



Влияние прукалоприда и мультиштаммового пробиотика на клиническую картину, состав кишечной микробиоты, психоэмоциональный статус, когнитивную функцию и качество жизни у пациенток с функциональным запором

А.И. Ульянин^{1*}, Е.А. Полуэктова¹, А.В. Кудрявцева², М.А. Морозова³,
О.С. Шифрин¹, А.А. Алексеев⁴, В.И. Казей⁵, Г.С. Краснов², Р.В. Масленников¹,
А.С. Сигидаев^{1,6}, В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

⁴ Институт психологии им. Л.С. Выготского ФГАОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет», Москва, Российская Федерация

⁵ ООО «Экзакт Лабс», Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Российская Федерация

Цель: изучить у пациенток с функциональным запором (ФЗ) взаимосвязь между выраженностью клинических симптомов, особенностями метаболизма триптофана, составом кишечной микробиоты, качеством жизни, состоянием психоэмоциональной и когнитивной сфер, а также оценить способность прукалоприда в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с мультиштаммовым пробиотиком оказывать влияние на данные показатели.

Материалы и методы. В исследование включены 70 пациенток с ФЗ, которые были рандомизированы в две равные группы: пациентки группы ФЗ-П получали прукалоприд в дозе 2 мг ежедневно на протяжении 8 недель, а пациентки группы ФЗ-ПП — прукалоприд в аналогичной дозе вместе с мультиштаммовым пробиотиком (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* не менее 1×10^9 КОЕ каждого штамма в капсуле) по 1 капсуле 3 раза в день в течение 8 недель. На этапе включения, а также через 2, 4 и 8 недель у групп оценивались кратность дефекации в неделю, форма стула (с применением Бристольской шкалы формы кала), выраженность вздутия живота и боли в животе на фоне вздутия (использовалась визуальная аналоговая шкала), а также наличие необходимости в дополнительном натуживании, ощущения неполной и затрудненной дефекации. До и после лечения всем участницам исследования проводилась оценка уровней интерлейкина-1 β , кортизола, мозгового нейротрофического фактора, триптофана, кинуренина, кинуреновой кислоты, сывороточного и тромбоцитарного серотонина. Для оценки состояния психоэмоциональной сферы применялись тест Спилбергера — Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS), четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (Dutch Four-Dimensional Symptoms Questionnaire, 4DSQ), шкала для краткой оценки когнитивного статуса (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS), опросник для оценки качества жизни (SF-36). Состав кишечной микробиоты в образцах кала определялся с помощью секвенирования 16S rPHK.

Результаты. Исследование завершили 34 пациентки в группе ФЗ-П и 30 пациенток в группе ФЗ-ПП. Вздутие живота прямо коррелировало с выраженностью соматизации ($r = 0,25$; $p < 0,005$) и обратно — с уровнем кортизола ($r = -0,29$; $p < 0,05$). Выраженность боли в животе прямо коррелировала с уровнем ситуативной и личностной тревожности (STAI), дистресса, тревоги и соматизации (4DSQ) ($r = 0,32$, $p < 0,05$; $r = 0,28$, $p < 0,05$; $r = 0,31$, $p < 0,05$; $r = 0,26$, $p < 0,05$; $r = 0,35$, $p < 0,005$ соответственно), и обратно — с показателями жизнеспособности, эмоционального состояния и психического здоровья ($r = -0,28$, $p < 0,05$; $r = -0,32$, $p < 0,01$; $r = -0,30$, $p < 0,05$ соответственно). Тип формы стула обратно коррелировал с уровнем кинуренина ($r = -0,27$; $p < 0,05$) и кинуреновой кислоты ($r = -0,26$; $p < 0,05$). Наличие ощущения неполного опорожнения коррелировало с выраженностью депрессии по опроснику HDRS ($r = 0,27$; $p < 0,05$) и ситуативной тревожности ($r = 0,25$; $p < 0,05$). Ощущение затрудненной эвакуации прямо коррелировало с уровнем интерлейкина-1 β ($r = 0,25$; $p < 0,05$) и дистресса ($r = 0,27$, $p < 0,05$) и обратно — с соотношением плазматического серотонина к ки-

нуренину ($r = -0,27$; $p < 0,05$). Показатели кратности дефекации в неделю и наличия необходимости в дополнительном натуживании статистически значимо не коррелировали ни с одной из переменных. Возраст участниц исследования, длительность заболевания и когнитивные показатели не продемонстрировали достоверной корреляции с выраженностью симптомов ФЗ. При оценке состава кишечной микробиоты выявлены различные корреляции с симптомами ФЗ, наиболее значимой из которых являлась прямая корреляция уровня бактерий семейства *Ruminococcaceae* с выраженностью вздутия живота ($r = 0,39$; $p < 0,05$). После рандомизации образованные группы достоверно не различались по оцениваемым клиническим, лабораторным и психометрическим показателям, качеству жизни, возрасту и длительности заболевания ($p > 0,05$). На фоне лечения в обеих группах достоверно улучшились все показатели клинической картины, однако в группе ФЗ-П наблюдалось более выраженное уменьшение боли в животе ($p < 0,005$) и ощущения неполного опорожнения ($p < 0,05$). Только в группе ФЗ-П наблюдалось значимое улучшение когнитивной функции, при этом общий балл и результаты тестов опросника BACS «Семантическая и речевая беглость», «Шифровка» и «Башни Лондона» оказались достоверно выше, чем в группе ФЗ-ПП ($p < 0,0001$, $p < 0,05$, $p < 0,05$ и $p < 0,0001$ соответственно). Качество жизни, напротив, оказалось значимо выше в группе ФЗ-ПП за счет показателей «Жизнеспособность» ($p < 0,05$), «Эмоциональное состояние» ($p < 0,001$) и «Психическое здоровье» ($p < 0,05$). Ключевым различием состава кишечной микробиоты между группами в исходе лечения оказалось изменение численности представителей порядка *Lactobacillales* за счет семейства *Streptococcaceae*, которые увеличились в группе ФЗ-П и уменьшились в группе ФЗ-ПП ($p < 0,05$). В группе ФЗ-ПП также значительно увеличилось количество представителей семейства *Ruminococcaceae* ($p < 0,05$), а также других бактерий, обладающих способностью синтезировать короткоцепочечные жирные кислоты. Нежелательные явления на фоне терапии на протяжении всего периода наблюдения не были отмечены ни в одной группе.

Заключение. Нарушение постоянства компонентов оси «микробиота — кишечник — мозг» при ФЗ тесно сопряжено с клинической картиной заболевания. Эффективность прукалоприда в качестве монотерапии и в комбинации с мультиштаммовым пробиотиком в отношении клинической картины ФЗ развивается за счет влияния на компоненты оси «микробиота — кишечник — мозг», не связанные напрямую с патогенезом ФЗ, при этом данные подходы оказывают разнонаправленное влияние на когнитивную функцию, качество жизни и численность отдельных представителей типа *Firmicutes* (*Bacillota*).

Ключевые слова: прукалоприд, пробиотик, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, кишечная микробиота, микробиом, запор, депрессия, тревога, качество жизни, когнитивная функция, соматизация, триптофан, серотонин, кинуренин, интерлейкин, кинуренин, кортизол, метаболизм лекарств

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: секвенирование микробиоты проводилось за счет средств государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема исследования № 123021000156-7).

Для цитирования: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Казей В.И., Краснов Г.С., Масленников Р.В., Сигидаев А.С., Ивашкин В.Т. Влияние прукалоприда и мультиштаммового пробиотика на клиническую картину, состав кишечной микробиоты, психоэмоциональный статус, когнитивную функцию и качество жизни у пациенток с функциональным запором. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(1):27–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-27-46>

Impact of Prucalopride and Multi-Strain Probiotic on Symptoms, Gut Microbiota Composition, Psychoemotional Status, Cognitive Function, and Quality of Life in Female Patients with Functional Constipation

Anatoly I. Ulyanin^{1*}, Elena A. Poluektova¹, Anna V. Kudryavtseva², Margarita A. Morozova³, Oleg S. Shifrin¹, Andrey A. Alekseev⁴, Vasily I. Kazey⁵, George S. Krasnov², Roman V. Maslennikov¹, Alexey S. Sigidaev^{1,6}, Vladimir T. Ivashkin¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

⁴ L.S. Vygotsky Institute for Psychology of Russian State University for the Humanities, Moscow, Russian Federation

⁵ Laboratory center "Exacte Labs", Moscow, Russian Federation

⁶ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

Aim: to investigate the interrelationships between the severity of clinical symptoms, features of tryptophan metabolism, gut microbiota composition, quality of life, psychoemotional and cognitive status in female patients with functional constipation (FC), and to assess the ability of prucalopride as monotherapy and in combination with a multi-strain probiotic to influence these parameters.

Materials and methods. The study included 70 female patients with FC, who were randomized into two equal groups: patients of Group FC-P received prucalopride at a dose of 2 mg daily for 8 weeks, and patients of Group FC-PP received prucalopride at a similar dose together with a multi-strain probiotic (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, not less than 1×10^9 CFU of each strain per capsule), 1 capsule 3 times a day for 8 weeks. At baseline, as well as after 2, 4, and 8 weeks, the groups were assessed for the number of defecations per week, stool form (Bristol Stool Scale, BSS), severity of abdominal bloat-

ing and abdominal pain against the background of bloating (Visual Analog Scale, VAS), as well as the presence of the need for additional straining, sensation of incomplete and difficult defecation. Before and after treatment, all subjects were assessed for levels of interleukin-1 β , cortisol, brain-derived neurotrophic factor, tryptophan, kynurenine, kynurenic acid, serum and platelet serotonin, psychoemotional status (Spielberger — Hanin test, STAI), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ)), cognitive status (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS), quality of life (SF-36), and gut microbiota composition in stool samples (16S rRNA sequencing).

