

## СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА И МИКРОБИОТА: ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ

**М.А. Осадчук**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**М.М. Осадчук**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup>Городская поликлиника № 52 Департамента  
здравоохранения Москвы

**E-mail:** osadchuk.mikhail@yandex.ru

*Представлен аналитический обзор, посвященный роли микрофлоры кишечника в формировании синдрома раздраженного кишечника (СРК). Не вызывает сомнения то, что микрофлора кишечника может инициировать симптомы СРК, изменяя нейромоторные сенсорные, барьерные функции кишечника и их взаимодействие по оси мозг–кишечник.*

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, микробиота, пробиотические препараты, Линекс®.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — один из видов патологии, наиболее часто встречающихся в практике врача-гастроэнтеролога. Заболевание широко распространено в промышленно развитых странах, где частота СРК составляет 15–23%; при этом 2/3 лиц, испытывающих симптомы СРК, к врачам не обращаются. Пик заболеваемости приходится на молодой трудоспособный возраст — 30–40 лет [2, 8, 16]. Соотношение женщин и мужчин среди больных — 2:1, причем в возрасте старше 50 лет частота СРК у мужчин и женщин одинакова. По данным эпидемиологических исследований, частота СРК у детей соответствует таковой у взрослых [35, 47].

СРК считается многофакторным, гетерогенным заболеванием. В его патогенез вовлечены нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, висцеральная гиперчувствительность, кишечные инфекции, формирование патологической желудочно-кишечно-мозговой оси, изменения микрофлоры фекалий, избыточный бактериальный рост в кишечнике, пищевая аллергия, нарушение всасывания углеводов, минимальное кишечное воспаление [22, 48].

В развитии СРК большую роль играют состояние высшей нервной деятельности и тип личности больного. Пусковым механизмом заболевания, как правило, служит стресс. В условиях стресса происходит активация нейропептида (субстанция P), который способствует появлению минимальных воспалительных изменений слизистой оболочки кишки. Роль психосоциальных факторов при СРК также должна рассматриваться в контексте этиопатогенеза, потому что они существенно влияют на эффективность терапии и надежды пациентов на возможное улучшение. Согласно данным Американской ассоциации гастроэнтерологов (AGA) [4], психологический стресс усугубляет желудочно-кишечные симптомы, увеличивая тяжесть диареи и дискомфорт в области живота. Наличие высокой висцеральной чувствительности определяется воспалительными изменениями в слизистой оболочке кишки, которые иницииру-

ются и кишечной микрофлорой. При этом выявляется более тесное, чем у здоровых, анатомическое расположение нервных элементов и мастоцитов, что предполагает участие нейроиммунных механизмов в патогенезе СРК. Доказана тесная связь между состоянием тревоги, депрессии у больных СРК и содержанием интерлейкина-(ИЛ)1 $\beta$  и ИЛ10 в плазме крови и слизистой оболочке сигмовидной кишки, что приводит к дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и развитию или обострению заболевания [15, 20].

В литературе убедительно доказана роль иммунной системы кишечника в этиологии постинфекционного СРК (пСРК) [19, 27]. Так, приблизительно 1 из 10 пациентов с СРК считает, что заболевание началось с кишечной инфекции. Проспективные исследования показали, что у 3–36% больных, перенесших острую кишечную инфекцию, в дальнейшем формируются стойкие симптомы пСРК. В число механизмов, которые вызывают пСРК, могут входить остаточные воспалительные проявления в кишечнике, изменения функционирования энтерохромаффинных и тучных клеток, нервов и микрофлоры желудочно-кишечного тракта [44]. В результате кишечной инфекции возникают стойкие изменения слизистой оболочки кишечника вследствие ее инфильтрации иммунными клетками и увеличения синтеза цитокинов. Показано наличие у этих больных врожденного иммунного ответа в виде активации толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor) [7].

Риск развития пСРК выше у лиц с длительным течением кишечной инфекции, выраженным токсикозом с высокой бактериальной нагрузкой. Факторами риска развития пСРК являются также курение, возраст старше 60 лет, принадлежность к женскому полу, депрессия или ипохондрия, неблагоприятные жизненные события в предыдущие 3 мес. Заслуживают внимания данные о том, что риск развития пСРК увеличивается при терапии кишечной инфекции антибактериальными препаратами [44].

