



# Восстановление метаболической активности микробиоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой

О.Ю. Зольникова\*, Н.Д. Поцхверашвили, Н.И. Кокина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель исследования:** изучить возможности коррекции содержания и профиля короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кале у пациентов, страдающих аллергической бронхиальной астмой.

**Материал и методы.** В исследование включены 30 пациентов аллергической бронхиальной астмой (БА). Всем пациентам проведен общепринятый спектр клинико-лабораторных исследований, функциональные дыхательные тесты и водородный дыхательный тест с лактулозой для выявления СИБР. Спектр КЦЖК определялся методом газожидкостного хроматографического анализа. Всем больным БА проводилась стандартная базисная терапия комбинированными препаратами, содержащими бета-2-адреномиметики длительного действия и ингаляционные глюкокортикоиды. Для лечения СИБР 10 пациентам назначали рифаксимин-α в дозе 200 мг × 3 раза в день 7 дней, 10 пациентам был назначен рифаксимин-α в той же дозе с последующим приемом пробиотического препарата Лактобаланс, содержащего не менее 3 млрд пробиотических микроорганизмов ( $3,0 \times 10^9$  КОЕ/капс.): *Lactobacillus gassery* KS-13, *Lactobacillus gasser* LAC-343, *Lactobacillus ramnosus* LCS-742, *Bifidobacterium bifidum* G9-1, *Bifidobacterium longum* MM-2, *Bifidobacterium longum* BB536 Strain M, *Bifidobacterium infantis* M-63, *Bifidobacterium breve* M16V тип T, *Bifidobacterium lactis* B1-04 по 1 капсуле 3 раза в день на протяжении 1 месяца. 10 пациентам без СИБР в составе комплексной терапии БА был назначен пробиотик курсом 1 месяц. Исследование КЦЖК проводили во всех группах сразу по окончании приема пробиотика (через 1 месяц).

**Результаты.** У всех пациентов отмечена нормализация спектра КЦЖК и анаэробного индекса. У пациентов без СИБР на фоне приема пробиотика выявлено увеличение общего содержания КЦЖК ( $p < 0,001$ ), уксусной и масляной кислоты ( $p < 0,001$ ). Назначение пробиотика после курса рифаксимин-α привело к уменьшению относительного количества изокилот и отношения изокилоты/кислоты в сравнении с пациентами, получавшими для лечения СИБР только рифаксимин-α ( $p < 0,05$ ).

**Закключение.** Полученные результаты демонстрируют потенциальную возможность медикаментозного воздействия на состав и количество активных бактериальных метаболитов кишечного биотопа, что свидетельствует в пользу восстановления микробиоценоза кишечника.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, короткоцепочечные жирные кислоты, микробиота, пробиотики, СИБР

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

**Для цитирования:** Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И. Восстановление метаболической активности микробиоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):26–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-26-33>.

## Recovery of the Intestinal Microbiota Metabolic Activity in Patients with Bronchial Asthma

Oksana Yu. Zolnikova\*, Nino D. Potshverashvili, Nataliya I. Kokina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aim.** To investigate the feasibility of correcting the content and profile of short-chain fatty acids (SCFA) in feces of patients suffering from allergic bronchial asthma.

**Materials and methods.** The study included 30 patients with allergic bronchial asthma (BA). All patients underwent a generally accepted range of clinical laboratory tests, functional respiratory tests and a hydrogen breath test with lactulose to detect SIBO. The SCFA spectrum was determined by gas-liquid chromatographic analysis. All patients with BA underwent standard basic therapy with combined preparations containing long-acting

