

Новые препараты (ферменты и пробиотики) в клинической практике

О.Н. Минушкин, <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>, oleg.minushkin@bk.ru

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

Резюме

В разные периоды времени ведущей патологией, определяющей фармакотерапию, становится та, изучение которой достигло нового уровня. В настоящее время такой патологией является расстройство кишечной флоры, которая влияет на трофику кишечной стенки, на функциональное расстройство и формирование боли. Вторым видом расстройств является ферментная недостаточность, которая формирует полипатологию. На эти два расстройства в первую очередь направлен поиск фармпрепаратов (их синтез) для более успешного лечения. В настоящем сообщении представлена информация о двух новых препаратах, квалифицируемых как БАД. Первый относится к группе пробиотиков (метабиотик), второй – к группе ферментов (преимущественно растительных). Документы для регистрации были представлены компанией «Витабиотикс» в 2020 г. В настоящее время они допущены к использованию. Поддерживающие материалы были представлены компанией и включают два обзора и результаты эффективности лечения разной патологии желудочно-кишечного тракта (органической и функциональной) указанными препаратами 613 больных. Показаны клинические эффекты, которые авторы связывают с нормализацией кишечной флоры и восстановлением функциональных расстройств (либо в обратной последовательности – нормализация моторики, за которой следует нормализация флоры, носителем которой является метабиотик). Второй препарат содержит набор растительных ферментов. Его эффект не уступает ферментам животного происхождения, расширяет круг нозологий использования и обладает «психологическими преимуществами». В целом результаты оцениваются как положительные, тяжелые осложнения не встречались. В качестве перспективы использования обращается внимание на лактазную недостаточность, которая встречается достаточно часто.

Ключевые слова: пробиотики, метабиотики, ферменты, дисбиоз, ферментная недостаточность

Для цитирования: Минушкин О.Н. Новые препараты (ферменты и пробиотики) в клинической практике. *Медицинский совет*. 2022;16(15):98–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-98-103>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

New drugs (enzymes and probiotics) in clinical practice

Oleg N. Minushkin, <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>, oleg.minushkin@bk.ru

Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia

Abstract

In different periods of time, the leading pathology determining pharmacotherapy has become one that has reached a new level of study. At present, this pathology is intestinal flora disorder, which affects the trophicity of the intestinal wall, functional disorder and the formation of pain. The second type of disorder is enzyme insufficiency, which forms poly pathology. These two disorders are primarily targeted by the search for pharmacological agents (their synthesis) for more successful treatment. This report provides information on two new drugs that qualify as dietary supplements. The first belongs to the group of probiotics (metabiotic), the second to the group of enzymes (predominantly herbal). Documents for registration were submitted by "Vitabiotics" in 2020. They are currently approved for use. Supporting materials have been submitted by the company and include two reviews and results of the effectiveness of the treatment of different gastrointestinal pathologies (organic and functional) with the indicated drugs in 613 patients. The clinical effects shown by the authors are associated with normalisation of the intestinal flora and restoration of functional disorders (or in reverse sequence, normalisation of motility followed by normalisation of the flora carried by the metabiotic). The second drug contains a set of herbal enzymes. Its effects are as good as those of animal enzymes, it expands the range of nosologies of use and has 'psychological benefits'. Overall, the results are evaluated as positive, no severe complications have occurred. Lactase deficiency, which is quite common, is highlighted as a prospective use.

