

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕ- ПРО- СИМБИОТИКОВ В
ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).**

Тен О.А.¹, Захаренко А.А.¹, Суворов А.Н.², Беляев М.А.¹, Алехина Г.Г.².

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ.

Россия г.Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8;

телефон: 8 (812) 499-68-95; эл. почта: info@1spbgbmu.ru

²ФГБНУ Институт экспериментальной медицины. Центр персонализированной
медицины.

Россия г.Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;

телефон: 8 (812) 234-68-68; эл. почта: iem@iemsph.ru

Резюме.

На сегодняшний день основным методом лечения колоректального рака является хирургическая резекция опухоли, которой предшествует или следует химиотерапия и лучевая терапия в зависимости от стадии заболевания. Несмотря на то, что проводится ряд предоперационных профилактических мероприятий, минимизирующих риски послеоперационных инфекций и осложнений, они не достаточны. Длительное время применяется механическая очистка кишечника в сочетании с профилактическим применением антибиотиков. Однако существуют разногласия относительно эффективности такого способа, поскольку ведет к ряду осложнений таким как расстройства желудочно-кишечного тракта, метаболические нарушения итд. Модуляция кишечной микрофлоры пробиотиками представляется эффективным методом снижения осложнений у хирургических больных. Пробиотики могут поддерживать баланс микробиома после операции, поддерживая целостность слизистой оболочки кишечника и уменьшая бактериальную транслокацию. Этот обзор направлен на оценку эффективности пре- про- и симбиотиков в хирургии колоректального рака.

Ключевые слова: колоректальный рак, пробиотики, хирургия колоректального рака, послеоперационные осложнения при колоректальном раке, микрофлора толстой кишки после хирургического лечения.

**THE EFFICIENCY OF THE USE OF PRE-PRO-SYMBIOTICS IN THE PERI-
OPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER (REVIEW OF
THE LITERATURE).**

Ten O.A.¹, Zakharenko A.A.¹, Suvorov A.N.², Belyaev M.A.¹, Alekhina G.G.².

¹First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

Russia, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo str. 6/8, 197022

phone: 8 (812) 499-68-95; e-mail: info@1spbqmu.ru

²Federal State Budgetary Scientific Institution. Institute of Experimental Medicine.

Russia, Saint-Petersburg, Acad. Pavlov str. 12.

phone: 8 (812) 234-68-68; e-mail: iem@iemspb.ru

Abstract.

To date, the main treatment for colorectal cancer is surgical resection of the tumor, preceded or followed by chemotherapy and radiation therapy, depending on the stage of the disease. Despite the fact that a number of preoperative preventive measures are taken to minimize the risks of postoperative infections and complications, they are not sufficient. For a long time, mechanical bowel cleansing has been used in combination with the prophylactic use of antibiotics. However, there is controversy regarding the effectiveness of this method, since it leads to a number of complications such as gastrointestinal disorders, metabolic disorders, etc. Modulation of the intestinal microflora with probiotics seems to be an effective method for reducing complications in surgical patients. Probiotics can maintain the balance of the microbiome after surgery by maintaining the integrity of the intestinal mucosa and reducing bacterial translocation. This review aims to evaluate the efficacy of pre-pro- and symbiotics in colorectal cancer surgery.

Keywords: colorectal cancer, probiotics, colorectal cancer surgery, postoperative complications in colorectal cancer, colon microflora after surgical treatment.