В последние годы активно обсуждаются тесная взаимосвязь между центральной нервной системы (ЦНС), желудочно-кишечно-мозговой нейроэндокринной осью и микрофлорой кишечника.

#### Результаты изучения изменений микрофлоры кишечника при СРК [41]:

- актуальность роста микробов в кишечнике для формирования СРК остается неясной из-за методологических проблем, влияния внешних и внутренних факторов и больших различий между данными разных исследований;
- неоднородность СРК (варианты течения) и применение разных методов изучения фекальных микробиотом способствовали получению противоречивых результатов исследований у больных и здоровых;
- микрофлора кишечника может инициировать симптомы СРК, изменяя нейромоторные сенсорные функции кишечника, барьерные функции и взаимодействия по оси мозг–кишечник.

Появилось даже новое понятие – микробная эндокринология [6, 23]. Полагают, что освобождение сигнальных молекул микрофлорой кишечника стимулирует нейроэндокринную активность, обеспечивая продукцию катехоламинов, серотонина, эндорфинов и цитокинов. С другой стороны, и ЦНС способна играть важную роль в освобождении этих молекул [40, 49].

Анализируя воздействие разных видов стресса на больных с СРК, можно сделать заключение о возможности существенного повышения уровня катехоламинов в кишечнике под его влиянием. Представляют определенный интерес работы, свидетельствующие о том, что микрофлора кишечника производит  $\beta$ -глокуронидазу, которая способна играть важную роль в генерации свободных форм норадреналина (например, неконъюгированных) [5]. Это подтверждается давно известным фактом: некоторые патогенные микроорганизмы способны изменять пролиферативную активность эпителия кишечника в ответ на экзогенно введенные катехоламины [22]. С другой стороны, норадреналин способен стимулировать рост некоторых штаммов кишечных патогенов и повышать вирулентность *Campylobacter jejuni* [13].

Интересен анализ роли синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в кишечнике в патогенезе СРК. Приводятся данные о том, что те или иные проявления СИБР могут доминировать при СРК, хотя остается неясным вопрос, является ли он причиной или следствием заболевания [43]. Ряд авторов полагают, что СИБР не может выступать в качестве основной причины СРК. Аргумент в пользу такой точки зрения: водородный дыхательный тест с лактулозой, используемый для верификации СИБР, может быть положительным и при отсутствии симптомов СРК [43]. Эволюционно разумной является концепция нарушения функционирования кишечно-мозговой оси с последующим изменением микрофлоры кишечника. Таким образом, нарушения микрофлоры кишечника, возникающие первично или вторично, провоцируют манифестацию некоторых симптомов СРК, но не могут быть единственным объяснением причинно-следственной связи между СИБР и СРК [9, 14, 42.]

Следует подчеркнуть, что выводы исследователей микрофлоры кишечника при СРК необходимо критически оценивать, обращая особое внимание на методы ее идентификации [29, 31]. Они могут быть прямыми (выделение живой микрофлоры из биологического материала или биожидкостей пациента) и косвенными (определение продуктов, связанных с жизнедеятельностью микрофлоры). К прямым методам относятся посевы и электронная микроскопия кала, аспирата тонкой кишки, биоптатов кишки, к косвенным – биохимические анализы кала, дыхательные тесты (водородный, тесты с С14-гликохоломатом или С14-Д-ксилозой), газожидкостная или тонкослойная хроматография фекалий или тонкокишечной жидкости: полимеразная цепная реакция, пироксевенирование и гибридизация [28, 34].

В связи с участием микробиоты в патогенезе СРК особый интерес представляет анализ работ, оценивающих возможность терапии пробиотиками при данном заболевании. Так, в ряде исследований продемонстрировано, что пробиотические препараты, содержащие бифидобактерии (*Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, *B. bifidum*, *Lactobacillus brevis*, *B. longum subsp.*, *B. infantis*), высокоэффективны в ликвидации симптомов СРК [16, 32, 33]. Лечебное действие бифидобактерий при СРК можно объяснить наличием в них ингибиторов протеазы серина (ИПС) [17]. Действительно, в биопсийном материале из слизистой оболочки кишечника больных СРК обнаружен высокий их уровень [24, 25]. Такие протеазы вызывают чрезмерную стимуляцию нейронов в стенке кишечника при СРК [10]. Следовательно, ИПС из бифидобактерий могут действовать на внеклеточные протеазы, подавляя их активность, что сопровождается нивелированием симптомов СРК.

