

Эффективность включения масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии синдрома раздраженного кишечника: метаанализ контролируемых исследований

Д.Н. Андреев[✉], Ю.А. Кучерявый, С.В. Черемушкин, И.В. Маев

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]dna-mit8@mail.ru

Аннотация

Цель. Систематизация данных об эффективности включения масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии синдрома раздраженного кишечника (СРК) в рамках метаанализа.

Методы. Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Российский индекс научного цитирования до июня 2020 г. Все контролируемые исследования, сравнивающие эффективность купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК при применении комбинации масляной кислоты и стандартной спазмолитической терапии, включались в итоговый анализ.

Результаты. Нами были отобраны 8 контролируемых исследований (все из России) с участием 708 пациентов (412 – в группах с комбинированной терапией масляной кислотой и спазмолитиком; 296 – в группах с монотерапией спазмолитиком). Обобщенная эффективность купирования абдоминальной боли в группах комбинированной терапии составила 76,31% (95% доверительный интервал – ДИ 71,947–80,298), тогда как в группах с монотерапией – 33,58% (95% ДИ 28,294–39,199). Метаанализ показал, что добавление масляной кислоты к спазмолитической терапии достоверно повышает эффективность достижения полного регресса абдоминальной боли у пациентов с СРК (отношение шансов 5,995, 95% ДИ 4,282–8,395, $p < 0,001$) в сравнении с монотерапией. Значимой гетерогенности между результатами исследований выявлено не было ($p = 0,3335$; $I^2 = 12,38\%$).

Заключение. Настоящий метаанализ продемонстрировал, что включение масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии СРК значительно увеличивает частоту купирования абдоминальной боли.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, масляная кислота, бутират, спазмолитик, боль, висцеральная гиперчувствительность.

Для цитирования: Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии синдрома раздраженного кишечника: метаанализ контролируемых исследований. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 27–31. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200194

Original Article

The effectiveness of adding butyric acid to antispasmodic therapy regimens for irritable bowel syndrome: a meta-analysis of controlled studies

Dmitrii N. Andreev[✉], Yury A. Kucheryavyy, Sergei V. Cheremushkin, Igor V. Maev

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

[✉]dna-mit8@mail.ru

Abstract

Aim. Systematization of data on the effectiveness of adding butyric acid in the antispasmodic treatment regimens for irritable bowel syndrome (IBS) as a part of meta-analysis.

Outcomes and methods. Searching for studies was performed using the MEDLINE / PubMed, EMBASE, Cochrane, Russian Science Citation Index electronic databases for a period till June 2020. All controlled studies comparing the effectiveness of abdominal pain relief in patients with IBS with a combination of butyric acid and standard antispasmodic therapy were included in the final analysis.

Results. We selected 8 controlled studies (all from Russia) which included totally 708 patients (412 in the groups of butyric acid and antispasmodic drug combined therapy; 296 in the groups of antispasmodic drug monotherapy). The overall effectiveness of abdominal pain relief in the combined therapy groups was 76.31% (95% confidence interval – CI 71.947–80.298), while in the monotherapy groups – 33.58% (95% CI 28.294–39.199). A meta-analysis showed that adding butyric acid to antispasmodic therapy significantly increases the effectiveness of achieving a complete regression of abdominal pain in patients with IBS (odds ratio 5.995, 95% CI 4.282–8.395, $p < 0,001$) compared with monotherapy. There was no significant heterogeneity between the data of studies ($p = 0,3335$; $I^2 = 12,38\%$).

Conclusions. This meta-analysis demonstrated that adding butyric acid to antispasmodic therapy regimens for IBS significantly increases the rate of abdominal pain relief.

Key words: irritable bowel syndrome, butyric acid, butyrate, antispasmodic drug, pain, visceral hypersensitivity.

