

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛИМФОЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА И ШЕИ

### Научная статья

УДК 616.22/.321-002:616.329.12-003-233:615.065

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2025-2-27-33>

### **Изменения в ротовой полости при применении ингибиторов протонной помпы у пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом**

**И. А. Горбачева<sup>1</sup>, Ю. А. Сычева<sup>2</sup>, М. В. Титова<sup>3</sup>, О. С. Донская<sup>4</sup>**

<sup>1,2,4</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

<sup>1</sup> [prof\\_gorbacheva@rambler.ru](mailto:prof_gorbacheva@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9044-7257>

<sup>2</sup> [Sichova66@mai.ru](mailto:Sichova66@mai.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8006-9937>

<sup>3</sup> [maria\\_titova@mail.ru](mailto:maria_titova@mail.ru)

<sup>4</sup> [olia.kafedra.psz@yandex.ru](mailto:olia.kafedra.psz@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3477-2987>

**Резюме.** В современной медицине прием ингибиторов протоновой помпы (ИПП) является одним из самых эффективных методов лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ларингофарингеального рефлюкса (ЛФР). Однако гастроэнтерологи и отоларингологи часто упускают из виду тот факт, что длительный прием ИПП может способствовать развитию побочных эффектов. Несмотря на то что в целом препараты группы ИПП считаются безопасными, в ряде исследований, проведенных в последние годы, были зарегистрированы некоторые побочные эффекты, в том числе повышенный риск инфекций, таких как кишечные инфекции. Считается, что эти побочные эффекты связаны с дисбактериозом желудочно-кишечного тракта, вызванным ИПП, который характеризуется чрезмерным ростом бактерий, обитающих в полости рта. Полученные сведения позволили считать, что изменения микробиоты полости рта после приема ИПП могут существенно влиять на степень дисбиоза кишечника. Влияние ИПП у пациентов с ЛФР на состояние полости рта требует дальнейшего изучения. Таким образом, изучение изменений в микробиоте полости рта после лечения ИПП имеет решающее значение для лучшего понимания побочных эффектов применения ИПП у пациентов с ЛФР и оптимизации планов лечения.

**Ключевые слова:** ларингофарингеальный рефлюкс, микробиота полости рта, ингибиторы протоновой помпы

**Для цитирования:** Горбачева И. А., Сычева Ю. А., Титова М. В., Донская О. С. Изменения в ротовой полости при применении ингибиторов протонной помпы у пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом. *Российская оториноларингология. 2025;24(2):27-33.* <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2025-2-27-33>

Science article

**Oral cavity changes with proton pump inhibitors in patients with laryngopharyngeal reflux****I. A. Gorbacheva<sup>1</sup>, Yu. A. Sycheva<sup>2</sup>, M. V. Titova<sup>3</sup>, O. S. Donskaya<sup>4</sup>**<sup>1,2,4</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation<sup>3</sup> St Luke's Clinical Hospital of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation<sup>1</sup> prof\_gorbacheva@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9044-7257><sup>2</sup> Sichova66@mai.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8006-9937><sup>3</sup> maria\_titova@mail.ru<sup>4</sup> olia.kafedra.psz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3477-2987>

**Abstract.** In modern medicine, proton pump inhibitors (PPIs) are one of the most effective treatments for gastroesophageal reflux disease (GERD) and laryngopharyngeal reflux (LPR). However, gastroenterologists and otolaryngologists often overlook the fact that long-term use of PPIs can contribute to the development of side effects. Although PPIs are generally considered safe, a number of studies conducted in recent years have reported some side effects, including an increased risk of infections, such as intestinal infections. These side effects are believed to be associated with PPI-induced gastrointestinal dysbiosis, which is characterized by excessive growth of bacteria living in the oral cavity. The data obtained suggest that changes in the oral microbiota after taking PPIs can significantly affect the degree of intestinal dysbiosis. The effect of PPIs on oral health in patients with LPR requires further study. Thus, studying changes in the oral microbiota after PPI treatment is crucial to better understand the side effects of PPI use in patients with LPR and optimize treatment plans.