Keywords: prebiotics, metabiotics, enzymes, dysbiosis, enzyme deficiency

For citation: Minushkin O.N. New drugs (enzymes and probiotics) in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):98–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-98-103>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фармакотерапия на сегодняшний день является основным методом лечения больных (болезней). При этом надо признать, что такое положение было не всегда, и связано это в значительной степени с уровнем развития клинической науки в целом и фармакотерапии в частности. Следует отметить еще одну особенность: в разные периоды времени фармакотерапия опиралась на разные патогенетические компоненты заболеваний. В настоящее время такими компонентами являются разные формы расстройств пищеварения и нарушения моторного спектра желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Возможно, это связано с тем, что оба компонента патогенеза рассматриваются чаще других в связи с тем, что существует достаточно большой арсенал средств, которые могут быть использованы в коррекции нарушений. Это ферментные препараты и препараты, содержащие микробную флору. Если рассматривать ферментные препараты, то в последнем сообщении [1] определение представлено так: это группа фармакологических средств, способствующих улучшению процессов переваривания пищи. Термин «фермент» был предложен в начале XVII в. голландцем Я.Б. Ван-Гельмонтом. В настоящее время показанием к использованию ферментных препаратов является практически вся органическая и функциональная патология ЖКТ, а также состояния, связанные с уменьшением продукции ферментов тонкой кишкой и поджелудочной железой. Ферменты используются в клинической практике более 100 лет, актуальность их применения сохраняется, возникает необходимость получения ферментов не только из животных, но и растительных субстратов. Клиническими показаниями их использования является не только недостаток ферментов, но и создание феномена «покоя» тех или иных органов пищеварения с тем, чтобы усилить лечебное действие терапии, проводимой по поводу той или иной патологии.

Вторым компонентом патогенеза желудочно-кишечных расстройств является нарушение микробиоты ЖКТ. Микробная флора ЖКТ представляет собой биологическое сообщество «человек – микробы ЖКТ» (включает около 10^{14} бактерий). Это сообщество рассматривается как отдельный орган (микробиом), участвующий в метаболических, иммунологических и пищеварительных процессах, влияющих не только на состояние пищеварительной системы, но и на организм в целом. Та часть микробной флоры, которая занимает ЖКТ, составляет 60% микробиома (в тонкой кишке – 10^{3-5} в 1 мл содержимого, в толстой кишке – 10^{11-12} в 1 г кала [2, 3]). В любом микробиоценозе, в т. ч. кишечном, всегда имеются постоянно обитающие бактерии – главная микрофлора (90%) и транзитная часть – добавочная (случайная) – (10%). В функциональном отношении главную нагрузку несет постоянная флора. Микробиоте кишечника принадлежат следующие функции: трофическая, регуляторная, иммунная, поддержание гомеостаза (местного и общего), синтетическая и мн. др., что определяет научный и практический интерес к проблеме [4].

Вышеуказанное является основанием к научным исследованиям и синтезу новых, более эффективных фармакологических препаратов.

ХАРАКТЕРИСТИКА НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ВЕЛБИО И ВЕЛЗИМ

В 2020 г. в Российской Федерации были приняты на экспертизу 2 препарата, произведенные в Великобритании и заявленные для государственной регистрации ООО «Витабиотикс» – Велбио и Велзим.

Велбио (пробиотик, метабиотик) – микробиотическая формула (10 млрд КОЕ), содержит 7 штаммов широкого спектра действия: *Lactobacillus Acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum*, кальций и инулин (табл. 1).

В производстве Велбио используется технология TriPhase и Stability Max. Эти технологии обеспечивают сохранность, жизнеспособность флоры на протяжении всего срока годности.

Живая культура была выделена из кишечника здоровых людей, устойчива в кислой среде желудка и к среде, содержащей желчные кислоты.

Ключевым требованием к выделенным штаммам были способность выживать и обеспечивать хороший рост.

■ Препарат используется взрослыми и детьми старше 12 лет.

■ Подходит веганам.

■ Принимается один раз в день с основным приемом пищи.

■ Капсулы можно принимать во время лечения антибиотиками (за 3-3,5 ч до или после приема антибиотика).

■ Инулин используется для питания энтероцитов, а кальций способствует нормализации работы кишечника.