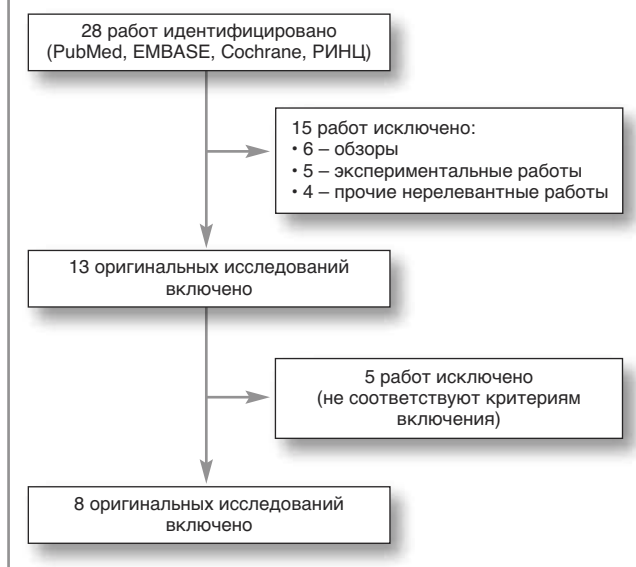
For citation: Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Cheremushkin S.V., Maev I.V. The effectiveness of adding butyric acid to antispasmodic therapy regimens for irritable bowel syndrome: a meta-analysis of controlled studies. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 27–31. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200194

Введение

Согласно современным представлениям, синдром раздраженного кишечника (СРК) – это широко распространенное функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, проявляющееся периодической болью в животе, связанной с изменением кратности дефекаций и/или изменением консистенции стула [1]. На сегодняшний день можно смело констатировать, что данным заболеванием страдает каждый 10-й человек на планете [2]. Так, в одном из последних метаанализов, объединившем результаты 80 исследований, было показано, что СРК страдают 11,2% популяции мира (95% доверительный интервал – ДИ 9,8–12,8%) [3].

Другой метаанализ, оценивающий распространенность заболевания среди молодого населения мира (возраст от 4 до 19 лет), продемонстрировал, что СРК страдают 8,8% популяции данной возрастной группы (95% ДИ 6,2–11,9%) [4].

Хронический паттерн абдоминальной боли при СРК является ведущим фактором снижения качества жизни пациентов и одной из главных терапевтических мишеней [5]. Согласно последним рекомендациям Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.) и Российской гастроэнтерологической ассоциации в коллаборации с Ассоциацией колопроктологов России (2017 г.), для купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК должны использоваться спазмолитики [6, 7]. Вместе с тем в одном из крупнейших метаана-

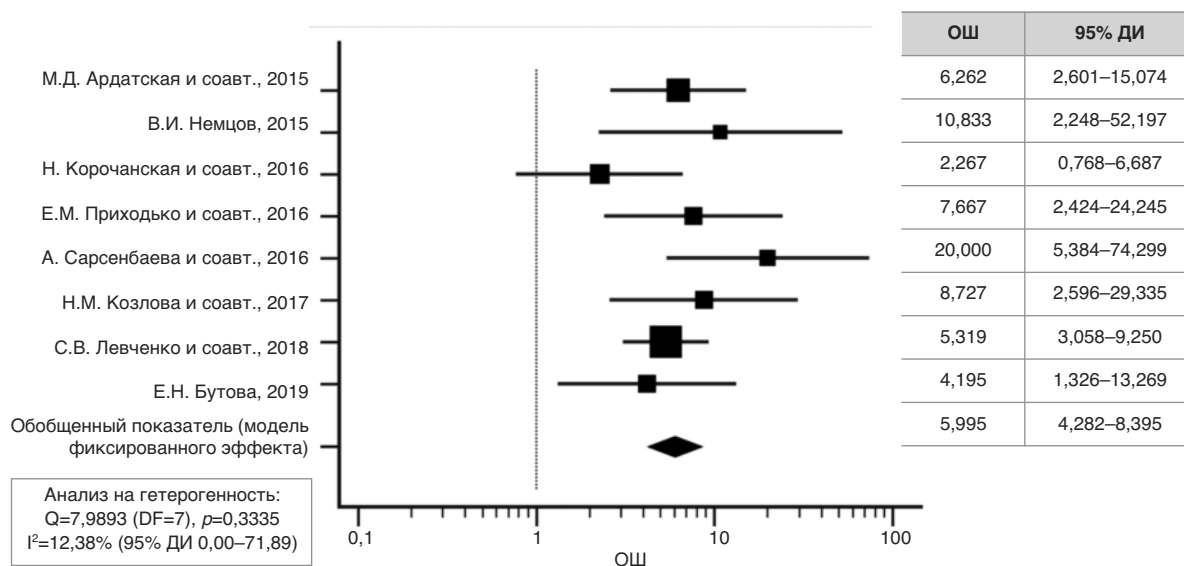
Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.