**Keywords:** laryngopharyngeal reflux; oral microbiota; proton pump inhibitors

**For citation:** Gorbacheva I. A., Sycheva Yu. A., Titova M. V., Donskaya O. S. Oral cavity changes with proton pump inhibitors in patients with laryngopharyngeal reflux. *Russian Otorhinolaryngology*. 2025;24(2):27-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2025-2-27-33>

**Введение**

Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) — это заброс содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки в верхние отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что приводит к морфологическим изменениям слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ и вызывает воспалительное заболевание глотки [1]. В литературе ЛФР имеет несколько синонимов: ларингит рефлюкса, гортанный рефлюкс, гастрофарингеальный рефлюкс, глоточнопищеводный рефлюкс, верхнепищеводный рефлюкс, внепищеводный рефлюкс, атипичный рефлюкс, патологический рефлюкс. Термин «ларингофарингеальный рефлюкс» был принят в 2002 году Американской академией отоларингологии — хирургии головы и шеи и в настоящее время является общепринятым.

С симптомами ЛФР пациенты часто обращаются к отоларингологам и составляют от 10 до 30% [2]. С конца 1990-х годов ЛФР находится в центре внимания большого количества исследований, которые в основном посвящены различиям с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), это привело к тому, что ряд авторов рассматривают их как две разные патологии. Продолжаются споры по поводу эпидемиологии,

клинических проявлений, диагностики и лечения ЛФР [3]. Некоторые авторы считают, что это два разных заболевания [4], в то время как другие авторы говорят о «внепищеварительных проявлениях ГЭРБ» [5], и последние исследования указывают на общие патофизиологические механизмы, а также на то, что пациенты с ГЭРБ более склонны к развитию ЛФР [6]. 33–39% авторов сообщали о распространенности гортанно-глоточных симптомов при ГЭРБ [6], установили дополнительный риск развития эзофагита Барретта или метаплазии в случае ЛФР [7]. Клинические внепищеводные проявления ГЭРБ разнообразны. Они могут быть не только оториноларингологическими, но и респираторными, кардиальными (псевдокардиальными), стоматологическими [8]. У больных ГЭРБ наблюдается заброс агрессивного кислотного содержимого желудка в пищевод, что приводит к резкому снижению pH ротовой жидкости до 6,2–6,0 (в норме pH слюны — 6,5–7,5). В результате этого нарушаются механизмы защиты в тканях пародонта, развиваются воспалительные заболевания около зубных тканей, происходит поражение твердых тканей зубов. Происходит частичная очаговая деминерализация эмали зубов с образованием в них полостей (кариеса), а также с обра-

зованием эрозий твердых тканей зубов — эмали и дентина [9]. В 32,5% случаев поражаются верхние и нижние резцы. Наблюдающиеся при ГЭРБ изменения в ротовой полости во многом определяются не только временем воздействия, но и степенью интенсивности рефлюкса [10].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — это препараты, которые эффективно подавляют секрецию желудочной кислоты благодаря мощному кислотоподавляющему и иммуномодулирующему эффекту [9]. В настоящее время прием ИПП является одним из самых эффективных методов лечения ГЭРБ. Также доказано, что ИПП эффективно облегчают симптомы ЛФР и часто назначаются в качестве лечения первой линии. По общему мнению экспертов, рекомендуется как минимум 8-недельный курс терапии ИПП [11]. Однако гастроэнтерологи и отоларингологи часто упускают из виду потенциальные побочные эффекты длительного использования ИПП. Хотя в целом препараты группы ИПП считаются безопасными, однако были зарегистрированы некоторые побочные эффекты, в том числе повышенный риск инфекций, таких как кишечные инфекции [12]. Считается, что эти побочные эффекты связаны с дисбактериозом желудочно-кишечного тракта, вызванным ИПП [13], который характеризуется чрезмерным ростом бактерий, обитающих в полости рта, известным как оральная колонизация [14].

