

Изменение кишечного микробиома при бронхиальной астме

О.Ю. Зольникова¹, Н.Д. Поцхверашвили¹, А.В. Кудрявцева², Г.С. Краснов², З.Г. Гуватова², А.С. Трухманов¹, Н.И. Кокина¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучить изменения кишечной микробиоты у пациентов с бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы. В исследование включены 40 больных БА и 15 клинически здоровых лиц. Исследование микробиоты в образцах кала выполнено с помощью секвенирования гена 16SpPHK.

Результаты. У пациентов с БА отмечены увеличение доли *Proteobacteria* (*Betaproteobacteria* и *Gammaproteobacteria* при аллергической и только *Gammaproteobacteria* при неаллергической астме), увеличение *Bacilli* и снижение доли бактерий, образующих бутират (*Anaerostipes*, *Faecalibacterium*) и ацетат (*Alistipes*), что соответствует уменьшению доли строгих анаэробов-симбионтов и увеличению доли условно-патогенных факультативных анаэробов. В случае наличия синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) при аллергической астме снижено относительное количество бактерий классов *Negativicutes*, *Erysipelotrichia*, *Bacteroidia*, семейств *Erysipelotrichaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Rhodospirillaceae*, *Bacillaceae*, родов *Barnesiella*, *Paraprevotella*, *Pyrolobus*, *Bifidobacterium*, *Pseudomonas*, *Coprobacter*, *Bacillus*. При неаллергической астме наличие СИБР сопровождалось повышением относительного количества бактерий семейства *Bacteroidaceae*, родов *Paraprevotella*, *Odoribacter*, *Bacteroides*, *Butyricoccus*, *Parasutterella*. Изменения бактериального спектра коррелировали с основными клинико-лабораторными проявлениями БА.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о различиях состава микрофлоры кишечника здоровых добровольцев и больных БА, в том числе при наличии СИБР. Необходимо дальнейшее изучение изменений бактериального состава кишечника при бронхолегочной патологии.

Ключевые слова: кишечная микробиота, бронхиальная астма, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, пробиотики.

Для цитирования: Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кудрявцева А.В. и др. Изменение кишечного микробиома при бронхиальной астме. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (3): 56–60. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000554

Changes in gut microbiota with bronchial asthma

O.Yu. Zolnikova¹, N.D. Potskherashvili¹, A.V. Kudryavtseva², G.S. Krasnov², Z.G. Guvatova², A.S. Trukhmanov¹, N.I. Kokina¹, V.T. Ivashkin¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russia

Aim. To study the intestinal microbiota changes in patients with bronchial asthma (BA).

Materials and methods. 40 patients and 15 healthy individuals were included for the study. The microbiota study in feces samples was performed by sequencing the 16SpRNA gene.

Results. It was noted an increasing of the *Proteobacteria* proportion in the patients with BA. The fractions of *Betaproteobacteria* и *Gammaproteobacteria* were increased in the patients with allergic BA and at the same time, only the *Gammaproteobacteria* part was increased in patients with non-allergic form of BA. It was found an increase in *Bacilli* and a decrease in the proportion bacteria forming butyrate (*Anaerostipes*, *Faecalibacterium*) and acetate (*Alistipes*), which was corresponded to a decrease in the proportion of strict anaerobic symbionts and an increase in the proportion of opportunistic facultative anaerobes. The relative bacteria amount was reduced for the *Negativicutes*, *Erysipelotrichia*, *Bacteroidia* classes, the *Erysipelotrichaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Rhodospirillaceae*, *Bacillaceae* families and for the kinds of *Barnesiella*, *Paraprevotella*, *Pyrolobus*, *Bifidobacterium*, *Pseudomonas*, *Coprobacter*, *Bacillus* in the allergic asthma patients with syndrome of intensive bacterial overgrowth (SIBO) cases. In the non-allergic asthma case, the presence of SIBO was accompanied by the relative bacteria amount increasing of the *Bacteroidaceae* and the *Paraprevotella* families and the *Odoribacter*, *Bacteroides*, *Butyricoccus*, *Parasutterella* genera. The bacterial spectrum changes correlated with the main clinical and laboratory manifestations of BA in the patients.

Conclusion. The results have indicated the differences in the intestinal microflora composition of healthy volunteers and patients with bronchial asthma including the SIBO presence. It is necessary more detail study of the bacterial composition changes in the intestine for the bronchopulmonary pathology case.

Keywords: intestinal microbiota, bronchial asthma, syndrome of intensive bacterial overgrowth in the small intestine, probiotics.