лизом (1888 пациентов) было показано, что эффективность препаратов данной группы не намного превышает этот показатель при приеме плацебо (разрешение боли 53% против 41%) [8]. Подобные результаты были показаны и в более поздней метааналитической работе, продемонстрировав-

шей преимущество спазмолитиков над плацебо в районе 17% [9]. С учетом отсутствия принципиально новых высокоэффективных препаратов при купировании абдоминальной боли у пациентов с СРК особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем лечения за счет комбинированного воздействия на разные факторы генеза ноцицепции [5, 10]. Одним из активно изучаемых подходов, реализующих эту тактику, является применение масляной кислоты в рамках комплексной терапии СРК [11, 12].

Масляная кислота (бутират) относится к короткоцепочечным насыщенным жирным кислотам, которые оказывают плейотропное влияние на микроструктурную и функциональную состоятельность клеток кишечника [13]. К настоящему моменту эффективность масляной кислоты в клизмах при снижении висцеральной чувствительности была продемонстрирована на экспериментальной модели с использованием лабораторных животных, а также на здоровых добровольцах [14, 15]. Существует рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором пероральный прием масляной кислоты приводил к значимому регрессу болевых ощущений у пациентов с СРК в сравнении с контролем [16]. Более того, появился ряд работ, где препарат масляной кислоты использовался в комбинации со стандартной терапией спазмолитиками [17–24]. Вместе с тем на настоящий момент результаты этих исследований не систематизированы.

Основной целью настоящего метаанализа является систематизация данных об эффективности включения масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии СРК.

Рис. 2. Форест-диаграмма, демонстрирующая ОШ и 95% ДИ эффективности включения масляной кислоты в спазмолитическую терапию.**Таблица 1. Характеристика отобранных исследований**

Исследование, год	Группа комбинированной терапии (РР), n	Группа монотерапии (РР), n	Длительность наблюдения, нед
М.Д. Ардатская и соавт., 2015 [17]	50	48	4
В.И. Немцов, 2015 [18]	19	18	4
Н. Корочанская и соавт., 2016 [19]	28	27	4
Е.М. Приходько и соавт., 2016 [20]	30	30	4
А. Сарсенбаева и соавт., 2016 [21]	30	30	4
Н.М. Козлова и соавт., 2017 [22]	29	31	4
С.В. Левченко и соавт., 2018 [23]	198	86	4
Е.Н. Бутова, 2019 [24]	28	26	4

Методы

Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до июня 2020 г. В названных базах нами анализировались заголовки и абстракты. Для поиска использовалась следующая комбинация ключевых слов: «масляная кислота» или «бутират», «синдром раздраженного кишечника» или «СРК», а также их аналоги на английском языке. В базе данных MEDLINE/PubMed использовались следующие поисковые команды: ("butyrate"[Title]) AND "irritable bowel"[Title/Abstract] и ("Butyric"[Title]) AND "irritable bowel"[Title/Abstract]. В случае дублирования одной публикации в разных электронных базах данных в финальный анализ отбиралась только одна.