Было замечено, что дисбиоз кишечника вызван оральной флорой, так как после приема ИПП характерно повышение присутствия бактерий в полости рта из-за нарушения желудочных барьеров. Следовательно, состояние микробиома полости рта может играть ключевую роль в определении степени дисбиоза микробиома кишечника. Таким образом, микробиота полости рта может существенно влиять на степень дисбиоза кишечника и возникновение побочных эффектов, связанных с приемом ИПП. Cui X. H. (2023) с соавторами в своем исследовании, выявили дисбиоз микробиоты слюны у пациентов с ЛФР, который потенциально был связан с рефлюксом. У пациентов с ЛФР в слюне было выявлено повышение бактерий *Prevorella spp.*, *Lactobacillus*, *Palascardado* и снижение *Streptococcus*, *Cardiobacter*, *Klebsiella* и *Uruburuella* [15]. Учитывая, что ИПП могут влиять на уровень pH слюны, микробиота полости рта, вероятно, претерпевает дальнейшие изменения после приема ИПП.

Таким образом, изучение изменений в микробиоте полости рта после лечения ИПП имеет решающее значение для лучшего понимания побочных эффектов применения ИПП у пациентов с ЛФР и оптимизации планов лечения. Однако предыдущие исследования, изучавшие изменения в микробиоте после применения ИПП, в основном были посвящены гастроэзофагеальной рефлюкс-

ной болезни (ГЭРБ) [16], а ЛФР уделялось мало внимания.

Микробиота слюны включает широкий спектр бактерий, выделяемых с поверхностей полости рта, включая горло, язык и миндаины, которые служат основными источниками инфекционных заболеваний полости рта [17]. Слюна служит удобной средой для оценки микробного состояния полости рта [18], а также верхних дыхательных путей [19]. Некоторые исследования показали, что состав микробиоты слюны может влиять на развитие и прогрессирование различных заболеваний, таких как кариес, пародонтит, плоскоклеточная карцинома полости рта, глоссит, рак горла, рак поджелудочной железы [20,21]. И наоборот, слюна играет важнейшую роль в поддержании микробиоты полости рта и гомеостаза полости рта [22]. У пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдались изменения pH слюны после приема ИПП, что потенциально влияет на микробиоту слюны и повышает риск развития других заболеваний. Таким образом, изучение изменений в микробиоте слюны после терапии ИПП у пациентов с ЛФР может помочь в предотвращении побочных эффектов, связанных с приемом лекарств.

Микробиом полости рта уступает по размеру только микробиому кишечника, содержит огромное количество микроорганизмов, которые играют важнейшую роль в сопротивлении патогенам и формировании иммунной системы [23]. В нормальных условиях эта микробиота сосуществует с организмом хозяина, формируя локальные микросистемы посредством взаимовыгодных взаимодействий [24]. Разнообразие микроорганизмов имеет основополагающее значение для поддержания стабильности и функциональности экосистемы. Изменения в бактериальном разнообразии, такие как чрезмерный рост условно-патогенной микробиоты или отсутствие ключевых симбиотических бактерий, могут нарушить исходный состав микробиоты, что приводит к дисбалансу микробиоты и воспалению [25]. Видовое разнообразие оценивается с помощью показателей альфа- ( $\alpha$ ) и бета- ( $\beta$ ) разнообразия. Альфа-разнообразие количественно определяет количество, численность и равномерность распределения видов в образце, уделяя внимание разнообразию в пределах среды обитания без прямого сравнения. Более высокое микробное разнообразие отражает большее разнообразие микроорганизмов в экосистеме. В определенных пределах повышенное альфа-разнообразие связано с улучшением физического здоровья. Однако повышенное альфа-разнообразие также наблюдается при некоторых хронических воспалительных заболеваниях, указывая на наличие инфекции и повышенную количество патогенов.

Т. Mishiro и др. обнаружили, что индекс разнообразия микробиоты слюны значительно снизился после приема ИПП по сравнению с предыдущим состоянием у здоровых людей [26]. Известно, что патогенные бактерии полости рта могут проникать в желудочно-кишечный тракт гематогенным и энтеральным путями, что указывает на потенциальную связь между увеличением разнообразия микробиоты полости рта и развитием заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта [27].

Таким образом, увеличение альфа-разнообразия микробиоты слюны после терапии ИПП может оказывать определенное влияние на здоровье пациентов с ЛФР, потенциально повышая риск желудочно-кишечных осложнений. Другой метод, используемый для оценки видовой разнообразия, — это бета-разнообразие, которое сравнивает различия в разнообразии между группами. Он использует информацию об эволюционных связях и численности между последовательностями образцов для расчета расстояний между образцами, что позволяет определить, есть ли различия в микробных сообществах между группами.