For citation: Zolnikova O.Yu., Potskherashvili N.D., Kudryavtseva A.V., et al. Changes in gut microbiota with bronchial asthma. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (4): 56–60. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000554

АА – аллергическая астма
БА – бронхиальная астма
НА – неаллергическая астма

ОФV₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
СИБР – синдром избыточного бактериального роста

Введение

Микробиота человека представляет собой сложную живую экосистему, играющую важную роль в поддержании здоровья.

Состав кишечной микробиоты варьирует у отдельных индивидумов, изменяется в течение жизни и зависит от большого количества факторов, в том числе от окружающей среды, образа жизни, диеты, лекарств, стрессов и инвазивных медицинских

процедур. Кишечная микрофлора наиболее изучена благодаря применению в последние годы молекулярно-генетических методов исследования. Секвенирование 16S рибосомальной РНК позволяет идентифицировать микробиотические сообщества любой части организма и существенно расширить наши знания о микробиоме [1]. Нарушение в составе микрофлоры и ее метаболической активности может вызывать дисрегуляцию глубокой взаимосвязи функционирования разных органов и систем, способствовать появлению различных, в том числе аллергических, заболеваний [1–6].

Работы, посвященные изучению микрофлоры кишечника при иммуноопосредованных заболеваниях, в настоящее время демонстрируют противоречивые результаты, в частности, некоторые исследования свидетельствуют об одновременном снижении уровня лактобактерий и бифидобактерий, другие не находят этому подтверждения, говоря о снижении только бифидобактерий [7, 8]. Типы и соотношения бактерий, которые защищают от бронхиальной астмы (БА), пока остаются неясными. На настоящее время большое значение в развитии аллергической сенсибилизации отводят снижению *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Rothia* и *Veillonella*, *Lactobacilli*, *Bacteroidetes*, *Bifidobacteria* и увеличению *Coliform*, *Clostridia* и *Enterococci* [7–11]. Прослежена взаимосвязь снижения *Faecalibacterium prausnitzii* и уменьшения уровня короткоцепочечных жирных кислот (бутирата, пропионата) с развитием атопической экземы в разных возрастных группах.

Цель исследования – проанализировать изменения кишечного микробиома при БА.

Материалы и методы

В исследование включены 40 пациентов с БА в стадии обострения и 15 клинически здоровых добровольцев, не курящих как минимум 3 года и не принимавших на протяжении предшествующих 3 мес антибактериальные препараты, а также пробиотики и пребиотики, ингибиторы протонной помпы, сахароснижающие препараты. Все респонденты подписали информированное согласие. Клиническая часть исследования выполнена на базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Всем пациентам проведен общепринятый спектр кли-

нико-лабораторных исследований, включавший анализ крови, мокроты и мочи, биохимический анализ крови, исследование уровня иммуноглобулинов (класса А, G, E), С-реактивного белка, функции внешнего дыхания, рентгенологическое исследование легких. В исследовании включались только пациенты с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) меньше 80% от должного, что согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016 г. и GINA 2017 (Global Initiative for Asthma) соответствует БА средней степени тяжести и тяжелого течения [12]. Для лечения БА проводилась стандартная базисная терапия комбинированными препаратами, содержащими β₂-адреномиметики длительного действия и ингаляционные глюкокортикоиды (Серетид Мультидиск, Симбикорт Турбухалер и Форадил Комби, Фостер).

Для определения синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке применяли стандартную методику водородного дыхательного теста (фирма Bedfont, Gastrolyzer). Образцы кала для проведения секвенирования 16S-рибосомальной РНК собирались в чистую одноразовую посуду и сразу же замораживались при температуре -80°C.

Метагеномный анализ кала проводился на базе Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН. Замороженные образцы помещали в контейнер со льдом для разморозки в течение 30 мин. Шпателем отбирали навеску образца массой 10 мкг и помещали в пробирки для гомогенизации, содержащие керамические шарики (MagNA Lyser Green Beads). К навеске образца добавляли 500 мкл лизирующего буфера MagNA Pure Bacteria Lysis Buffer (Roche, Германия) и 20 мкл протеиназы К (QIAGEN, Германия). Пробирки с образцами инкубировали в течение 10 мин при 65°C, затем еще 10 мин при 95°C. Далее образцы гомогенизировали с помощью автоматического гомогенизатора MagNA Lyser (Roche) согласно инструкции производителя, после чего центрифугировали при 14 000 об/мин в течение 10 мин. Полученный супернатант (400 мкл) использовался для дальнейшего выделения нуклеиновых кислот. Тотальную ДНК выделяли с использованием реагентов MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I (Roche) согласно инструкции производителя в системе для автоматического выделения нуклеиновых кислот MagNA Pure LC. Выделенную ДНК хранили при -20°C. Для качественной и количественной оценки ДНК использовали NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США). Подготовка 16S-метагеномных библиотек осуществлялась в соответствии с протоколом 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation (Illumina, США), рекомендованным Illumina для секвенатора MiSeq. Очищенные ампликоны смешивали эквимольно в соответствии с полученными концентрациями. Качество приготовленного пула библиотек проводили на приборе Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, США) с использованием набора Agilent DNA 1000 Kit. Секвенирование проводили на приборе MiSeq (Illumina) в режиме парно-концевых прочтений (2×150 нуклеотидов) с использованием набора MiSeq Reagent Kit v2. Полученные прочтения были отфильтрованы по качеству и обрезаны с 3'-конца при помощи Trimmomatic 24695404. Дальнейшая обработка данных проводилась в среде R и Ryt-hop. Для оценки общего числа родов, семейств и др. (индексы Шеннона, Чоа1, ACE) использовались пакеты vegan и fossil.