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее распространенных видов рака во всем мире, ежегодно диагностируется от одного до двух миллионов новых случаев, что делает КРР третьим по распространенности и четвертым по летальности в год, уступая только раку легких, печени и желудка. По полу КРР является вторым наиболее распространенным раком у женщин (9,2%) и третьим у мужчин (10%) [1]. Заболеваемость КРР увеличилась более чем на 200 000 новых случаев в год с 1990 по 2012 г. Большинство случаев КРР выявляют в западных странах (55%), но эта тенденция меняется в связи с быстрым развитием некоторых стран за последние несколько лет [2]. Лечение КРР состоит в основном из хирургической резекции опухоли с неоадьювантной или адьювантной химиотерапией [3]. Несмотря на то, что проводится ряд предоперационных профилактических мероприятий, минимизирующих риски послеоперационных инфекций и осложнений, они не достаточны. Профилактические антибиотики действительно обеспечивают некоторую защиту от инфекций, но вызывают дисбактериоз, и это, наряду с травмой и стрессом, которые вызывает хирургическое лечение, позволяет патогенным бактериям подвергаться бактериальной транслокации, вызывая, таким образом, хирургические инфекции или инфекционные осложнения [4–6]. Имеются данные о том, что пробиотики могут поддерживать целостность кишечной мембраны и, таким образом, могут снижать уровень бактериальной транслокации [7]. Пробиотики также могут улучшать баланс полезных для патогенных бактерий, конкурентно прикрепляясь к слизистым оболочкам. Также имеются данные, что пробиотики могут эффективно снижать частоту инфекций после колоректальной хирургии, а именно инфекций в области хирургического вмешательства, абсцессов и несостоятельности анастомоза (8). Пробиотики успешно использовались для лечения диареи, вызванной химиотерапией, и у некоторых пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [9–10]. Проводилось множество клинических исследований, которые показывали, что некоторые пробиотические штаммы могут быть полезны для контроля послеоперационных воспалительных состояний [11]. Например *Lactobacillus johnsoni* La1, вводимая перорально до и после лечения, прикрепляется к слизистой оболочке кишечника, тем самым уменьшает количество потенциально патогенных бактерий в фекалиях (энтеробактерии и энтерококки) и модулирует местный иммунитет [12].

Aisu и др. провели клиническое исследование, в котором они распределили 156 пациентов, перенесших плановую операцию по поводу рака прямой кишки, на 2 группы, получавшие ежедневно пробиотик за 3–15 дней до операции и на контрольную, которая прошла стандартную подготовку (механическая очистка кишки с профилактическим внутривенным введением антибиотиков). Частота инфицирования послеоперационной

раны была значительно ниже в группе пробиотиков ($P = 0,003$). Энтерит чаще возникал в контрольной группе (6,7%), чем в группе пробиотиков (3,7%), но разница была незначимой ($P = 0,40$). Общая частота инфекционных осложнений (пневмония, инфекция мочевыводящих путей, энтерит) была выше в контрольной группе (28,3%) по сравнению с группой пробиотиков (18,7%), но эта разница не была ($P = 0,15$) [13].

В 2015 году в отделении хирургии университетской больницы АНЕРА в Салониках проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Пациенты в день операции (резекция толстой кишки с формированием первичного анастомоза) и в последующие 14 дней принимали комбинацию из 4-х пробиотиков, либо четыре капсулы плацебо. Общая частота осложнений (послеоперационные инфекции, инфекций нижних отделов легких, нагноение послеоперационной раны, несостоятельность анастомоза, необходимость послеоперационной интубации и искусственной вентиляции легких) составила 48,8 % в группе плацебо и 28,6 % в группе пробиотиков ($p = 0,010$). Также было отмечено, что время до развития первого серьезного осложнения было короче в группе плацебо, а время до первой дефекации было короче в группе пробиотиков. Среднее время до выписки из стационара составило 10 дней в группе плацебо и 8 дней в группе пробиотиков. [14].

Yang Y. и др. рандомизировали результаты лечения 60 пациентов, перенесших операцию по поводу колоректального рака, группа, где получали комбинированный пробиотик и группа плацебо. Исследование отличалось от предыдущих, тем, что всем пациентам предоперационно назначали низкошлаковую диету в дополнение к приему слабительных и антибиотикопрофилактики. Количество дней до появления первых газов (3,63 против 3,27, $p = 0,0274$) и количество дней до первой дефекации (4,53 против 3,87, $p = 0,0268$) значительно меньше у пациентов, получавших пробиотики. Частота диареи была значительно ниже ($p = 0,0352$) в группе пробиотиков (26,67%, 8 из 30) по сравнению с группой плацебо (53,33%, 16 из 30). Частота бактериемии (30% против 10%) и пневмонии (16,67% против 10%) в группе плацебо была выше, однако различия не были статистически значимы ($P > 0,05$). Авторы отметили, что периоперационное назначение пробиотиков значительно повлияло на восстановление функции кишечника, и такое улучшение может иметь важное клиническое значение для снижения краткосрочных инфекционных осложнений, таких как бактериемия. [15].

