

Оценка эффективности пробиотиков в коррекции дисбиоза и синдрома эндогенной интоксикации у больных лимфопролиферативными заболеваниями

М.С. Войтко¹, О.В. Сорокин², С.Н. Зинатулин², Н.В. Скворцова¹, А.А. Коротченко¹, А.А. Трубникова¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ООО «ВедаГенетика», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . В основе развития гастроинтестинальных осложнений химиолучевой терапии у больных гемобластомами лежат дисбиотические процессы, характеризующиеся подавлением нормальной микрофлоры кишечника, активизацией оппортунистических микроорганизмов, высоким риском их транслокации в несвойственные биотопы и эндогенным инфицированием. Еще одним этиологическим фактором развития дисбиоза кишечника у больных гемобластомами является применение антибактериальной терапии (АБТ) на фоне фебрильной нейтропении. Таким образом, актуальность поиска лечебно-профилактических мероприятий для уменьшения количества осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, возникающих на фоне противоопухолевого лечения, не вызывает сомнений. Решением данной проблемы является рациональная АБТ и поддерживающая терапия пробиотиками.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я . Оценить эффективность применения пробиотиков у больных лимфомами в дебюте заболевания с целью коррекции дисбиотических процессов и синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ). **М а т е р и а л ы и м е т о д ы .** В проспективное рандомизированное исследование было включено 40 больных лимфомами. Средний возраст пациентов составил 45 (34; 54.5) лет. Распределение больных по полу было следующим: мужчин – 4 (10 %), женщин – 36 (90 %). Среди обследуемых преобладали пациенты с III и IV стадиями заболевания ($n = 26$, 65 %). С целью оценки эффективности пробиотика методом случайной выборки пациенты были разделены на 2 группы: 20 человек, которые, помимо полихимиотерапии (ПХТ), получали перорально пробиотик в сочетании с метабиотиком, и 20 пациентов с лимфомами из группы контроля, которые получали только стандартную терапию. Комплексная оценка состояния микрофлоры кишечника выполнялась методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0.

Р е з у л ь т а т ы . В дебюте заболевания выраженный дефицит общей бактериальной массы наблюдался у 7 (17.5 %) больных, дефицит бифидобактерий – у 29 (72.5 %) пациентов, снижение количества лактобактерий – у 34 (85 %) обследуемых. Анаэробный дисбаланс преобладал у пациентов с агрессивными В-клеточными лимфомами в сравнении с больными, имеющими индолентный вариант опухоли ($\chi^2 = 4.1$, $p = 0.04$). Микробиом, обогащенный *E. coli*, чаще диагностировался у пациентов с локализованным опухолевым процессом в сравнении с обследуемыми с III и IV стадиями заболевания ($\chi^2 = 4.6$, $p = 0.03$). Клинические проявления дисбиоза кишечника в дебюте заболевания характеризовались следующими симптомами: боль в животе ($n = 4$, 10 %), метеоризм ($n = 6$, 15 %), чувство неполного опорожнения кишечника ($n = 2$, 5 %), диарея ($n = 8$, 20 %). У больных, получавших в качестве сопроводительной терапии пробиотики, количество *Bifidobacterium* spp. ($p = 0.000005$), *Lactobacillus* spp. ($p = 0.00007$) и *Faecalibacterium prausnitzii* ($p = 0.003$) было достоверно больше в сравнении с результатами пациентов, которые получали только стандартные курсы ПХТ. Сравнительная оценка медиан концентраций биохимических показателей продемонстрировала, что у больных, получавших пробиотик, концентрация ЛДГ ($p = 0.000001$) и СРБ ($p = 0.04$) была достоверно ниже в сравнении с группой контроля, не получавшей про- и метабиотик. Более выраженные лейкоцитоз ($p = 0.0005$) и ускорение оседания эритроцитов ($p = 0.002$) были отмечены у пациентов из группы контроля. Вместе с тем установлено, что в группе больных, получавших пробиотик до начала противоопухолевого лечения, достоверно реже встречались тошнота ($\chi^2 = 10.9$, $p = 0.0009$), метеоризм ($\chi^2 = 4.3$, $p = 0.03$), диарея ($\chi^2 = 4.2$, $p = 0.04$), ассоциированные с химиотерапией.

Поступила в редакцию 19.08.2024
Прошла рецензирование 20.09.2024
Принята к публикации 29.11.2024

Автор, ответственный за переписку
Войтко Мария Сергеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: voytko.marie@yandex.ru

Received 19.08.2024
Revised 20.09.2024
Accepted 29.11.2024

Corresponding author
Maria S. Voitko: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: voytko.marie@yandex.ru

З а к л ю ч е н и е . Дисбиоз кишечника у больных гемобластозами имеет многофакторный характер, обусловленный деструктивными процессами в организме вследствие роста и развития опухоли, нарушением функционального состояния различных органов, массивной антибактериальной терапией и назначением высоких доз цитостатических препаратов. Использование пробиотиков в составе комплексной терапии больных лимфомами позволит существенно уменьшить степень выраженности дисбиоза кишечника и улучшить результаты полихимиотерапии.

Ключевые слова: лимфома, дисбиоз, пробиотик, синдром эндогенной интоксикации, реабилитация, ВетаБиотик.

Образец цитирования: Войтко М.С., Сорокин О.В., Зинатулин С.Н., Скворцова Н.В., Коротченко А.А., Трубникова А.А. Оценка эффективности пробиотиков в коррекции дисбиоза и синдрома эндогенной интоксикации у больных лимфопролиферативными заболеваниями // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(4):33-50. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-4-33-50

Evaluation of probiotics' effectiveness for correction of dysbiosis and endogenous intoxication in patients with lymphoproliferative diseases

M.S. Voitko¹, O.V. Sorokin², S.N. Zinatulin², N.V. Skvortsova¹, A.A. Korotchenko¹, A.A. Trubnikova¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²VedaGenetika, LLC, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . The development of gastrointestinal complications of chemoradiotherapy in patients with hematologic malignancies is based on dysbiotic processes characterized by suppression of normal intestinal microflora, activation of opportunistic microorganisms, high risk of their translocation to non-specific biotopes, and endogenous infection. Another etiological factor in the development of intestinal dysbiosis in patients with hematologic malignancies is the use of antibacterial therapy (ABT) amid febrile neutropenia. Thus, the relevance of searching for therapeutic and preventive measures to reduce the number of gastrointestinal complications that arise in antitumor treatment is beyond doubt. The solution to this problem is rational ABT and maintenance therapy with probiotics.

A i m . To evaluate the effectiveness of probiotics in patients with lymphomas at the onset of the disease in order to correct dysbiosis and endogenous intoxication (EI).

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . A total of 40 patients with lymphomas were included in a prospective randomized study. The average age of the patients was 45 (34; 54.5) years. The distribution of patients by gender was as follows: 4 men (10%), 36 women (90%). Among the subjects, patients with stages III and IV of the disease predominated ($n = 26$, 65%). In order to evaluate the efficacy of a probiotic, the patients were randomly divided into 2 groups: 20 people who, in addition to polychemotherapy (PCT), received the probiotic orally in combination with a metabiotic, and 20 patients with lymphomas from the control group who received only conventional therapy. A comprehensive assessment of the state of the intestinal microbiome was performed using real-time polymerase chain reaction. Statistical data processing was performed using IBM SPSS Statistics 26.0 program.

R e s u l t s . At the disease onset, a pronounced deficiency of the total bacterial load was observed in 7 patients (17.5%), a deficiency of bifidobacteria – in 29 patients (72.5%), a decrease in the lactobacilli count – in 34 (85%) patients. An imbalance in anaerobic flora prevailed in patients with aggressive B-cell lymphomas compared to patients with indolent tumor ($\chi^2 = 4.1$, $p = 0.04$). The microbiome with abundance of *E. coli* was more often diagnosed in patients with localized tumors compared to those with stages III and IV of the disease ($\chi^2 = 4.6$, $p = 0.03$). Clinical manifestations of intestinal dysbiosis at the onset of the disease were characterized by the following symptoms: abdominal pain ($n = 4$, 10%), flatulence ($n = 6$, 15%), a feeling of incomplete evacuation ($n = 2$, 5%), diarrhea ($n = 8$, 20%). In patients receiving probiotics as maintenance therapy, the count of *Bifidobacterium* spp. ($p = 0.000005$), *Lactobacillus* spp. ($p = 0.000007$) and *Faecalibacterium prausnitzii* ($p = 0.003$) was significantly higher compared to the results of patients who received only standard courses of polychemotherapy. Comparative assessment of median concentrations of biochemical parameters demonstrated that in patients receiving the probiotic, the concentration of lactate dehydrogenase ($p = 0.000001$) and C-reactive protein ($p = 0.04$) was significantly lower compared to the control group who did not receive pro- and metabiotics. More pronounced leukocytosis ($p = 0.0005$) and accelerated erythrocyte sedimentation ($p = 0.002$) were noted in patients from the control group. At the same time, it was found that in the group of patients who received the probiotic before the start of antitumor treatment, nausea ($\chi^2 = 10.9$, $p = 0.0009$), flatulence ($\chi^2 = 4.3$, $p = 0.03$), and diarrhea ($\chi^2 = 4.2$, $p = 0.04$) associated with chemotherapy were significantly less common.

С o n c l u s i o n . Intestinal dysbiosis in patients with hematologic malignancies has a multifactorial nature, caused by destructive processes in the body due to growth and spread of tumor, disorder of the functional state of various organs, empiric antibacterial therapy and the administration of high doses of cytostatic drugs. The use of probiotics as part of combined therapy for patients with lymphomas will significantly reduce the severity of intestinal dysbiosis and improve polychemotherapy results.

Keywords: lymphoma, dysbiosis, probiotic, endogenous intoxication, rehabilitation, VedaBiotic.