Сведения об авторах:

Поцхверашвили Нино Димитровна – врач отделения пульмонологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Кудрявцева Анна Викторовна – в.н.с. лаб. постгеномных исследований ФГБУН ИМБ РАН

Краснов Георгий Сергеевич – с.н.с. лаб. постгеномных исследований ФГБУН ИМБ РАН

Гуватова Зульфия Гаделевна – ст. лаборант лаб. постгеномных исследований ФГБУН ИМБ РАН

Трухманов Александр Сергеевич – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Коккина Наталия Ивановна – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Ивашкин Владимир Трофимович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та, дир. клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Контактная информация:

Зольникова Оксана Юрьевна – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Тел.: +7(499)248-35-12, +7(916)391-60-56; e-mail: ks.med@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6701-789X

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). При сравнении двух групп использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, нескольких – критерий Краскела–Уоллиса. Значимость оценивалась как вероятность совершить ошибку первого рода (p): $p \leq 0,05$ считалось значимым. Корреляционный анализ проведен при помощи корреляции Спирмена. Учитывалось, если модуль корреляции $r \leq 0,25$ – корреляция слабая, $0,25 < r < 0,75$ – умеренная сила корреляционной связи, $r \geq 0,75$ – корреляция сильная.

Результаты

Включенные в исследование больные астмой (20 человек с аллергической астмой – АА, 20 человек с неаллергической астмой – НА) и клинически здоровые лица были сравнимы по возрасту ($43,6 \pm 12,5$ года vs $44,1 \pm 11,7$ года vs $46,7 \pm 9,7$ года; $p=0,64$), индексу массы тела ($25,0 \pm 3,4$ кг/м² vs $25,9 \pm 2,9$ кг/м² vs $26,2 \pm 4,5$ кг/м²; $p=0,28$) и полу (мужчины/женщины: $11/9$ vs $9/11$ vs $6/9$; $p=0,789$). Пациенты групп АА и НА были сравнимы по длительности анамнеза ($20,06 \pm 10,2$ vs $18,8 \pm 8,6$; $p=0,37$) и тяжести течения БА. В зависимости от наличия СИБР в тонкой кишке пациенты были распределены на подгруппы по 10 человек каждая: АА СИБР(+) и АА СИБР(-), НА СИБР(+) и НА СИБР(-).

Сравнение кишечного микробиома на разных таксономических уровнях между исследуемыми группами представлено в **таблице**.

Наиболее распространенный тип бактерий в исследуемых группах представлен *Firmicutes*. Тип *Firmicutes* включает в себя большинство аэробных и анаэробных грамположительных бактерий. Внутри этого типа у больных БА отмечены увеличение по сравнению с группой контроля бактерий класса *Bacilli* ($p=0,05$) и снижение рода *Anaerostipes*; $p=0,05$ (семейство *Lachnospiraceae*) и рода *Faecalibacterium*; $p=0,03$ (семейство *Ruminococcaceae*). Оба этих рода являются важнейшими продуцентами масляной кислоты (бутирата) в толстой кишке.

Второй по распространенности тип бактерий кишечного микробиома представлен *Bacteroidetes*, объединяющим грамотрицательные сахаролитические неспорообразующие строгие анаэробы. У пациентов с БА вне зависимости от фенотипа заболевания выявлено снижение ($p=0,05$) представителей семейства *Rikenellaceae* (род *Alistipes*), продуцирующих уксусную кислоту (ацетат), а также изовалериановую и янтарную кислоты.

Доля типа *Proteobacteria*, куда входит большинство грамотрицательных бактерий, по большей мере представляющих факультативные или облигатные анаэробы, увеличивается у пациентов с астмой ($p=0,002$). При АА тип *Proteobacteria* изменяется за счет классов *Betaproteobacteria* и *Gammaproteobacteria*, а при неаллергическом фенотипе заболевания – только за счет класса *Gammaproteobacteria*.

Типы *Verrucimicrobia* и *Actinobacteria* выявлены в незначительном количестве как у здоровых лиц, так и у больных БА.