В ряде работ получены данные о повышенном количестве бактерий *Veillonella* у больных с СРК. С. Тапа и соавт. [45] продемонстрировали более высокий уровень *Veillonella* у больных, что коррелировало с тяжестью болевого синдрома и повышением уровня ацетата и пропионата в их фекалиях. Образую комплексы с другими бактериями, присутствующими в тонкой кишке, например со стрептококками и гемофильной палочкой, *Veillonella* может быть причиной развития СИБР у больных с СРК [12, 38]. Есть данные о том, что у большинства больных с СРК увеличено количество *Enterobacteriaceae* [11]. Вполне вероятно, что эти бактерии относятся к числу патогенов, способствующих манифестации и пролонгированию клинических проявлений СРК.

Приводятся данные об увеличении количества *Clostridium* у больных с СРК [21, 26, 33, 36, 37]. Клостридии обильно колонизируют муцин [24, 25], увеличение их количества может отражать повышение продукции ректальной слизи при СРК [37, 46]. По данным I. Jeffery и соавт. [18], клостридии могут производить бутират, который ассоциируется с рядом клинических проявлений СРК; в частности, бутират может вызвать висцеральную гиперчувствительность.

В ряде исследований приводятся данные о снижении количества *Faecali bacterium* spp. в содержимом кишечника при СРК. По данным М. Rajilić-Stojanović и соавт. [36], уменьшение количества *F. bacterium* ассоциировано с СРК, сопровождающимся запором, и с СРК смешанного варианта. Авторы приводят данные о наличии у этих бактерий противовоспалительных свойств.

Наиболее распространенная стратегия лечения – нормализация местной флоры толстой кишки пробиотиками, чаще всего – содержащими лактобактерии [8]. Определенную эффективность демонстрируют препараты, содержащие бифидобактерии, *Saccharomyces boulardii* и другие комбинации пробиотиков. Так, пробиотический штамм *B. infantis* 35624 (1 капсула в день) существенно уменьшает боль, вздутие живота и нормализует стул у больных с СРК независимо от варианта заболевания [30]. Пробиотический штамм *B. lactis* DN-173 010 вызывает ускорение транзита по желудочно-кишечному тракту и увеличивает частоту стула у больных СРК с запором [39].

Однако обзор рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности, безопасности и переносимости пробиотиков при СРК показал, что только *B. infantis* 35624 значительно улучшает течение и исходы СРК [30]. Высока клиническая доказательная база эффективности пробиотиков у новорожденных и пожилых людей.

Среди пробиотиков наибольший интерес представляет Линекс®, который относится к группе МИБП-зубиотиков. Он включает в себя комплекс 3 живых лиофилизированных бактерий: *B. infantis* v. *liberorum*, *L. acidophilus*, *Streptococcus faecium* и матрикса, на котором находятся молочнокислые бактерии. В 1 капсуле препарата Линекс® содержится не менее  $1,2 \cdot 10^7$  КОЕ живых микробных культур. Основные штаммы препарата состоят из 2 анаэробных микроорганизмов и 1 аэробного, что позволяет существенно расширить рамки его эффективности [1]. Представленные бактерии способны к адгезии к стенке кишки, колонизируют все отделы кишечника, способны к размножению, продукции антимикробных субстанций, наделены антагонизмом по отношению к патогенным микроорганизмам [3]. В связи с наличием матрикса бактерии устойчивы к действию соляной кислоты и желчи. Процесс растворения матрикса про-

исходит в тонкой кишке, где в благоприятной среде активируются пробиотические бактерии.

Терапевтический эффект препарата Линекс® связан с продукцией бактериями молочной, уксусной и пропионовой кислот. Создаваемая кислая среда неблагоприятна для развития патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Кроме того, препарат способствует синтезу витаминов групп В, К, аскорбиновой кислоты, веществ с антибактериальной активностью, выработке желчных кислот и пигментов, повышая иммунитет. Молочнокислые бактерии способствуют гидролизу молочного сахара и других углеводов, а также белков и жиров.

Штаммы препарата Линекс® устойчивы ко многим антибиотикам [50], что объясняется как природной их устойчивостью к определенным классам антибактериальных препаратов, так и их взаимным синергизмом. Заслуживают внимания данные о достаточно высокой эффективности препарата Линекс® в профилактике развития антибиотикоассоциированной диареи [3].