Citation example: Voitko M.S., Sorokin O.V., Zinatulin S.N., Skvortsova N.V., Korotchenko A.A., Trubnikova A.A. Evaluation of probiotics' effectiveness for correction of dysbiosis and endogenous intoxication in patients with lymphoproliferative diseases. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(4):33-50. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-4-33-50

ВВЕДЕНИЕ

Достигнутые в последние десятилетия значительные успехи в терапии онкогематологических заболеваний, связанные с внедрением в клиническую практику стандартизированных протоколов комбинированной химиолучевой терапии, новых лекарственных агентов (моноклональных антител, ингибиторов иммунных контрольных точек, ингибиторов тирозинкиназы, иммуномодуляторов) и трансплантационных технологий, закономерно привели к увеличению общей выживаемости больных. Так, в настоящее время при использовании современной программной химиотерапии можно достичь ремиссии у 90 % пациентов [1], при острых миелоидных лейкозах пятилетняя общая выживаемость больных в возрасте до 60 лет, по данным крупных исследовательских групп, в среднем составляет 40–50 %, варьируя от 10 до 90 % в зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли [2–5]. В группе больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) общая пятилетняя выживаемость составляет 85–90 % даже при распространенных стадиях заболевания, а пятилетняя безрецидивная выживаемость – 75–80 % [6–10]. В лечении неходжкинских злокачественных лимфом (НХЛ) использование полихимиотерапии в сочетании с моноклональными антителами приводит к достижению полных ремиссий у 50–60 % больных с агрессивными лимфомами и у 70–80 % пациентов с индолентными лимфопролиферативными заболеваниями [11]. Целью современной терапии первой линии у пациентов с ЛХ является излечение, т.е. достижение для большинства больных такой же продолжительности жизни, как у здоровых сверстников. Основным современным методом, позволяющим добиться поставленной цели, является полихимиотерапия (ПХТ), а для отдельных групп больных – ее соче-

INTRODUCTION

Significant advances in the treatment of oncohematological diseases achieved in recent decades and associated with the introduction of standardized regimens of combined chemoradiation therapy, new drugs (monoclonal antibodies, immune checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, immunomodulators) and transplantation methods into clinical practice, have naturally led to an increase in overall survival of patients. Thus, at present, with the use of modern combined chemotherapy, remission can be achieved in 90% of patients [1]; in acute myeloid leukemia, five-year overall survival of patients under 60 years of age, according to large research groups, averages 40–50%, varying from 10 to 90% depending on the molecular genetic characteristics of the tumor [2–5]. In the group of patients with Hodgkin lymphoma (HL), five-year overall survival is 85–90% even at advanced stages of the disease, and five-year relapse-free survival is 75–80% [6–10]. In the treatment of non-Hodgkin malignant lymphomas (NHL), the use of polychemotherapy (PCT) in combination with monoclonal antibodies leads to complete remissions in 50–60% of patients with aggressive lymphomas, and in 70–80% of patients with indolent lymphoproliferative diseases [11]. The goal of modern first-line therapy in patients with HL is a cure, i.e. to achieve for by most patients the same life expectancy as their healthy peers. The main modern method that allows achieving this goal is PCT, and for certain groups of patients – its combination with radiation therapy. High doses of cytostatic drugs and glucocorticosteroids, as well as high total focal doses, have serious impact on the function of internal organs and, as a consequence, the quality of life of patients.

At the same time, the consequences of chemoradiation therapy become a serious problem for patients with oncohematological diseases, among which a special place is given to lesions of the cardio-

тание с лучевой терапией. Высокие дозы цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов, а также высокие суммарные очаговые дозы оказывают серьезное влияние на функцию внутренних органов и, как следствие, качество жизни пациентов.

Вместе с тем серьезной проблемой для пациентов с онкогематологическими заболеваниями становятся последствия химиолучевого лечения, среди которых особое место отводится поражениям сердечно-сосудистой и дыхательной систем (острый коронарный синдром, кардиомиопатия, пороки клапанного аппарата сердца, плевриты, перикардиты, хроническая дыхательная недостаточность, пневмофиброз); эндокринным расстройствам, костно-мышечным нарушениям, поражениям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени и желчевыводящих путей, а также полинейропатии [12]. Свойственная цитостатическим агентам острая токсичность, прежде всего в отношении костного мозга и ЖКТ, развивается непосредственно в процессе проведения ПХТ, а осложнения, связанные с отдаленными ее проявлениями, могут возникать как непосредственно после лечения (гипогонадизм), так и в течение нескольких лет (пневмофиброз, эндомиокардиальный фиброз) и даже десятилетий (постметастатические злокачественные опухоли) после окончания ПХТ [13].

В основе развития гастроинтестинальных осложнений химиолучевой терапии у больных гемобластозами лежат дисбиотические процессы, характеризующиеся подавлением нормальной микрофлоры кишечника, активизацией оппортунистических микроорганизмов, высоким риском их транслокации в несвойственные биотопы и эндогенным инфицированием. Еще одним этиологическим фактором развития дисбиоза кишечника у больных гемобластозами является применение антибактериальной терапии (АБТ) на фоне фебрильной нейтропении.

В последние годы понимание биологической роли кишечной микробиоты значительно расширилось и составляет широкую область исследований, особенно в онкогематологии. Установлено, что кишечная микробиота – важный фактор, влияющий на метаболический гомеостаз и иммунную систему [14]. В настоящее время микробиом кишечника предлагается рассматривать как отдельный человеческий орган. Вместе с тем методов, которые позволили бы напрямую уменьшать степень цитостатического повреждения кишечной стенки, не существует. Таким образом, актуальность вопроса поиска лечебно-

vascular and respiratory systems (acute coronary syndrome, cardiomyopathy, valvular abnormalities, pleurisy, pericarditis, chronic respiratory failure, pneumofibrosis); endocrine disorders, musculoskeletal disorders, lesions of the gastrointestinal tract, liver and biliary tract, as well as polyneuropathy [12]. Acute toxicity inherent in cytostatic agents, primarily in relation to the bone marrow and gastrointestinal tract, develops directly during the course of chemotherapy, and complications associated with its long-term manifestations can occur both immediately after treatment (hypogonadism), and over several years (pneumofibrosis, endomyocardial fibrosis), and even decades (post-metastatic malignant tumors) after the chemotherapy completion [13].

At the same time, the development of gastrointestinal complications of chemoradiotherapy in patients with hematologic malignancies is based on dysbiotic processes characterized by suppression of the normal intestinal microbiome, activation of opportunistic microorganisms, high risk of their translocation to non-specific biotopes, and endogenous infection. Another etiological factor in the development of intestinal dysbiosis in patients with hematologic malignancies is the antibacterial therapy (ABT) amid febrile neutropenia.

In recent years, the understanding of the biological role of the intestinal microbiota has expanded significantly and is a broad area of research, especially in oncohematology. It has been established that the intestinal microbiota is an important factor affecting metabolic homeostasis and the immune system [14]. Currently, the intestinal microbiome is proposed to be considered as a separate human organ. To date, there are no methods that would directly reduce the degree of cytostatic damage to the intestinal wall. Thus, the relevance of the issue of finding therapeutic and preventive measures to reduce the number of neutropenia-induced gastrointestinal complications is beyond doubt. The main aspects in the approach to solving this problem are: rational ABT and syndrome-based maintenance therapy for which can be used probiotics.

In foreign literature, there are research results on the role of probiotics in the prevention and treatment of diarrhea caused by chemoradiation therapy. Thus, Chinese colleagues presented a meta-analysis involving a total of 1024 patients with cancer. The results of this meta-analysis showed that the administration of probiotics before the start of PCT and their addition to conventional symptomatic treatment can obviously reduce the total diarrhea rate in patients with cancer (odds ratio (OR) = 0.47, 95% confidence interval (CI) (0.35, 0.63), $p < 0.00001$),

профилактических мероприятий для уменьшения количества осложнений со стороны ЖКТ, возникающих на фоне нейтропении, не вызывает сомнения. Основными аспектами в подходе к решению данной проблеме являются: рациональная АБТ и синдромальная поддерживающая терапия, которой может стать терапия пробиотиками.

В зарубежной литературе встречаются результаты исследований о роли пробиотиков в профилактике и лечении диареи, вызванной химиолучевой терапией. Так, китайскими коллегами был представлен метаанализ с участием в общей сложности 1024 пациентов с онкологическими заболеваниями. Результаты этого метаанализа показали, что назначение пробиотиков до начала ПХТ и добавление их к традиционному симптоматическому лечению, очевидно, могут снизить общую частоту диареи у пациентов с раком (отношение шансов (ОШ) = 0.47, 95% доверительный интервал (ДИ) (0.35, 0.63), $p < 0.00001$), диарею III–IV степени (ОШ = 0.16, 95% ДИ (0.05, 0.42), $p = 0.0008$) и сократить продолжительность диареи (среднее расхождение (MD) = -1.92 , 95% ДИ (-1.96 , -1.88), $p < 0.00001$) [15]. Y.C. Liu et al. было проанализировано профилактическое действие пробиотиков в отношении развития мукозита полости рта, вызванного противоопухолевой терапией. В семи исследовательских центрах сообщалось о значительно более низкой частоте тяжелого мукозита полости рта в группе больных, принимавшей пробиотики до начала терапии (ОШ = 0.65, 95% ДИ = 0.53–0.81, $p < 0.0001$). Кроме того, отмечалось снижение потребности в энтеральном питании в данной группе пациентов (ОШ = 0.34, 95% ДИ = 0.13–0.92, $p < 0.05$) [16].