Results. The study was completed by 34 patients in Group FC-P and 30 patients in Group FC-PP. Abdominal bloating directly correlated with the severity of somatization ($r = 0.25$; $p < 0.005$) and inversely — with cortisol levels ($r = -0.29$; $p < 0.05$). The severity of abdominal pain directly correlated with the levels of state and trait anxiety (STAI), distress, anxiety, and somatization (4DSQ) ($r = 0.32$, $p < 0.05$; $r = 0.28$, $p < 0.05$; $r = 0.31$, $p < 0.05$; $r = 0.26$, $p < 0.05$; $r = 0.35$, $p < 0.005$, respectively) and inversely — with the indicators of vitality, emotional role functioning, and mental health (SF-36) ($r = -0.28$, $p < 0.05$; $r = -0.32$, $p < 0.01$; $r = -0.30$, $p < 0.05$, respectively). Stool form type inversely correlated with the level of kynurenine ($r = -0.27$; $p < 0.05$) and kynurenic acid ($r = -0.26$; $p < 0.05$). The sensation of incomplete evacuation correlated with the severity of depression according to HDRS ($r = 0.27$, $p < 0.05$) and state anxiety ($r = 0.25$; $p < 0.05$), while the sensation of difficult evacuation directly correlated with the level of interleukin-1 β ($r = 0.25$; $p < 0.05$) and distress ($r = 0.27$; $p < 0.05$) and inversely with the ratio of plasma serotonin to kynurenine ($r = -0.27$; $p < 0.05$). The number of defecations per week and the presence of the need for additional straining did not show statistically significant correlations with any of the variables. The age of the subjects, duration of the disease, and cognitive indicators did not demonstrate a reliable correlation with the severity of FC symptoms. When assessing the gut microbiota composition, various correlations with FC symptoms were identified, the most significant of which was a direct correlation between the level of bacteria from the *Ruminococcaceae* family and the severity of abdominal bloating ($r = 0.39$; $p < 0.05$). After randomization, the formed groups did not differ significantly in the assessed clinical, laboratory, and psychometric parameters, quality of life, age, and disease duration ($p > 0.05$). During treatment, both groups showed significant improvement in all clinical parameters; however, Group FC-P showed a more pronounced reduction in abdominal pain ($p < 0.005$) and sensation of incomplete evacuation ($p < 0.05$). Only in Group FC-P was a significant improvement in cognitive function observed, with the total score and the results of the BACS subtests “Semantic and Phonemic Verbal Fluency”, “Digit Sequencing”, and “Tower of London” being significantly higher than in Group FC-PP ($p < 0.0001$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, and $p < 0.0001$, respectively). Quality of life, on the contrary, was significantly higher in Group FC-PP due to the indicators “Vitality” ($p < 0.05$), “Emotional Role Functioning” ($p < 0.001$), and “Mental Health” ($p < 0.05$). A key difference in gut microbiota composition between the groups at the end of treatment was a change in the abundance of representatives of the order *Lactobacillales*, specifically the family *Streptococcaceae*, which increased in Group FC-P and decreased in Group FC-PP ($p < 0.05$). In Group FC-PP, the number of representatives of the *Ruminococcaceae* family ($p < 0.05$) and other bacteria capable of synthesizing short-chain fatty acids also increased significantly. No adverse events during therapy were reported in either group throughout the entire observation period.

Conclusion. Disruption of the components of the “microbiota — gut — brain” axis in FC is closely associated with the symptoms of the disease. The efficacy of prucalopride as monotherapy and in combination with a multi-strain probiotic regarding the symptoms of FC develops through influence on components of the “microbiota — gut — brain” axis not directly related to the pathogenesis of FC, while these approaches have divergent effects on cognitive function, quality of life, and the abundance of individual representatives of the phylum *Firmicutes* (*Bacillota*).

Keywords: prucalopride, probiotic, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, gut microbiota, microbiome, constipation, depression, anxiety, quality of life, cognitive function, somatization, tryptophan, serotonin, kynurenine, interleukin, kynurenine, cortisol, drug metabolism

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

Funding: microbiota sequencing was performed with funding from the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation, research topic No. 123021000156-7.

For citation: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Sigidaev A.S., Ivashkin V.T. Impact of Prucalopride and Multi-Strain Probiotic on Symptoms, Gut Microbiota Composition, Psychoemotional Status, Cognitive Function, and Quality of Life in Female Patients with Functional Constipation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(1):27–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-27-46>

Введение

Около половины пациентов с функциональных запором (ФЗ) не удовлетворены результатами лечения слабительными средствами (стимулирующими слабительными и псиллиумом) ввиду достижения лишь симптоматического эффекта и развития нежелательных явлений (прежде всего вздутия живота и абдоминальной боли) на фоне их приема

[1]. Приводятся данные о том, что тревожные и депрессивные расстройства, распространенные среди данной группы больных, ухудшают качество жизни и самочувствие пациентов, что, предположительно, затрудняет эффективность лечения ФЗ [2].

Ранее мы продемонстрировали, что у пациенток с ФЗ нарушено постоянство оси «микробиота —

кишечник — мозг» [3]. Согласно полученным данным, при ФЗ изменен состав кишечной микробиоты за счет снижения доли продуцентов короткоцепочечных жирных кислот и вторичных желчных кислот, повышен уровень кортизола и провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β (IL-1 β), а метаболизм триптофана происходит преимущественно с образованием кинуренина, но не серотонина. Данные изменения сопровождаются не только развитием депрессии и соматизации, но и снижением когнитивной функции и связанного со здоровьем качества жизни.

Взаимосвязь клинической картины ФЗ и вышеуказанных нарушений компонентов оси «микробиота — кишечник — мозг» остается малоизученной. Также мало известно о способности слабительных средств влиять на компоненты данной оси.

В связи с этим сформулирована **цель настоящего исследования** — изучить взаимосвязь между выраженностью клинических симптомов ФЗ, особенностями метаболизма триптофана, составом кишечной микробиоты, качеством жизни, состоянием психоэмоциональной и когнитивной сфер, а также оценить способность слабительного препарата прукалоприд в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с мультиштаммовым пробиотиком оказывать влияние на данные показатели у пациенток с ФЗ.

Материалы и методы

Пациенты и вмешательство

Исследование проводилось в отделении хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (Сеченовский Университет). В нем приняли участие 70 женщин в возрасте от 18 до 65 лет с установленным диагнозом ФЗ на основании соответствия Римским критериям IV [1], а также на основании результатов проведенного лабораторно-инструментального обследования, согласно Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Запор» [4].

Критериями невключения являлись: прием любых антибиотиков и пробиотиков за 4 недели до включения в исследование; наличие в анамнезе онкологических заболеваний; наличие колоректального рака в анамнезе у ближайших родственников; хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе; наличие заболеваний психиатрического профиля; наличие почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин); наличие печеночной недостаточности, подтвержденных данными клинико-лабораторных исследований. Критериями исключения из исследования являлись отказ пациентки от участия в исследовании на любом

визите или на этапе скрининга; прием других слабительных препаратов, антибиотиков, пробиотиков, и психотропных препаратов за период исследования. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Работа была утверждена локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (№ 12-21 от 07.07.2021).

Включенные в исследование пациентки методом случайной рандомизации были разделены на две группы: пациентки одной группы (группа ФЗ-П, $n = 35$) получали прукалоприд (Вегапрат®, ООО «Мирфарм», Российская Федерация, действующее регистрационное удостоверение ЛП-003311) в дозе 2 мг ежедневно на протяжении 8 недель, а пациентки другой группы (группа ФЗ-ПП, $n = 35$) — прукалоприд в аналогичной дозе в сочетании с пробиотиком, содержащим *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* и *Lactobacillus rhamnosus* не менее 1×10^9 КОЕ каждого штамма в капсуле (Флорасан®-D, АО «Валента Фарм», Российская Федерация, действующее регистрационное удостоверение RU.77.99.11.003.E.000392.02.19), по 1 капсуле 3 раза в день в течение 8 недель.

Оценка клинической картины

На этапе включения (Визит 1), а также через 2 недели (Визит 2), 4 недели (Визит 3) и 8 недель (Визит 4) от начала лечения у подгрупп оценивались кратность дефекации в неделю, тип стула (согласно Бристольской шкале формы кала, БШФК), выраженность вздутия живота и боли в животе на фоне вздутия (согласно визуальной аналоговой шкале, ВАШ), а также наличие необходимости в дополнительном натуживании, ощущения неполной и затрудненной дефекации.

Анализ лабораторных показателей

Всем включенным пациенткам до и после вмешательства (Визиты 1 и 4) проводился анализ уровня триптофана, кинуренина, кинуреновой кислоты, сывороточного и тромбоцитарного серотонина, интерлейкина-1 β , кортизола и мозгового нейротрофического фактора в крови.

Количественное определение уровня IL-1 β и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) проводилось сэндвич-методом ИФА в сыворотке крови с помощью наборов ELISA kit HEA563Hu и SEA011Hu (Cloud-Clone Corp., США). Анализ уровня триптофана, серотонина, кинуреновой кислоты проводился методом конкурентного ИФА в сыворотке крови с помощью наборов CED720Ge, CEA808Ge, CED718Ge (Cloud-Clone Corp., США), соответственно. Определение кинуренина — аналогично с применением набора E01K0010 (BlueGene Biotech, Китай). Анализ уровня тромбоцитарного серотонина — методом конкурентного ИФА в супернатанте

богатой тромбоцитами плазмы с помощью набора E01H0106 (BlueGene Biotech, Китай). Для отбора супернатанта кровь была подвергнута последовательному центрифугированию в режиме 1000 g при диапазоне температур от +2 до +8 °C течение 15 минут для получения богатой тромбоцитами плазмы с последующим осаждением тромбоцитарной массы. Полученные супернатанты были заморожены и хранились при температуре –80 °C до дальнейшего использования. Восстановление тромбоцитарной массы проводилось путем добавления 0,5 мл 0,9%-го раствора NaCl. Уровень кортизола крови оценивался в сыворотке крови методом электрохемилюминесцентного анализа с помощью набора 11-CRLHU-E01 Cortisol ELISA (Cloud-Clone Corp., США) к аппарату Cobas E601 (Швейцария).