beta-2-adrenergic agonists and inhaled glucocorticoids. For the treatment of SIBO, 10 patients were prescribed rifaximin- $\alpha$  at a dose of 200 mg  $\times$  3 times a day for 7 days, 10 patients were prescribed rifaximin- $\alpha$  at the same dose, followed by the administration of the *Lactobalans* drug containing at least  $3.0 \times 10^9$  CFU/caps. probiotic microorganisms (*Lactobacillus gassery KS-13*, *Lactobacillus gasser LAC-343*, *Lactobacillus ramosus LCS-742*, *Bifidobacterium bifidum G9-1*, *Bifidobacterium longum MM-2*, *Bifidobacterium longum BB536 Strain M*, *Bifidobacterium biiumidum BB536 Strain M*, *Bifidobacterium biiumidum biiumidum BB536 Strain M. lactis B1-04*) in 1 capsule once a day for 1 month. A probiotic course of 1 month was assigned to 10 patients without SIBO as part of the complex treatment of BA. The study of SCFA was carried out in all groups immediately after the end of probiotic therapy (after 1 month).

**Results.** All patients demonstrated normalisation of the SCFA spectrum and anaerobic index. In patients without SIBO, during a probiotic therapy, an increase in the total content of SCFA ( $p < 0.001$ ), acetic and butyric acid ( $p < 0.001$ ) was revealed. The administration of a probiotic after a course of rifaximin- $\alpha$  led to a decrease in the relative amount of isoacids and the isoacids/acids ratio in comparison with patients who received rifaximin- $\alpha$  only for treatment of SIBO ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The obtained results demonstrate the potential of drugs in affecting the composition and number of active bacterial metabolites of the intestinal biotope, which indicates the restoration of intestinal microbiocenosis.

**Keywords:** bronchial asthma, short-chain fatty acids, microbiota, probiotics, SIBO

**Conflicts of Interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Zolnikova O.Yu., Potskhverashvili N.D., Kokina N.I. Recovery of the Intestinal Microbiota Metabolic Activity in Patients with Bronchial Asthma. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(1):26–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-26-33>.

## Введение

Желудочно-кишечный тракт содержит большую по количеству, сложную и динамичную популяцию микроорганизмов, которые оказывают заметное влияние на здоровье человека [1–4]. Взаимосвязь кишечной микробиоты и продуктов ее метаболизма с организмом хозяина играет ключевую роль в созревании иммунной системы, пищеварении, детоксикации, производстве витаминов и предотвращении адгезии патогенных бактерий [2, 5–7]. Из всего спектра бактериальных метаболитов (газов, окси- и дикарбоновых кислот, биогенных аминов, аминокислот и др.) наибольшую функциональную значимость имеют короткоцепочечные жирные кислоты [7–9]. Они представляют собой монокарбоновые кислоты, содержащие от одного до шести атомов углерода. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — уксусная, пропионовая и масляная — образуются в толстой кишке сахаролитической микрофлорой путем бактериальной ферментации неперевариваемых волокон [7, 8]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что изменение состава кишечной микробиоты или же низкое биологическое разнообразие микроорганизмов связано с уменьшением продукции КЦЖК, что, в свою очередь, приводит к поляризации иммунного ответа в сторону Т-хелперов 2-го типа и формированию провоспалительных реакций [5, 8, 9–11]. Молекулярные механизмы, с помощью которых КЦЖК уменьшают Th-2 опосредованные иммунные реакции, постоянно уточняются. Установлена возможность влияния КЦЖК на активность ядерного фактора транскрипции, фактора некроза опухоли-альфа, путем взаимодействия с рецепторами распознавания антигенных структур, G-белковыми рецепто-

рами полиморфноядерных нейтрофилов и другими рецепторами [3, 8, 9]. Количество и соотношение КЦЖК отражают не только состав, но и функциональную активность бактериальных представителей кишечного биотопа [8,9].

**Цель** настоящего исследования состояла в изучении возможности коррекции содержания и профиля КЦЖК в кале у пациентов, страдающих аллергической бронхиальной астмой.