Не менее актуальной проблемой для онкологических больных является развитие энтеропатии, вызванной лучевой терапией. Известно, что острая радиационно-индуцированная энтеропатия возникает в течение 3 мес после назначения лучевой терапии. Типичные симптомы включают диарею, тошноту, рвоту и спазмы в животе. Эти проявления могут вызывать обезвоживание, электролитный дисбаланс и недоедание, что может отрицательно сказаться на состоянии пациента, потребовать прерывания терапии или изменений в первоначальном плане лечения, что, в свою очередь, может снизить вероятность контроля опухолевого заболевания. С целью оценки эффективности профилактического назначения пробиотиков у больных онкологического профиля, которым показана лучевая терапия, Y.J. Kim et al. было проведено двойное сле-

grade III–IV diarrhea (OR = 0.16, 95% CI (0.05, 0.42), $p = 0.0008$) and shorten the duration of diarrhea (mean difference (MD) = -1.92 , 95% CI (-1.96 , -1.88), $p < 0.00001$) [15]. Liu et al. analyzed the preventive effect of probiotics on the development of oral mucositis caused by antitumor therapy. Seven research centers reported a significantly lower incidence of severe oral mucositis in the group of patients taking probiotics before therapy (OR = 0.65, 95% CI = 0.53–0.81, $p < 0.0001$). In addition, a reduced need for enteral nutrition was noted in this group of patients (OR = 0.34, 95% CI: 0.13–0.92, $p < 0.05$) [16].

An equally pressing challenge for cancer patients is the development of radiation-induced enteropathy. It is known that acute radiation-induced enteropathy occurs within 3 months after the administration of radiation therapy. Typical symptoms include diarrhea, nausea, vomiting, and abdominal cramps. These manifestations can cause dehydration, electrolyte imbalance, and malnutrition, which can adversely affect the patient's condition, require discontinuation of therapy or changes in the original treatment regimen, which, in turn, can reduce the likelihood of tumor control. In order to assess the efficacy of prophylactic administration of probiotics in cancer patients who are prescribed radiation therapy, Kim et al. conducted a double-blind, placebo-controlled study. The study involved 248 patients. Patients were randomly divided into two groups. Patients of the main group were prescribed 2 capsules of the probiotic 3 thrice a day; intake began 2 weeks before the start of radiation therapy and ended on the last day of radiation therapy. It was found that the rate of radiation-induced diarrhea was significantly lower in the group of patients who received the probiotic prophylactically, compared with the placebo group (31.6 vs. 51.8%, $p < 0.001$) [17].

In addition, now, it has been established that microbial dysbiosis may be associated with a more aggressive course of disease and unfavorable clinical outcome in lymphomas. Thus, Diefenbach et al. studied the composition of the intestinal microbiota in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). It was found that the intestinal microbiota profile before the treatment in patients with lymphomas already had significant differences compared to the healthy control group ($p < 0.001$). At the same time, the composition of the intestinal microbiota in patients with DLBCL differed significantly from patients with indolent lymphomas ($p = 0.01$), with a tendency to decrease in microbial diversity in patients with DLBCL ($p = 0.08$). The diversity and

пое плацебо-контролируемое исследование. В исследовании приняли участие 248 больных. Пациенты были разделены на две группы случайным образом. Больным, отнесенным к основной группе, назначались 2 капсулы пробиотика 3 раза в день, прием начинали за 2 нед до начала лучевой терапии и заканчивали последним днем лучевой терапии. Установлено, что частота диареи, вызванной лучевой терапией, была значительно ниже в группе пациентов, профилактически получавших пробиотик, в сравнении с группой плацебо (31.6 против 51.8 %, $p < 0.001$) [17].

Кроме того, в настоящее время установлено, что микробный дисбиоз может быть связан с более агрессивным вариантом течения заболевания и неблагоприятным клиническим исходом при лимфомах. Так, C.S. Diefenbach et al. был изучен состав кишечной микробиоты у пациентов с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДВКЛ). Установлено, что состав кишечной микробиоты до лечения у пациентов с лимфомами уже имел существенные отличия по сравнению со здоровой группой контроля ($p < 0.001$). При этом состав кишечной микробиоты у пациентов с ДВКЛ значительно отличался от пациентов с индолентными лимфомами ($p = 0.01$), с тенденцией к снижению микробного разнообразия у пациентов с ДВКЛ ($p = 0.08$). Разнообразие и состав кишечной микробиоты до лечения лимфомы были значимыми предикторами ответа на терапию ($p = 0.01$) [18]. Полученные результаты исследования демонстрируют, что дисбиоз приводит к снижению эффективности противоопухолевой терапии, а также в связи с развитием местной иммуносупрессии способствует более тяжелому и агрессивному течению заболевания.

Z. Lin et al. описали структуру микробиоты кишечника у пациентов с *de novo* ДВКЛ и выявили взаимосвязь состава микрофлоры кишечника с клиническими характеристиками пациентов. Эти маркеры включали стадию заболевания, стратификацию риска по International Prognostic Index (IPI) и ответ на иммунохимиотерапию. Исследование также показало корреляции между структурными вариациями состава микробиоты кишечника и иммунитетом пациента. *Proteobacteria* доминировали при ДВКЛ, в то время как количество *Bacteroides* было значительно снижено по сравнению со здоровой популяцией ($p < 0.05$) [14].

Учитывая фрагментарность и малую численность российских исследований по данной тематике, проведение собственного исследования по

composition of the intestinal microbiota before lymphoma treatment were significant predictors of response to therapy ($p = 0.01$) [18]. The results of the study demonstrate that dysbiosis leads to a decrease in the efficacy of antitumor therapy, and also, due to the development of local immunosuppression, contributes to a more severe and aggressive course of the disease.

Lin et al. described the gut microbiota profile in patients with DLBCL *de novo* and found relationship between the gut microbiota composition and clinical characteristics of patients. These markers included a disease stage, International Prognostic Index (IPI) risk stratification, and response to immunochemotherapy. The study also showed correlations between structural variations in the gut microbiota composition and patient immunity. *Proteobacteria* dominated in DLBCL, while *Bacteroides* abundance was significantly reduced compared to healthy controls ($p < 0.05$) [14].

Taking into account the fragmentary nature and small number of Russian studies on this topic, performing our own research on the composition of the intestinal microbiota and assess the effectiveness of probiotics in patients with lymphomas seems relevant.

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the efficacy of probiotics in patients with lymphomas at the onset of the disease in order to correct dysbiosis and endogenous intoxication (EI).

MATERIALS AND METHODS

A comparative prospective randomized study included 40 subjects aged 18 to 86 years. The patients were examined in the hematology department (head of the department, Cand. Sci. (Med.) I.N. Nechnaeva) of the Novosibirsk City Clinical Hospital No. 2 (chief physician, Dr. Sci. Med., professor L.A. Shpagina) as part of the provision of high-tech and specialized medical care. The patients were examined at baseline ($n = 40$) and after a course of chemotherapy ($n = 40$). The distribution of patients by gender was as follows: 4 men (10%), 36 women (90%). The average age of patients with lymphomas at the time of the study was 45 (34; 54.5) years (data are presented as median (25; 75th percentile)). Among the subjects, patients with advanced stages of the disease (stages III and IV) ($n = 26$, 65%) and a diagnosis of DLBCL ($n = 28$, 70%) predominated. The clinical, hematological and demographic characteristics of the patients are presented in Table 1.

The diagnosis of lymphomas was made in accordance with the Russian Clinical Guidelines for the

изучению состава микробиоты кишечника и оценке эффективности применения пробиотиков у больных лимфомами представляется актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность применения пробиотиков у больных лимфомами в дебюте заболевания с целью коррекции дисбиотических процессов и синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сравнительное проспективное рандомизированное исследование было включено 40 чел. в возрасте от 18 до 86 лет. Обследование больных осуществлялось в условиях гематологического отделения (заведующий отделением – канд. мед. наук И.Н. Нечунаева) ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (главный врач – д-р мед. наук, профессор Л.А. Шпагина) в рамках оказания высокотехнологичной и специализированной медицинской помощи. Больные были обследованы до начала лечения ($n = 40$) и после проведения курса ПХТ ($n = 40$). Распределение больных по полу было следующим: мужчин – 4 (10 %), женщин – 36 (90 %). Средний возраст пациентов с лимфомами на момент исследования составил 45 (34; 54.5) лет (данные представлены как медиана (25; 75-й перцентили)). Среди обследуемых преобладали пациенты с распространенными стадиями заболевания (III и IV стадии) ($n = 26$, 65 %) и диагнозом ДВКЛ ($n = 28$, 70 %). Клинико-гематологическая и демографическая характеристика обследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Диагноз лимфом устанавливался в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [11] на основании гистологического и иммуногистохимического исследования биопсированного лимфатического узла. Большинство обследуемых (26 пациентов, 65 %) имели В-симптомы, при этом лихорадка встречалась у 18 (45 %) обследуемых, снижение массы тела (>10 % за последние 6 мес) отметили 12 чел. (30 %), ночная профузная потливость до начала терапии выявлена у 20 (50%) обследуемых. Большая опухолевая масса – более 10 см (bulky disease) выявлена у 9 пациентов (22.5 %), из них у большинства она была локализована в области средостения. Спленомегалия диагностирована у 12 (30 %) больных. Экстранодальные поражения (ЭП) отмечены у 8 (20 %) пациентов. Наиболее частой локализацией ЭП были легкие ($n = 4$; 50 %). Реже наблюдались поражения

Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases [11] based on histological and immunohistochemical examination of biopsy samples of the lymph nodes. Most of the subjects (26 patients, 65%) had B-symptoms, fever occurring in 18 (45%) subjects, weight loss ($>10\%$ over the past 6 months) was observed in 12 people (30%), profuse night sweats at baseline were in 20 (50%) subjects. A large tumor mass – more than 10 cm (bulky disease) was detected in 9 patients (22.5%), of which most had it localized in the mediastinum. Splenomegaly was diagnosed in 12 (30%) patients. Extranodal lesions (EL) were in 8 patients (20%). The most common EL localization was the lungs ($n = 4$, 50%). The liver ($n = 2$, 25%), soft tissue ($n = 1$, 12.5%) and bone marrow ($n = 1$, 12.5%) were involved less commonly. All patients received first-line polychemotherapy for remission induction. Patients with DLBCL ($n = 28$) received the R-CHOP ($n = 24$), R-miniCHOP ($n = 2$), R-HyperCVAD ($n = 2$) chemotherapy. Patients with B-small lymphocytic lymphoma (B-CLL (chronic leukemia) phenotype) were administered polychemotherapy according to the FCR ($n = 4$) and RB ($n = 2$) regimens. Treatment of marginal zone lymphoma ($n = 2$) and follicular lymphoma ($n = 2$) was carried out according to the R-CVP regimen. The patient with angioimmunoblastic T-cell lymphoma was treated with the CHOEP regimen, and the patient with mantle cell lymphoma was treated with the R-HyperCVAD regimen.