Кишечная микробиота при БА характеризовалась столь же разнообразным таксономическим составом метагеномов, что и микробиота здоровых добровольцев. Индекс Шеннона, демонстрирующий выравненность бактериальных сообществ, составил $1,27 \pm 0,2$ в группе контроля и $1,23 \pm 0,3$ у пациентов с БА. Индексы Чао1 и ACE, свидетельствующие о видовом разнообразии биотопа, составили $22,32 \pm 1,2$ и $20,22 \pm 1,8$ у здоровых лиц, а при БА – $32,58 \pm 2,3$ и $27,65 \pm 4,2$ соответственно ($p=0,0002$ и $p=0,001$). Увеличение индексов

Чао1 и ACE связано с увеличением *Proteobacteria* в группе пациентов, страдающих БА.

Сравнительный анализ таксономического состава метагеномных образцов кала выявил значимые изменения кишечного микробиома с учетом СИБР-статуса пациентов. В группе лиц, имеющих аллергический фенотип заболевания, выявлены достоверные различия на уровне отдельных классов, семейств и родов. Так, у пациентов группы АА СИБР(+) по сравнению с АА СИБР(-) отмечено **снижение** относительного количества бактерий, относящихся: к классам *Negativicutes* ($77,9$ vs $216,9$; $p=0,0008$), *Erysipelotrichia* ($69,5$ vs $424,1$; $p=0,01$), *Bacteroidia* ($2521,2$ vs $7200,5$; $p=0,05$); к семействам *Erysipelotrichaceae* ($69,5$ vs $424,1$; $p=0,01$), *Pseudomonadaceae* ($0,7$ vs $7,3$; $p=0,02$), *Rhodospirillaceae* ($0,4$ vs $4,5$; $p=0,04$), *Bacillaceae* ($0,2$ vs $0,7$; $p=0,02$), увеличению *Porphyromonadaceae* ($177,8$ vs $158,8$; $p=0,02$); к родам *Barnesiella*, *Paraprevotella*, *Pyrolobus*, *Bifidobacterium*, *Pseudomonas*, *Coprobacter*, *Bacillus* ($p < 0,05$).

У лиц с НА в случае СИБР(+) при сравнении с СИБР(-) наблюдалось **повышение** относительного количества бактерий, относящихся к семейству *Bacteroidaceae* ($1276,6$ vs $213,5$; $p=0,04$); к родам *Paraprevotella*, *Odoribacter*, *Bacteroides*, *Butyricoccus*, *Parasutterella* ($p < 0,05$).

Общим параметром, характерным для обеих обследуемых групп, служат выявленные изменения представленности *Moraxella* ($p < 0,05$); см. **рисунок на цветной вклейке**.

Проведенный корреляционный анализ изменений таксономического состава бактерий и клинико-лабораторных проявлений БА позволил выявить разную силы положительные и отрицательные корреляционные зависимости. При аллергической БА изменения *Anaerostipes* имели обратную корреляционную зависимость с анамнезом заболевания ($-0,28$), уровнем эозинофилов крови ($-0,46$) и мокроты ($-0,45$), значениями иммуноглобулина Е ($0,26$) и ОФВ₁ ($0,24$). Уровень *Faecalibacterium* демонстрировал обратную корреляцию с длительностью анамнеза ($-0,29$) и эозинофилами мокроты ($0,31$) и крови ($0,25$), уровнем иммуноглобулина Е ($0,29$). Количество *Proteobacteria* коррелировало с длительностью анамнеза ($0,33$) и ОФВ₁ ($-0,25$). У пациентов с неаллергической БА с длительностью анамнеза выявлена обратная корреляция уровня *Anaerostipes* ($-0,27$), *Faecalibacterium* ($-0,30$), *Bacilli* ($-0,35$), *Alistipes* ($-0,46$). Получена прямая корреляция анамнеза с *Proteobacteria* ($0,30$) и *Moraxellaceae* ($0,57$). Значения ОФВ₁ демонстрировали обратную зависимость от *Proteobacteria* ($-0,29$).

Обсуждение

Сообщество микроорганизмов кишечника у пациентов с астмой характеризуется столь же биоразнообразным таксономическим составом метагеномов, что и микробиота здоровых добровольцев, однако подвергается качественной и количественной модификации. У пациентов с БА отмечено увеличение доли *Proteobacteria* за счет классов *Betaproteobacteria* и *Gammaproteobacteria* при АА, а при неаллергическом фенотипе заболевания – преимущественно за счет класса *Gammaproteobacteria*. *Proteobacteria* содержат липополисахаридный комплекс, который обладает способностью активировать воспалительный каскад реакций Th-2-опосредованного иммунного ответа и способствует повышению проницаемости кишки [5, 8].