Исследования, посвященные вопросу изучения изменений в микробиоте полости рта у пациентов с ЛФР после терапии ИПП малочисленны.

Cui X. H. (2024) с соавторами [28] в своем последнем исследовании изучали у пациентов с ЛФР состав микробиоты слюны до и после применения ИПП. Пациентам с ЛФР до и после 8-недельного курса лечения эзомепрололом в дозировке 20 мг 2 раза в день проводилось микробное исследование слюны. В работе установлен дисбиоз в слюне у пациентов с ЛФР до лечения, который сохранялся после приема ИПП. Таксономический анализ микробиоты слюны на различных таксономических уровнях выявил интересные результаты. Бактероиды, *Firmicutes*, протеобактерии, фузобактерии и актинобактерии оказались пятью наиболее распространенными типами бактерий до и после лечения ИПП. Аналогичным образом, *Prevotella*, *Neisseria*, *Streptococcus*, *Alloprevotella*, *Veillonella*, *Haemophilus*, *Fusobacterium* и *Porphyromonas* были идентифицированы как восемь наиболее распространенных родов бактерий до и после лечения. На уровне типов не было выявлено статистически значимых различий в микробиоте слюны пациентов с ЛФР до и после лечения ИПП.

Исследование показало значительное увеличение разнообразия альфа-бактерий в микробиоте слюны у пациентов с ЛФР после лечения ИПП по сравнению с уровнем до лечения. Примечательно, что даже краткосрочное (8-недельное) лечение ИПП было связано с размножением патогенных бактерий, таких как кампилобактер, в слюне, что

потенциально повышает риск более серьезных системных заболеваний у пациентов с ЛФР.

Также проводился анализ пропорций генов, связанных с различными биологическими процессами. Исследователями было установлено значительное увеличение доли генов, отвечающих за биосинтез индольных алкалоидов в микробиоте слюны у пациентов с ЛФР после терапии ИПП. Индольные алкалоиды — это вторичные метаболиты, вырабатываемые микроорганизмами и обладающие различными биологическими функциями, включая антибактериальную, противовирусную и противогрибковую [29]. Активация генов, участвующих в биосинтезе индольных алкалоидов, может указывать на компенсаторную реакцию микробиоты человека, потенциально приводящую к выработке большего количества защитных молекул в ответ на неблагоприятные события, вызванные увеличением патогенной микрофлоры после приема ИПП. Дальнейшее изучение вторичных метаболитов микрофлоры слюны, таких как индольные алкалоиды, может помочь в разработке новых терапевтических средств, направленных на предотвращение и лечение побочных эффектов, связанных с приемом ИПП.

Кампилобактер, чувствительный к уровню pH, относится к типу протеобактерий и классу  $\epsilon$ -протеобактерий. Он признан наиболее распространенным кишечным патогеном, вызывающим бактериальный гастроэнтерит, в развитых странах [30]. Метаанализ показал повышенный риск кишечных инфекций, передающихся от человека к человеку, после приема ИПП, особенно связанных с кампилобактером [31]. Следовательно, кампилобактер связан с одним из побочных эффектов ИПП — бактериальным гастроэнтеритом. Основным механизмом может быть обусловлен несколькими факторами. У пациентов, принимающих ИПП, выработка желудочной кислоты значительно снижается из-за ингибирования активности H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы, что позволяет чувствительным к низкому уровню pH бактериям, в том числе кампилобактериям, выживать и проникать в кишечник. Впоследствии *Campylobacter jejuni* использует свои уникальные структурные особенности, такие как прочный жгутик и спиралевидную форму, чтобы быстро преодолевать слой кишечной слизи и проникать в эпителиальные клетки, тем самым преодолевая устойчивость к колонизации и вызывая инфекцию [32].