Китайские ученые Liu и др. рандомизировали 150 пациентов, перенесших колоректальную операцию, для получения либо комбинированных пробиотиков, либо плацебо в течение шести дней до операции и 10 дней после операции. Более чем у половины (55%) пациентов в группе пробиотиков отмечены различного рода

инфекционных осложнений. Однако это было значительно ниже, чем в контрольной группе, в которой данный показатель составил 75% ($P = 0,017$). Частота пневмонии была значительно ниже в группе пробиотиков (4%), чем в контрольной группе (13%) ($P = 0,042$). Частота инфекций мочевыводящих путей также была значительно ниже у пациентов, получавших пробиотики по сравнению с теми, кто получал плацебо ($P = 0,034$ и $0,016$ соответственно). [16]

В том же году Mizuta и др. опубликовали результаты рандомизированного одноцентрового слепого исследования, где 60 пациентов были распределены по двум группам для получения одного пробиотика *Bifidobacterium longum* BB536 до и после операции или в контрольную группу. Пациенты как в группе пробиотиков, так и в контрольной группе получали стандартную помощь. В данном исследовании хирургические инфекции развились у 16,1% пациентов в группе пробиотиков, что было меньше, чем в контрольной группе (24,1%), однако достоверной разницы в частоте послеоперационных инфекционных осложнений и длительности пребывания в стационаре между двумя группами выявлено не было. По сравнению с контрольной группой в группе пробиотиков отмечались более высокие послеоперационные уровни эритроцитов, гемоглобина, лимфоцитов, общего белка и альбумина и более низкие уровни высокочувствительных С-реактивных белков. В послеоперационном периоде пропорции фекальных бактерий значительно изменились, количество актинобактерий увеличилось в пробиотической группе, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* увеличилось в контрольной группе, а *Firmicutes* уменьшилось в обеих группах. [17].

В 2019 году опубликованы результаты рандомизированного контролируемого проспективного исследования проведенного в Боснии и Герцеговине в клинике общей и абдоминальной хирургии клинического центра Сараевского университета. 78 пациентов с КРР были разделены на 2 группы. Одна группа получала пероральный пробиотик по схеме 2x1 с третьего послеоперационного дня в течение тридцати дней, далее 1x1 капсула в течение двух недель каждого месяца до года. Осложнения чаще встречались в группе пациентов, не получавших пробиотики 32,1% против 28,2% ($p=0.682$), однако статистически значимая разница ($p=0,007$) была подтверждена только в случае кишечной непроходимости (отсутствие перистальтики более 6 дней), которая составила 5,1% в группе применения пробиотика и 9,0% в контрольной группе. [18]

Однако, имеются работы, где пробиотики не продемонстрировали свою эффективность. Проведено проспективное рандомизированное исследование с относительно большим количеством больных (310), страдающих колоректальным раком. Пациенты случайным образом были распределены в одну из трех групп. Всем пациентам

была проведена механическая подготовка кишечника и введена однократная внутривенная доза фломоксефа непосредственно перед операцией. Пробиотики вводили в группе А; пероральные антибиотики вводили в группе В; и ни пробиотики, ни пероральные антибиотики не вводились в группе С. Образцы стула собирали за 9 и 2 дня до и через 7 и 14 дней после операции. Определяли токсин *Clostridium difficile* и количество бактерий в кишечнике. Результаты продемонстрировали, что частота послеоперационной инфекции была значительно ниже в группе В – 6,1% против 18,0% группы А и 17,9% в группы С, а частота несостоятельности составила 1,0%, 12,0%, и 7,4% соответственно, что указывает на то, что оба показателя были меньше в группе В, чем в группах А и С ($P = 0,014$ и $P = 0,004$ соответственно). Показатели обнаружения токсина *C. difficile* не изменились в трех группах. Авторы сделали вывод, что предпочтительней пероральные антибиотики, а не пробиотики, в качестве подготовки кишечника к плановым операциям по поводу рака толстой кишки для профилактики инфекций в области хирургического вмешательства. [19].