Забор крови у участниц исследования проводился в утреннее время с 8:00 до 9:00 натощак. Пациенткам было рекомендовано воздержаться от употребления продуктов, богатых триптофаном (например, молоко, шоколад, сыр) за сутки до взятия образцов, а также воздержаться от чрезмерной физической активности и эмоциональной нагрузки на Визитах 1 и 4.

Психометрическое тестирование

Всем пациенткам на Визитах 1 и 4 проводился анализ психометрических данных с помощью шкалы депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS), шкалы тревоги Спилбергера – Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), четырехмерного опросника оценки выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4DSQ), теста Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) и опросника качества жизни SF-36.

Секвенирование 16S рРНК кишечного микробиома

Всем пациенткам до и после вмешательства проводилась оценка состава кишечной микробиоты в образцах кала с помощью секвенирования 16S рРНК. Образцы кала были собраны пациентами самостоятельно в стерильные контейнеры, после чего пробы были заморожены и хранились при температуре –80 °C. После разморозки, гомогенизации и центрифугирования образцов отбиралось 400 мкл супернатанта для последующего выделения нуклеиновых кислот. Тотальную ДНК выделяли в системе MagNA Pure LC. Для качественной и количественной оценки ДНК применяли NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США). Подготовка 16S библиотек производилась по протоколу 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation (Illumina, США), рекомендованному производителем для секвенатора MiSeq. Проводилась ПЦР-амплификация вариабельных фрагментов V3 и V4 генов рРНК с использованием праймеров CCTACGGGNGGCWGCAG

и GACTACHVGGGTATCTAATCC, характеризующихся хорошим покрытием для бактерий (более 95 % видов), но практически не охватывающих архей, и рекомендованных производителем Illumina. Длина ампликона составила порядка 450 п.н. С помощью флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, США) и набора QuantiT dsDNA High-Sensitivity Assay Kit определяли концентрацию полученных библиотек 16S, затем эквимолярно смешивали очищенные ампликоны. Качество пула библиотек оценивали с использованием прибора Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, США) и набора Agilent DNA 1000 Kit. Секвенирование проводилось в режиме парно-концевых прочтений (2 × 300 нукл.) на приборе MiSeq (Illumina) с применением набора MiSeq Reagent Kit v2. Биоинформатическая обработка данных включала в себя фильтрацию ридов, коррекцию ошибок чтения, выделение RSV (Ribosomal Sequence Variant), слитие полученных RSV между прямыми и обратными прочтениями, удаление химерных RSV, таксономическую аннотацию последовательностей RSV с использованием баз данных RDP, Silva (версия 132) и пакета DADA2. Дальнейшая обработка данных проводилась с использованием собственных скриптов для среды Python и R (использованы пакеты vegan, fossil, ggplot и др.).

Статистическая обработка и анализ данных

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Сравнение количественных показателей между группами проводилось с помощью метода Манна – Уитни. Корреляционная зависимость оценивалась с помощью критерия Спирмена. Для измерения степени взаимосвязи между одной непрерывной переменной и одной бинарной переменной применялась точечно-бисериальная корреляция. Критерием значимости было выбрано значение $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика участниц исследования до лечения

У всех включенных пациенток не было значимых изменений в показателях клинического анализа крови, клинического анализа мочи и базовых биохимических маркеров на этапе включения в исследование. Исследование завершили 64 участницы — на этапе скрининга из группы ФЗ-П выбыла 1 пациентка, из группы ФЗ-ПП выбыло 5 пациенток. Характеристика оцениваемых показателей среди всех завершивших исследование пациенток с ФЗ до рандомизации ($n = 64$) представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика оцениваемых показателей среди всех пациенток до рандомизации и лечения

Возраст, лет	44 [33; 53]
Длительность заболевания, лет	9 [5; 15]
Число дефекаций в неделю	2 [2; 3]
Выраженность вздутия живота (ВАШ)	5 [3; 7]
Выраженность боли в животе на фоне вздутия (ВАШ)	4 [3; 6]
1-й или 2-й тип стула по БШФК	Да — 58
	Нет — 6
Наличие ощущения неполного опорожнения	Да — 52
	Нет — 12
Наличие необходимости в дополнительном натуживании	Да — 49
	Нет — 15
Ощущение затрудненной эвакуации	Да — 47
	Нет — 17
Кортизол, нмоль/л	325,00 [266,00; 403,00]
IL-1 β , пг/мл	10,0 [9,2; 11,2]
Триптофан, мкг/мл	3,8 [3,6; 4,0]
BDNF, мкг/мл	1007 [880; 1264]
Кинуренин, мкг/мл	0,65 [0,54; 0,82]
Кинуреновая кислота, нг/мл	26,0 [22,1; 30,5]
Серотонин плазмы, нг/мл	108 [85; 134]
Тромбоцитарный серотонин, нг/мл	84,1 [74,6; 93,2]
Серотонин плазмы/кинуренин	1,49 [0,92; 2,15]
Депрессия (HDRS), баллы	8 [6; 9]
Ситуативная тревожность (STAI)	47 [42; 49]
Личностная тревожность (STAI)	49 [46; 51]
4DSQ — Дистресс	7 [5; 9]
4DSQ — Депрессия	0 [0; 1]
4DSQ — Тревога	2 [1; 3]
4DSQ — Соматизация	9 [7; 12]
BACS — Вербальная память	51 [46; 56]
BACS — Последовательность чисел	48 [42; 52]
BACS — Двигательный тест с фишками	54 [49; 57]
BACS — Семантическая и речевая беглость	53 [47; 58]
BACS — Шифровка	49 [43; 51]
BACS — «Башни Лондона»	51 [47; 53]
BACS — Общий балл	50 [45; 54]
SF-36 Физическое функционирование	90,00 [83; 95]
SF-36 Роль физической функции	65 [45; 85]
SF-36 Телесная боль	60 [50; 70]
SF-36 Общее здоровье	60 [50; 70]
SF-36 Жизнеспособность	55 [45; 65]
SF-36 Социальная активность	75 [70; 86]
SF-36 Эмоциональное состояние	67 [33; 89]
SF-36 Психическое здоровье	65 [56; 72]

Примечание: ВАШ — визуальная аналоговая шкала; БШФК — Бристольская шкала формы кала; BDNF (brain-derived neurotrophic factor) — нейротрофический фактор головного мозга; HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression) — шкала Гамильтона для оценки депрессии; STAI (State-Trait Anxiety Inventory) — тест Спилберга — Ханина; 4DSQ — (Dutch Four-Dimensional Symptoms Questionnaire) — четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации; BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) — шкала для краткой оценки когнитивного статуса; SF-36 — опросник для оценки качества жизни.

Таблица 2. Корреляция оцениваемых параметров клинической картины с лабораторными биомаркерами, показателями эмоционально-когнитивного статуса и качества жизни у пациенток с функциональным запором до лечения

Параметр	Вздутие живота (ВАШ)	Боль в животе (ВАШ))	Тип стула (БШФК)	Наличие ощущения неполного опорожнения	Наличие ощущения затрудненной эвакуации
Кортизол, нмоль/л	$r = -0,29$; $p < 0,05$	НЗ		НЗ	НЗ
Кинуренин, мкг/мл	НЗ	НЗ	$r = -0,27$; $p < 0,05$	НЗ	НЗ
Кинуреновая кислота, нг/мл	НЗ	НЗ	$r = -0,26$; $p < 0,05$	НЗ	НЗ
IL-1 β , пг/мл	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,25$; $p < 0,05$
Серотонин плазмы/кинуренин	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	$r = -0,27$; $p < 0,05$
Депрессия (HDRS)	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,27$; $p < 0,05$	НЗ
Ситуативная тревожность (STAI)	НЗ	$r = 0,32$; $p < 0,05$	НЗ	$r = 0,25$; $p < 0,05$	НЗ
Личностная тревожность (STAI)	НЗ	$r = 0,28$; $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ
Дистресс (4DSQ)	НЗ	$r = 0,31$; $p < 0,05$	НЗ	НЗ	$r = 0,27$; $p < 0,05$
Тревога (4DSQ)	НЗ	$r = 0,26$; $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ
Соматизация (4DSQ)	$r = 0,25$; $p < 0,005$	$r = 0,35$; $p < 0,005$	НЗ	НЗ	НЗ
Жизнеспособность (SF-36)	НЗ	$r = -0,28$; $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ
Эмоциональное состояние (SF-36)	НЗ	$r = -0,32$; $p < 0,01$	НЗ	$r = -0,27$; $p < 0,05$	НЗ
Психическое здоровье (SF-36)	НЗ	$r = -0,30$; $p < 0,05$	НЗ	$r = -0,25$; $p < 0,05$	НЗ

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала; HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression) – шкала Гамильтона для оценки депрессии; STAI (State-Trait Anxiety Inventory) – тест Спилбергера – Ханина; 4DSQ – (Dutch Four-Dimensional Symptoms Questionnaire) – четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации; SF-36 – опросник для оценки качества жизни; БШФК – Бристольская шкала формы кала; НЗ – незначимая взаимосвязь ($p > 0,05$).

Для выявления факторов, влияющих на клиническую картину ФЗ, до начала терапии были оценены корреляционные взаимосвязи между симптомами ФЗ и остальными изучаемыми параметрами. Показатели кратности дефекации в неделю и наличия необходимости в дополнительном натуживании статистически значимо не коррелировали ни с одной из переменных. Для когнитивных показателей (BACS) достоверных корреляций с клиническими симптомами также не было выявлено. Возраст участниц исследования и длительность заболевания также не продемонстрировали достоверной корреляции с выраженностью симптомов ФЗ. Выявленные статистически значимые взаимосвязи представлены в таблице 2.

При оценке состава кишечной микробиоты из статистического анализа были исключены бактерии следующих таксонов: *Caulobacteriales*, *Caulobacteraceae*, *Marinilabiliaceae*, *Bacillaceae*,

Megamonas, *Erysipelotrichaceae* UCG-006, *Alcaligenes*, *Brevundimonas*, *Alloscardovia*, *Daeguia*, *Rikenella*, *Negativibacillus massiliensis*, *Lactococcus raffinolactis*, *Alloscardovia omnicoles*, *Coprobacter fastidiosus*. Данные микроорганизмы были обнаружены лишь у единичных участниц исследования (в количестве $< 0,3$ % от всех прочтений). Статистически значимые взаимосвязи между составом кишечной микробиоты и оцениваемыми показателями клинической картины представлены в таблице 3.