Критерии отбора исследований

Критерии включения в метаанализ:

- контролируемые исследования;
- постановка диагноза СРК с использованием Римских критериев III и IV пересмотра;
- назначение масляной кислоты одновременно с назначением стандартной спазмолитической терапии;
- отсутствие одномоментного применения анальгетиков, психотропных препаратов, пробиотиков, комбинаций спазмолитиков;
- документированная конечная точка, отражающая процент полного купирования абдоминальной боли в каждой из сравниваемых групп.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.1.7 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Результаты представлены в отношении шансов (ОШ) и 95% ДИ полного купирования абдоминальной боли в сравниваемых группах. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q критерия и I^2 критерия. При результатах $p < 0,05$ и $I^2 > 50$ констатировалось наличие существенной гетерогенности. Вероятность наличия публикационного смещения оценивалась при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета теста регрессии Эггера.

Результаты

Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 28 работ для последующего анализа. Из них 15 исследований было исключено, так как они не являлись оригинальными работами (6 – обзоры; 5 – экспериментальные исследования; 4 – прочие нерелевантные работы). Отобранные 13 работ детально анализи-

вались на соответствие критериям включения, после чего 5 исследований было исключено (рис. 1). В итоге 8 оригинальных исследований было включено в настоящий метаанализ (табл. 1) [17–24].

Эффективность

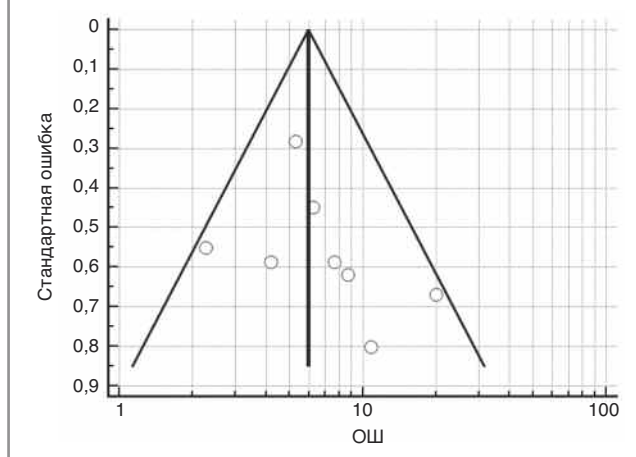
В 8 контролируемых исследованиях анализируемая популяция *per protocol* составила 708 пациентов с СРК (412 – в группах с комбинированной терапией масляной кислотой и спазмолитиком; 296 – в группах с монотерапией спазмолитиком). Обобщенная эффективность купирования абдоминальной боли в группах комбинированной терапии составила 76,31% (95% ДИ 71,947–80,298), тогда как в группах с монотерапией – 33,58% (95% ДИ 28,294–39,199). Метаанализ показал, что добавление масляной кислоты к спазмолитической терапии достоверно повышает эффективность достижения полного регресса абдоминальной боли у пациентов с СРК (ОШ 5,995, 95% ДИ 4,282–8,395, $p < 0,001$) в сравнении с монотерапией. Значимой гетерогенности между результатами исследований выявлено не было ($p = 0,3335$; $I^2 = 12,38\%$), поэтому при результирующем анализе использовалась модель фиксированных эффектов (рис. 2). Для дополнительной верификации полученных результатов мы исключили из анализа три работы с наибольшим ДИ [18, 20, 21], получив примерно аналогичные результаты (ОШ 5,037, 95% ДИ 3,445–7,367, $p < 0,001$).

Вероятность наличия публикационного смещения была оценена при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета теста регрессии Эггера. При визуальном анализе воронкообразной диаграммы (рис. 3) выраженной асимметрии выявлено не было. Помимо этого значимое публикационное смещение было исключено по результатам теста регрессии Эггера ($p = 0,18550$).

Обсуждение

Актуальность СРК в структуре заболеваний гастроэнтерологического профиля подчеркивается не только широким распространением данного заболевания, достигающим 11% мировой популяции, но и значительным снижением качества жизни больных [1, 2]. Последнее во многом определено хроническим паттерном абдоминальной боли, которым характеризуется СРК [5]. К сожалению, современные спазмолитические препараты, применяемые для снижения выраженности и купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК, обладают субоптимальной эффективностью [5, 10]. Во многом это может быть обусловлено комплексным мультифакториальным фоном, вовлеченным в генез болевых ощущений у этой группы пациентов и проявляю-

Рис. 3. Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки публикационного смещения.