При БА выявлено нарушение метаболической функции кишечного микробиома: снижается доля таксонов, продуцирующих бутират (*Anaerostipes*, *Faecalibacterium*) и ацетат (*Alistipes*). Бутират и ацетат принимают участие

Состав кишечного микробиома (%) на разных таксономических уровнях у клинически здоровых лиц, пациентов с аллергической и неаллергической БА

Таксономическая группа бактерий	Здоровые	АА	НА	<i>p</i>
Филум <i>Firmicutes</i>	78,76	72,07	75,69	0,25
Класс <i>Clostridia</i>	76,40	68,49	66,7	0,2
Порядок <i>Clostridiales</i>	75,17	68,78	67,6	0,27
Род <i>Blautia</i>	7,7	10,6	6,3	0,28
Род <i>Clostridium IV</i>	1,8	1,86	5,4	0,47
Семейство <i>Ruminococcaceae</i>	31,8	29,9	30,8	0,39
Род <i>Faecalibacterium</i>	12,4	7,9	6,64	0,03* **
Род <i>Ruminococcus</i>	2,68	1,73	2,9	0,22
Род <i>Ruminococcus 2</i>	3,00	4,5	5,5	0,16
Семейство <i>Acidaminococcaceae</i>	0,26	0,28	0,59	0,46
Семейство <i>Lachnospiraceae</i>	35,7	31,19	30,40	0,28
Род <i>Anaerostipes</i>	2,9	0,7	0,73	0,05
Род <i>Coproccoccus</i>	0,85	1,5	0,87	0,18
Род <i>Dorea</i>	0,8	0,68	0,64	0,29
Род <i>Lachnospira</i>	2,6	1,5	3,6	0,14
Род <i>Roseburia</i>	2,8	2,78	2,1	0,32
Семейство <i>Peptostreptococcaceae</i>	0,61	0,24	0,15	0,15
Класс <i>Bacilli</i>	0,07	1,57	0,23	0,05
Порядок <i>Lactobacillales</i>	0,068	1,53	0,2	0,09
Класс <i>Negativicutes</i>	0,53	0,46	1,05	0,35
Семейство <i>Veillonellaceae</i>	0,24	0,16	0,38	0,27
Класс <i>Erysipelotrichia</i>	1,52	0,72	6,2	0,16
Семейство <i>Erysipelotrichaceae</i>	1,5	0,69	6,05	0,16
Род <i>Holdemanella</i>	0,99	0,3	4,9	0,16
Филум <i>Actinobacteria</i>	0,85	0,96	0,44	0,39
Класс <i>Actinobacteria</i>	0,85	0,95	0,45	0,4
Семейство <i>Bifidobacteriaceae</i>	0,7	0,52	0,12	0,35
Род <i>Bifidobacterium</i>	0,4	0,4	0,05	0,48
Семейство <i>Coriobacteriaceae</i>	0,2	0,26	0,29	0,25
Филум <i>Bacteroidetes</i>	12,98	15,22	10,59	0,37
Класс <i>Bacteroidia</i>	12,54	14,9	10,35	0,3
Семейство <i>Bacteroidaceae</i>	2,9	3,2	2,02	0,43
Род <i>Bacteroides</i>	2,9	3,1	1,92	0,43
Семейство <i>Prevotellaceae</i>	4,5	8,03	5,67	0,28
Род <i>Prevotella</i>	3,9	7,8	4,5	0,25
Семейство <i>Rikenellaceae</i>	2,9	1,94	1,04	0,05**
Род <i>Alistipes</i>	2,6	1,8	0,96	0,05**
Филум <i>Proteobacteria</i>	0,55	5,92	9,90	0,002
Класс <i>Betaproteobacteria</i>	0,06	1,19	0,12	0,05*
Порядок <i>Burkholderiales</i>	0,06	0,2	0,1	0,03*
Класс <i>Grammaproteobacteria</i>	0,33	3,35	9,6	0,04* **
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	0,3	2,71	8,87	0,04**
Род <i>Escherichia/Shigella</i>	0,16	0,1	6,6	0,05**
Семейство <i>Moraxellaceae</i>	0,02	0,212	0,09	0,04* **
Филум <i>Verrucimicrobia</i>	1,70	2,21	0,29	0,4
Класс <i>Verrucomicrobiae</i>	1,68	2,23	0,28	0,39
Семейство <i>Verrucomicrobiaceae</i>	1,64	2,21	0,28	0,39
Род <i>Akkermansia</i>	1,65	2,15	0,26	0,4

Примечание. Если не указано иное, сравнение проводилось методом Краскела–Уоллиса. *Критерий Манна–Уитни при сравнении больных АА и здоровых лиц; **критерий Манна–Уитни при сравнении больных НА и здоровых лиц.