Кроме того, было показано, что использование ИПП снижает антибактериальную активность нейтрофилов [33] и негативно влияет на кишечные пробиотики, которые помогают подавлять патогены [34], что потенциально способствует развитию кампилобактериальных инфекций. Cui X. H. с соавторами в своем исследовании показали, что в образцах слюны пациентов с ЛФР

8-недельный курс лечения ИПП вызвал дисбиоз полости рта, приводил к увеличению количества патогенных кампилобактерий (кампилобактерий грацилис) и одновременно снижал количество пробиотических бактерий, таких как лактобактерии. Эти изменения были вызваны изменением уровня pH в полости рта у пациентов с ЛФР после лечения ИПП. Это позволяло предположить, что у пациентов с ЛФР, принимающих ИПП, может усиливаться проникновение в кишечник патогенов, попадающих в организм через рот, таких как кампилобактерии, что потенциально повышает риск побочных эффектов, таких как кишечные инфекции. Однако точные механизмы, лежащие в основе этих изменений, остаются неясными.

Учитывая структурное сходство протонных насосов в бактериях и тканях человека [35], ИПП могут не только подавлять секрецию желудочной кислоты париетальными клетками желудка, но и влиять на рост симбиотических бактерий в организме человека [34]. В частности, кислотообразующие бактерии, такие как стрептококки и лактобактерии, встречаются как в полости рта, так и в желудочно-кишечном тракте [36], потенциально являясь вторичными мишенями для ИПП. H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазный насос экспрессируется в подслизистых железах гортани человека, слизистых железах, слюнных железах и тканях носовых пазух и языка [34]. Считается, что нежелудочный H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазный насос играет роль в поддержании гомеостаза K<sup>+</sup> в условиях дефицита K<sup>+</sup> и Na<sup>+</sup> [37].

Таким образом, механизм изменений в микробиоте верхних дыхательных путей, вызванных приемом ИПП у пациентов с ЛФР, может включать следующие процессы. Во-первых, ИПП могут напрямую воздействовать на H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазу бактерий в верхних дыхательных путях, приводя к дисбиозу микробиоты верхних дыхательных путей за счет сокращения популяции бактерий, вырабатывающих кислоту (таких как лактобактерии и *Lactobacillus murinus*), и увеличения количества бактерий, не вырабатывающих кислоту (таких как *Campylobacter* и *Campylobacter gracilis*). Во-вторых, ингибиторы протонной помпы могут снижать локальную кислотность, подавляя H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазный насос в тканях верхних дыхательных путей, тем самым изменяя среду верхних дыхательных путей и косвенно влияя на ее микробиоту.

В заключение отметим, что немногочисленные исследования выявили значительные изменения в составе микробиоты слюны после приема ИПП у пациентов с ЛФР. Эти изменения могут способствовать осложнениям, связанным с терапией ИПП. Поэтому при лечении ЛФР ИПП врачам следует учитывать потенциальные побочные эффекты длительного приема ИПП, в том числе дисбиоз микробиоты и связанные с ним риски для здоровья.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить конкретные механизмы, лежащие в основе дисбиоза микробиоты полости рта у пациентов с ЛФР после терапии ИПП.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL. Evaluation and management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: state of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(5):762-782. <https://doi.org/10.1177/0194599819827488>
2. Lechien JR, Mouawad F, Bobin F. Review of management of laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2021;138(4):257-267. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.11.002>.
3. Боечко С. К., Юренко Е. А., Платонов А. С. Особенности клиники и диагностики ларингофарингеального рефлюкса. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии.* 2020;5(3):14-22.  
Boenko S. K., Yurenko E. A., Platonov A. S. Features of the clinic and diagnostics of laryngopharyngeal reflux. *Bulletin of emergency and reconstructive surgery.* 2020;5(3):14-22. (In Russ.)
4. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J.* 81 (9 Suppl. 2). 2002:7-9.
5. Patel D., Vaezi M.F. Normal esophageal physiology and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Clin N Am.* 2013;46(6):1023-1041.
6. Dore MP., Pedroni A., Pes GM. Effect of antisecretory therapy on atypical symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2007;52(2):463-468.
7. Lai YC., Wang PC., Lin JC. Laryngopharyngeal reflux in patients with reflux esophagitis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(28):4523-4528.
8. Симонова Ж. Г., Приходько М. Н., Филатов М. А. Оценка качества жизни больных ГЭРБ с внепищеводными проявлениями. *Вятский медицинский вестник.* 2018;3(59):14-22.  
Simonova Zh. G., Prikhodko M. N., Filatov M. A. Assessment of the quality of life of GERD patients with extraesophageal manifestations. *Vyatka medical Bulletin.* 2018;3(59):14-22. (In Russ.)
9. Picasa Lasserre JF, Chisnoiu AM, Oberarm, d'Incau E, Picos AM. Factors associated with dental erosions in gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study in patients with heartburn. *Med Pharm Rep.* 2020; Jan;93(1):23-29.
10. Янушевич О. О., Маев И. В., Крихели Н. И. Распространенность и риск эрозии зубов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: метаанализ. *Стоматологический журнал.* 2022;10(7):126.  
Yanushevich O. O., Mayev I. V., Krikheli N. I. Prevalence and risk of dental erosion in patients with gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Dental Journal.* 2022;10(7):126. (In Russ.)