Линекс® назначают взрослым и детям старше 12 лет в дозе 2 капсулы 3 раза в сутки; препарат принимают после еды в течение 2–3 мес, т.е. до полного прекращения кишечных симптомов. Грудным детям и детям до 2 лет средство назначают в дозе по 1 капсуле 3 раза в сутки, детям от 2 до 12 лет – по 1–2 капсулы 3 раза в сутки с чаем. Продолжительность терапии – 4 нед.

Приведенные сведения дают возможность оценить роль микробиоты кишечника в патогенезе СРК, наметить пути дальнейших исследований в данном направлении и уточнить перспективы терапии СРК с помощью пробиотиков.

RU 1505340375

## Литература

- Захаренко С.М. Антибиотики и пробиотики: конкуренты или синергисты? // Эпидем. и инфекцион. бол. – 2007; 5 (1): 47–53.
- Осадчук М.А., Свистунов А.А.. Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике // Вопр. соврем. педиатрии. – 2014; 13 (1): 102–8.
- Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Атауллаханов Р.И. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. Особенности патогенеза, диагностики и лечения // Рус. мед. журн. – 2009; 11 (2): 1–5.
- Amaral F., Sachs D., Costa V. et al. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008; 105: 2193–7.
- Asano Y., Hiramoto T., Nishino R. et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2012; 303: 1288–95.
- Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century // Trends Microbiol. – 2004; 12: 14–20.
- Belmonte L., Beutheu-Youmba S., Bertiaux-Vandaele N. et al. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype // PLoS One. – 2012; 7: 42777.
- Bindels L., Dewulf E., Delzenne N. GPR43/FFA2: physiopathological relevance and therapeutic prospects // Trends Pharmacol. Sci. – 2013; 34: 226–32.
- Bouhnik Y., Alain S., Attar A. et al. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome // Am. J. Gastroenterol. – 1999; 94: 1327–31.
- Buhner S., Li Q., Vignali S. et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome // Gastroenterology. – 2009; 137: 1425–34.
- Carroll I., Ringel-Kulka T., Siddle J. et al. Characterization of the fecal microbiota using high-throughput sequencing reveals a stable microbial community during storage // PLoS One. – 2012; 7: 46953.