Сравнение эффективности лечения между группами

После рандомизации пациентов между сформированными группами ($n = 34$ в группе ФЗ-П, $n = 30$ в группе ФЗ-ПП) не было достоверных различий в возрасте (37,5 [32,25; 43,0] и 39,0 [36,0; 44,5] лет; $p = 0,24$) и длительности заболевания (14,5 [7,5; 20,0] и 15,5 [11,5; 20,0] года; $p = 0,411$).

Таблица 3. Корреляция оцениваемых параметров клинической картины с составом кишечной микробиоты у пациентов с функциональным запором до лечения

Таксон	Клинический показатель						
	Число дефекаций в неделю	Вздутие живота	Боль в животе	Тип стула (БШФК)	Наличие ощущения неполного опорожнения	Наличие необходимости в дополнительном нагуживании	Наличие ощущения затрудненной эвакуации
Тип							
<i>Firmicutes</i>	НЗ	НЗ	$r = 0,38$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Bacteroidetes</i>	НЗ	НЗ		НЗ	НЗ	НЗ	$r = -0,40$ $p < 0,05$
Класс							
<i>Clostridia</i>	НЗ	НЗ	$r = 0,39$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Bacteroidia</i>	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	$r = -0,38$ $p < 0,05$	НЗ	$r = -0,40$ $p < 0,05$
Порядок							
<i>Clostridiales</i>	НЗ	НЗ	$r = 0,38$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Bacteroidales</i>	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	$r = -0,40$ $p < 0,05$
<i>Desulfovibrionales</i>	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,36$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ
Семейство							
<i>Bacteroidaceae</i>	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,34$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Christensenellaceae</i>	$r = -0,35$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Coriobacteriaceae</i>	НЗ	$r = -0,35$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Desulfovibrionaceae</i>	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,37$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Lachnospiraceae</i>	НЗ	$r = -0,50$ $p < 0,005$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Rikenellaceae</i>	$r = -0,45$ $p < 0,01$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Ruminococcaceae</i>	НЗ	$r = 0,39$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
Род							
<i>Anaerostipes</i>	НЗ	НЗ	$r = 0,35$ $p < 0,05$	НЗ NS	$r = 0,48$ $p < 0,01$	$r = 0,37$ $p < 0,05$	$r = 0,49$ $p < 0,01$
<i>Blautia</i>	НЗ	$r = -0,46$ $p < 0,01$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Collinsella</i>	НЗ	$r = -0,35$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Lachnospiraceae</i> NK4A136 group	НЗ	$r = -0,40$ $p < 0,02$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Christensenellaceae</i> R-7 group	$r = -0,36$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ

Окончание таблицы 3. Корреляция оцениваемых параметров клинической картины с составом кишечной микробиоты у пациенток с функциональным запором до лечения

Таксон	Клинический показатель						
	Число дефекаций в неделю	Вздутие живота	Боль в животе	Тип стула (БШФК)	Наличие ощущения неполного опорожнения	Наличие необходимости в дополнительном натуживании	Наличие ощущения затрудненной эвакуации
<i>Mitsuokella</i>	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	$r = -0,44$ $p < 0,01$	НЗ	НЗ
<i>Ruminococcus 2</i>	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,35$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ
<i>Bacteroides</i>	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,34$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Dorea</i>	НЗ	НЗ	НЗ	$r = -0,36$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Lachnoclostridium</i>	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,50$ $p < 0,005$	НЗ	НЗ	НЗ
Вид							
<i>Bacteroides uniformis</i>	НЗ	$r = -0,36$ $p < 0,05$	НЗ	$r = 0,44$ $p < 0,01$	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Collinsella aerofaciens</i>	НЗ	$r = -0,36$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Fusicatenibacter saccharivorans</i>	$r = 0,39$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Anaerostipes hadrus</i>	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,46$ $p < 0,01$	$r = 0,36$ $p < 0,05$	$r = 0,46$ $p < 0,01$
<i>Bacteroides vulgatus</i>	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,37$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ

Примечание: БШФК — Бристольская шкала формы кала; НЗ — незначимая взаимосвязь ($p > 0,05$).

На первом визите группы достоверно не различались между собой по клиническим характеристикам, результатам оценки психоэмоционального состояния, когнитивной функции и качества жизни, уровням биомаркеров крови ($p > 0,05$). Микроорганизмы класса *Negativicutes*, порядков *Selenomonadales* и *Xanthomonadales*, семейств *Clostridiales* vadinBB60 group и *Xanthomonadaceae*, родов *Stenotrophomonas*, *Caproiciproducens*, *Lachnospiraceae* FE2018 group, *Peptococcus*, *Hydrogenoanaerobacterium*, видов *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Parasutterella excrementihominis* и *Stenotrophomonas maltophilia*, достоверно различались между подгруппами после рандомизации и были исключены из статистического анализа. За весь период наблюдения не сообщалось о нежелательных явлениях на фоне терапии.

В исходе лечения в обеих группах отмечено достоверное улучшение всех клинических показателей ФЗ. Выраженность боли в животе и доля пациентов, испытывающих неполное опорожнение, оказались ниже в группе ФЗ-П. Число пациентов без ощущения неполного опорожнения

на Визите 2 была достоверно выше в группе ФЗ-ПП ($p < 0,05$), на Визите 3 — одинакова в обеих группах ($p = 1,000$), на Визите 4 — выше в группе ФЗ-П ($p = 0,021$). В группе ФЗ-П выраженность боли в животе была достоверно ниже, чем в группе ФЗ-ПП, на Визитах 3 ($p = 0,001$) и 4 ($p < 0,005$). Достоверных различий других показателей клинической картины между группами не было выявлено ни на одном из промежуточных визитов. Сводные данные динамики клинических показателей представлены в таблице 4.

В исходе терапии в группах разнонаправленно изменился уровень кортизола и плазмотитарного серотонина: в группе ФЗ-П наблюдалось снижение данных показателей, а в группе ФЗ-ПП — повышение. Выявлено достоверное снижение уровня BDNF в группе ФЗ-П, а также уровня триптофана и кинуреновой кислоты в группе ФЗ-ПП. В исходе лечения между группами наблюдались достоверные различия лишь уровня триптофана и тромбоцитарного серотонина (табл. 5).

На фоне терапии в группах ФЗ-П и ФЗ-ПП достоверно снизилась выраженность депрессии (HDRS), личностной и ситуативной тревожности

Таблица 4. Динамика клинических параметров на фоне терапии прукалопридом и прукалопридом с пробиотиком у женщин с функциональным запором

Показатель	До лечения (Визит 1)			После лечения (Визит 4)		
	ФЗ-П (n = 34)	ФЗ-ПП (n = 30)	Различия между группами, p	ФЗ-П (n = 34)	ФЗ-ПП (n = 30)	Различия между группами, p
Число дефекации в неделю	2 [2; 2]	2 [1,25; 2]	0,604	6 [5,25; 7]	5 [4; 7]	0,056
Выраженность вздутия живота (ВАШ)	5 [5; 6]	5,5 [5; 7]	0,271	2 [0,25; 4]	2 [1; 3]	0,594
Выраженность боли в животе на фоне вздутия (ВАШ)	4 [3; 5]	4 [3,25; 5]	0,862	0 [0; 1,75]	2 [1; 3]	< 0,005
1-я или 2-я форма стула (БШФК)	Да — 32	Да — 30	0,494	Да — 2	Да — 6	0,133
	Нет — 2	Нет — 0		Нет — 32	Нет — 24	
Ощущение неполного опорожнения	Да — 30	Да — 29	0,360	Да — 1	Да — 7	< 0,05
	Нет — 4	Нет — 1		Нет — 33	Нет — 23	
Необходимость в дополнительном натуживании	Да — 33	Да — 29	1	Да — 13	Да — 8	0,426
	Нет — 1	Нет — 1		Нет — 21	Нет — 22	
Ощущение затрудненной эвакуации кишечного содержимого	Да — 29	Да — 29	0,202	Да — 9	Да — 3	0,117
	Нет — 5	Нет — 1		Нет — 25	Нет — 27	

Примечание: ФЗ-П — группа пациенток с функциональным запором, получавших терапию прукалопридом; ФЗ-ПП — группа пациенток с функциональным запором, получавших терапию прукалопридом и пробиотиком; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; БШФК — Бристольская шкала формы кала.

Таблица 5. Динамика биомаркеров крови на фоне терапии прукалопридом и прукалопридом с пробиотиком

Биомаркер	Группа ФЗ-П			Группа ФЗ-ПП			Сравнение групп, p	
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения
Кортизол, нмоль/л	339 [275,5; 390,25]	312,5 [253,75; 368,75]	<0,05	312,5 [229,75; 408,5]	338 [285; 432]	<0,005	0,468	0,139
IL-1β, пг/мл	9,8 [8,53; 12,52]	10,2 [9,2; 11,2]	0,507	10,3 [9,4; 10,8]	10,15 [9,15; 11,12]	1	0,482	0,745
Триптофан, мкг/мл	3,85 [3,62; 4,1]	3,7 [3,4; 4]	0,398	3,7 [3,6; 3,9]	3,4 [3,3; 3,6]	<0,01	0,098	<0,05
BDNF, мкг/мл	1017,85 [835,72; 1452,97]	938,2 [785,5; 1109,1]	<0,005	1007,4 [931; 1091,4]	991,7 [825,75; 1184,33]	0,29	0,57	0,513
Кинуренин, мкг/мл	0,63 [0,54; 0,73]	0,63 [0,53; 0,72]	0,406	0,72 [0,56; 0,94]	0,66 [0,56; 1,1]	0,492	0,192	0,262
Кинуреновая кислота, нг/мл	23,8 [20,9; 31,65]	27,3 [24,3; 28,8]	0,253	26,9 [24,4; 30,1]	25,35 [23,67; 27,7]	<0,005	0,121	0,37
Серотонин плазмы, нг/мл	105,85 [74,38; 151,93]	100,7 [67,5; 137]	<0,005	110,2 [95,3; 121,7]	120,5 [106,23; 145,02]	<0,05	0,962	0,113
Тромбоцитарный серотонин, нг/мл	79,25 [73,58; 89,84]	76,55 [70,77; 82,72]	0,135	88,07 [78,43; 103,76]	89,06 [83,61; 115,3]	0,408	0,109	0,001
Серотонин плазмы/ кинуренин	0,15 [0,11; 0,22]	0,14 [0,1; 0,24]	0,634	0,14 [0,09; 0,17]	0,15 [0,09; 0,22]	0,007	0,24	0,846

Примечание: ФЗ-П — группа пациенток с функциональным запором, получавших терапию прукалопридом; ФЗ-ПП — группа пациенток с функциональным запором, получавших терапию прукалопридом и пробиотиком; BDNF (brain-derived neurotrophic factor) — нейротрофический фактор головного мозга.