щимся через механизм висцеральной гиперчувствительности [5, 25]. Учитывая этот момент, в мире исследуется большое количество тактик оптимизации купирования болей у пациентов с СРК, одной из которых является комплексная терапия с применением масляной кислоты [11, 12].

Настоящий метаанализ, объединивший результаты 8 контролируемых исследований, продемонстрировал, что добавление масляной кислоты к спазмолитической терапии достоверно повышает эффективность полного регресса абдоминальной боли у пациентов с СРК (ОШ 5,995, 95% ДИ 4,282–8,395, $p < 0,001$) в сравнении с монотерапией спазмолитиками. Эти данные согласуются с несколькими ранними плацебо-контролируемыми работами, которые выявили эффективность монотерапии с применением масляной кислоты в снижении болевых ощущений, ассоциированных с СРК [16, 26].

Беря во внимание и результаты экспериментальных исследований, можно сделать вывод, что, по всей видимости, масляная кислота оказывает непосредственное влияние на механизмы висцеральной гиперчувствительности, играющей значимую роль в генезе болевых восприятий у пациентов с СРК [14, 15]. Возможно, это связано с противовоспалительными свойствами бутирата, заключающимися в редукции провоспалительных цитокинов (интерферон- γ , фактор некроза опухоли α , интерлейкин – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), индукции экспрессии ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста β [13]. Действительно, в современных концепциях патогенеза висцеральной гиперчувствительности при СРК большое внимание уделяется нарушению кишечной проницаемости, опосредованному поступлению различных внутрипросветных веществ в собственную пластинку слизистый, способствующему активации резидентных иммунокомпетентных клеток [27, 28]. В литературе феномен активации локального воспалительного ответа у пациентов с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта описан термином low-grade inflammation (низко-активное воспаление) [28]. В метаанализе М. Bashashati и соавт. (2018 г.) было показано, что у пациентов с СРК по сравнению с группой контроля отмечается увеличение количества тучных клеток в ректосигмоидном отделе толстой кишки (стандартизованная разность средних 0,38, 95% ДИ 0,06–0,71; $p = 0,02$) и нисходящей ободочной кишке (стандартизованная разность средних 1,69, 95% ДИ 0,65–2,73; $p = 0,001$) [29]. Активация тучных клеток приводит к их дегрануляции с высвобождением различных биологически активных веществ, включая сериновые протеазы (триптаза, химаза), гистамин и серотонин [30]. Данные факторы путем связи со специфическими рецепторами нервных терминалей ноцицептивных афферентных нейронов приводят к

сенситизации с формированием феномена висцеральной гиперчувствительности [31, 32]. В этой связи определенный интерес представляют недавние экспериментальные работы, демонстрирующие, что масляная кислота способна ингибировать активацию тучных клеток [33–35].

Отдельно стоит отметить, что во всех исследованиях, включенных в данный метаанализ, в качестве препарата масляной кислоты использовался Закофальк («Др. Фальк Фарма ГмбХ», Германия). Активность масляной кислоты в препарате Закофальк усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты [36]. Эти данные особенно актуальны в свете появления экспериментальных исследований, показывающих, что бутират-продуцирующие микроорганизмы (*Clostridium butyricum*, *Faecalibacterium prausnitzii*) способны оказывать антиноцицептивный эффект на модельных животных с СРК [37, 38].

В метаанализе имеется несколько недостатков. В частности, включенные в анализ контролируемые исследования были проведены только в Российской Федерации. Помимо этого, имеется существенная гетерогенность между включенными исследованиями, заключающаяся в различных препаратах, использовавшихся в рамках стандартной спазмолитической терапии. Вместе с тем, учитывая достаточно гомогенный дизайн проанализированных исследований и однородность полученных авторами результатов, можно сделать вывод о высокой достоверности этих находок. Для дальнейшей объективизации роли масляной кислоты в рамках повышения эффективности купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК требуются более крупные рандомизированные контролируемые исследования, проведенные в значимом количестве регионов мира.