## Материалы и методы

Работа одобрена локальным этическим комитетом, выполнена на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании участвовали 30 пациентов с аллергической бронхиальной астмой в стадии обострения, не принимавшие на протяжении предшествующих 3 месяцев антибактериальные препараты, а также пробиотики и пребиотики, ингибиторы протонной помпы и сахароснижающие препараты. Всем пациентам проведены общепринятые клинико-лабораторные исследования, включавшие анализ крови, мокроты и мочи, биохимический анализ крови, исследование уровня иммуноглобулинов (класса А, G, E), С-реактивного белка, рентгенологическое исследование легких, функцию внешнего дыхания. С целью диагностики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) проводили водородный дыхательный тест с лактулозой с помощью

Gastrolyzer (Bedfont Scientific Ltd). Для лечения бронхиальной астмы проводили стандартную базисную терапию комбинированными препаратами, содержащими бета-2-адреномиметики длительного действия и ингаляционные глюкокортикоиды. Для лечения СИБР 10 пациентам назначали рифаксимин- $\alpha$  в дозе 200 мг 3 раза в день 7 дней, 10 больным был назначен рифаксимин- $\alpha$  в той же дозе с последующим приемом пробиотического препарата Лактобаланс, содержащего не менее 3 млрд пробиотических микроорганизмов ( $3,0 \times 10^9$  КОЕ/капс.): *Lactobacillus gassery KS-13*, *Lactobacillus gasser LAC-343*, *Lactobacillus ramosus LCS-742*, *Bifidobacterium bifidum G9-1*, *Bifidobacterium longum MM-2*, *Bifidobacterium longum BB536 Strain M*, *Bifidobacterium infantis M-63*, *Bifidobacterium breve M16V mun T*, *Bifidobacterium lactis B1-04* по 1 капсуле в день на протяжении 1 месяца. 10 пациентам без СИБР в составе комплексной терапии БА был назначен Лактобаланс по 1 капсуле в день курсом 1 месяц.

Спектр КЦЖК определяли методом газожидкостного хроматографического анализа. Исследование проводилось на газовом хроматографе «Хромос GX-1000 с детектором ионизации в пламени». Оценивали абсолютное и относительное содержание уксусной ( $C_2$ ), пропионовой ( $C_3$ ) и масляной ( $C_4$ ) кислот, уровень изокилот и отношение содержания изокилот к кислотам ( $isoCn/Cn$ ), а также значения анаэробного индекса ( $AI = (C_3 + C_4) / C_2$ ).

Статистическая обработка и анализ полученных результатов осуществлялись с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

## Результаты исследования

На первом этапе исследования изучали уровень и спектр КЦЖК в кале у пациентов аллергической и неаллергической БА и группы здоровых добровольцев. Результаты данного исследования опубликованы ранее [11]. У больных БА (вне зависимости от фенотипа заболевания) было продемонстрировано значительное снижение общего содержания КЦЖК ( $p < 0,001$ ), а также абсолютных концентраций уксусной, пропионовой и масляной кислот ( $p < 0,001$ ). Выявлен измененный спектр КЦЖК: у 84 % пациентов определен аэробный метаболизм микрофлоры, у 16 % больных спектр КЦЖК соответствовал повышению метаболической активности аэробной микрофлоры. Значения анаэробного индекса изменялись в соответствии с метаболическим профилем КЦЖК. Зарегистрировано резкое смещение индекса в сторону отрицательных значений при анаэробном типе ( $p < 0,01$ ) и в зону противоположных значений — при аэробном типе [11].

После получения результатов первого этапа исследования нами предприняты попытки коррекции состава микробиоты кишечника в группе лиц,

страдающих аллергической бронхиальной астмой. 30 пациентов аллергической астмой (16 женщин и 14 мужчин) средний возраст которых составил  $37,7 \pm 10,1$  года, а длительность анамнеза  $11,4 \pm 8,7$  года, были дополнительно тестированы при помощи водородного дыхательного теста с лактулозой на наличие СИБР в тонкой кишке.