In order to evaluate the effectiveness of the probiotic and probiotic lysate with the phytocomplex in the correction of dysbiosis and endogenous intoxication, the patients were randomly divided into 2 groups: group 1 (20 patients with stage II–IV NHL, who, in addition to PCT, received orally the biologically active supplement (BAS) “VedaBiotic” (probiotic), 1 capsule at night (in excess body weight, 2 capsules at night) and probiotic lysate with the phytocomplex “Phytolysate Gastro” 1 teaspoon, dissolved in 1/4 glass of water, twice a day 20 min before meals, in the period between chemotherapy cycles after one cycle of PCT. The course of administration was 21 days; group 2, 20 controls with stage II–IV NHL who received only conventional polychemotherapy. Clinical examination of patients was conducted in accordance with Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases.

Blood biochemistry test (the level of C-reactive protein (CRP), fibrinogen, creatinine, urea, uric acid, lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP)) was performed by the colorimetric method using an XL-640 biochemistry analyzer with an ion-

Таблица 1. Клинико-гематологическая и демографическая характеристика обследуемых пациентов
Table 1. Clinical, hematological and demographic characteristics of the examined patients

Показатель / Parameter	n	%
Вся группа / Total group	40	100
Пол / Sex:		
женщины / females	36	90
мужчины / males	4	10
Стадия по Ann Arbor / Ann Arbor stage:		
II	14	35
III	10	25
IV	16	40
В-симптомы / B-symptoms	26	65
Bulky disease (большая опухолевая масса: >10 см в диаметре) (large tumor mass: >10 cm in diameter)	9	22,5
Нозологическая форма / Nosological form:		
диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома / diffuse large B-cell lymphoma	28	70
В-мелкоклеточная лимфома (фенотип В-ХЛЛ) B-small lymphocytic lymphoma (B-CLL phenotype)	6	15
лимфома из клеток маргинальной зоны / marginal zone lymphoma	2	5
ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома / angioimmunoblastic T-cell lymphoma	1	2.5
фолликулярная лимфома / follicular lymphoma	2	5
мантийноклеточная лимфома / mantle cell lymphoma	1	2.5

П р и м е ч а н и е . ХЛЛ – хронический лейкоцитарный лейкоз.
 N o t e . CLL – chronic lymphocytic leukemia.

печени ($n = 2$; 25 %), мягких тканей ($n = 1$; 12.5 %) и костного мозга ($n = 1$; 12.5 %). В качестве индукции ремиссии все пациенты получили ПХТ I линии. Пациенты с ДВКЛ ($n = 28$) получали химиотерапию по протоколам R-CHOP ($n = 24$), R-miniCHOP ($n = 2$), R-Нупер-CVAD ($n = 2$). Больным В-мелкоклеточной лимфомой (фенотип В-ХЛЛ (хронический лейкоцитарный лейкоз)) назначалась программная ПХТ по схемам FCR ($n = 4$) и RB ($n = 2$). Лечение лимфомы из клеток маргинальной зоны ($n = 2$) и фолликулярной лимфомы ($n = 2$) осуществлялось по протоколу R-CVP. Пациентке с ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой назначалось лечение по схеме СНОЕР, а пациентке с мантийноклеточной лимфомой – по схеме R-Нупер-CVAD.

С целью оценки эффективности пробиотика и лизата пробиотиков с фитокомплексом в коррекции дисбиоза и синдрома эндогенной интоксикации методом случайной выборки пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 20 чел. – пациенты с НХЛ II–IV степени (ст.), которые, помимо ПХТ, получали перорально биологически активную добавку (БАД) «ВедаБиотик» (пробиотик) по 1 капсуле на ночь (в случае избыточной массы тела – по 2 капсулы на ночь) и лизата пробиотиков с фитокомплексом «Фитолизат гастро» по 1 чайной ложке, растворив в 1/4 стакана воды, 2 раза в день за 20 мин до еды, в межкурсовом пери-

selective electrodes (Erba Lachema s.r.o., Czech Republic) and the manufacturer's test kits. Determination of the blood serum concentrations of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-10) was carried out by enzyme immunoassay using the test kits of Vector-Best (Russia). A comprehensive assessment of the intestinal microbiome was performed using the Human Microflora test for 11 indicators using real-time polymerase chain reaction at Vector-BiAlgam, JSC (Koltsovo, Novosibirsk Region). Intestinal dysbiosis was diagnosed according to the following microbiological criteria (changes in the microbiome abundance in bacterial maps of feces):

- reduction of the total bacterial load to less than 10^{11} colony forming units (CFU)/g;
- reduction of the *Bifidobacterium* spp. count to less than 10^9 CFU/g;
- reduction of the *Lactobacillus* spp. count to less than 10^7 CFU/g;
- reduction of the *Escherichia coli* count to less than 10^6 CFU/g;
- reduction of the *Faecalibacterium prausnitzii* count to less than 10^8 CFU/g;
- increase in the *Bacteroides* spp. count more than 10^{12} CFU/g;
- imbalance in anaerobic flora (*Bacteroides* spp./*Faecalibacterium prausnitzii* ratio over 100);
- *Staphylococcus aureus* more than 10^4 CFU/g;

оде после одного стандартного курса ПХТ. Курс приема составил 21 день; 2-я группа – 20 чел. – группа сравнения, пациенты с НХЛ II–IV ст., которые получали только стандартные курсы ПХТ. Общеклиническое обследование больных проведено в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний.

Биохимическое исследование крови (уровень С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ)) выполнено колориметрическим методом на аппарате XL-640 с ионоселективным блоком (ISE) (Erba Lachema s.r.o., Чехия), с помощью тест-систем производителя. Определение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-10) в сыворотке крови проведено методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем компании «Вектор-Бест» (Россия). Комплексная оценка состояния микрофлоры кишечника выполнялась с помощью теста «Микрофлора человека» по 11 показателям методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на базе АО «Вектор-БиАльгам» (Кольцово, Новосибирская обл.). Дисбиоз кишечника диагностировался по следующим микробиологическим критериям (изменениям количества микрофлоры в бактериальных картах фекалий):

- снижение общей бактериальной массы менее 10^{11} колониеобразующих единиц (КОЕ)/г;
- снижение количества *Bifidobacterium* spp. менее 10^9 КОЕ/г;
- снижение количества *Lactobacillus* spp. менее 10^7 КОЕ /г;
- снижение количества *Escherichia coli* менее 10^6 КОЕ/г;
- снижение количества *Faecalibacterium prausnitzii* менее 10^8 КОЕ /г;
- увеличение количества *Bacteroides* spp. более 10^{12} КОЕ/г;
- выявление анаэробного дисбаланса (соотношение *Bacteroides* spp. / *Faecalibacterium prausnitzii* более 100);
- обнаружение *Staphylococcus aureus* более 10^4 КОЕ/г;
- обнаружение *Klebsiella* spp. более 10^4 КОЕ/г;
- обнаружение *Candida* spp. более 10^4 КОЕ/г;
- обнаружение *Clostridium difficile*.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США) и Statistica 13.0 (Dell, США). Для определения нормальности распределения изучаемых данных использовали

- *Klebsiella* spp. more than 10^4 CFU/g;
- *Candida* spp. more than 10^4 CFU/g;
- detection of *Clostridium difficile*.

Statistical processing of the data was performed using IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, USA) and Statistica 13.0 (Dell, USA) programs. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine a normal distribution of the data. Considering that the distribution of most of the studied variables was non-normal, nonparametric statistics methods were used. Comparative intragroup assessments of the results were performed using the Mann-Whitney *U*-test. To assess the significance of differences between the qualitative characteristics of the sample, the Pearson goodness-of-fit test (χ^2) was used. Spearman's rank correlation was used to establish relationships between clinical and hematological characteristics and the results of lab tests. The critical level of significance of differences was taken to be $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Analysis of the composition of the intestinal microbiota in patients with newly diagnosed lymphoma. According to the results of a comprehensive assessment of the intestinal microbiome in patients with lymphomas, a significant shift in the diversity of the colonic microbiome was noted, which was characterized by the presence of a severe imbalance in the biocenosis with a pronounced deficiency of bifidobacteria and lactobacilli, as well as a decrease in the total bacterial load. Thus, it was found that at the onset of the disease before the start of chemoradiation therapy, a pronounced deficiency of the total bacterial load had 7 (17.5%) patients, a deficiency of bifidobacteria – 29 (72.5%) patients, a decrease in the lactobacilli count – 34 (85%) patients with lymphomas. A decrease in the *Escherichia coli* count was diagnosed in 5 patients (12.5%), while the microbiome with abundance of *Escherichia coli* had 14 (35.0%) patients, a decrease in the *Faecalibacterium prausnitzii* count in the intestinal microbiota was detected in 9 patients (22.5%), an increase in the *Bacteroides* spp. count – in 13 (32.5%). At the same time, an imbalance of anaerobic bacteria was diagnosed in 20 (50%) patients with lymphomas. In patients with newly diagnosed lymphomas, *Clostridium difficile* and *Staphylococcus aureus* were not detected in the microbiome. In 1 patient with newly diagnosed DLBCL, overgrowth of *Candida* fungi (7×10^6 CFU/g) was detected. Pathological increase in *Klebsiella* spp. exceeding 10^4 CFU/g was diagnosed in 4 (10%) patients with lymphomas.