● **Таблица 1.** Состав препарата Велбио

● **Table 1.** Composition of Velbio

Ингредиенты	Содержание
<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> CUL 34	2,42 x 10 ⁹ КОЕ
<i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL 20	2,42 x 10 ⁹ КОЕ
<i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL 60	2,33 x 10 ⁹ КОЕ
<i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL 21	2,33 x 10 ⁹ КОЕ
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> CUL 63	0,17 x 10 ⁹ КОЕ
<i>Lactobacillus plantarum</i> CUL 66	0,165 x 10 ⁹ КОЕ
<i>Streptococcus thermophilus</i> CUL 68	0,165 x 10 ⁹ КОЕ
Инулин	111,11 мг
Кальций	120 мг

Велзим – полиферментный препарат, содержащий 15 пищеварительных растительных ферментов (табл. 2).

Разработан и произведен в Великобритании. Позиционируется заявителем в качестве БАД к пище – источника пищеварительных ферментов. Препарат заключен в капсулу.

Учеными подобрана наиболее эффективная комбинация ферментов. Подходит вегетарианцам, людям с непереносимостью животных белков. Капсулу можно раскрывать, не нужно хранить в холодильнике.

Капсула содержит 309,4 мг вещества в виде порошка молочного цвета. Размещена в блистере по 15 штук. Принимать по 1 капсуле 2–3 раза в день сразу после еды.

● **Таблица 2.** Состав препарата Велзим (15 пищеварительных ферментов в каждой капсуле)

● **Table 2.** Composition of Velzim (15 digestive enzymes in each capsule)

Ингредиенты	Содержание	Источник
Лактаза	1500 ALU	<i>Aspergillus oryzae</i>
Глюкоамилаза	10 AGU	<i>Aspergillus niger</i>
Альфа-амилаза	100 DU	<i>Aspergillus oryzae</i>
Бромелайн	10 GDU	Ананас
Бета-глюканаза	15 BGU	<i>Aspergillus niger</i>
Протеаза	2500 HUT	<i>Aspergillus oryzae</i>
Пектиназа	15 endo-PGU	<i>Aspergillus niger</i>
Мальтаза	10 DP	<i>Aspergillus niger</i>
Альфа-галактозидаза	10 GalU	<i>Aspergillus niger</i>
Липаза	50 FIP	<i>Aspergillus niger</i>
Целлюлаза	50 CU	<i>Aspergillus niger</i>
Ксиланаза	10 XU	<i>Trichoderma longibrachiatum</i>
Инвертаза	10 SU	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Папаин	500 PU	Папайя
Гемицеллюлаза	5 HCU	<i>Aspergillus niger</i>

Противопоказания: индивидуальная непереносимость, беременность, кормление грудью.

Продолжительность лечения – 1 мес., при необходимости курс лечения можно продолжить или повторить.

Механизм действия

Капсулы Велзим (формула 15 ферментов) включают:

Протеазу – расщепляет белок. Также связывается с альфа-2-макроглобулином для поддержки иммунной функции при приеме нattoшак. Измеряется в HUT (единицы гемоглобина в тирозинном основании).

Амилазу (карбогидразу) – расщепляет углеводы, такие как крахмал и гликоген, на более мелкие сахара. Измеряется в DU (единицы декстринизации).

■ Глюкоамилазу – расщепляет углеводы, особенно полисахариды, до единиц глюкозы. Измеряется в AGU (единицы амилоглюкозидазы).

■ Альфа-галактозидазу – расщепляет углеводы, такие как раффиноза и стахиоза. Особенно полезно с сырыми овощами и бобами. Измеряется в GalU (единицы галактозидазы).

■ Липазу – расщепляет липиды и улучшает утилизацию жира. Поддерживает функцию желчного пузыря. Измеряется в FIP (единицы липазы).

■ Лактазу – расщепляет лактозу (молочный сахар) и способствует ее оптимальному усвоению. Измеряется в ALU (единицы кислой лактазы).

■ Бета-глюканазу – расщепляет компоненты бета-D-глюкана. Бета-глюканаза помогает расщеплять бета-связи глюкозы, часто находящиеся в зерновых, таких как ячмень, овес и пшеница. Измеряется в BGU (единицы бета-глюканазы).

■ Целлюлазу – расщепляет целлюлозу и хитин. Это помогает освободить питательные вещества из фруктов и овощей. Измеряется в CU (целлюлазные единицы).