По результатам теста и проводимой терапии испытуемые были распределены на группы:

- первую группу составили 10 пациентов с положительным тестом на СИБР (СИБР (+)), получавших наряду со стандартной терапией лечения БА рифаксимин- $\alpha$ ;

- вторая группа из 10 пациентов, также с положительным тестом на СИБР (СИБР (+)), получавших рифаксимин- $\alpha$  с последующим назначением пробиотика Лактобаланс;

- третья группа 10 пациентов аллергической астмой, у которых не был выявлен СИБР (СИБР (-)) в составе стандартной терапии для лечения БА принимали пробиотический препарат Лактобаланс.

В группу контроля вошли 17 здоровых добровольцев (средний возраст  $37,6 \pm 9,5$  года, 9 женщин и 8 мужчин). Все группы сопоставимы между собой по возрасту ( $p > 0,05$ ), полу ( $p > 0,05$ ). Группы пациентов сопоставимы по длительности анамнеза ( $p > 0,05$ ) и тяжести заболевания ( $p > 0,05$ ).

Исследование КЦЖК проводили через 1 месяц от начала лечения (т.е. по окончании приема пробиотического препарата).

По результатам исследования выявлено, что назначение терапии, направленной на лечение СИБР, способствовало уменьшению количества изокилот и снижению уровня пропионовой кислоты у пациентов, принимающих пролонгированную терапию (антибиотик + пробиотик). Уровень остальных КЦЖК, а также общее их содержание после лечения в этих группах не изменились (табл. 1).

У пациентов третьей группы (СИБР (-)), которые не нуждались в назначении антибактериального препарата, выявлено достоверное увеличение общего содержания КЦЖК (рис. 1, табл. 2). Выявлено увеличение количества уксусной и масляной кислот, отмечено снижение изокилот (табл. 2).

При определении спектра КЦЖК после терапии, направленной на коррекцию микробиоты кишечного биотопа, соотношение КЦЖК — уксусной: пропионовой: масляной у всех исследуемых пациентов было неотличимо от группы контроля (табл. 3, рис. 2). Результаты контрольной группы получены на первом этапе исследования [11].

В группе лиц, принимавших рифаксимин- $\alpha$  + Лактобаланс, значительно снизилось относительное содержание изокилот и соотношения изокилоты/кислоты при сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) и с группой, получавшей только рифаксимин- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ). Снижение этих показателей также было выявлено у пациентов, принимавших только Лактобаланс, что демонстрирует

Таблица 1. Уровень КЦЖК у пациентов аллергической бронхиальной астмой до и после лечения СИБР

Table 1. SCFA levels in patients with allergic bronchial asthma before and after SIBO treatment.

Параметр Parameter	Аллергическая астма СИБР (+), до лечения Allergic asthma SIBO (+), before treatment	Аллергическая астма СИБР (+), после лечения Allergic asthma SIBO (+), after treatment	
		rifaximin-α + Lactobalance	rifaximin-α +
Общее содержание, мг/г Total content, mg/g	3.28 [1.14; 5.43]	2.59 [2.05; 3.13]	2.07 [1.95; 7.05]
Уксусная к-та (C <sub>2</sub> ), мг/г Acetic acid (C <sub>2</sub> ), mg/g	1.66 [0.54; 2.78]	1.58 [1.23; 1.92]	1.25 [0.04; 4.5]
Пропионовая к-та (C <sub>3</sub> ), мг/г Propionic acid (C <sub>3</sub> ), mg/g	0.76 [0.26; 1.25]	<b>0.19**</b> [0.15; 0.23]	0.24 [0.02; 0.73]
Масляная к-та (C <sub>4</sub> ), мг/г Butanoic acid (C <sub>4</sub> ), mg/g	0.54 [0.20; 0.87]	0.56 [0.42; 0.69]	0.42 [0.01; 1.6]
Изоокислоты (C <sub>n</sub> ), мг/г Isoacids (C <sub>n</sub> ), mg/g	0.23 [0.1; 0.37]	<b>0.12*</b> [0.08; 0.15]	<b>0.11*</b> [0.08; 0.12]

Примечание. Критерий Манна – Уитни \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  при сравнении с группой до лечения.