Заключение

Таким образом, настоящий метаанализ продемонстрировал, что включение масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии СРК значимо увеличивает частоту купирования абдоминальной боли.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины. М., 2019. [Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Irritable bowel syndrome from the perspective of modern fundamental and clinical medicine. Moscow, 2019 (in Russian).]
2. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020. DOI: 10.1038/s41575-020-0286-8
3. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (7): 712–21.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
4. Korterink JJ, Diederik K, Benning MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10 (5): e0126982. DOI: 10.1371/journal.pone.0126982
5. Zielińska A, Salaga M, Włodarczyk M, Fichna J. Chronic abdominal pain in irritable bowel syndrome – current and future therapies. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11 (7): 729–39.
6. Mearin F, Lacy BE, Chang L et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; S0016-5085(16)00222-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
7. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27 (5): 76–93. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93 [Ivashkin V.T., Shelygin Y.A., Baranskaya E.K. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 27 (5): 76–93. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93 (in Russian).]
8. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (3): 355–61. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x

9. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a2313. DOI: 10.1136/bmj.a2313
10. Devanarayana NM, Rajindrajith S. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World J Gastroenterol* 2018; 24 (21): 2211–35. DOI: 10.3748/wjg.v24.i21.2211
11. Załęski A, Banaszkiewicz A, Walkowiak J. Butyric acid in irritable bowel syndrome. *Prz Gastroenterol* 2013; 8 (6): 350–3. DOI: 10.5114/pg.2013.39917
12. Manrique Vergara D, González Sánchez ME. Short chain fatty acids (butyric acid) and intestinal diseases. *Nutr Hosp* 2017; 34 (Suppl. 4): 58–61. DOI: 10.20960/nh.1573
13. Leonel AJ, Alvarez-Leite JI. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15 (5): 474–9. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32835665fa
14. Nozu T, Miyagishi S, Nozu R et al. Butyrate inhibits visceral allodynia and colonic hyperpermeability in rat models of irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 19603. DOI: 10.1038/s41598-019-56132-4
15. Vanhoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21 (9): 952–676. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01324.x
16. Banasiewicz T, Krokowicz Ł, Stojcev Z et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis* 2013; 15 (2): 204–9. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03152.x
17. Ардатская М.Д., Толчий Т.Б., Лоцинина Ю.Н., Калашникова М.А. Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки. *Лечащий врач*. 2015; 12: 79–85. [Ardatskaya M.D., Topchy TB, Loshchinina Yu.N., Kalashnikova M.A. Clinical efficacy of butyric acid and inulin in the relief of pain in patients with irritable bowel syndrome. *Attending Doctor*. 2015; 12: 79–85 (in Russian).]
18. Немцов В.И. Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении. *Лечащий врач*. 2015; 6: 60–5. [Nemtsov V.I. Irritable bowel syndrome (IBS): new insights into etiopathogenesis and treatment. *Attending Doctor*. 2015; 6: 60–5 (in Russian).]
19. Корочанская Н., Серикова С., Васюкова Е. Комплексная медикаментозная терапия пациентов с разными типами синдрома раздраженной кишки. *Врач*. 2016; 6: 45–9. [Korochanskaya N., Serikova S., Vaskova E. Complex drug therapy for patients with different types of irritable bowel syndrome. *Doctor*. 2016; 6: 45–9 (in Russian).]
20. Приходько Е.М., Цурцумия Д.Б., Селиверстов П.В. и др. Возможности современной терапии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Лечащий врач*. 2016; 8: 76–9. [Prihodko E.M., Tsursumiya D.B., Seliverstov P.V. et al. The possibilities of modern therapy in patients with irritable bowel syndrome. *Attending Doctor*. 2016; 8: 76–9 (in Russian).]
21. Сарсенбаева А., Смолягина А., Уфимцев К., Иванова Е. Синдром раздраженного кишечника: некоторые аспекты патогенеза и комплексной терапии. *Врач*. 2016; 10: 52–6. [Sarsenbaeva A., Smolyagina A., Ufimtsev K., Ivanova E. Irritable bowel syndrome: some aspects of pathogenesis and complex therapy. *Doctor*. 2016; 10: 52–6 (in Russian).]