■ Мальтазу (диастазу, солодовую диастазу) – расщепляет углеводы, солодовый и зерновой сахара. Превращает мальтозу в глюкозу. Измеряется в DP° (градусы диастатической силы).

■ Ксиланазу – разновидность гемицеллюлазы. Расщепляет растворимую клетчатку. Измеряется в XU (ксиланазные единицы).

■ Инвертазу (сахаразу) – расщепляет сахарозу на простые сахара (глюкозу и фруктозу). Измеряется в SU (единицы Самнера).

■ Пектиназу – расщепляет углеводы, такие как пектин, содержащийся во многих фруктах и овощах. Измеряется в Endo-PGU.

■ Гемицеллюлазу – расщепляет углеводы. Особенно полисахариды, содержащиеся в растениях. Измеряется в HCU (единицы гемицеллюлазы).

■ Папаин – расщепляет белок и наиболее полезен для улучшения кровообращения. Измеряется в FCC PU (папаин-единицы).

■ Бромелайн – расщепляет белок и поддерживает здоровое кровообращение. Хорошо поддерживает естественные процессы восстановления организма после перенапряжения. Измеряется в GDU (единицы переваривания желатина).

На основании изложенных данных возможности использования препарата Велзим можно представить следующим образом (рисунки).

ОБЗОР ПОДДЕРЖИВАЮЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Так как в настоящее время отечественные исследования отсутствуют, клиническую эффективность препаратов можно оценить на основании поддерживающих исследований (европейских и международных), которые были проанализированы нами и в настоящем сообщении изложены в виде заключений.

G. Ianiro et al. выполнили обзор посредством несистематического поиска доступной литературы [5]. Таким образом был составлен свод современных знаний о добавлении к терапии пищеварительных ферментов при желудочно-кишечных расстройствах. Обсуждено использование ферментов поджелудочной железы, лактазы (β-галактозидазы) и конъюгированных желчных кислот, а также изучение будущих перспектив применения пищеварительных ферментов.

Авторами подтверждено, что в настоящее время ферменты животного происхождения представляют собой установленный стандарт лечения, однако растущее изучение ферментов растительного и микробного происхождения открывает новые перспективы в развитии терапии пищеварительными ферментами.

Вывод: новые возможности замещения ферментов оцениваются также при лечении заболеваний, не связанных конкретно с дефицитом ферментов, тогда как комбинация различных ферментов может представлять собой интригующий терапевтический вариант в будущем.

- **Рисунок.** Возможности использования препарата Велзим
- **Figure.** Possibilities of using Velzim



М. Roxas в своей работе рассматривает различные формы ферментных добавок, используемых в клинической практике при нарушениях пищеварения и всасывания [6]. Ферментные добавки играют важную роль в лечении различных расстройств пищеварения, особенно в отношении экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Однако применение ферментов также может быть полезным при других состояниях, связанных с плохим пищеварением, включая непереносимость лактозы. Исторически свиные и бычьи ферменты поджелудочной железы были предпочтительной формой добавок при экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Использование липазы микробного происхождения показало себя многообещающе, исследования продемонстрировали преимущества: эффект, аналогичный ферментам поджелудочной железы, но при более низкой концентрации дозировки и с более широким диапазоном pH. Безопасность и эффективность ферментов, полученных из микробов, при лечении таких состояний, как мальабсорбция и непереносимость лактозы, являются многообещающими. Растительные ферменты, такие как бромелайн из ананаса, служат эффективными пищеварительными средствами при расщеплении белков. Синергические эффекты наблюдались при использовании комбинации ферментов животного происхождения и ферментов микробного происхождения или бромелайна.

В статье D.H. Sinn et al. отражены результаты применения *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [7].