Note. Mann-Whitney test \* –  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.01$  when compared with the group before treatment.

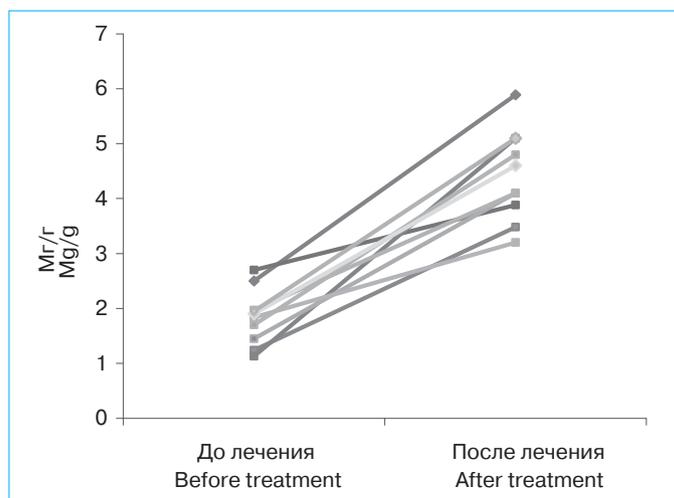


Рис. 1. Содержание короткоцепочечных жирных кислот у пациентов атопической астмой без СИБР до и после терапии пробиотиком

Fig. 1. Short-chain fatty acid content in patients with atopic asthma without SIBO before and after probiotic therapy

улучшение преэпителиального и эпителиального уровня кишки в ответ на терапию пробиотиком.

Проводимое лечение также способствовало нормализации значений анаэробного индекса во всех исследуемых группах ( $p > 0,05$ ) (рис. 3).

## Обсуждение

Комменсальная микробиота находится в постоянном взаимодействии с иммунной системой, обучая иммунные клетки реагировать на антигены [1, 2, 7]. Макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, а также другие типы клеток, включая эпи-

телиальные клетки, находятся в тесном контакте с микробиотой, экспрессируя мембранные и внутриклеточные белки, распознающие антигены [3, 7, 9]. Установлено, что высокое биологическое разнообразие микроорганизмов кишечника способствует адекватному производству КЦЖК, индуцирует иммунные регуляторные пути и способствует противовоспалительному ответу [6–9]. Напротив, низкое биологическое разнообразие микроорганизмов кишечника связано с уменьшением производства КЦЖК, что приводит к сдвигу в сторону Т-хелперов 2-го типа и формированию провоспалительного иммунного ответа [1, 4, 6–9].

Таблица 2. Уровень КЦЖК у пациентов аллергической бронхиальной астмой без СИБР до и после лечения пробиотиком

Table 2. SCFA levels in patients with allergic bronchial asthma without SIBO before and after probiotic treatment

Параметр Parameter	Аллергическая астма СИБР (-), до лечения Allergic asthma SIBO (-), before treatment	Аллергическая астма СИБР (-), после лечения Allergic asthma SIBO (-), after treatment	<i>p</i>
Общее содержание, мг/г Total content, mg/g	1.84 [1.48; 2.21]	4.42 [3.8; 5.01]	<b>&lt;0.001</b>
Уксусная к-та (C <sub>2</sub> ), мг/г Acetic acid (C <sub>2</sub> ), mg/g	0.95 [0.62; 1.29]	2.88 [1.15; 4.62]	<b>&lt;0.001</b>
Пропионовая к-та (C <sub>3</sub> ), мг/г Propionic acid (C <sub>3</sub> ), mg/g	0.36 [0.19; 0.52]	0.45 [0.02; 0.88]	0.29
Масляная к-та (C <sub>4</sub> ), мг/г Butanoic acid (C <sub>4</sub> ), mg/g	0.23 [0.11; 0.35]	1.01 [0.06; 1.96]	<b>&lt;0.001</b>
Изоокислоты (Cn), мг/г Isoacids (Cn), mg/g	0.39 [0.07; 0.71]	0.03 [0.0; 0.05]	<b>&lt;0.05</b>