в энергообеспечении эпителия, регуляции пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток, активации местного и системного иммунитета, поддержании ионного обмена, влияют на моторику кишечника, оказывают антибактериальный эффект и многое другое. Установлено, что уменьшение производства короткоцепочечных жирных кислот приводит к сдвигу в сторону Т-хелперов 2-го типа и формированию провоспалительного иммунного ответа [3, 6, 11, 12]. Таким образом, выявленные изменения кишечной микробиоты соответствуют уменьшению доли строгих анаэробов-симбионтов и увеличению доли условно-патогенных факультативных анаэробов в ее составе. Нами впервые были проанализированы изменения кишечного микробиома у больных в зависимости от наличия у них СИБР в тонкой кишке при разных фенотипах заболевания. Полученные различия в представленности таксонов требуют дальнейших исследований. В целом изменения состава микрофлоры согласуются с современными представлениями о роли микробиоты в патогенезе БА [7–11]. Трансформация состава кишечной микрофлоры, вероятно, служит не только следствием прогрессирования заболевания, но и важным фактором, активно вовлеченным в его патогенез, в том числе определяющим выраженность и характер воспаления, а также фенотипические особенности БА, что подтверждается выявленными в ходе исследования корреляционными зависимостями.

В связи со сказанным актуальным и интересным представляется вопрос о возможности назначения пробиотических препаратов для коррекции кишечной микрофлоры у пациентов с БА. Результаты нашего исследования, опубликованного ранее, также подтвердили взаимосвязь изменений микробиоты кишечного биотопа, проявляющегося в виде избыточного бактериального роста в тонкой кишке с развитием аллергического фенотипа БА (67%), высокого уровня иммуноглобулина Е и эозинофилов мокроты ($p < 0,001$). Добавление к стандартной терапии препаратов, направленных на коррекцию состава кишечной микрофлоры, рифаксимины и пробиотического препарата (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus*

rhamnosus) способствовало улучшению иммунологических показателей и функции внешнего дыхания, а также снижению частоты госпитализаций в течение последующего года наблюдения за больными ($p < 0,01$) [13].

Комбинации лактобактерий и бифидобактерий, используемые в современных пробиотиках, оправданы с позиции их потенцирующего действия, хорошо известного и изученного бактериального синергизма. Принципиально важным остается вопрос, какие именно штаммы микроорганизмов обладают максимальным эффектом. Высокоактивные лактобактерии и бифидобактерии представлены в мультиштаммовом препарате Лактобаланс®. Каждая капсула содержит не менее 3 млрд пробиотических микроорганизмов ($3,0 \times 10^9$ КОЕ в капсуле): *Lactobacillus gasseri* KS-13, *Lactobacillus gasseri* 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 тип T, *Bifidobacterium lactis* B1-04. Штаммы бактерий пробиотика Лактобаланс® устойчивы к воздействию желудочного сока, пищеварительных ферментов и желчных кислот, что позволяет сохранить им высокую биологическую активность, создавая оптимальные условия для роста нормальной микрофлоры. Нормализация состава кишечной микрофлоры – важный фактор для поддержания адекватного функционирования кишечного барьера и поддержания иммунологической толерантности, что в случае пациентов с БА оказывает огромное влияние на течение основного заболевания.

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о различиях микробиоты кишечника у здоровых лиц и пациентов с БА, их корреляциях с клинико-лабораторными проявлениями заболевания. Необходимо дальнейшее изучение микробиоты, которое позволит раскрыть новые звенья патогенеза заболевания и разработать новые подходы к терапии и профилактике.