Была изучена потенциальная полезность *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 при СРК. 40 пациентов с СРК были распределены по группам: принимающие плацебо ($n = 20$) и принимающие пробиотики ($n = 20$). Четыре недели лечения *L. acidophilus*-SDC 2012, 2013 привели к снижению абдоминальной боли или дискомфорта по сравнению с исходным уровнем ($P = 0,011$). Процент уменьшения болей в животе или дискомфорта на фоне приема пробиотиков превышал показатели плацебо более чем на 20% (23,8% и 0,2% для пробиотиков и плацебо, соответственно, $P = 0,003$). Ни в одной из групп не было случаев выбывания или нежелательных явлений во время лечения.

В статье C. Rousseaux et al. говорится о том, что боль в животе у пациентов с синдромом раздраженного кишечника объясняется висцеральной гиперчувствительностью [8]. Было обнаружено, что пероральное введение определенных штаммов *Lactobacillus* индуцирует экспрессию L-опиоидных и каннабиноидных рецепторов в эпителиальных клетках кишечника и опосредует анальгезирующие функции в кишечнике, сходные с эффектами морфина. Эти результаты свидетельствуют о том, что микробиота кишечного тракта влияет на внутреннее восприятие боли и предлагает новые подходы к лечению абдоминальной боли и синдрома раздраженного кишечника.

S. Wildt et al. изучали клинический эффект применения *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 (AB-Cap-10) у больных коллагенозным колитом (КК) [9]. Постфактум анализ продемонстрировал улучшение клинических симптомов в группе AB-Cap-10, что указывает на то, что лечение пробиотиками может потенциально повлиять на течение коллагенозного колита.

Целью исследования A. Ibarra et al. было определить эффективность и безопасность 28-дневного приема 1×10^9 или 1×10^{10} КОЕ HN019 ежедневно при идиопатических запорах [10]. В общей сложности 228 взрослых, у которых был диагностирован функциональный запор в соответствии с Римскими критериями III, были рандомизированы в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Постфактум анализ из 65 участников с менее чем 3 дефекациями в неделю (Bowel Movements Final act of digestion – BMF ≤ 3 /нед) показали физиологически соответствующее увеличение еженедельного BMF в группах с высокой (+2,0) и низкой дозой (+1,7) HN019 – по RMANOVA (repeated measures analysis of variance). Группы HN019 с BMF ≤ 3 в неделю, объединенные вместе, имели более высокий BMF по сравнению с плацебо (значение $p = 0,01$). Таким образом, увеличение частоты стула может быть целью будущих вмешательств с HN019. Высокодозовый HN019 также снизил степень натуживания на 28-й день по сравнению с плацебо у пациентов с BMF ≤ 3 в неделю (значение $p = 0,02$). Зафиксировано 3 нежелательных явления, маловероятно связанных

с применением пробиотика, – 2 с низкими дозами HN019 и 1 – с плацебо наблюдались до полного выздоровления. Вывод: хотя в первичном анализе различий не было, HN019 хорошо переносится и увеличивает частоту дефекаций у взрослых с низкой частотой стула.

В работе S. Guglielmetti et al. представлена информация о том, что *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 эффективно облегчает течение СРК и одновременно уменьшает симптомы СРК с улучшением качества жизни [11]. Учитывая высокую эффективность MIMBb75 при СРК, наряду с хорошим профилем безопасности, MIMBb75 является многообещающим кандидатом для терапии СРК.

В обзоре C. Picard et al. говорится о том, что бифидобактерии способны предотвращать или облегчать течение инфекционной диареи благодаря своему влиянию на иммунную систему и повышение устойчивости слизистой к колонизации патогенами [12]. Имеются некоторые экспериментальные данные о том, что определенные бифидобактерии действительно могут защитить хозяина от канцерогенной активности кишечной флоры. Бифидобактерии могут оказывать защитное действие на кишечник с помощью различных механизмов, и представляется возможным их применение для профилактики и лечения заболеваний кишечника.

В статье P. Ducrotte et al. представлены результаты исследования: 4-недельное лечение *L. plantarum* 299v (DSM 9843) обеспечило эффективное облегчение симптомов, особенно боль в животе и вздутие живота, у пациентов с СРК, отвечающих Римским критериям III [13].