Таблица 3. Спектр КЦЖК в исследуемых группах после проведенного лечения

Table 3. SCFA in the study groups after treatment

Кислоты Acid	Группа контроля Control group	Аллергическая астма СИБР (+) Allergic asthma SIBO (+)		Аллергическая астма СИБР (-), Лактобаланс Allergic asthma SIBO (-), Lactobalance
		рифаксимин-α + Лактобаланс rifaximin-α + Lactobalance	рифаксимин-α rifaximin-α +	
Уксусная к-та (C <sub>2</sub> ), ед. Acetic acid (C <sub>2</sub> ), u	0.64 [0.55; 0.73]	0.67 [0.66; 0.68]	0.64 [0.56; 0.71]	0.66 [0.59; 0.73]
Пропионовая к-та (C <sub>3</sub> ), ед. Propionic acid (C <sub>3</sub> ), mg/g	0.19 [0.17; 0.2]	0.18 [0.17; 0.19]	0.17 [0.12; 0.19]	0.11 [0.08; 0.12]
Масляная к-та (C <sub>4</sub> ), ед. Butanoic acid (C <sub>4</sub> ), mg/g	0.17 [0.14; 0.21]	0.14 [0.12; 0.15]	0.19 [0.11; 0.28]	0.23 [0.18; 0.27]
Изоокислоты (Cn), ед. Isoacids (Cn), u	0.059 [0.05; 0.06]	<b>0.04**</b> [0.03; 0.05]	<b>0.09<sup>^</sup></b> [0.06; 0.26]	<b>0.008***</b> [0.002; 0.001]
ИзоCn/Cn, ед. IsoCn/Cn, u	0.45 [0.35; 0.54]	<b>0.17***</b> [0.12; 0.23]	<b>0.50<sup>^</sup></b> [0.4; 1.4]	<b>0.035***</b> [0.01; 0.06]
Анаэробный индекс, ед. Anaerobic index, units	-0.55 [-0.64; -0.46]	-0.48 [-0.49; -0.46]	-0.55 [-0.74; -0.36]	-0.50 [-0.65; -0.34]

Примечание. Критерий Манна — Уитни \*\*\* —  $p < 0.001$ , \*\* —  $p < 0.01$ , при сравнении с группой контроля; <sup>^</sup> —  $p < 0.05$  при сравнении рифаксимин-α + Лактобаланс.

Note. Mann-Whitney test \*\*\* —  $p < 0.001$ , \*\* —  $p < 0.01$ , when compared with the control group; <sup>^</sup> —  $p < 0.05$  when in rifaximin-α + Lactobalance comparing.