According to the Pearson χ^2 test, an imbalance in anaerobic bacteria was found to be more prevalent in

критерий Колмогорова – Смирнова. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Сравнительные внутригрупповые оценки результатов проводились по *U*-критерию Манна – Уитни. Для оценки значимости различий между качественными характеристиками выборки использовали критерий согласия Пирсона (χ^2). Для установления взаимосвязей между клинико-гематологическими характеристиками и результатами лабораторных исследований использовали ранговый корреляционный анализ Спирмена. За критический уровень достоверности различий принимали $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ состава кишечной микробиоты у больных с впервые выявленной лимфомой. По результатам проведенной комплексной оценки состояния микрофлоры кишечника у больных лимфомами отмечено значительное изменение спектра микрофлоры толстой кишки, которое характеризовалось наличием тяжелого нарушения биоценоза с выраженным дефицитом бифидобактерий и лактобактерий, а также снижением общей бактериальной массы. Так, установлено, что в дебюте заболевания до начала химиолучевой терапии выраженный дефицит общей бактериальной массы наблюдался у 7 (17.5 %) больных, дефицит бифидобактерий выявлен у 29 (72.5 %) обследуемых, снижение количества лактобактерий отмечалось у 34 (85 %) больных лимфомами. Снижение количества *Escherichia coli* диагностировано у 5 (12.5 %) пациентов, при этом микробиом, обогащенный *Escherichia coli*, встречался у 14 (35.0 %) чел., снижение количества *Faecalibacterium prausnitzii* в составе микробиоты кишечника выявлено у 9 (22.5 %) пациентов, увеличение количества *Bacteroides* spp. – у 13 (32.5 %) обследуемых. При этом анаэробный дисбаланс диагностирован у 20 (50 %) обследуемых с лимфомами. У больных с впервые диагностированными лимфомами не выявлено в составе микробиома *Clostridium difficile* и *Staphylococcus aureus*. У 1 пациентки с впервые выявленной ДВКЛ определен избыточный рост грибов *Candida* (7×10^6 КОЕ/г). Патологическое увеличение *Klebsiella* spp. более 10^4 КОЕ/г диагностировано у 4 (10%) больных лимфомами.

В соответствии с критерием согласия Пирсона χ^2 установлено, что анаэробный дисбаланс преобладал у пациентов с более злокачественными вариантами лимфом (диффузная В-круп-

patients with more malignant lymphoma variants (diffuse large B-cell lymphoma, angioimmunoblastic T-cell lymphoma) compared to patients with an indolent tumor variant (B-small lymphocytic lymphoma (B-CLL phenotype), follicular lymphoma) ($\chi^2 = 4.11$, $p = 0.04$). The microbiome with abundance of *Escherichia coli* was more often diagnosed in patients with localized tumors compared to those with advanced stages of the disease (III–IV) ($\chi^2 = 4.64$, $p = 0.03$). In patients with clinical symptoms of tumor intoxication (fever, profuse night sweats, weight loss >10% over the past 6 months), a decrease in the *Faecalibacterium prausnitzii* count ($\chi^2 = 6.25$, $p = 0.01$) and an increase in *Bacteroides* spp. count ($\chi^2 = 4.33$, $p = 0.03$) were diagnosed significantly more often. At the same time, the grade of intestinal dysbiosis was associated with the biochemical activity of tumor. Thus, according to the Spearman's correlation, in patients with newly diagnosed lymphomas, the *Bifidobacterium* spp. count was positively correlated with the activity of LDH ($p = 0.04$), AST ($p = 0.01$), ALP ($p = 0.01$), CRP concentration ($p = 0.007$) and was negatively correlated with the percentage of lymphocytes ($p = 0.007$). The *Escherichia coli* count was negatively correlated with the erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($p = 0.002$), and growth of *Lactobacillus* spp. correlated with higher ALP activity. When analyzing the concentration of cytokines depending on the study period, the concentration of IL-6 was 2 times higher ($p = 0.02$) in patients after chemotherapy compared to patients examined at the onset of the disease. No significant differences in the concentration of TNF- α and IL-1 β in the study groups were found. However, a tendency towards an increase in the concentration of IL-1 β ($p = 0.051$) was noted in patients who received antitumor treatment (Table 2). The results obtained are probably associated with the development of hematological toxicity and the chemotherapy-induced infectious complications, which, in turn, can contribute to the development of a systemic inflammatory response.

In patients at the onset of the disease, a positive correlation was observed between the concentration of IL-6 and IL-1 β ($r = 0.49$, $p = 0.001$), TNF- α ($r = 0.40$, $p = 0.009$), LDH activity ($r = 0.38$, $p = 0.01$), and ALP ($r = 0.36$, $p = 0.02$). The level of TNF- α correlated with the IL-1 β level ($r = 0.42$, $p = 0.006$). A positive correlation was observed between IL-1 β and LDH ($r = 0.33$, $p = 0.03$), and ALP ($r = 0.35$, $p = 0.02$). An analysis of relationships between the quantitative composition of the intestinal microbiota and the concentration of cytokines at the disease onset showed that a decrease in *Faecali-*

Таблица 2. Концентрация цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с лимфомами в зависимости от длительности заболевания**Table 2.** Serum concentration of cytokines (pg/ml) in patients with lymphomas depending on the duration of the disease

Цитокин Cytokine	Больные с впервые выявленной лимфомой (группа 1) Patients with newly diagnosed lymphoma (group 1) (n = 40)	Больные лимфомами после химиолучевой терапии (группа 2) Patients with lymphoma after chemoradiation therapy (group 2) (n = 40)	p
IL-6	2.02 (0.78; 4.96)	4.13 (1.85; 13.05)	0.02
TNF-α	0.59 (0; 2.31)	0.79 (0.12; 3.35)	0.35
IL-1β	1.73 (1.35; 3.17)	3.4 (1.7; 7.6)	0.051

ноклеточная лимфома, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома) в сравнении с больными, имеющими индолентный вариант опухоли (В-мелкоклеточная лимфома (фенотип В-ХЛЛ), фолликулярная лимфома) ($\chi^2 = 4.11$, $p = 0.04$). Микробиом, обогащенный *Escherichia coli*, чаще диагностировался у обследуемых больных с локализованным опухолевым процессом в сравнении с обследуемыми с распространенными стадиями заболевания (III–IV) ($\chi^2 = 4.64$, $p = 0.03$). У пациентов с клиническими симптомами опухолевой интоксикации (лихорадка, профузная ночная потливость, снижение массы тела > 10 % за последние 6 мес) достоверно чаще диагностировалось снижение количества *Faecalibacterium prausnitzii* ($\chi^2 = 6.25$, $p = 0.01$) и увеличение *Bacteroides* spp. ($\chi^2 = 4.33$, $p = 0.03$). При этом глубина нарушений микробиоценоза кишечника была связана с биохимической активностью опухолевого процесса. Так, согласно корреляционному анализу Спирмена установлено, что у больных с впервые выявленными лимфомами количество *Bifidobacterium* spp. находилось в прямой зависимости от активности ЛДГ ($p = 0.04$), АСТ ($p = 0.01$), ЩФ ($p = 0.01$), концентрации СРБ ($p = 0.007$) и в обратной – от процентного соотношения лимфоцитов ($p = 0.007$). Количество *Escherichia coli* имело отрицательную связь со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) ($p = 0.002$), а увеличение популяции *Lactobacillus* spp. коррелировало с более высокой активностью ЩФ. При анализе концентрации цитокинов в зависимости от периода наблюдения установлено, что концентрация IL-6 была в 2 раза выше ($p = 0.02$) у больных, перенесших курс химиотерапии, в сравнении с больными, обследуемыми в дебюте заболевания. Достоверной разницы в концентрации TNF-α и IL-1β в исследуемых группах не выявлено. Однако отмечается тенденция к увеличению концентрации IL-1β ($p = 0.051$) у больных, получивших противоопухолевое лечение (табл. 2). Полученные результаты, вероятно,

bacterium prausnitzii count was associated with a higher concentration of the proinflammatory cytokine IL-6 (Table 3).

Clinical manifestations of intestinal dysbiosis in patients with lymphomas at the onset of the disease were characterized by the following symptoms: abdominal pain (dull or cramping) ($n = 4$, 10%); belching, aerophagia ($n = 2$, 5%); flatulence ($n = 6$, 15%); a feeling of incomplete evacuation, fecal urgency ($n = 2$, 5%); constipation ($n = 12$, 30%); diarrhea ($n = 8$, 20%); angulitis ($n = 2$; 5%); dry skin and mucous membranes ($n = 5$, 12.5%).

Evaluation of the effectiveness of the probiotic and probiotic lysate with a phytocomplex in correction of dysbiosis and endogenous intoxication. A comprehensive assessment of the intestinal microbiome, carried out dynamically, showed that in patients who received the probiotic and metabiotic as maintenance therapy, the counts of *Bifidobacterium* spp. ($p = 0.000005$), *Lactobacillus* spp. ($p = 0.000071$) and *Faecalibacterium prausnitzii* ($p = 0.003$) in the intestinal microbiome were significantly higher compared to the results of patients who received only conventional polychemotherapy (Table 4). No significant differences were found in the total bacterial load, the count of *Escherichia coli*, *Bacteroides* spp. or severity of an imbalance in aerobic bacteria.