В работе A. Micka et al. говорится о том, что запор является одним из наиболее распространенных нарушений работы ЖКТ в западных странах [14]. Представленное исследование было направлено на определение влияния ферментируемого пищевого волокна Orafit VR Inulin, полученного из цикория, на частоту стула у здоровых людей с запорами. 44 здоровых добровольца с подтвержденным запором, нарушением частоты стула и консистенции приняли участие в исследовании. Употребление инулина Orafit VR Inulin значительно увеличило частоту стула по сравнению с плацебо (медиана 4,0 [IQR 2,5–4,5] по сравнению с 3,0 [IQR 2,5–4,5], 4,0 стула/нед, $p = 0,038$). Это сопровождалось размягчением по сравнению с плацебо ($p1/40,059$). Таким образом, инулин Orafit VR оказался эффективным у добровольцев с хроническим запором, и на фоне его приема было заметно значительное улучшение функции кишечника.

В статье C.H. Leenen et al. речь идет о том, что в свете эффективности применения пробиотических бактерий пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) возник интерес к профилактическому и тера-

певтическому потенциалу инулина, олигофруктозы и других метапребиотиков для пациентов или людей в группе риска ВЗК [15]. Метапребиотики представляют собой неперевариваемые пищевые олигосахариды, воздействующие на организм путем избирательной стимуляции роста, активности или других эффектов пробиотических кишечных бактерий. Метапребиотики просты в применении и в отличие от пробиотической терапии не требуют введения большого количества (живых) бактерий, поэтому их легче назначать. Исследования с использованием метапребиотиков, особенно фруктоолигосахаридов, для лечения хронического колита показало пользу на животных моделях. Исследования с использованием этих метапребиотиков по отдельности или в сочетании появляются регулярно и кажутся многообещающими. Такая диетическая терапия может привести к новым методам лечения хронических заболеваний кишечника.

В работе P. Kirchhoff et al. представлена информация о том, что, поскольку рак остается преимущественно заболеванием с нарушением баланса между пролиферацией, терминацией и апоптозом, нарушение функции Ca^{2+} -чувствительного рецептора может способствовать прогрессированию опухолевого заболевания [16]. Потеря эффекта подавления роста повышенным внеклеточным Ca^{2+} была продемонстрирована при карциноме толстой кишки и коррелирует с изменениями уровня чувствительности CaSR (calcium-sensing receptor – кальций-чувствительный рецептор). Это открывает новые пути (способы) лечения и профилактики опухолей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем сообщении представлены 2 препарата:

1. Велбио – метабиотик, содержащий 7 штаммов бактерий, инулин, кальций, который заметно расширяет наш выбор среди препаратов этого типа.
2. Велзим (пищевая добавка), которая содержит 15 ферментов растительного и микробного происхождения. Это препарат, восполняющий наш фармакологический рынок и наши возможности в лечении расстройств пищеварения.

Обзор поддерживающих исследований, включивших результаты клинических исследований 61 пациента и 2 обзора, показывает высокую эффективность препаратов и вселяет надежду, что внедрение препаратов в отечественную практику подтвердит представленные результаты и расширит выбор врачей, практикующих указанную патологию. 

Поступила / Received 15.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 30.08.2022

Принята в печать / Accepted 01.09.2022

Список литературы / References

1. Пахомова И.Г. Ферментные препараты: выбор и возможности применения в гастроэнтерологической практике. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2009;(2)14–17. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2009/gastro2009_pri/gastro2009_2_pri/fermentnye-preparaty-vybor-i-vozmozhnosti-primeneniya-v-gastroenterologicheskoy-praktike. Pakhomova I.G. Enzyme preparations: choice and possibilities of application in gastroenterological practice. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*.

2009;(2)14–17. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2009/gastro2009_pri/gastro2009_2_pri/fermentnye-preparaty-vybor-i-vozmozhnosti-primeneniya-v-gastroenterologicheskoy-praktike.

2. Минущин О.Н. Дисбактериоз кишечника, современное состояние проблемы. *Consilium Medicum*. 2007;(9):59–64. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/92442>.