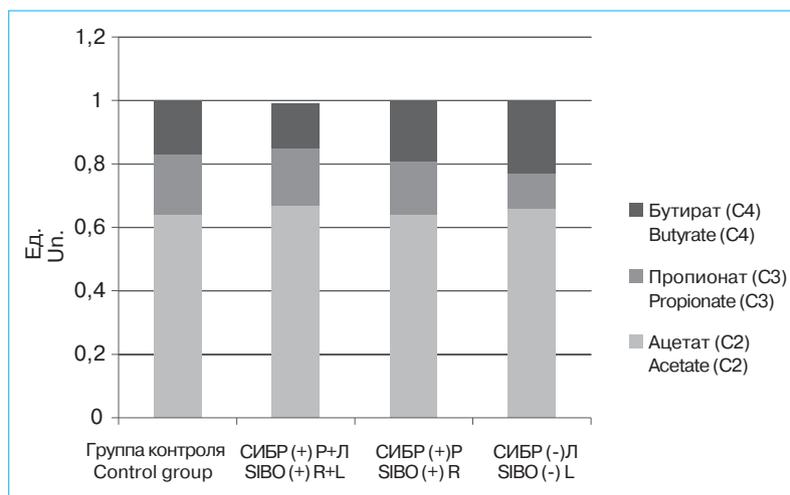


Рис. 2. Профиль короткоцепочечных жирных кислот в исследуемых группах

Fig. 2. Short-chain fatty acid profile in the study groups

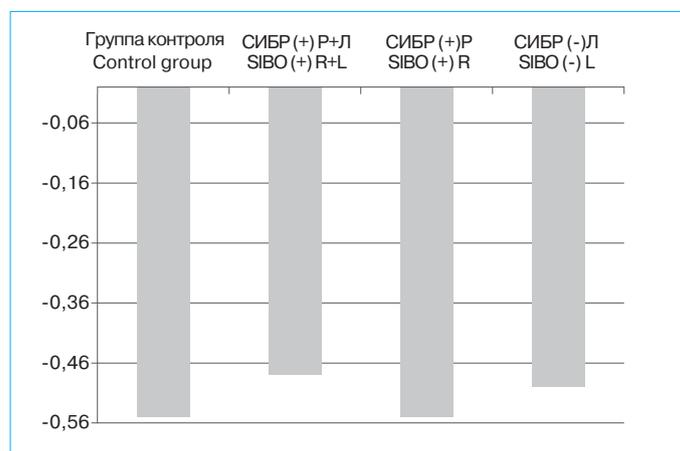


Рис. 3. Значения анаэробного индекса после лечения

Fig. 3. Anaerobic index after treatment

Как уже было сказано ранее, у пациентов с БА изменения КЦЖК указывают на нарушения микробиоценоза кишечного биотопа [8, 9, 11]. Это может быть одной из причин развития заболевания, а также, возможно, следствием изменений выведения  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2$  в результате нарушений вентиляции и перфузии легких при БА, приводящих в смещению окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды кишечника [13]. Наличие СИБР в тонкой кишке у большинства пациентов с аллергической БА (по нашим данным — 63 %) свидетельствует о более выраженных нарушениях микробного сообщества и может рассматриваться как фактор, отягощающий течение БА [10, 12].

Результатом представленного исследования являются выявленные изменения синтеза КЦЖК на фоне лечения СИБР двумя схемами (антибиотик и антибиотик + пробиотик), а также на фоне назначения пробиотического препарата пациентам без СИБР.

Прием пробиотика Лактобаланс после курса рифаксимин- $\alpha$  привел к уменьшению относительного количества изокилот и отношения изокилоты/кислоты в сравнении с пациентами, получавшими для лечения СИБР только рифаксимин- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ). Аналогичные изменения ( $p < 0,001$ ) были получены и у пациентов, принимавших в составе комплексной терапии БА пробиотический препарат. Полученные результаты в целом отражают положительное влияние пробиотических культур на состояние слизистой оболочки кишки и свидетельствуют о восстановлении презитиального и эпителиального слоя, а также о нормализации состава микробиоты, обладающей протеолитической активностью [4, 5, 8, 9].

После лечения СИБР (в течение 1 месяца) изменений содержания КЦЖК в кале не выявлено. На наш взгляд, это связано в первую очередь с наличием СИБР в тонкой кишке, отражающем

значительную дестабилизацию микробного сообщества кишечного биотопа. Назначение этим пациентам антибактериального препарата, с одной стороны, привело к селективной контаминации тонкой кишки, что в итоге способствовало нормализации профиля КЦЖК. С другой стороны, это не позволило в указанный интервал времени увеличить образование бактериями КЦЖК.

У пациентов третьей группы, получавших в составе комплексной терапии БА пробиотик, в короткий период наблюдения было выявлено значимое увеличение общего содержания КЦЖК ( $p < 0,001$ ), уксусной и масляной кислоты ( $p < 0,001$ ), что демонстрирует положительное действие пробиотического препарата Лактобаланс по активации эндогенной флоры и нормализации ее метаболической активности.