Таблица 6. Динамика показателей эмоционального статуса, когнитивной функции и качества жизни на фоне терапии прукалопридом и прукалопридом с пробиотиком

Характеристика	Группа ФЗ-II			Группа ФЗ-III			Сравнение групп, <i>p</i>	
	до лечения	после лечения	<i>p</i>	до лечения	после лечения	<i>p</i>	до лечения	после лечения
Эмоциональный статус								
Депрессия (HDRS)	7 [6; 8,75]	4 [3; 5]	<0,0001	8 [7; 9]	4 [3; 6,25]	<0,0001	0,178	0,522
Личностная тревожность (STAI)	48,5 [44; 51]	43 [41; 46]	<0,0005	50 [47,25; 51]	45 [43; 46,25]	<0,0005	0,162	0,148
Ситуативная тревожность (STAI)	44,5 [39,25; 48,75]	37 [36; 39]	<0,0005	47 [44,25; 48,75]	41 [39,7; 42]	<0,0001	0,191	<0,05
Дистресс (4DSQ)	8 [5; 10]	5 [4; 7]	<0,05	7 [6; 8,5]	5 [4; 5,25]	<0,005	0,36	0,141
Депрессия (4DSQ)	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,183	1 [0; 1]	0 [0; 0]	<0,001	0,08	<0,005
Тревога (4DSQ)	2 [0,25; 3]	1 [0; 2]	0,084	2 [1; 3,75]	1 [0; 2]	<0,005	0,69	0,69
Соматизация (4DSQ)	9 [7; 10]	7 [5; 8]	<0,005	10 [8; 12,5]	5 [3; 9]	<0,005	0,091	0,094
Когнитивная функция (BACS)								
Вербальная память	52,5 [46,25; 56]	51,5 [48; 53]	0,701	50,5 [46,5; 55,5]	50 [47; 54]	0,767	0,741	0,566
Последовательность чисел	49 [45; 53]	52 [48,25; 55]	<0,005	44 [41; 49,75]	48 [45; 52,25]	0,101	0,054	0,051
Двигательный тест с фишками	54 [50,25; 56]	58,5 [55; 62,75]	<0,0001	53,5 [49; 57,75]	57 [54; 59]	0,102	0,893	0,234
Семантическая и речевая беглость	55 [49; 61]	60 [57,25; 62]	<0,0001	50,5 [46,25; 56,75]	50 [44,75; 51,25]	0,083	0,065	<0,0001
Шифровка	50 [41,25; 52,75]	49 [44,25; 54]	0,09	47,5 [44,25; 49]	46 [44,75; 49]	0,951	0,089	<0,05
«Башни Лондона»	51 [48,5; 53]	51 [47; 52,75]	0,152	50 [44,5; 53]	47 [45; 50,25]	0,795	0,169	<0,05
Общий балл	51 [47,25; 56,25]	55,5 [52; 58]	<0,005	47,5 [44; 53]	48,5 [46; 52]	0,575	0,061	<0,0001
Качество жизни (SF-36)								
Физическое функционирование	90 [85; 95]	95 [90; 95]	<0,005	90 [80; 90]	90 [85; 95]	<0,005	0,111	0,203
Роль физической функции	60 [45; 75]	75 [50; 100]	<0,05	75 [45; 100]	75 [65; 100]	0,122	0,151	0,591
Телесная боль	55 [45; 70]	70 [60; 80]	0,0005	60 [50; 68,75]	70 [68,75; 78,75]	<0,0001	0,589	0,64
Общее здоровье	65 [55; 70]	75 [60; 80]	<0,05	65 [50; 65]	70 [60; 76,25]	<0,0001	0,099	0,466
Жизнеспособность	55 [50; 65]	65 [60; 75]	0,0001	55 [40; 63,75]	75 [70; 75]	<0,0001	0,609	<0,05
Социальная активность	80 [75; 88]	90 [85; 100]	0,0001	75 [63; 80]	90 [88; 95]	<0,0001	0,051	0,673
Эмоциональное состояние	65 [33; 85]	65 [35; 75]	0,21	71 [45; 93,75]	82,5 [80; 100]	0,005	0,126	<0,001
Психическое здоровье	65 [60; 72]	72 [65; 76]	<0,001	65 [50,5; 70]	75 [74,25; 80]	<0,0001	0,307	<0,05

Примечание: ФЗ-II – группа пациенток с функциональным запором, получавших терапию прукалопридом; ФЗ-III – группа пациенток с функциональным запором, получавших терапию прукалопридом и пробиотиком; HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression) – шкала Гамильтона для оценки депрессии; STAI (State-Trait Anxiety Inventory) – тест Спилберга – Ханина; 4DSQ – (Dutch Four-Dimensional Symptoms Questionnaire) – четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации; BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) – шкала для краткой оценки когнитивного статуса; SF-36 – опросник для оценки качества жизни.

(STAI). В группе ФЗ-П улучшились все показатели опросника 4DSQ, а в группе ФЗ-П — только показатели «Дистресс» и «Соматизация». Межгрупповые достоверные различия в исходе лечения наблюдались в выраженности депрессии по опроснику 4DSQ (выше в группе ФЗ-П) и ситуативной тревожности по шкале STAI

(выше в группе ФЗ-ПП). Достоверное улучшение показателей тестов когнитивных функций «Последовательность чисел», «Двигательный тест с фишками», «Семантическая и речевая беглость» и общего балла по шкале BACS наблюдалось только в группе ФЗ-П, которая в исходе лечения достоверно превосходила группу ФЗ-ПП по ряду

Таблица 7. Достоверные изменения состава микробиоты в образцах кала пациенток с функциональным запором на фоне терапии пруклопридом и пруклопридом с пробиотиком

Таксон	Группа ФЗ-П		Группа ФЗ-ПП		Сравнение групп после лечения, <i>p</i>
	LogFC после/до лечения	<i>p</i>	LogFC после/до лечения	<i>p</i>	
Тип					
<i>Patescibacteria</i>	−0,21	0,356	−0,69	<0,01	1
<i>Lentisphaerae</i>	0,01	0,781	0,10	0,507	<0,05
<i>Proteobacteria</i>	−0,24	1	0,07	0,634	<0,05
Класс					
<i>Bacilli</i>	1,31	<0,05	−3,04	<0,005	<0,05
<i>Saccharimonadia</i>	−0,21	0,356	−0,69	<0,01	1
<i>Deltaproteobacteria</i>	−0,30	0,903	−0,13	0,149	0,001
<i>Lentisphaeria</i>	0,01	0,781	0,09	0,507	<0,05
Порядок					
<i>Lactobacillales</i>	1,32	<0,05	−3,07	<0,001	<0,05
<i>Saccharimonadales</i>	−0,21	0,356	−0,69	<0,01	1
<i>Pseudomonadales</i>	−0,30	0,157	−0,66	<0,01	0,849
Семейство					
<i>Desulfovibrionaceae</i>	−0,29	0,946	−0,12	0,906	<0,005
<i>Veillonellaceae</i>	−0,33	0,775	0,10	0,91	<0,05
<i>Victivallaceae</i>	−0,03	0,945	−0,89	0,507	<0,05
<i>Barnesiellaceae</i>	−0,07	0,583	−0,17	0,157	<0,05
<i>Puniceicoccaceae</i>	0,01	0,614	0,51	0,217	<0,05
<i>Streptococcaceae</i>	1,26	<0,05	−3,21	<0,001	<0,05
<i>Ruminococcaceae</i>	0,28	0,165	0,45	<0,05	<0,05
<i>Burkholderiaceae</i>	−0,02	0,776	1,02	<0,05	0,396
<i>Leuconostocaceae</i>	−0,78	0,116	−1,08	<0,05	0,85
<i>Pseudomonadaceae</i>	−0,30	0,182	−0,66	<0,01	0,849
<i>Saccharimonadaceae</i>	−0,18	0,521	−0,62	<0,05	0,68
<i>Carnobacteriaceae</i>	−0,37	0,246	−0,68	<0,05	<0,05
Под					
<i>Roseburia</i>	0,10	0,529	−0,44	0,376	<0,05
<i>Desulfovibrio</i>	−0,32	0,940	−0,55	0,522	<0,005
<i>Ruminococcaceae</i> UCG-005	0,03	0,861	0,63	0,093	<0,01
<i>Blautia</i>	−0,19	0,883	−0,63	0,285	<0,05
<i>Coproacter</i>	0,07	0,671	−0,88	0,241	<0,005
<i>Dialister</i>	0,18	0,714	0,34	0,579	<0,05
<i>Anthococcus</i>	−0,97	0,146	−1,34	0,209	<0,05
<i>Victivallis</i>	−0,03	0,42	−0,48	0,361	<0,01
<i>Candidatus Soleaferrea</i>	0,11	0,945	0,42	<0,05	<0,05
<i>Enterorhabdus</i>	−0,49	1	0,2	0,221	<0,05
<i>Streptococcus</i>	1,09	<0,05	−3,26	<0,005	<0,05
<i>Tyzzerella 3</i>	1,5	<0,05	−1,89	0,607	0,94
<i>Angelakisella</i>	−0,5	<0,05	0,23	0,942	0,109

Окончание таблицы 7. Достоверные изменения состава микробиоты в образцах кала пациентов с функциональным запором на фоне терапии прукалопридом и прукалопридом с пробиотиком

Таксон	Группа ФЗ-П		Группа ФЗ-ПП		Сравнение групп после лечения, p
	LogFC после/до лечения	p	LogFC после/до лечения	p	
<i>Family XIII AD3011 group</i>	-0,34	0,86	0,75	<0,05	0,177
<i>Pseudomonas</i>	-0,37	0,88	-0,64	<0,05	0,443
<i>Pygmaibacter</i>	-0,07	0,77	0,59	<0,05	0,258
<i>Leuconostoc</i>	0,0	0,51	-0,78	<0,05	0,348
<i>Fournierella</i>	0,16	0,785	0,80	<0,05	0,338
Вид					
<i>Roseburia hominis</i>	0,04	0,362	-1,85	0,153	<0,05
<i>Prevotella 9 copri</i>	-0,54	0,72	0,16	0,167	<0,05
<i>Anaerostipes hadrus</i>	0,51	<0,05	-0,48	0,227	0,13

Примечание: ФЗ-П — группа пациенток с функциональным запором, получавших терапию прукалопридом; ФЗ-ПП — группа пациенток с функциональным запором, получавших терапию прукалопридом и пробиотиком.