3. Minushkin O.N. Intestinal dysbiosis, the current state of the problem. *Consilium Medicum*. 2007;(9):59–64. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/92442>.
4. Минушкин О.Н., Топчий Т.Б. Некоторые формы нарушения микробиоценоза кишечника: диагностика, лечебные подходы. *Кремлевская медицина*. 2018;(1): 151–158. <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1069>.
Minushkin O.N., Topchiy T.B. Some forms of intestinal microbiocenosis disorders: diagnostics, therapeutic approaches. *Kremlin Medicine Journal*. 2018;(1):151–158. (In Russ.) Available at: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1069>.
5. Бабин В.Н., Доморадский И.В., Дубинин А.В., Колдракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. *Российский химический журнал*. 1994;(6):66–78. Режим доступа: https://www.yaneuch.ru/cat_46/biohimicheskie-i-molekulyarnye-aspekty-simbioza/374898.2608875.page1.html.
Babin V.N., Domoradsky I.V., Dubinin A.V., Koldrakova O.A. Biochemical and molecular aspects of the symbiosis of man and his microflora. *Rossiyskiy Khimicheskiy Zhurnal*. 1994;(6):66–78. (In Russ.) Available at: https://www.yaneuch.ru/cat_46/biohimicheskie-i-molekulyarnye-aspekty-simbioza/374898.2608875.page1.html.
6. Ianiro G., Pecere S., Giorgio V., Gasbarrini A., Cammarota G. Digestive enzyme supplementation in gastrointestinal diseases. *Curr Drug Metab*. 2016;17(2):187–193. <https://doi.org/10.2174/138920021702160114150137>.
7. Roxas M. The role of enzyme supplementation in digestive disorders. *Altern Med Rev*. 2008;13(4):307–314. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152478>.
8. Sinn D.H., Song J.H., Kim H.J., Lee J.H., Son H.J., Chang D.K. et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2008;53(10):2714–2718. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-0196-4>.
9. Rousseaux C., Thuru X., Gelot A., Barnich N., Neut C., Dubuquoy L. et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2007;13(1):35–37. <https://doi.org/10.1038/nm1521>.
10. Wildt S., Munck L.K., Vinter-Jensen L., Hanse B.F., Nordgaard-Lassen I., Christensen S. et al. Probiotic treatment of collagenous colitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(5):395–401. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000218763.99334.49>.
11. Ibarra A., Latreille-Barbier M., Donazzolo Y., Pelletier X., Ouwehand A.C. Effects of 28-day *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* HN019 supplementation on colonic transit time and gastrointestinal symptoms in adults with functional constipation: A double-blind, randomized, placebo-controlled, and dose-ranging trial. *Gut Microbes*. 2018;9(3):236–251. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1412908>.
12. Guglielmetti S., Mora D., Gschwendner M., Popp K. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(10):1123–1132. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x>.
13. Picard C., Fioramonti J., Francois A., Robinson T., Neant F., Matuchansky C. Review article: bifidobacteria as probiotic agents – physiological effects and clinical benefits. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(6):495–512. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02615.x>.
14. Ducrotté P., Sawant P., Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012;18(30):4012–4018. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i30.4012>.
15. Micka A., Siepelmeyer A., Holz A., Theis S., Schön C. Effect of consumption of chicory inulin on bowel function in healthy subjects with constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(1):82–89. <https://doi.org/10.1080/09637486.2016.1212819>.
16. Leenen C.H., Dieleman L.A. Inulin and Oligofructose in Chronic Inflammatory Bowel Disease. *J Nutr*. 2007;137(11 Suppl):2572S–2575S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.11.2572S>.
17. Kirchhoff P., Geibel J.P. Role of calcium and other trace elements in the gastrointestinal physiology. *World J Gastroenterol*. 2006;12(20):3229–3236. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i20.3229>.

Информация об авторе:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; oleg.minushkin@bk.ru

Information about the author:

Oleg N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia; oleg.minushkin@bk.ru