У всех пациентов после лечения, направленного на модификацию состава микробиоты кишечника, спектр КЦЖК и значение анаэробного индекса были схожи с группой контроля ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют потенциальную возможность медикаментозного воздействия на состав и количество активных бактериальных метаболитов кишечного биотопа. Продемонстрированные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения изменений кишечной микробиоты у больных с разными фенотипами БА. Очевидно, что для достижения референсных значений количества КЦЖК необходим более длительный прием пробиотика. Дальнейшие исследования позволят уточнить, возможно ли изменение количества и спектра КЦЖК в случае назначения пациентам с БА и СИБР только пробиотического препарата, а также влияет ли коррекция микрофлоры на течение БА.

### Литература / References

1. Kalliomäki M., Kirjavainen P., Eerola E., Kero P., Salminen S., Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:129–34.
2. Ganesh B.P., Versalovic J. Luminal Conversion and Immunoregulation by Probiotics. *Front Pharmacol.* 2015;6:269–74.

### Сведения об авторах

**Зольникова Оксана Юрьевна\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ks.med@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

3. Berthon B., Macdonald-Wicks L., Gibson P., Wood L. Investigation of the association between dietary intake, disease severity and airway inflammation in asthma. *Respirology.* 2013;18:447–54.
4. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C., et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat. Med.* 2014;20(2):159–66. DOI: 10.1038/nm.3444
5. Herbst T., Sichelstiel A., Schar C., Yadava K., Burki K., Cahenzli J., et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(2):198–205.
6. Salyers A.A. Bacteroides of the human lower intestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1984;38:293–313.
7. Berthon B., Macdonald-Wicks L., Gibson P., Wood L. Investigation of the association between dietary intake, disease severity and airway inflammation in asthma. *Respirology.* 2013;18:447–54.
8. Cerdá B., Pérez M., Pérez-Santiago J. Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health? *Front. Physiol.* 2016;7:51–65.
9. Sun M., Wu W., Liu Z. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol* 2017;52:1–8.
10. Поцхверашвили Н.Д., Зольникова О.Ю., Коккина Н.И., Джахая Н.Л., Седова А.В., Буеверова Е.Л., Трухманов А.С. Синдром избыточного бактериального роста у больных бронхиальной астмой. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(4):47–54. [Potskherashvili N.D., Zolnikova O.Y., Kokina N.I., Dzhakhaya N.L., Sedova A.V., Bueverova E.L., Trukhmanov A.S. Small Bowel Bacterial Overgrowth Syndrome in Patients with Bronchial Asthma. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(4):47–54 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-47-54
11. Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Коккина Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Короткоцепочечные жирные кислоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(2):53–9. [Zolnikova O.Y., Potskherashvili N.D., Kokina N.I., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Intestinal Short-Chain Fatty Acids in Patients with Bronchial Asthma. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(2):53–9 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-53-59
12. Ivashkin V., Zolnikova O., Potskherashvili N., Trukhmanov A., Kokina N., Dzhakhaya N. A correction of a gut microflora composition for the allergic bronchial asthma complex therapy. *Ital J Med.* 2018; 12(4):260–4. DOI: 10.4081/itjm.2018.1040
13. Salyers A.A. Bacteroides of the human lower intestinal tract. *Annu Rev. Microbiol.* 1984;38:293–313.

### Information about the authors

**Oksana Yu. Zolnikova\*** — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: ks.med@mail.ru; 119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya st., 1, building 1.

**Почхверашвили Нино Димитровна** — врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: nino.med@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Коккина Наталия Ивановна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующая отделением пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kokinanatalia@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1.

**Nino D. Potskhverashvili** — doctor, Pulmonology Department, Clinic for Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: ks.med@mail.ru; 119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya st., 1, building 1.

**Nataliya I. Kokina** — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Departmental Head, Pulmonology Department, Clinic for Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: kokinanatalia@gmail.com; 119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya st., 1, building 1.

Поступила: 02.09.2019 Принята: 03.10.2019 Опубликовано: 28.02.2020

Submitted: 02.09.2019 Accepted: 03.10.2019 Published: 28.02.2020

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author