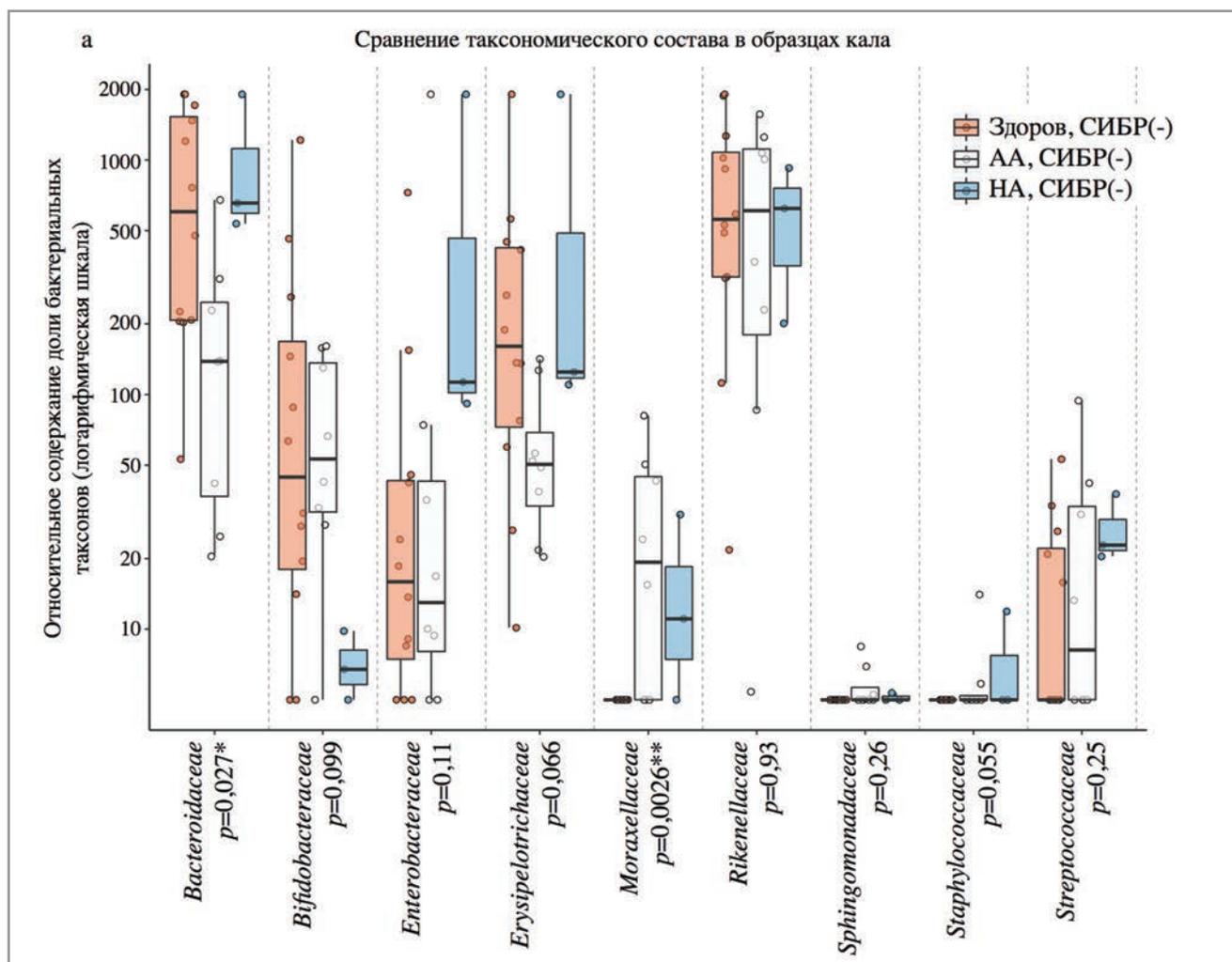
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kåhrström C, Pariente N, Weiss U. Intestinal microbiota in health and disease. *Nature*. 2016;535(7610):47. doi: 10.1038/535047a
2. Kang YB. Gut microbiota and allergy/asthma: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Allergol Immunopathol*. 2016;3:799-804. doi: 10.1016/j.aller.2016.08.004
3. Ozdemir O. Microbial dysbiosis in allergic lower airway disease (asthma). *MOJ Immunol*. 2018;6(4):129-32. doi: 10.15406/moji.2018.06.00207
4. Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*. 2013;5:829-51. doi: 10.3390/nu50308298
5. Mukhopadhyay I, Hansen R, El-Omar EM. IBD-what role do *Proteobacteria* play? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:219-30. doi: 10.1038/nrgastro.2012.14
6. Nevia A, Milani C, López P, Donado CD. Allergic Patients with Long-Term Asthma Display Low Levels of *Bifidobacterium adolescentis*. *PLoS ONE*. 2016;11(2):e0147809. doi: 10.1371/journal.pone.0147809
7. Chung K. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;2:1071-81. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.004
8. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):957-63. doi: 10.1164/rccm.201104-0655OC
9. Huang YJ, Charlson ES, Collman RG, et al. The role of the lung microbiome in health and disease. A national heart, lung, and blood institute workshop report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(12):1382-7. doi: 10.1164/rccm.201303-0488WS
10. Wang Q, Garrity GM, Tiedje JM, Cole JR. Naïve Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(16):5261-7. doi: 10.1128/AEM.00062-07
11. Anand S, Mande SS. Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Front Microbiol*. 2018;9:2147. doi: 10.3389/fmicb.2018.02147
12. Zhang J, Guo Z, Xue Z, et al. A phylofunctional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. *ISME J*. 2015;9(9):1979-90. doi: 10.1038/ismej.2015.11
13. Пощхверашвили Н.Д., Зольникова О.Ю., Кокина Н.И. и др. Синдром избыточного бактериального роста у больных бронхиальной астмой. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2018;28(4):47-54 [Potskhverashvili ND, Zolnikova OYu, Kokina NI, et al. Small Bowel Bacterial Overgrowth Syndrome in Patients with Bronchial Asthma. *Russian J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(4):47-54 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-47-54

