bouley D.M., Weimer B.C., Sonnenburg J.L. Gut Microbiota-Produced Succinate Promotes C. difficile Infection after Antibiotic Treatment or Motility Disturbance. *Cell Host Microbe*. 2014;16(6):770–777. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.11.003>.
- Barbara G., Stanghellini V., Brandi G., Cremon C., Di Nardo G., De Giorgio R., Corinaldesi R. Interactions Between Commensal Bacteria and Gut Sensorimotor Function in Health and Disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2560–2568. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00230.x>.
- Wedlake L., Ahern R., Russell D., Thomas K., Walters J.R., Andreyev H.J. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(7):707–717. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04081.x>.
- Pimentel M., Lin H., Enayati P., van den Burg B., Lee H.R., Chen J.H. et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(6):G1089–G1095. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00574.2004>.
- Lamine F., Fioramonti J., Bueno L., Nepveu F., Cauquil E., Lobysheva I. et al. Nitric oxide released by lactobacillus farcininus improves TNBS-induced colitis in rats. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(1):37–45. <https://doi.org/10.1080/00365520310007152>.
- Kuchumova S.Yu., Poluektova Ye.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Physiological value of intestinal microflora. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011;21(5):17–27. (In Russ.) Available at: <http://old-gastro-jr.ru/article/371-fiziologicheskoe-znachenie-kishechnoy-mikroflory/show/full>
- Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E., Gloux K., Pelletier E., Frangeul L. et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. 2006;55(2):205–211. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.073817>.
- 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):506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
- Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E., Gloux K., Pelletier E., Frangeul L., Nalin R. et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. 2006;55(2):205–211. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.073817>.
- Elkington S.G. Lactulose. *Gut*. 1970;11(12):1043–1048. <https://doi.org/10.1136/gut.11.12.1043>.
- Montgomery E., Hudson C. Relations between rotatory power and structure in the sugar group. XXVII. Synthesis of a new disaccharide ketose (lactulose) from lactose. *J Am Chem Soc*. 1930;52(5):2101–2106. <https://doi.org/10.1021/ja01368a060>.
- Mayerhofer F., Petuely F. Untersuchungen zur Regulation der Darmsäure des Erwachsenen mit Hilfe der Lactulose (Bifidus-Faktor). *Wien Klin Wochenschr*. 1959;71:865–869.
- Andrews C., Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(B Suppl):16B–21B. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206564/>