11. Experts consensus on diagnosis and treatment of laryngopharyngeal reflux disease. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi* = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery. (2015);2016;51(5):324-326 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.05.002>
12. Castellana C, Pecere S, Furnari M. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(6):541-549. <https://doi.org/10.20452/pamw.15997>
13. Kiecka A, Szczepanik M. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics. *Pharmacol Rep.* 2023;75(4):791-804. <https://doi.org/10.1007/s43440-023-00489-x>
14. Horvath A, Leber B, Feldbacher N. The effects of a multispecies synbiotic on microbiome-related side effects of long-term proton pump inhibitor use: a pilot study. *Sci Rep.* 2020;10(1):2723. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59550-x>
15. Cui XH, Yin LL, Zhang YP. A preliminary study on salivary microbiota of patients with laryngopharyngeal reflux. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2023;58(6):572-578. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115330-20230224-00084>
16. Kavar N, Park SG, Schwartz JL. Salivary microbiome with gastroesophageal reflux disease and treatment. *Sci Rep.* 2021;11(1):188. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80170-y>
17. Segata N, Haake SK, Mannon P. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol.* 2012;13(6):R42. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-6-r42>
18. Belstrøm D. The salivary microbiota in health and disease. *J Oral Microbiol.* 2020;12(1):1723975. doi: <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1723975>
19. Elzayat H, Malik T, Al-Awadhi H. Deciphering salivary microbiome signature in Crohn's disease patients with different factors contributing to dysbiosis. *Sci Rep.* 2023;13(1):19198. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46714-8>
20. Wang L, Yin G, Guo Y. Variations in oral Microbiota Composition are Associated with a risk of Throat Cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:205. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00205>
21. D'Agostino S, Limongelli L, Favia G. Oral manifestation of vitamin B12 associated with metformin and proton pump inhibitors: oral signs of drug related hypovitaminosis. *Minerva Dent Oral Sci.* 2021;70(2):95-96. <https://doi.org/10.23736/s2724-6329.20.04447-7>
22. Marsh PD, Do T, Beighton D. Influence of saliva on the oral microbiota. *Periodontol.* 2000. 2016;70(1):80-92. <https://doi.org/10.1111/prd.12098>
23. Elzayat H, Malik T, Al-Awadhi H. Deciphering salivary microbiome signature in Crohn's disease patients with different factors contributing to dysbiosis. *Sci Rep.* 2023;13(1):19198. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46714-8>
24. Choi CH, Poroyko V, Watanabe S. Seasonal allergic rhinitis affects sinonasal microbiota. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(4):281-286. <https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.4050>
25. Abbas EE, Li C, Xie A. Distinct Clinical Pathology and Microbiota in Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps endotypes. *Laryngoscope.* 2021;131(1):E34-44. <https://doi.org/10.1002/lary.28858>
26. Mishihiro T, Oka K, Kuroki Y. Oral microbiome alterations of healthy volunteers with proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(5):1059-1066. <https://doi.org/10.1111/jgh.14040>
27. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Hein R. The bacterial connection between the oral cavity and the Gut diseases. *J Dent Res.* 2020;99(9):1021-1029. <https://doi.org/10.1177/0022034520924633>
28. Cui X., Yin L., Zhang Y. Salivary microbiota composition before and after use of proton pump inhibitors in patients with laryngopharyngeal reflux: a self-control study. *BMC Oral Health.* 2024;1194:1002-1013. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-05000-3>
29. Umer SM, Solangi M, Khan KM. Indole-Containing Natural products 2019–2022: isolations, reappraisals, syntheses, and Biological activities. *Molecules.* 2022;27(21). <https://doi.org/10.3390/molecules27217586>
30. Yamamoto S, Iyoda S, Ohnishi M. Stabilizing genetically unstable simple sequence repeats in the *Campylobacter jejuni* Genome by Multiplex Genome Editing: a Reliable Approach for delineating multiple phase-variable genes. *mBio.* 2021. 12(4):e0140121 <https://doi.org/10.1128/mBio.01401-21>
31. Hafiz RA, Wong C, Paynter S. The risk of community-acquired enteric infection in Proton Pump inhibitor therapy: systematic review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2018;52(7):613-622. <https://doi.org/10.1177/1060028018760569>
32. Ducarmon QR, Zwittink RD, Hornung BVH. Gut microbiota and colonization resistance against bacterial enteric infection. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2019;83(3). <https://doi.org/10.1128/mmb.00007-19>
33. Hassing RJ, Verbon A, de Visser H. Proton pump inhibitors and gastroenteritis. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(10):1057-1063. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0136-8>
34. Altman KW, Chhaya V, Hammer ND. Effect of proton pump inhibitor pantoprazole on growth and morphology of oral *Lactobacillus* strains. *Laryngoscope.* 2008;118(4):599-604. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318161f9bf>
35. Vesper JB, Altman WK, Elseth MK. Gastroesophageal reflux disease (GERD): is there more to the story? *ChemMedChem.* 2008;3(4):552-559. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200700176>
36. Köll P, Mändar R, Marcotte H. Characterization of oral lactobacilli as potential probiotics for oral health. *Oral Microbiol Immunol.* 2008;23(2):139-147. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2007.00402.x>
37. Crambert G, Horisberger JD, Modyanov NN. Human nongastric H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase: transport properties of ATPase assembled with different beta-subunits. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002;283(1):305-314. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00590.2001>