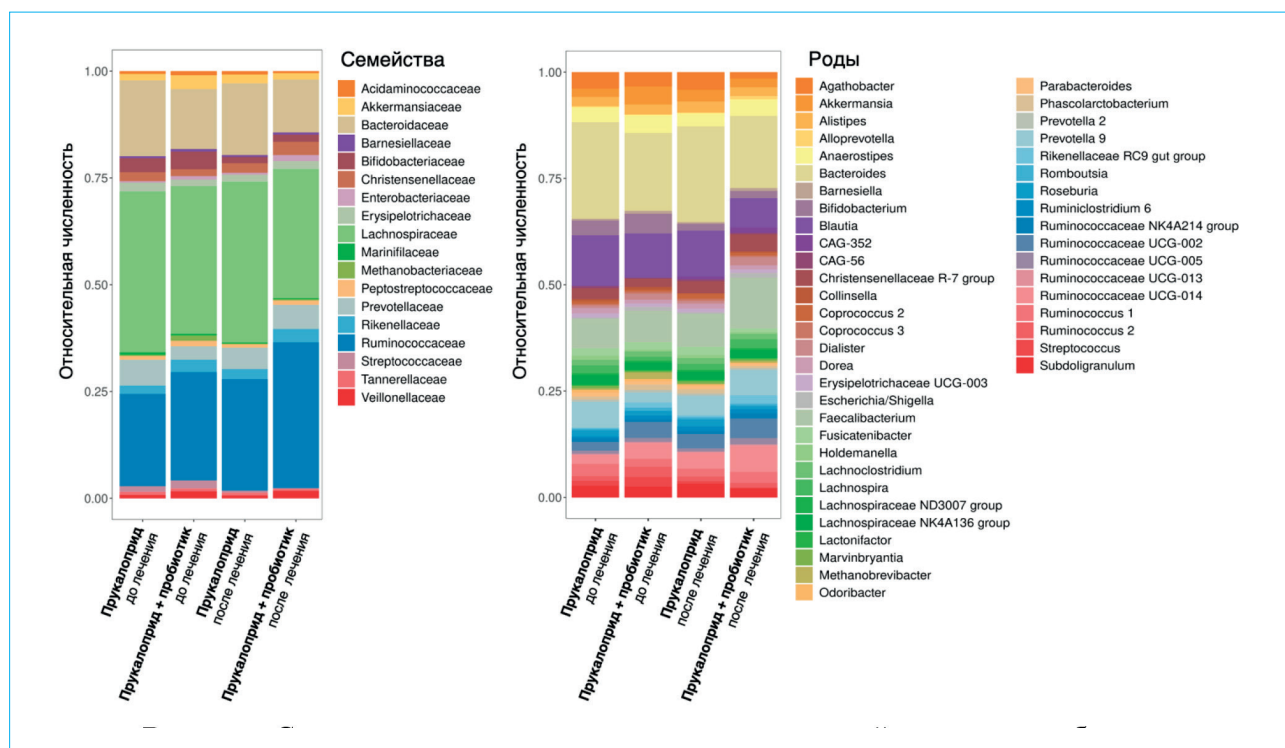


Рисунок. Сравнительная характеристика относительной численности бактериальных таксонов на уровне семейства и рода у пациенток с функциональным запором на фоне терапии прукалопридом и прукалопридом с пробиотиком

показателей и за счет общего балла. В обеих группах также наблюдалось достоверное улучшение показателей опросника SF-36, однако роль физической функции повысилась только в группе ФЗ-П, а уровень эмоционального состояния — только в группе ФЗ-ПП ($p < 0,005$). При сравнении групп после лечения более высокие показатели качества жизни наблюдались в группе ФЗ-ПП. Сводные данные показателей эмоционального статуса, когнитивной функции и качества жизни представлены в таблице 6.

В обеих группах были выявлены изменения в составе кишечной микробиоты (табл. 7) при этом наибольшие число изменений в относительной численности таксонов наблюдалось на уровне семейств и родов (рис.).

Обсуждение

В предыдущем исследовании мы продемонстрировали, что нарушение моторики толстой кишки, развитие психоэмоциональных и когнитивных нарушений

и изменение качества жизни при ФЗ характеризуются общим патогенетическим механизмом, который реализуется за счет нарушения метаболизма триптофана на фоне изменения состава кишечной микробиоты [3]. По сравнению со здоровыми женщинами у пациенток с ФЗ наблюдалось повышение уровня кортизола, IL-1 β и кинуренина и снижение уровня серотонина и соотношения серотонина к кинуренину. Вместе с этим у пациенток с ФЗ наблюдались более высокие показатели выраженности депрессии (согласно опросникам HDRS и 4DSQ) и соматизации (4DSQ), а также снижение качества жизни (показатели физического функционирования, телесной боли и жизнеспособности) и когнитивных способностей (общий балл, вербальная память, шифровка и двигательный тест с фишками). Кроме этого, в составе кишечной микробиоты пациенток обнаружено снижение доли бактерий — продуцентов короткоцепочечных жирных кислот и вторичных желчных кислот — молекул микробного происхождения, определяющих метаболизм триптофана по серотониновому пути.

Полученные в настоящем исследовании результаты дополняют предшествующие данные. Обнаружены корреляционные взаимосвязи между симптомами ФЗ и изучаемыми компонентами оси «микробиота — кишечник — мозг». Тип формы стула зависел только от уровней метаболитов триптофана — кинуренина и кинурениновой кислоты (обратная корреляция), но не от выраженности психоэмоциональных расстройств и качества жизни. Выраженность боли в животе и наличие ощущения неполного опорожнения, напротив, зависели только от выраженности психоэмоциональных расстройств (прямая корреляция) и уровня качества жизни (обратная корреляция), но не от уровня изучаемых метаболитов. Наличие ощущения затрудненной эвакуации кишечного содержимого напрямую зависело от уровня IL-1 β и дистресса и обратно — от соотношения серотонина плазмы к кинуренину, а выраженность вздутия живота — прямо от выраженности соматизации и обратно от уровня кортизола. Ощущение необходимости в дополнительном натуживании и кратность дефекации в неделю не коррелировали ни с одним из лабораторных маркеров или показателем психоэмоционального статуса и качества жизни.

Когнитивный статус пациентов не продемонстрировал достоверной корреляции ни с одним из симптомов ФЗ, что подтверждает независимый от наличия ФЗ путь развития когнитивных нарушений. Возраст испытуемых и длительность заболевания также не продемонстрировали достоверной корреляции с выраженностью симптомов ФЗ, что указывает на невысокую значимость данных факторов в клинической картине заболевания. Таким образом, механизмы, приводящие к смещению метаболизма триптофана по кинурениновому пути, тесно сопряжены с ухудшением формы стула и развитием ощущения затрудненной дефекации, низкая степень жизнеспособности — с более

выраженной болью в животе, а высокая приверженность к соматизации — с выраженностью абдоминальной боли и вздутия живота.

Мы обнаружили различные корреляции между уровнем определенных таксонов кишечной микробиоты и симптомами запора. Однако только представители семейства *Ruminococcaceae* достоверно различались между пациентками ФЗ и контрольной группой здоровых женщин. Уровень данных микроорганизмов снижен у пациенток с ФЗ, но их наличие прямо коррелировало с выраженностью вздутия живота. Таким образом, выявленная корреляционная взаимосвязь между уровнем микробных представителей и показателями клинической картины ФЗ имеет более сложный характер, не зависящий напрямую от метаболизма триптофана, психоэмоционального статуса и качества жизни.

Полученные данные позволяют дополнить существующие представления о патогенезе ФЗ с целью оптимизации подходов к лечению заболевания. Актуальные меры, направленные на разрешение симптомов запора, предполагают коррекцию образа жизни (например, увеличение доли растительных волокон в рационе, повышение уровня ежедневной физической активности), прием штаммоспецифических пробиотиков и слабительных препаратов (например, псиллиума, осмотических и стимулирующих слабительных, прукалоприда) [4].

В настоящем исследовании мы оценили эффективность терапевтических агентов, способных оказывать влияние на изучаемые компоненты оси «микробиота — кишечник — мозг» у пациенток с ФЗ — слабительного препарата прукалоприд в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с мультиштаммовым пробиотиком. Прукалоприд — высокоселективный агонист серотониновых 5-HT₄ рецепторов, который стимулирует серотонинергическую нейротрансмиссию в нейронах энтеральной нервной системы и обеспечивает восстановление адекватной моторики толстой кишки. Эффективность прукалоприда была подтверждена в метаанализе 16 рандомизированных контролируемых исследований с участием 3943 взрослых пациентов с функциональным (хроническим) запором [5]. Пробиотики — живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью человека при введении в адекватных количествах [6]. В метаанализе 15 рандомизированных контролируемых исследований было показано, что прием пробиотиков оказывает положительное влияние на частоту и консистенцию стула, при этом отмечено преимущество мультиштаммовых пробиотиков над моноштаммовыми в улучшении консистенции стула [7]. Пробиотики характеризуются низкой частотой развития нежелательных явлений, однако их эффект во многом зависит от состава пробиотических штаммов [6, 7]. Учитывая вышеизложенное, в нашем исследовании мы применяли мультиштаммовый пробиотик, содержащий *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium*

infantis и *Lactobacillus rhamnosus*, который ранее продемонстрировал свою эффективность в плацебо-контролируемом исследовании среди пациентов с констипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника [8].