Поступила 28.11.2019

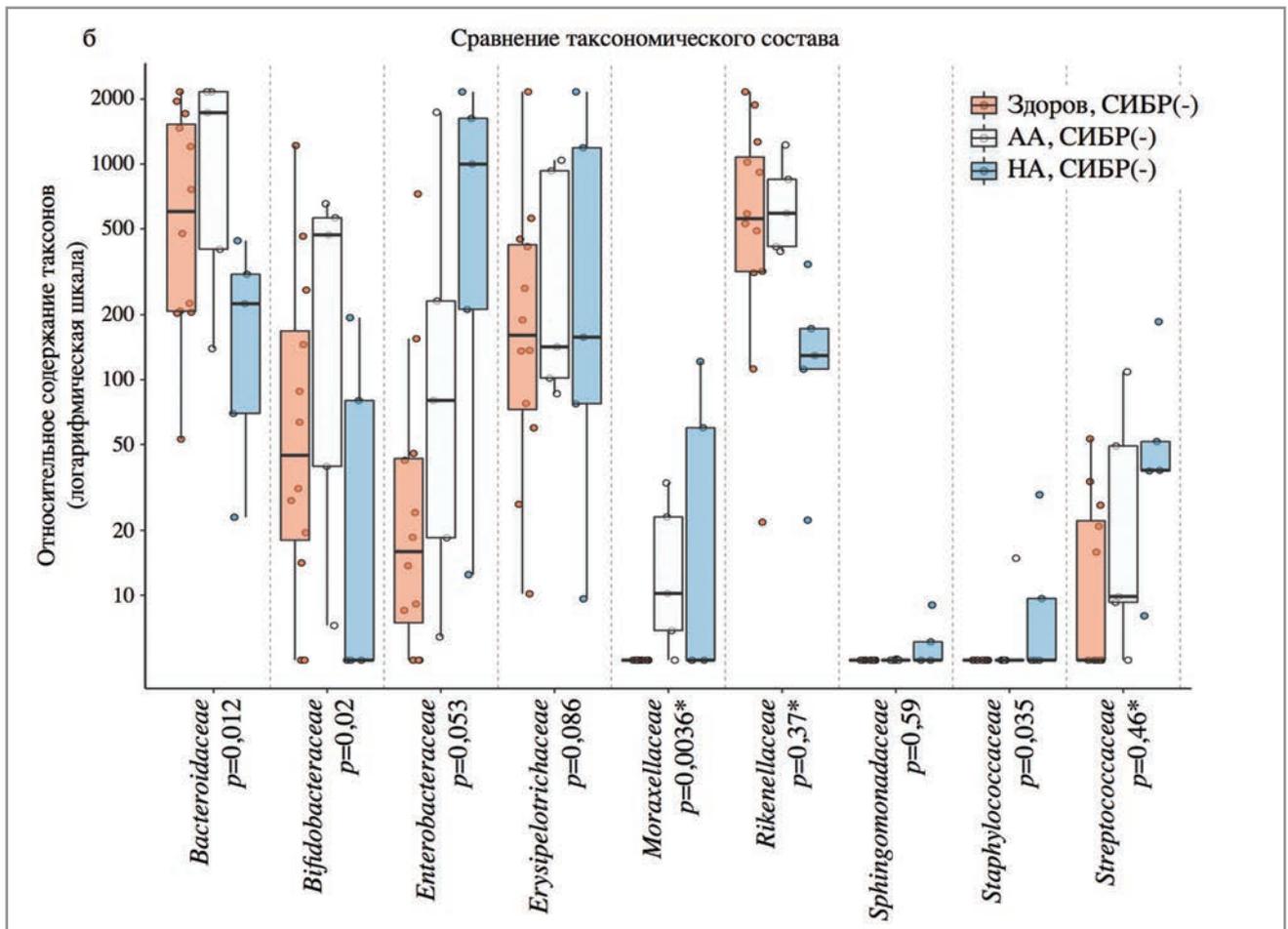
К статье О.Ю. Зольниковой и соавт. «Изменение кишечного микробиома при бронхиальной астме»



Распределение бактериальных семейств состава микробиоты кишечника в исследуемых подгруппах:

а – при наличии СИБР.

Примечание. Ширина прямоугольника – межквартильный интервал, отрезки – размах без выбросов (* $p<0,05$; ** $p<0,05$).



Распределение бактериальных семейств состава микробиоты кишечника в исследуемых подгруппах: б – в отсутствие СИБР.

Примечание. Ширина прямоугольника – межквартильный интервал, отрезки – размах без выбросов.