### **Вклад авторов:**

Концепция статьи — И. А. Горбачева  
Написание текста — Ю. А. Сычева, М. В. Титова  
Сбор и обработка материала — Ю. А. Сычева  
Обзор литературы — М. В. Титова  
Редактирование — О. С. Донская  
Утверждение окончательного варианта статьи — И. А. Горбачева

### **Contribution of authors:**

Concept of the article — I. A. Gorbacheva  
Text development — Yu. A. Sycheva, Maria V. Titova  
Collection and processing of material — Yu. A. Sycheva  
Literature review — M. V. Titova  
Editing — O. S. Donskaya  
Approval of the final version of the article — I. A. Gorbacheva

**Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

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

---

### **Информация об авторах**

**Горбачева Ирина Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8); prof\_gorbacheva@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9044-7257>

**Сычева Юлия Анатольевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8); Sichova66@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8006-9937>

**Титова Мария Владимировна** — врач терапевтического отделения, Клиническая больница Святителя Луки (194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Чугунная ул., д. 46 А); maria\_titova@mail.ru

**Донская Ольга Сергеевна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8); olia.kafedra.psz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3477-2987>

### **Information about authors**

**Irina A. Gorbacheva** — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Head of Department of Visceral Diseases Department, Faculty of Dentistry, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6/8, Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022); prof\_gorbacheva@rambler, <https://orcid.org/0000-0002-9044-7257>

**Yuliya A. Sycheva** — Candidate of Sciences (Med.), Associate Professor of Department of Visceral Diseases Department, Faculty of Dentistry, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6/8, Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022); Sichova66@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8006-9937>

**Mariya V. Titova** — Doctor of the Therapeutic Department, St. Luke Clinical Hospital (46A, Chugunnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044)

**Ol'ga S. Donskaya** — Candidate of Sciences (Med.), Assistant at the Department of Propedeutics of Dental Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia (6/8, Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022); olia.kafedra.psz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3477-2987>

Поступила / Received 28.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2025

Принята в печать / Accepted 28.03.2025