22. Козлова Н.М., Меринова Н.И. Эффективность применения комбинированного препарата масляной кислоты у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Лечащий врач*. 2017; 4: 51–5. [Kozlova N.M., Merinova N.I. The effectiveness of the combined preparation of butyric acid in patients with irritable bowel syndrome. *Attending Doctor*. 2017; 4: 51–5 (in Russian).]
23. Левченко С.В., Комиссаренко И.А., Голохвастова А.А. и др. Эффективность масляной кислоты и инулина у больных синдромом раздраженного кишечника: результаты многоцентрового исследования. *Лечащий врач*. 2018; 2: 53–60. [Levchenko S.V., Komissarenko I.A., Golokhvastova A.A. et al. The effectiveness of butyric acid and inulin in patients with irritable bowel syndrome: results of a multicenter study. *Attending Doctor*. 2018; 2: 53–60 (in Russian).]
24. Бутова Е.Н. Оптимизация современной терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Лечащий врач*. 2019; 7: 53–9. [Butova E.N. Optimization of modern therapy for patients with irritable bowel syndrome. *Attending Doctor*. 2019; 7: 53–9 (in Russian).]
25. Oświećimska J, Szymak A, Rocznik W et al. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Adv Med Sci* 2017; 62 (1): 17–30. DOI: 10.1016/j.advms.2016.11.001
26. Tarnowski W, Borycka-Kiciak K, Kiciak A. Outcome of treatment with butyric acid in irritable bowel syndrome – preliminary report. *Gastroenterol Prakt* 2011; 1: 43–8.
27. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Мед. совет*. 2020; 5: 87–95. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95 [Andreev D.N., Dicheva D.T. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. *Meditsinskiy sovet*. 2020; 5: 87–95. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95 (in Russian).]
28. Ng QX, Soh AY, Loke W et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res* 2018; 11: 345–9.
29. Bashashati M, Moossavi S, Cremon C et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30 (1). DOI: 10.1111/nmo.13192
30. Lee KN, Lee OY. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 2031480.
31. Barbara G, Wang B, Stanghellini V et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132 (1): 26–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039
32. Buhner S, Li Q, Vignali S et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137 (4): 1425–34. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.005
33. Zhang H, Du M, Yang Q, Zhu MJ. Butyrate suppresses murine mast cell proliferation and cytokine production through inhibiting histone deacetylase. *J Nutr Biochem* 2016; 27: 299–306. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.09.020
34. Wang CC, Wu H, Lin FH et al. Sodium butyrate enhances intestinal integrity, inhibits mast cell activation, inflammatory mediator production and JNK signaling pathway in weaned pigs. *Innate Immun* 2018; 24 (1): 40–6. DOI: 10.1177/1753425917741970
35. Folkerts J, Redegeld F, Folkerts G et al. Butyrate inhibits human mast cell activation via epigenetic regulation of FcεRI-mediated signaling. *Allergy* 2020. DOI: 10.1111/all.14254
36. Fu X, Liu Z, Zhu C et al. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59 (Suppl 1): S130–S152. DOI: 10.1080/10408398.2018.1542587
37. Miquel S, Martin R, Lashermes A et al. Anti-nociceptive effect of *Faecalibacterium prausnitzii* in non-inflammatory IBS-like models. *Sci Rep* 2016; 6: 19399. DOI: 10.1038/srep19399
38. Zhao K, Yu L, Wang X et al. Clostridium butyricum regulates visceral hypersensitivity of irritable bowel syndrome by inhibiting colonic mucous low grade inflammation through its action on NLRP6. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2018; 50 (2): 216–23. DOI: 10.1093/abbs/gmx138

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, науч. сотр. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-7760-2091

Черемушкин Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-0982-2006

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Dmitrii N. Andreev – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Yury A. Kucheryavyy – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Sergei V. Cheremushkin – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-0982-2006

Igor V. Maev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020