It should be noted that *Clostridium difficile* and *Candida* spp. were not revealed in the microbiome of patients from both groups. In one patient with DLBCL who did not receive maintenance therapy, *Staphylococcus aureus* was detected in an amount of 5×10^6 CFU/g. In addition, in patients who did not receive probiotic and metabiotic therapy, an even more significant decrease in the *Bifidobacterium* spp. count in the intestinal microbiome was noted after chemotherapy compared to the values at the onset of the disease. Thus, the median count of *Bifidobacterium* spp. at baseline in this group of patients was 1×10^8 ($3 \times 10^7 - 3 \times 10^9$) CFU/g, and after chemotherapy – 3.5×10^6 ($1 \times 10^5 - 1 \times 10^7$) CFU/g

Таблица 3. Анализ взаимосвязей между количественным составом микробиоты кишечника и концентрацией цитокинов (пг/мл) у больных с впервые выявленной лимфомой

Table 3. The analysis of relationships between the quantitative composition of the intestinal microbiota and the concentration of cytokines (pg/ml) in patients with newly diagnosed lymphoma

Микроорганизм / Microorganism	IL-6	IL-1 β	TNF- α
Общая бактериальная масса Total bacterial load	$r = 0.17$ $p = 0.29$	$r = 0.02$ $p = 0.86$	$r = 0.07$ $p = 0.66$
<i>Bifidobacterium</i> spp., КОЕ/г CFU/g	$r = -0.13$ $p = 0.42$	$r = -0.11$ $p = 0.47$	$r = -0.14$ $p = 0.37$
<i>Lactobacillus</i> spp., КОЕ/г CFU/g	$r = 0.39$ $p = 0.01$	$r = -0.09$ $p = 0.58$	$r = 0.19$ $p = 0.23$
<i>Escherichia coli</i> , КОЕ/г	$r = 0.10$ $p = 0.54$	$r = 0.04$ $p = 0.79$	$r = -0.01$ $p = 0.94$
<i>Bacteroides</i> spp., КОЕ/г CFU/g	$r = 0.12$ $p = 0.46$	$r = 0.03$ $p = 0.82$	$r = 0.02$ $p = 0.89$
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , КОЕ/г CFU/g	$r = -0.33$ $p = 0.04$	$r = 0.02$ $p = 0.87$	$r = -0.05$ $p = 0.76$
Соотношение <i>Bacteroides</i> spp. / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> <i>Bacteroides</i> spp. / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ratio	$r = -0.01$ $p = 0.92$	$r = -0.06$ $p = 0.71$	$r = 0.02$ $p = 0.86$

связаны с развитием гематологической токсичности и вызванными ею инфекционными осложнениями после перенесенной химиотерапии, которые, в свою очередь, могут способствовать развитию системного воспалительного ответа.

У больных в дебюте заболевания было отмечено наличие положительной связи между концентрацией IL-6 и IL-1 β ($r = 0.49$, $p = 0.001$), TNF- α ($r = 0.40$, $p = 0.009$), активностью ЛДГ ($r = 0.38$, $p = 0.01$), ЩФ ($r = 0.36$, $p = 0.02$). Уровень TNF- α коррелировал с IL-1 β ($r = 0.42$, $p = 0.006$). Отмечено наличие положительной корреляции между IL-1 β и ЛДГ ($r = 0.33$, $p = 0.03$), ЩФ ($r = 0.35$, $p = 0.02$). Анализ взаимосвязей между количественным составом микробиоты кишечника и концентрацией цитокинов в дебюте опухоли показал, что снижение *Faecalibacterium prausnitzii* соотносилось с более высокой концентрацией провоспалительного цитокина IL-6 (табл. 3).

Клинические проявления дисбиоза кишечника у больных лимфомами в дебюте заболевания характеризовались следующими симптомами: боль в животе (тупая или схваткообразная) ($n = 4$, 10 %); отрыжка, аэрофагия ($n = 2$, 5 %); метеоризм ($n = 6$, 15 %); чувство неполного опорожнения кишечника, императивные позывы на дефекацию ($n = 2$, 5 %); обстипация ($n = 12$, 30 %); диарея ($n = 8$, 20 %); ангулит ($n = 2$; 5 %); сухость кожи и слизистых ($n = 5$, 12.5 %).

Оценка эффективности пробиотика и лизата пробиотиков с фитокомплексом в коррекции дисбиоза и синдрома эндогенной интоксикации. Комплексная оценка состояния микрофлоры кишечника, проведенная в динамике,

($p = 0.001$). A comparative assessment of median concentrations of biochemical parameters using the nonparametric Mann-Whitney test showed that in patients receiving the probiotic in combination with the metabiotic, the concentration of LDH and C-reactive protein was significantly lower compared to the control group naïve to such therapy. Thus, the median of LDH activity in patients receiving maintenance therapy for dysbiosis was 384.5 (346; 426) U/l, and in patients without maintenance therapy – 612 (486; 704) U/l ($p = 0.000001$). The median of the CRP level during treatment was 4 (3; 9.3) mg/l, and in the subjects who did not receive the probiotic and metabiotic – 6.2 (3.9; 15.9) mg/l ($p = 0.04$). More pronounced leukocytosis and accelerated erythrocyte sedimentation were in patients from the control group without maintenance therapy compared to the group of patients who received the probiotic and probiotic lysate with a phytocomplex before the start of chemotherapy. The median level of leukocytes in the peripheral blood of patients from the main group was 6.45 (4.95; 7) thousand/ μ l, and in the control group this index was 8 (6.5; 12.1) thousand/ μ l ($p = 0.0005$). The median value of ESR of patients from the control group was 28 (21; 34) mm/h, while ESR in patients receiving the probiotic and metabiotic was at the level of 21.5 (18; 25) mm/h ($p = 0.002$).

An analysis of the cytokine concentration dynamics in patients with lymphoproliferative diseases during treatment showed that the addition of the probiotic and probiotic lysate with a phytocomplex to maintenance therapy of patients led to a statistically significant decrease in the concentration of proinflammatory cytokines: TNF- α – by 9.2 times

Таблица 4. Оценка количественного состава микробиома кишечника у пациентов с лимфомами в зависимости от терапии

Table 4. The assessment of the quantitative composition of the intestinal microbiome in patients with lymphoma depending on therapy

Микроорганизм Microorganism	Пациенты, получавшие пробиотик и лизат пробиотиков Patients receiving the probiotic and probiotic lysate	Пациенты без поддерживающей терапии Patients without maintenance therapy	<i>p</i>
Общая бактериальная масса Total bacterial load	1×10^{12} ($7.5 \times 10^{11} - 3 \times 10^{12}$)	6×10^{11} ($2 \times 10^{11} - 2 \times 10^{12}$)	0.18
<i>Bifidobacterium</i> spp., КОЕ/г CFU/g	1.5×10^8 ($9 \times 10^7 - 7.5 \times 10^8$)	3.5×10^6 ($1 \times 10^5 - 1 \times 10^7$)	0.000005
<i>Lactobacillus</i> spp., КОЕ/г CFU/g	1×10^7 ($3.5 \times 10^6 - 4.5 \times 10^7$)	1×10^5 ($1 \times 10^5 - 1 \times 10^5$)	0.000071
<i>Escherichia coli</i> , КОЕ/г CFU/g	3×10^8 ($1.5 \times 10^8 - 6.5 \times 10^8$)	1×10^8 ($1 \times 10^7 - 1 \times 10^9$)	0.18
<i>Bacteroides</i> spp., КОЕ/г CFU/g	1×10^{12} ($7.5 \times 10^{11} - 3 \times 10^{12}$)	6×10^{11} ($1 \times 10^{11} - 3 \times 10^{12}$)	0.35
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , КОЕ/г	2×10^{10} ($6.5 \times 10^9 - 3.5 \times 10^{10}$)	8.5×10^8 ($1 \times 10^8 - 7 \times 10^9$)	0.003
Соотношение <i>Bacteroides</i> spp. / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> <i>Bacteroides</i> spp. / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ratio	53.9 (29.8–154.5)	93.7 (48.5–200)	0.52

показала, что у больных, получавших в качестве сопроводительной терапии пробиотик и метабиотик, количество *Bifidobacterium* spp. ($p = 0.000005$), *Lactobacillus* spp. ($p = 0.000071$) и *Faecalibacterium prausnitzii* ($p = 0.003$) в составе кишечного микробиома было достоверно больше в сравнении с результатами пациентов, которые получали только стандартные курсы ПХТ (табл. 4). Не выявлено достоверных отличий в объеме общей бактериальной массы, количестве *Escherichia coli*, *Bacteroides* spp., выраженности аэробного дисбаланса.

Следует отметить, что у больных из обеих групп *Clostridium difficile* и *Candida* spp. в составе микробиома не обнаружены. У 1 больной ДВКЛ, не получавшей сопроводительную терапию, выделен золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) в количестве 5×10^6 КОЕ/г. Кроме того, у пациентов, которым не проводилась терапия пробиотиком и метабиотиком, отмечалось еще более выраженное снижение количества *Bifidobacterium* spp. в микробиоме кишечника после химиотерапии в сравнении с показателями, полученными в дебюте заболевания. Так, медиана количества *Bifidobacterium* spp. до начала терапии в данной группе пациентов составляла 1×10^8 ($3 \times 10^7 - 3 \times 10^9$) КОЕ/г, а после проведения курса ПХТ – 3.5×10^6 ($1 \times 10^5 - 1 \times 10^7$) КОЕ/г ($p = 0.001$). Сравнительная оценка медиан концентраций биохимических показателей с помощью непараметрического критерия Ман-

($p = 0.001$), IL-6 – в 4 раза ($p = 0.04$), и значительное увеличение концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 – в 1.37 раза ($p = 0.02$) (Таблица 5). Результаты, полученные, вместе с уменьшением концентрации маркеров острой фазы, подтверждают вклад использования пробиотика и пробиотического лизата с фитоконкомплексом в уменьшение проявлений системного воспалительного ответа у пациентов с лимфомами, и также демонстрируют возможность их использования в качестве высокоэффективного иммуномодулятора, противовоспалительного и детоксицирующего агента.