12. Chalmers N., Palmer R., Cisar J. et al. Characterization of a *Streptococcus* spp. – *Veillonella* spp. community micromanipulated from dental plaque // *J. Bacteriol.* – 2008; 190: 8145–54.
13. Cogan T., Thomas A., Rees L. et al. Norepinephrine increases the pathogenic potential of *Campylobacter jejuni* // *Gut.* – 2007; 56: 1060–5.
14. Faith J., Guruge J., Charbonneau M. et al. The long-term stability of the human gut microbiota // *Science.* – 2013; 341: 1237439.
15. Fukudo S. Pathogenesis of irritable bowel syndrome // *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* – 2014; 111 (7): 1323–33
16. Guglielmetti S., Mora D., Gschwender M. et al. 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: 1123–32.
17. Ivanov D., Emonet C., Foata F. et al. A serpin from the gut bacterium *Bifidobacterium longum* inhibits eukaryotic elastase-like serine proteases // *J. Biol. Chem.* – 2006; 281: 17246–52.
18. Jeffery I., O'Toole P., Öhman L. et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota // *Gut.* – 2012; 61: 997–1006.
19. Lekha Saha. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine // *World J. Gastroenterol.* – 2014; 20 (22): 6759–73.
20. Liebrechts T., Adam B., Bredack C. et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 2007; 132: 913–20.
21. Lyra A., Rinttilä T., Nikkilä J. et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome distinguishable by 16S rRNA gene phylotype quantification // *World J. Gastroenterol.* – 2009; 15: 5936–45.
22. Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century // *Trends Microbiol.* – 2004; 12: 14–20.
23. Lyte M., Freestone P. *Microbial Endocrinology: interkingdom signaling in health and disease.* Springer Publishers; 2010.
24. Macfarlane G., Allison C., Gibson S. et al. Contribution of the microflora to proteolysis in the human large intestine // *J. Appl. Bacteriol.* – 1988; 64: 37–46.
25. Macfarlane S., Woodmansey E., Macfarlane G. Colonization of mucin by human intestinal bacteria and establishment of biofilm communities in a two-stage continuous culture system // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2005; 71: 7483–92.
26. Malinen E., Rinttilä T., Kajander K. et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005; 100: 373–82.
27. Matricon J., Meleine M., Gelot A. et al. Review article: Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012; 36: 1009–31.
28. Milani C., Hevia A., Feroni E. et al. Assessing the fecal microbiota: an optimized ion torrent 16S rRNA gene-based analysis protocol // *PLoS One.* – 2013; 8 (7): 68739
29. Nam Y., Jung M., Roh S. et al. Comparative analysis of Korean human gut microbiota by barcoded pyrosequencing // *PLoS One.* – 2011; 6: 22109.
30. Nohr M., Pedersen M., Gille A. et al. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as Cosensors for Short-Chain Fatty Acids in Enterendocrine Cells vs FFAR3 in Enteric Neurons and FFAR2 in Enteric Leukocytes // *Endocrinology.* – 2013; 154: 3552
31. Paliy O., Kenche H., Abernathy F. et al. High-throughput quantitative analysis of the human intestinal microbiota with a phylogenetic microarray // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2009; 75: 3572–9.
32. Parkes G., Sanderson J., Whelan K. Treating irritable bowel syndrome with probiotics: the evidence // *Proc. Nutr. Soc.* – 2010; 69: 187–94.
33. Parkes G., Rayment N., Hudspith B. et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2012; 24: 31–9.
34. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature.* – 2010; 464: 59–65.
35. Quigley E., Craig O. Irritable bowel syndrome; update on pathophysiology and management // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2012; 23 (4): 313–22.
36. Rajilić-Stojanović M., Biagi E., Heilig H. et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 2011; 141: 1792–801.
37. Rajilić-Stojanović M. *Diversity of the Human Gastrointestinal Microbiota—Novel Perspectives from High Throughput Analyses [PhD thesis] / Wageningen: Wageningen University, 2007.*
38. Rigsbee L., Agans R., Shankar V. et al. Quantitative profiling of gut microbiota of children with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012; 107 (11): 1740–51.
39. Sanders M., Guarner F., Guerrant R. et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease // *Gut.* – 2013; 62: 787–96.
40. Santos J., Saperas E., Nogueiras C. et al. Release of mast cell mediators into the jejunum by cold pain stress in humans // *Gastroenterology.* – 1998; 114: 640–8.
41. Simrén M., Barbara G., Flint H. et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report // *Gut.* – 2013; 62 (1): 159–76.
42. Sommer F., Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2013; 11: 227–38.
43. Spiegel B. Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome: an epidemiologic and evolutionary perspective // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011; 9: 461–9.
44. Spiller R., Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 2009; 136: 1979–88.
45. Tana C., Umesaki Y., Imaoka A. et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2010; 22: 512–9, e114–5.
46. Thompson W., Longstreth G., Drossman D. et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain // *Gut.* – 1999; 45 (Suppl. 2): 43–7.
47. Saulnier D., Riehle K., Mistretta T. et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 2011; 141: 1782–91.
48. Wilson S., Roberts L., Roalfe A. et al. Prevalence of irritable bowel syndrome: a community survey // *Br. J. Gen. Pract.* – 2004; 54: 495–502.
49. Yang H., Stephens R., Tache Y. TRH analogue microinjected into specific medullary nuclei stimulates gastric serotonin secretion in rats // *Am. J. Physiol.* – 1992; 262(2 Pt 1): 216–22.
50. Сухорукова М.В., Тимохова А.В., Эйдельштейн М.В. и др. Чувствительность к антибиотикам штаммов бактерий, входящих в состав пробиотика Линекс® // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* – 2012; 14 (3): 248–51.

**IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND MICROBIOTA: THERAPY OPTIMIZATION WAYS**

*Professor M. Osadchuk<sup>1</sup>, MD; M. Osadchuk<sup>2</sup>, Candidate of Medical Sciences*

*<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

*<sup>2</sup>City Polyclinic Fifty-Two, Moscow Healthcare Department*

*The paper provides an analytical review of the role of the intestinal microflora in developing irritable bowel syndrome (IBS). There is no doubt that the intestinal microflora may initiate the symptoms of IBS, by altering intestinal neuromotor, sensory, and barrier functions and their interaction along the gut-brain axis.*

**Key words:** irritable bowel syndrome, microbiota, probiotics, Linex.