Полученные результаты показали, что оба терапевтических подхода характеризуются достоверным улучшением всех симптомов ФЗ. Включение пробиотика в схему терапии прукалопридом приводит к быстрому, но не устойчивому устранению ощущения неполного опорожнения, а также к менее выраженному снижению абдоминальной боли по сравнению с монотерапией прукалопридом. В исходе лечения группы не различались между собой по параметрам, которые различались между пациентками с ФЗ и здоровыми женщинами до лечения и коррелирующими с выраженностью ФЗ, за исключением показателя жизнеспособности, который оказался выше у пациенток, принимающих прукалоприд вместе с пробиотиком. Различия микробного профиля между группами в исходе терапии не характеризовались изменением числа тех бактериальных представителей, которые различались у пациенток с ФЗ и здоровых женщин. Однако в группе комбинированного лечения с пробиотиком достоверно уменьшилось число представителей рода *Blautia*, наличие которых отрицательно коррелирует с выраженностью вздутия живота.

Результаты нашего исследования также дополняют литературные данные о влиянии прукалоприда на когнитивную функцию. У испытуемых, которые принимали только прукалоприд, улучшились общий балл опросника BACS, а также показатели, отвечающие за рабочую память (тест «Последовательность чисел») и скорость обработки информации (тесты «Семантическая и речевая беглость» и «Двигательный тест с фишками»). Полученные результаты свидетельствуют о повышении скорости обработки информации, связанной с моторными процессами (реципрокная координация движений) и с управляющими функциями лобной коры (прежде всего с семантической памятью), но не с информацией, требующей внимания [9, 10].

Мы предполагаем, что отсутствие улучшения когнитивных функций в группе комбинированной терапии может быть объяснено избыточным синтезом серотонина в толстой кишке, о чем свидетельствует повышение уровня тромбоцитарного серотонина (является переносчиком синтезируемого в кишечнике серотонина), и снижением в крови уровня триптофана у данной группы пациенток. В отличие от триптофана и прукалоприда образующийся в кишечнике серотонин не проходит через гематоэнцефалический барьер, поэтому его наличие в центральной нервной системе обусловлено синтезом *de novo* из триптофана в нейронах головного мозга (преимущественно в стволе) с помощью триптофангидроксилазы [11]. Снижение в кровотоке триптофана, доступного для синтеза

серотонина в головном мозге, могло негативно повлиять на серотонинергическую нейротрансмиссию в центральной нервной системе и нивелировать вызванное прукалопридом повышение когнитивной функции у данной группы пациенток. Нельзя также исключить, что изменение состава кишечной микробиоты на фоне приема пробиотика привело к снижению эффекта от прукалоприда за счет бактериального метаболизма препарата. Однако данная гипотеза требует дальнейшего изучения.

В нашей работе была впервые показана динамика состава кишечной микробиоты у пациенток с ФЗ на фоне монотерапии прукалопридом и комбинированного лечения прукалопридом с пробиотиком. Прием прукалоприда повысил уровень бактерий класса *Bacilli* (тип *Firmicutes* или *Bacillota*) за счет представителей рода *Streptococcus*, а также бактерий рода *Tyzzelerella* 3 и вида *Anaerostipes hadrus*. Значимость повышения представителей рода *Streptococcus* нельзя однозначно интерпретировать, поскольку свойства данных микроорганизмов зависят от конкретных видов. Некоторые из них относятся к комменсальным бактериям, которые проявляют метаболическую активность в отношении углеводов пищи и синтезируют олигосахариды и короткоцепочечные жирные кислоты — ацетат, пропионат и бутират, в то время как другие относятся к условно-патогенным представителям [12]. *Tyzzelerella* — относительно новый род, который был переклассифицирован из семейства *Clostridiaceae* в семейство *Lachnospiraceae*. Повышение бактерий данного рода на фоне терапии прукалопридом трудно интерпретировать, поскольку посвященные роли *Tyzzelerella* 3 исследования немногочисленны. Однако приводятся данные о том, что повышение *Tyzzelerella* 3 связано с более низкой частотой, но более высокой тяжестью послеродовой депрессии [13].

Любопытным изменением состава кишечной микробиоты в данной группе пациенток является повышение вида *Anaerostipes hadrus*. *A. hadrus* относится к семейству *Lachnospiraceae* (ранее — *Clostridium cluster XIVa*) и является одним из основных представителей кишечной микробиоты (2–7 % от всего ее состава). *A. hadrus* метаболизирует различные углеводы, а также ацетат и лактат микробного происхождения с образованием большого количества бутирата [14]. Бутират способен вызывать различные эффекты в организме человека, среди которых — усиление моторики толстой кишки, снижение выраженности депрессии и улучшение когнитивных возможностей [15]. Кроме этого, *A. hadrus* способен внеклеточно деградировать различные фруктоолигосахариды с образованием метаболитов, которые утилизируются бактериями, не способными самостоятельно утилизировать фруктоолигосахариды для поддержания своей жизнеспособности. Одними из них являются представители рода *Lactobacillus*, уровень которых повышается при их совместном

культивировании с *A. hadrus* [16]. Приводятся данные о том, что у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и колоректальным раком в образцах кала численность *A. hadrus* снижена [17]. Также прукалоприд снизил количество бактерий родов *Angelakisella* и *Prevotellaceae* Ga6A1 group, значимость которых для человека остается не вполне ясной.

Включение пробиотика в схему терапии прукалопридом, напротив, привело к значимому снижению бактерий класса *Bacilli* за счет представителей семейств *Streptococcaceae* и *Carnobacteriaceae*, родов *Streptococcus* и *Leuconostoc* (относятся к порядку *Lactobacillales*), а также бактерий семейства *Saccharimonadaceae* и рода *Pseudomonas*, роль которых для организма человека еще неизвестна. Примечательно, что включение пробиотика приводило к достоверному повышению других представителей типа *Firmicutes* — бактерий семейства *Ruminococcaceae* и родов *Clostridium* Family XIII AD3011 group, *Pygmaibacter* и *Dialister*. Данные микроорганизмы, особенно семейство *Ruminococcaceae*, характеризуются общей способностью ферментировать сложные углеводы пищи с образованием бутирата. Ряд клинических исследований показал, что снижение количества данных представителей является одним из наиболее частых изменений состава кишечной микробиоты в образцах кала пациентов с ФЗ по сравнению со здоровыми лицами [18]. В исходе лечения в составе кишечной микробиоты у данной группы больных увеличилось число бактерий рода *Candidatus soleaferrea*, что наблюдается у пациентов с делирием [19], а также вида *Prevotella 9 copri*, низкое количество которых описано при болезни Паркинсона [20]. Примечательно, что в данной группе также более значимо уменьшилось количество представителей рода *Coproacter* (семейство *Barnesiellaceae*). Известно, что численность данных микроорганизмов прямо коррелирует с выраженностью депрессии [21]. Однако также приводятся данные о том, что снижение числа бактерий семейств *Barnesiellaceae* и *Ruminococcaceae* наблюдается при серьезных психических расстройствах (например, при биполярном расстройстве, шизофрении, посттравматическом стрессовом расстройстве и большом депрессивном расстройстве) [22].

Таким образом, эффект прукалоприда в качестве монотерапии и в комбинации с пробиотиком в отношении клинической картины ФЗ развивается за счет влияния на компоненты оси «микробиота — кишечник — мозг», не связанные напрямую с патогенезом ФЗ.

Сильной стороной нашего исследования является то, что мы охарактеризовали взаимосвязь

клинической картины ФЗ с особенностями метаболизма триптофана, психоэмоционального статуса, когнитивной функции и качества жизни. Мы также впервые продемонстрировали эффекты прукалоприда в отношении данных компонентов у пациенток с ФЗ. Таким образом, мы описали один из механизмов взаимоотношений компонентов функциональной оси «микробиота — кишечник — мозг» с позиции серотонинергической нейротрансмиссии, однако данные результаты требуют дальнейшего изучения. К важным ограничениям полученных результатов следует отнести гендерное однообразие и отсутствие группы сравнения, которая получала бы только пробиотик без прукалоприда. Выбор пробиотика с другими штаммами в составе может также повлиять на воспроизводимость результатов комбинированного лечения.

Будущие подобные исследования также должны учитывать наличие синдрома избыточного бактериального роста (особенно за счет метаногенных представителей кишечной микробиоты), уровень хинолиновой кислоты (является метаболитом кинуренина), экспрессию генов, определяющих метаболизм триптофана и серотонина в толстой кишке и центральной нервной системе, а также роль отдельных представителей кишечной микробиоты в патогенезе ФЗ и сочетанных психоэмоциональных и когнитивных нарушений.

Закключение

Нарушение постоянства компонентов оси «микробиота — кишечник — мозг» при функциональном запоре у пациентов тесно сопряжено с клинической картиной заболевания. Эффективность прукалоприда в качестве монотерапии и в комбинации с мультиштабным пробиотиком в отношении клинической картины функционального запора развивается за счет влияния на компоненты оси «микробиота — кишечник — мозг», не связанные напрямую с патогенезом ФЗ, при этом данные подходы оказывают разнонаправленное влияние на когнитивную функцию и качество жизни у пациенток. Включение пробиотика в схему лечения прукалопридом изменяет численность отдельных представителей типа *Firmicutes* (*Bacillota*), повышая количество продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, не относящихся к семейству *Streptococcaceae*. Полученные результаты обосновывают стратифицированный подход к лечению функционального запора, учитывающий индивидуальные профили симптомов, особенности состава кишечной микробиоты и выраженность когнитивных нарушений при функциональном запоре.