В то же время, согласно критерию Пирсона χ^2 тест, такие симптомы, как головная боль ($p = 0.026$), тошнота ($p = 0.0009$), метеоризм ($p = 0.03$), и диарея ($p = 0.039$) ассоциированы с лечением были значительно реже в группе пациентов, получавших пробиотик и метабиотик. Частота таких клинических проявлений эндогенной интоксикации, как слабость, бессонница, и снижение работоспособности не различалась между группами, что, вероятно, связано с отсутствием ремиссии и продолжающимся течением неопластического процесса на момент исследования. Структура инфекционных осложнений у пациентов, не получавших пробиотик для профилактических целей, представляли такие нозологии, как пневмония, абсцесс аноректальной области, герпетическая инфекция, кандидоз, лихорадка, и мукозитис. Кроме того, стоматит и гингивит были статистически значимо чаще в группе

Таблица 5. Концентрация цитокинов в сыворотке крови пациентов с лимфомами в динамике терапии пробиотиком и лизатом пробиотиков с фитокомплексом**Table 5.** Serum concentration of cytokines in patients with lymphomas in the dynamics of therapy with the probiotic and probiotic lysate with a phytocomplex

Цитокин, пг/мл Cytokine, pg/ml	До терапии At baseline	После терапии After therapy	<i>p</i>
IL-6	8.09 (1.72; 137)	1.98 (0.46; 3.48)	0.04
TNF-α	3.06 (0.6; 5.2)	0.33 (0.12; 0.86)	0.001
IL-1β	2.83 (1.39; 8.31)	2.15 (1.55; 3.51)	0.21
IL-10	5.25 (1.37; 8.73)	7.24 (4.27; 28.44)	0.02

Примечание. Произведен расчет Т-критерия Вилкоксона.

Note. According to the Wilcoxon T-test.

на – Уитни показала, что у больных, получавших пробиотик в сочетании с метабиотиком, концентрация ЛДГ и С-реактивного белка была достоверно ниже в сравнении с группой контроля, не получавшей такую терапию. Так, медиана активности ЛДГ у больных, получавших сопроводительную терапию по поводу дисбиоза, составляла 384.5 (346; 426) Ед/л, а у пациентов без сопроводительной терапии – 612 (486; 704) Ед/л ($p = 0.000001$). Медиана уровня СРБ на фоне лечения составляла 4 (3; 9.3) мг/л, а у обследуемых, не получавших пробиотик и метабиотик – 6.2 (3.9; 15.9) мг/л ($p = 0.04$). Более выраженные лейкоцитоз и ускорение оседания эритроцитов были отмечены у пациентов из группы контроля без сопроводительной терапии в сравнении с группой больных, получавших пробиотик и фитолизат до начала ПХТ. Медиана уровня лейкоцитов в периферической крови у пациентов из основной группы составила 6.45 (4.95; 7) тыс./мкл, а в группе контроля этот показатель был равен 8 (6.5; 12.1) тыс./мкл ($p = 0.0005$). Медианное значение СОЭ больных из контрольной группы было равно 28 (21; 34) мм/ч, в то время как СОЭ пациентов, получавших пробиотик и метабиотик, находилась на уровне 21.5 (18; 25) мм/ч ($p = 0.002$).

Анализ динамики концентрации цитокинов у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне лечения показал, что добавление в сопроводительную терапию пациентов пробиотика и лизата пробиотиков с фитокомплексом привело к статистически значимому снижению концентрации провоспалительных цитокинов TNF-α – в 9.2 раза ($p = 0.001$), IL-6 – в 4 раза ($p = 0.04$) и достоверному увеличению концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 – в 1.37 раза ($p = 0.02$) (табл. 5). Полученные результаты, наряду со снижением концентрации острофазовых маркеров по данным биохимического исследования, подтверждают вклад

group of patients who received only conventional chemotherapy ($\chi^2 = 4.8$, $p = 0.029$).

Thus, at all stages of the neoplastic process, patients have many reasons for the development of intestinal dysbiosis. They are associated with destructive processes in the body due to the growth and spread of tumor, disorder of the functional state of various organs, empiric antibiotic therapy and the prescription of high doses of cytostatic drugs. The use of the probiotic and probiotic lysate with a phytocomplex in the comprehensive treatment of patients with lymphomas will significantly reduce the severity of intestinal dysbiosis and improve the results of polychemotherapy.

CONCLUSION

The research performed allows us to draw the following conclusions:

1. In patients with newly diagnosed lymphomas, significant changes in the diversity of the intestinal microbiome were detected, characterized by the presence of a severe imbalance of the biocenosis with a deficiency of bifidobacteria and lactobacilli, as well as a decrease in the total bacterial load.

2. Probiotics have cytoprotective, anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory effects and are quite effective in the treatment and prevention of intestinal dysbiosis and endogenous intoxication in patients with non-Hodgkin's lymphomas.

3. The inclusion of probiotics in the comprehensive treatment of patients with non-Hodgkin's lymphomas will allow cytostatic therapy to be carried out at the appropriate time without reducing the dose of drugs.

4. The analysis of the cytokine concentration dynamics in patients with lymphomas during treatment showed that the addition of probiotics to maintenance therapy reduces the manifestations of the systemic inflammatory response syndrome and allows them to be used as a highly effective immuno-

применения пробиотика и лизата пробиотиков с фитокомплексом в уменьшение проявлений реакции системного воспаления у больных лимфомами, а также демонстрируют возможность их использования в качестве высокоэффективного иммуномодулирующего, противовоспалительного и детоксикационного средства.

Вместе с тем в соответствии с критерием согласия Пирсона χ^2 установлено, что в группе больных, получавших пробиотик и метабиотик, достоверно реже встречались головные боли ($p = 0.026$), тошнота ($p = 0.0009$), метеоризм ($p = 0.03$), диарея ($p = 0.039$), ассоциированные с лечением. Частота встречаемости таких клинических проявлений синдрома эндогенной интоксикации, как слабость, бессонница, снижение работоспособности, достоверно не различалась по группам, что, вероятно, связано с отсутствием ремиссии и все еще активным течением опухолевого процесса на момент исследования. Структура инфекционных осложнений у больных, не получавших с профилактической целью пробиотик, была представлена такими нозологиями, как пневмония, парапроктит, герпетическая инфекция, кандидоз, лихорадка, а также мукозит. При этом стоматит, гингивит встречались статистически значимо чаще именно в группе больных, получавших только стандартные курсы химиотерапии ($\chi^2 = 4.8, p = 0.029$).

Таким образом, на всех этапах опухолевого процесса у больных имеется множество причин для развития дисбиоза кишечника. Они связаны с деструктивными процессами в организме вследствие роста и развития опухолевой ткани, нарушением функционального состояния различных органов, эмпирическим приемом антибактериальных препаратов и назначением высоких доз цитостатических препаратов. Использование пробиотика и лизата пробиотиков в комплексной терапии больных лимфомами позволяют существенно уменьшить степень выраженности дисбиоза кишечника и улучшить результаты полихимиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. У больных с впервые диагностированными лимфомами выявлены значительные изменения спектра микрофлоры толстого кишечника, характеризующиеся наличием тяжелого нарушения биоценоза с дефицитом бифидобактерий и лактобактерий, а также снижением общей бактериальной массы.

modulatory, anti-inflammatory and detoxifying agent.

Funding. The study was performed as part of the research work of the Novosibirsk State Medical University "Assessment of the efficacy of multisynbiotic (trade mark *VedaBiotic*) and probiotic lysate with a phytocomplex (trade mark *Phitolysate Gastro*) in the correction of dysbiosis and endogenous intoxication in patients with lymphoproliferative diseases."

Author contributions

Concept and design: T.I. Pospelova, O.V. Sorokin, S.N. Zinatulin, M.S. Voitko, N.V. Skvortsova.

Data collection and processing: all authors.

Providing the research materials: O.V. Sorokin, S.N. Zinatulin.

Data analysis and interpretation: O.V. Sorokin, S.N. Zinatulin, M.S. Voitko, N.V. Skvortsova, A.A. Korotchenko, A.K. Trubnikova

Copy-editing: M.S. Voitko, T.I. Pospelova, O.V. Sorokin, S.N. Zinatulin.

Final approval of the text: T.I. Pospelova, O.V. Sorokin.

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

2. Пробиотики оказывают цитопротективный, противовоспалительный, антиоксидантный и иммуномодулирующий эффект и являются достаточно эффективными средствами лечения и профилактики дисбиоза кишечника и синдрома эндогенной интоксикации у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами.

3. Включение пробиотиков в комплексную терапию больных неходжкинскими злокачественными лимфомами позволит проводить цитостатическую терапию в должные сроки без редукции дозы препаратов.

4. Анализ динамики концентрации цитокинов у пациентов с лимфомами на фоне лечения показал, что добавление в сопроводительную терапию пациентов пробиотиков уменьшает проявления реакции системного воспаления и позволяет использовать их в качестве высокоэффективного иммуномодулирующего, противовоспалительного и детоксикационного средства.

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках научно-исследователь-

ской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» «Оценка эффективности мультисинбиотика (торговая марка “ВедаБиотик”) и лизата пробиотиков с фитокомплексом (торговая марка “Фитолизат Гастро”) в коррекции дисбиоза и синдрома эндогенной интоксикации у больных лимфопролиферативными заболеваниями».