В 2021 году проведен систематический обзор PRISMA (2718 работ), в обзор включены 15 статей. Авторы взяли за основу послеоперационных осложнений бактериальную транслокацию. Ключевой механизм, это повышенная кишечная проницаемость, которая в свою очередь увеличивает скорость бактериальной транслокации на отдаленные участки, что приводит к риску хирургической инфекции. В работе Liu Z. и др. оценивалось количество бактериальной транслокации в мезентериальных лимфатических узлах (МЛУ). в группе пробиотиков послеоперационная частота бактериальной транслокации была значительно ниже, чем в группе плацебо (18% и 28% соответственно ($p < 0,01$)). Кишечную проницаемость оценивали с помощью теста мочи с лактулозой/маннитолом (L/M). Ее выполняли до операции однократно и на 3-е и 10-е послеоперационные сутки. На 3-й послеоперационный день в обеих группах было статистически значимо увеличение проницаемости стенки кишки по сравнению с дооперационным ($с 0,23 \pm 0,08$ до $0,17 \pm 0,04$ и $с 0,23 \pm 0,06$ до $0,19 \pm 0,05$ соответственно ($p < 0,05$)). На 10-й послеоперационный день отношение L/M было значительно ниже в группе пробиотиков, чем в группе плацебо ($0,18 \pm 0,03$ и $0,22 \pm 0,04$ соответственно ($p = 0,04$)). [20]

В исследовании Mangell P. И др. также оценивали бактериальную транслокацию по мезентериальным лимфатическим узлам. В данном рандомизированном исследовании изучалось влияние пробиотика *Lactobacillus plantarum* 299v и было установлено, что в группе пробиотиков показатель бактериальной транслокации был выше, чем в группе плацебо, но это было незначительно (27% и 13% соответственно ($p = 0,374$)). Авторы сделали вывод, что прием *Lactobacillus plantarum* 299v не вызывает побочных эффектов,

количество *Lactobacillus plantarum* 299v, Enterobacteriaceae и грамотрицательные анаэробы увеличилось в толстой кишке через 1 неделю после введения. Не было выявлено существенных различий между пациентами, получавшими *Lactobacillus plantarum* 299v и плацебо, по частоте бактериальной транслокации и послеоперационных осложнений. [21]

Zhang J.W. и др. оценивали уровень эндотоксина в сыворотке крови, уровень D-молочной кислоты и частоту обнаружения *E. Coli*. В группе плацебо наблюдалось значительное повышение уровня D-молочной кислоты и эндотоксина до и после операции ($p < 0,001$), но в группе, принимавшей пробиотики, значительных изменений не наблюдалось. В группе пробиотиков уровни эндотоксина и D-молочной кислоты в целом были ниже, чем в группе плацебо ($p < 0,001$). Частота обнаружения *E. Coli* была значительно выше в группе плацебо, чем в группе пробиотиков (26,7% и 3,3% соответственно ($p = 0,026$)) [22].

По результату обзора Zhang, J. И др., применение пробиотиков показало многообещающие результаты: снижение бактериальной транслокации, улучшение целостности слизистой оболочки кишечника, предотвращение дисфункции барьера и сохранение благоприятного баланса полезных и патогенных бактерий в кишечнике. Эти факторы способствуют к снижению риска хирургических инфекций и других неинфекционных осложнений после колоректальной хирургии [23].

Различные экспериментальные лабораторные данные показали, что пробиотик может влиять на уровень воспалительных цитокинов, что объясняет его защитные свойства. Накапливающиеся данные показали, что избыточная экспрессия цитокинов в сыворотке и тканях предсказывала плохую выживаемость среди пациентов с КРР, а их уровни соответствовали более высокому риску КРР [24].

В 2019 году в журнале BMC Gastroenterology опубликовано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием пациентов в возрасте 18 лет и старше, у которых был диагностирован колоректальный рак и которым планировалось хирургическое лечение в Медицинском центре Университета Кебангсаан в Малайзии (UKMMC). Пациентам назначался пробиотический препарат (HEXBIO) спустя 4 недели после хирургического вмешательства, с целью исключения воздействия послеоперационной антибактериальной профилактики. Препарат принимался в течении 6 месяцев перорально 2 раза в день. В группе пациентов, получавших пробиотик, после вмешательства был достоверно более низкий уровень сывороточного ФНО- α ($p = 0,002$) по сравнению с исходным уровнем. Аналогичные тенденции наблюдались для ИЛ-10 ($p = 0,028$), ИЛ-12 ($p = 0,005$), ИЛ-17A ($p = 0,00$), ИЛ-17C ($p = 0,018$) и ИЛ-22 ($p = 0,018$). С другой стороны, у пациентов, принимавших плацебо, после вмешательства наблюдалось

значительное повышение сывороточных цитокинов по сравнению с исходным уровнем: TNF- α ($p = 0,005$), L-12 ($p = 0,028$), IL-17C ($p = 0,028$) и IL- 22 ($p = 0,018$). Авторы в данном исследовании отметили, что пробиотики являются безопасным препаратом, не усугубляют диарею и снижают уровень системной продукции провоспалительных цитокинов [25].