Вклад авторов

Концепция и дизайн: Т.И. Поспелова, О.В. Сорокин, С.Н. Зинатулин, М.С. Войтко, Н.В. Скворцова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондаренко С.Н., Паровичникова Е.Н., Масчан А.А. и др. Блинатумомаб в терапии острого лимфобластного лейкоза: Российское многоцентровое исследование // Клиническая онкогематология. 2019;12(2):145-153. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-145-153.
2. Овечкина В.Н., Бондаренко С.Н., Морозова Е.В. и др. Острый миелобластный лейкоз и миелодиспластический синдром: применение азацитидина с профилактической и превентивной целью после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Клиническая онкогематология. 2017;10(1):45-51. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-45-51.
3. Schmid C., Labopin M., Nagler A. et al.; Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Treatment, risk factors, and outcome of adult with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation // Blood. 2012;119(6):1599-1606. DOI: 10.1182/blood-2011-08-375840.
4. Christopheit M., Kuss O., Finke J. et al. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change // J. Clin. Oncol. 2013;31(26):3259-3271. DOI: 10.1200/jco.2012.44.7961.
5. Kröger N., Stübiger T., Atanackovic D. Immune-modulating drugs and hypomethylating agents to prevent or treat relapse after allogeneic stem cell transplantation // Biol. Blood Marrow Transplant. 2014;20(2):168-172. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.09.009.
6. Никитин Е.А., Шаркунов Н.Н., Маркарян В.Г. и др. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина в практическом здравоохранении: анализ госпитального регистра Городской клинической больницы им. С.П. Боткина // Онкогематология. 2016; 11(3):8-19. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-8-19.
7. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю. и др. Лимфома Ходжкина: результаты анализа данных регионального регистра (Волгоград) // Клиническая онкогематология. 2019; 12(4):363-376. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-363-376.
8. Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. и др. Результаты лечения классической лимфомы

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: О.В. Сорокин, С.Н. Зинатулин.

Анализ и интерпретация данных: О.В. Сорокин, С.Н. Зинатулин, М.С. Войтко, Н.В. Скворцова, А.А. Коротченко, А.К. Трубникова

Подготовка рукописи: М.С. Войтко, Т.И. Поспелова, О.В. Сорокин, С.Н. Зинатулин.

Окончательное одобрение рукописи: Т.И. Поспелова, О.В. Сорокин

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Bondarenko S.N., Parovichnikova E.N., Maschan A.A. et al. Blinatumomab in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: Russian multicenter clinical trial. *Clinical Oncohematology*. 2019;12(2):145-153. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-145-153. (In Russ.)
2. Ovechkina V.N., Bondarenko S.N., Morozova E.V. et al. Acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome: azacitidine for prophylactic and preventive purposes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Oncohematology*. 2017;10(1):45-51. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-45-51. (In Russ.)
3. Schmid C., Labopin M., Nagler A. et al.; Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Treatment, risk factors, and outcome of adult with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;119(6):1599-1606. DOI: 10.1182/blood-2011-08-375840.
4. Christopheit M., Kuss O., Finke J. et al. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change. *J. Clin. Oncol*. 2013;31(26):3259-3271. DOI: 10.1200/jco.2012.44.7961.
5. Kröger N., Stübiger T., Atanackovic D. Immune-modulating drugs and hypomethylating agents to prevent or treat relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2014;20(2):168-172. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.09.009.
6. Nikitin E.A., Sharkunov N.N., Markaryan V.G. et al. Treatment patterns, outcomes and long-term toxicity among patients with Hodgkin's lymphoma in real world: results of a hospital based registry. *Oncohematology*. 2016; 11(3):8-19. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-8-19. (In Russ.)
7. Kaplanov K.D., Volkov N.P., Klitochenko T.Yu. et al. Hodgkin's lymphoma: analysis results of Volgograd regional registry. *Clinical Oncohematology*. 2019; 12(4):363-376. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-363-376. (In Russ.)
8. Mochkin N.E., Sarzhevskii V.O., Dubinina Yu.N. et al. Outcome of classical Hodgkin's lymphoma treatment based on high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: the experi-

- Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в НМХЦ им. Н.И. Пирогова // Клиническая онкогематология. 2018;11(3):234-240. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-234-240.
9. Von Treskow B., Kreissl S., Goergen H. et al. Intensive treatment strategies in advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomised trial // *Lancet Haematol.* 2018;5(10):e462-e473. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30140-6.
10. Войтко М.С., Пospelova Т.И., Нечунаева И.Н., Шебуняева Я.Ю. Отдаленные результаты лечения пациентов с классической лимфомой Ходжкина в реальной клинической практике: опыт гематологического отделения Новосибирска // Клиническая онкогематология. 2023;16(2):192-199. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-192-199.
11. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Рос. проф. общество онкогематологов; Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ; Нац. гематол. общество; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018.
12. Пospelova Т.И., Солдатова Г.С., Пуртова Л.А. и др. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластозов и подходы к реабилитации больных // Гематология и трансфузиология. 2012;57(S3):73-74.
13. Даниленко А.А. Отдаленные последствия лучевой и химиолучевой терапии первичных больных лимфомой Ходжкина: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Национальный медицинский исследовательский центр радиологии. Обнинск, 2017. 52 с.
14. Lin Z., Mao D., Jin C. et al. The gut microbiota correlate with the disease characteristics and immune status of patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma // *Front. Immunol.* 2023;14:1105293. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1105293.
15. Lu D., Yan J., Liu F. et al. Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: a meta-analysis // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2019;28(4):701-710. DOI: 10.6133/apjcn.201912_28(4).0005.
16. Liu Y.C., Wu C.R., Huang T.W. Preventive effect of probiotics on oral mucositis induced by cancer treatment: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(21):13268. DOI: 10.3390/ijms232113268.
17. Kim Y.J., Yu J., Park S.P. et al. Prevention of radiotherapy induced enteropathy by probiotics (PREP): protocol for a double-blind randomized placebo-controlled trial // *BMC Cancer.* 2021;21(1):1032. DOI: 10.1186/s12885-021-08757-w.
18. Diefenbach C.S., Peters B.A., Li H. et al. Microbial dysbiosis is associated with aggressive histology and adverse clinical outcome in B-cell non-Hodgkin lymphoma // *Blood Adv.* 2021;5(5):1194-1198. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003129.
- ence in the NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery. *Clinical Oncohematology.* 2018;11(3):234-240. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-234-240. (In Russ.)
9. Von Treskow B., Kreissl S., Goergen H. et al. Intensive treatment strategies in advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomised trial. *Lancet Haematol.* 2018;5(10):e462-e473. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30140-6.
10. Voitko M.S., Pospelova T.I., Nechunaeva I.N., Shebunyaeva Ya.Yu. Long-term results of classical Hodgkin's lymphoma treatment in real-world clinical practice: experience of Novosibirsk hematological unit. *Clinical Oncohematology.* 2023;16(2):192-199. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-192-199. (In Russ.)
11. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. (eds.) (2018). *Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases*; Russian Society of Oncohematologists; Russian Medical Academy of Post-graduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; National Hematologic Society. Moscow: Buki Vedi. (In Russ.)
12. Pospelova T.I., Soldatova G.S., Purtova L.A. et al. Long-term results of antitumor therapy for hemoblastoses and approaches to patient rehabilitation. *Hematology and Transfusiology.* 2012;57(S3):73-74. (In Russ.)
13. Danilenko A.A. (2017). Long-term results of radiation and chemoradiotherapy in primary patients with Hodgkin's lymphoma. Dr. Sci. (Med.) thesis. Obninsk. 52 p. (In Russ.)
14. Lin Z., Mao D., Jin C. et al. The gut microbiota correlate with the disease characteristics and immune status of patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Front. Immunol.* 2023;14:1105293. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1105293.
15. Lu D., Yan J., Liu F. et al. Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: a meta-analysis. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2019;28(4):701-710. DOI: 10.6133/apjcn.201912_28(4).0005.
16. Liu Y.C., Wu C.R., Huang T.W. Preventive effect of probiotics on oral mucositis induced by cancer treatment: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(21):13268. DOI: 10.3390/ijms232113268.
17. Kim Y.J., Yu J., Park S.P. et al. Prevention of radiotherapy induced enteropathy by probiotics (PREP): protocol for a double-blind randomized placebo-controlled trial. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1032. DOI: 10.1186/s12885-021-08757-w.
18. Diefenbach C.S., Peters B.A., Li H. et al. Microbial dysbiosis is associated with aggressive histology and adverse clinical outcome in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2021;5(5):1194-1198. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003129.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Войтко Мария Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государ-

ABOUT THE AUTHORS

Maria S. Voitko – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5429-4011.

Oleg V. Sorokin – Cand. Sci. (Med.), Executive Director, National Ayurvedic Medical Association; Director Gen-

ственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-5429-4011.

Сорокин Олег Викторович – канд. мед. наук, исполнительный директор Национальной Аюрведической Медицинской Ассоциации, генеральный директор ООО «ВедаГенетика», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7227-4471.

Зинатулин Сергей Накифович – врач-консультант ООО «ВедаГенетика», Новосибирск, Россия.

Скворцова Наталия Валерьевна – д-р мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-8190-1414.

Коротченко Алена Артемовна – студент 6-го курса ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Трубникова Арина Александровна – студент 4-го курса ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

eral, VedaGenetika, LLC, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7227-4471.

Sergey N. Zinatulin – Medical Adviser, VedaGenetika, LLC, Novosibirsk, Russia.

Natalia V. Skvortsova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8190-1414.

Alena A. Korotchenko – 6-year Student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Arina A. Trubnikova – 4-year Student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.