Инфекция во время абдоминальной хирургии, которая рассматривается как фактор, влияющий на заболеваемость пациентов, может быть уменьшена путем введения пациентам пробиотических бактерий перед операцией. В контролируемом рандомизированном исследовании Krebs и др. пациенты были распределены по группам принимавшие синбиотики, другая пребиотики и контрольную группу где проводилась предоперационная очистка кишки. Пациенты всех групп исследования получали антибиотики с профилактической целью. Исследователи отметили, что у пациентов в каждой группе после операции наблюдалась повышенная воспалительная реакция, которую они измеряли по уровням интерлейкина 6 (IL-6). Пациенты принимавшие симбиотики, продемонстрировали наибольшее повышение уровня ИЛ-6 до операции (2,6) и после операции (103,5). С другой стороны, авторы не обнаружили каких-либо статистических различий в системном воспалительном ответе, а также различий в послеоперационном течении и частоте осложнений между всеми тремя группами [26].

В настоящее время не существует клинических рекомендаций, касающихся использования пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков у пациентов с КРР перед либо после хирургического этапа лечения. Однако данные препараты приобретают все большее медицинское значение из-за их благотворного воздействия на здоровье человека. На основании результатов рассмотренных исследований, очевидно, что использование периоперационных пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков у этих пациентов способствуют снижению риска послеоперационных осложнений и улучшению качества жизни. Тем не менее, необходимы исследования с большим размером выборки и стандартизацией пробиотических вмешательств, связанных с типом бактерий, использованием моно- или комбинированной терапии, частотой и продолжительностью лечения.

Список литературы

1. Stewart, B.; Wild, C.P. (Eds.) World Cancer Report 2014; International Agency for Research on Cancer (IARC): Lyon, France, 2014.
2. Brody, H. Colorectal cancer. *Nature*. 2015; 521(7551): S1.
3. WHO Surgical Site Infection Guidelines. Web Appendix 6. Summary of a Systemic Review on Mechanical Bowel Preparation and the Use of Oral Antibiotics. Available online: <https://www.who.int/gpsc/appendix6.pdf?ua=1> (accessed on 23 March 2020).
4. Reddy, B.S.; Gatt, M.; Sowdi, R.; MacFie, J. Surgical manipulation of the large intestine increases bacterial translocation in patients undergoing elective colorectal surgery. *Colorectal Dis. Off. J. Assoc. Coloproctol. Great Br. Irel*. 2006, 8, 596–600.
5. Saadia, R.; Schein, M.; Macfarlane, C.; Boffard, K.D. Gut barrier function and the surgeon. *Br. J. Surg.* 1990, 77, 487–492.
6. Espín-Basany, E.; Solís-Peña, A.; Pellino, G.; Kreisler, E.; Fraccalvieri, D.; Muinel-Lorenzo, M.; Maseda-Díaz, O.; García-González, J.M.; Santamaría-Olabarrieta, M.; Codina-Cazador, A.; et al. Preoperative oral antibiotics and surgical-site infections in colon surgery (ORALEV): A multicentre, single-blind, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 5, 729–738. Fijan, S. Microorganisms with Claimed Probiotic Properties: An Overview of Recent Literature. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2014, 11, 4745–4767.
7. Bajramagic, S.; Hodzic, E.; Mulabdic, A.; Holjan, S.; Smajlovic, S.V.; Rovcanin, A. Usage of probiotics and its clinical significance at surgically treated patients suffering from colorectal carcinoma. *Med. Arch.* 2019, 73, 316–320.
8. Wei, D.; Heus, P.; Van De Wetering, F.T.; Van Tienhoven, G.; Verleye, L.; Scholten, R.J. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018, 8, CD008831.
9. Torres, J.; Ellul, P.; Langhorst, J.; Mikocka-Walus, A.; Barreiro-de, A.M.; Basnayake, C.; Sheng Ding, N.; Gilardi, D.; Katsanos, K.; Moser, G.; et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Complementary Medicine and Psychotherapy in Inflammatory Bowel Disease. *J. Crohns Colitis*. 2019, 27, 673–685. Yu, A.Q.; Li, L. The Potential Role of Probiotics in Cancer Prevention and Treatment. *Nutr. Cancer* 2016, 68, 535–544.
10. Gianotti, L.; Morelli, L.; Galbiati, F.; Rocchetti, S.; Coppola, S.; Beneduce, A.; Gilardini, C.; Zonenschain, D.; Nespoli, A.; Braga, M. A randomized double-blind trial on

- perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. *World J. Gastroenterol.* 2010, 16, 167.
11. Aisu N, Tanimura S, Yamashita Y, et al. Impact of perioperative probiotic treatment for surgical site infections in patients with colorectal cancer. *Exp Ther Med.* 2015;10(3):966-972.
12. Kotzampassi K, Stavrou G, Damoraki G, et al. A four-probiotics regimen reduces postoperative complications after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *World J Surg.* 2015;39(11):2776-2783.
13. Yang Y, Xia Y, Chen H, et al. The effect of perioperative probiotics treatment for colorectal cancer: shortterm outcomes of a randomized controlled trial. *Oncotarget.* 2016;7(7):8432-8440.
14. Liu ZH, Huang MJ, Zhang XW, et al. The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a doublecenter and double-blind randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(1):117-126.
15. Mizuta M, Endo I, Yamamoto S, et al. Perioperative supplementation with bifidobacteria improves postoperative nutritional recovery, inflammatory response, and fecal microbiota in patients undergoing colorectal surgery: a prospective, randomized clinical trial. *Biosci micribiote food health.* 2016;35(2):77-87.
16. Salem Bajramagic1 , Edin Hodzic1 , Adi Mulabdic et al. Usage of Probiotics and its Clinical Significance at Surgically Treated Patients Sufferig from Colorectal Carcinoma. *Med Aarch.* 2019; 73(5): 316-320.
17. Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, et al. Comparison between oral antibiotics and probiotics as bowel preparation for elective colon cancer surgery to prevent infection: prospective randomized trial. *Surgery.* 2014;155(3):493-503.
18. Liu, Z.; Qin, H.; Yang, Z.; Xia, Y.; Liu, W.; Yang, J.; Jiang, Y.; Zhang, H.; Yang, Z.; Wang, Y.; et al. Randomised clinical trial: The effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery—A double-blind study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011, 33, 50–63.
19. Mangell, P.; Henrik, T.; Syk, I.; Ahrné, S.; Molin, G.; Olsson, C.; Jeppsson, B. *Lactobacillus plantarum* 299v does not reduce enteric bacteria or bacterial translocation in patients undergoing colon resection. *Dig. Dis. Sci.* 2012, 57, 1915–1924.
20. Zhang, J.W.; Du, P.; Yang, B.-R.; Gao, J.; Fang, W.-J.; Ying, C.-M. Preoperative Probiotics Decrease Postoperative Infectious Complications of Colorectal Cancer. *Am. J. Med. Sci.* 2012, 343, 199–205.

21. Louise Pitsillides, Gianluca Pellino, Paris Tekkis et al. The effect of perioperative administration of probiotics on colorectal cancer surgery outcomes. *Nutrients*. 2021, 13, 1451-1462.
22. Kakaei F, Shahrabi M, Kermani TA, et al. Assessment of probiotic effects on colorectal surgery complications: a double blinded, randomized clinical trial. *Biomed Res Ther*. 2019;6:3067–3072.
23. Liyana Zaharuddin, Norfilza Mohd Mokhtar, Khairul Najmi Muhammad Nawawi, Raja Affendi Raja Ali. A randomized double-blind placebocontrolled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. *BMC Gastroenterology*. 2019, 19, 131-138.
24. Krebs B. Prebiotic and synbiotic treatment before colorectal surgery—randomised double blind trial. *Coll Antropol*. 2016;40(1):35-40.