Литература / References

1. Włodarczyk J., Waśniewska A., Fichna J., Dżiki A., Dżiki Ł., Włodarczyk M. Current overview on clinical management of chronic constipation. *J Clin Med*. 2021;10(8):1738. DOI: 10.3390/jcm10081738
2. Liang J., Zhao Y., Xi Y., Xiang C., Yong C., Huo J., et al. Association between depression, anxiety symptoms and gut microbiota in Chinese elderly with functional constipation. *Nutrients*. 2022;14(23):5013. DOI: 10.3390/nu14235013
3. Ульянов А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А. и др. Кишечная микробиота, метаболизм триптофана, качество жизни, психоэмоциональные и когнитивные нарушения при функциональном запоре. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2025;35(4):71–87. [Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., et al. Gut microbiota, tryptophan metabolism, quality of life, psychoemotional and cognitive impairments in functional constipation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2025;35(4):71–87. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2025-35-4-71-87
4. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Маев И.В., Шептулин А.А., Аleshin Д.В., Ачкасов С.И. и др. Диагностика и лечение запора у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):69–85. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Maev I.V., Sheptulin A.A., Aleshin D.V., Achkasov S.I., et al. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of constipation in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):69–85. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85
5. Sajid M.S., Hebbbar M., Baig M.K., Li A., Philpote Z. Use of prucalopride for chronic constipation: A systematic review and meta-analysis of published randomized, controlled trials. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(3):412–22. DOI: 10.5056/jnm16004
6. Ивашкин В.Т., Горелов А.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю. и др. Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабитиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(4):113–36. [Ivashkin V.T., Gorelov A.V., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., et al. Methodological Guidelines of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterology Association (RGA) on the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, metabiotics and functional foods enriched with them for the treatment and prevention of gastrointestinal diseases in adults and children. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(4):113–36. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-117-312
7. Zhang C., Jiang J., Tian F., Zhao J., Zhang H., Zhai Q., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults. *Clin Nutr*. 2020;39(10):2960–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.005
8. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The effect of a multi-strain probiotic on the symptoms and small intestinal bacterial overgrowth in constipation-predominant irritable bowel syndrome: A randomized, simple-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2015;3(2):18–23. DOI: 10.12691/ajcmr-3-2-1
9. de Cates A.N., Wright L.C., Martens M.A.G., Gibson D., Türkmen C., Filippini N., et al. Déjà-vu? Neural and behavioural effects of the 5-HT₄ receptor agonist, prucalopride, in a hippocampal-dependent memory task. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):497. DOI: 10.1038/s41398-021-01568-4
10. de Cates A.N., Martens M.A.G., Wright L.C., Gould van Praag C.D., Capitão L.P., Gibson D., et al. The effect of the 5-HT₄ agonist, prucalopride, on a functional magnetic resonance imaging faces task in the healthy human brain. *Front Psychiatry*. 2022;13:859123. DOI: 10.3389/fpsy.2022.859123
11. Conde K., Fang S., Xu Y. Unraveling the serotonin saga: From discovery to weight regulation and beyond — a comprehensive scientific review. *Cell Biosci*. 2023;13(1):143. DOI: 10.1186/s13578-023-01091-7
12. Fusco W., Lorenzo M.B., Cintoni M., Porcari S., Rinnella E., Kaitsas F., et al. Short-chain fatty-acid-producing bacteria: Key components of the human gut microbiota. *Nutrients*. 2023;15(9):2211. DOI: 10.3390/nu15092211
13. Zhou Y., Chen C., Yu H., Yang Z. Fecal microbiota changes in patients with postpartum depressive disorder. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:567268. DOI: 10.3389/fcimb.2020.567268
14. Liu D., Xie L.-S., Lian S., Li K., Yang Y., Wang W.-Z., et al. Anaerostipes hadrus, a butyrate-producing bacterium capable of metabolizing 5-fluorouracil. *mSphere*. 2024;9(4):e0081623. DOI: 10.1128/mSphere.00816-23
15. Dezfouli M.A., Rashidi S.K., Yazdanfar N., Khalili H., Goudarzi M., Saadi A., et al. The emerging roles of neuroactive components produced by gut microbiota. *Mol Biol Rep*. 2024;52(1):1. DOI: 10.1007/s11033-024-10097-4
16. Endo A., Tanno H., Kadowaki R., Fujii T., Tochio T. Extracellular fructooligosaccharide degradation in *Anaerostipes hadrus* for co-metabolism with non-fructooligosaccharide utilizers. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;613:81–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.04.134
17. Schoemaker M.H., Hageman J.H.J., Ten Haaf D., Hartog A., Scholtens P.A.M.J., Boekhorst J., et al. Prebiotic galacto-oligosaccharides impact stool frequency and fecal microbiota in self-reported constipated adults: A randomized clinical trial. *Nutrients*. 2022;14(2):309. DOI: 10.3390/nu14020309
18. Zhuang M., Shang W., Ma Q., Strappe P., Zhou Z. Abundance of probiotics and butyrate-production microbiome manages constipation via short-chain fatty acids production and hormones secretion. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(23):e1801187. DOI: 10.1002/mnfr.201801187
19. Yu H., Wan X., Yang M., Xie J., Xu K., Wang J., et al. A large-scale causal analysis of gut microbiota and delirium: A Mendelian randomization study. *J Affect Disord*. 2023;329:64–71. DOI: 10.1016/j.jad.2023.02.078
20. Abdelsalam N.A., Hegazy S.M., Aziz R.K. The curious case of *Prevotella copri*. *Gut Microbes*. 2023;15(2):2249152. DOI: 10.1080/19490976.2023.2249152
21. Zheng S., Zhu Y., Wu W., Zhang Q., Wang Y., Wang Z., et al. A correlation study of intestinal microflora and first-episode depression in Chinese patients and healthy volunteers. *Brain Behav*. 2021;11(8):e02036. DOI: 10.1002/brb3.2036
22. Ouabbou S., Jian C., Ávila-Aguirre A., Raventós H., Salonen A. Description of the fecal microbiota of siblings from Costa Rica with and without affective and psychotic disorders. *J Affect Disord Reports*. 2021;4:100081. DOI: 10.1016/j.jadr.2021.100081

Сведения об авторах

Ульянин Анатолий Игоревич* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, младший научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, руководитель Референс-центра по предупреждению распространения биологических угроз (опасностей), связанных с нарушением нормальной микробиоты человека, приводящим к возникновению и распространению связанных с этим заболеваний, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Кудрявцева Анна Викторовна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией постгеномных исследований, заместитель директора по научной работе, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук. Контактная информация: rhizamoeba@mail.ru; 119334, г. Москва, ул. Вавилова, 32, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Морозова Маргарита Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Контактная информация: margmorozova@gmail.com; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Information about the authors

Anatoly I. Ulyanin* — Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Expert of the Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety, Junior Researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Leading researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, Head of the Reference Center for Countering Biological Threats (Hazards) Associated with Human Microbiota Dysbiosis Leading to the Emergence and Spread of Associated Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Anna V. Kudryavtseva — Dr. Sci. (Biol.), Head of Postgenomic Research Laboratory, Deputy Director for Research, Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences. Contact information: risamoeba@rambler.ru; 119991, Moscow, Vavilova str., 32. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Margarita A. Morozova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre. Contact information: margmorozova@gmail.com; 115522, Moscow, Kashirskoye ave., 34. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Алексеев Андрей Андреевич — кандидат психологических наук, старший преподаватель кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии, Институт психологии им. Л.С. Выготского, ФГАОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет».

Контактная информация: alekseev.a.a@list.ru;

125047, г. Москва, ул. Чайнова, 15, корп. 7.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8662>

Казей Василий Игоревич — кандидат биологических наук, советник генерального директора лабораторного центра, ООО «Экзактэ Лабс».

Контактная информация: vasily.kazey@exactelabs.com;

117246, г. Москва, Научный пр., 20, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>

Краснов Георгий Сергеевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук.

Контактная информация: gskrasnov@mail.ru;

119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Сигидаев Алексей Сергеевич — кандидат медицинских наук, директор Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); доцент кафедры клинических дисциплин, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sigidaev_a_s@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, Малая Пироговская ул., 20.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5354-6523>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, директор Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Andrey A. Alekseev — Cand. Sci. (Psychol.), Senior Lecturer at the Department of Neuro- and Pathopsychology, Faculty of Psychology, L.S. Vygotsky Institute for Psychology of Russian State University for the Humanities.

Contact information: alekseev.a.a@list.ru;

125047, Moscow, Chayanova str., 15, build. 7.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8662>

Vasily I. Kazey — Cand. Sci. (Med.), Advisor to the General Director, Laboratory Center “Exacte Labs”.

Contact information: vasily.kazey@exactelabs.com;

117246, Moscow, Nauchny drive, 20, build. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>

George S. Krasnov — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences.

Contact information: gskrasnov@mail.ru;

119991, Moscow, Vavilova str., 32.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Expert of the Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety, Leading Researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Alexey S. Sigidaev — Cand. Sci. (Med.), Director of Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety, Ministry of Health, Russian Federation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Associate Professor, Department of Clinical Disciplines, Tyumen State Medical University.

Contact information: sigidaev_a_s@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Malaya Pirogovskaya str., 20.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5354-6523>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т.

Сбор и обработка материалов: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Казей В.И., Краснов Г.С., Масленников Р.В., Сигидаев А.С.

Статистическая обработка: Ульянин А.И., Кудрявцева А.В., Алексеев А.А., Краснов Г.С., Масленников Р.В.

Написание текста: Ульянин А.И.

Редактирование: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Казей В.И., Краснов Г.С., Масленников Р.В., Сигидаев А.С., Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Ульянин А.И.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T.

Collection and processing of the material: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Sigidaev A.S.

Statistical processing: Ulyanin A.I., Kudryavtseva A.V., Alekseev A.A., Krasnov G.S., Maslennikov R.V.

Writing of the text: Ulyanin A.I., Ivashkin V.T.

Editing: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Sigidaev A.S., Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Ulyanin A.I.

Поступила: 21.10.2025 Принята: 22.12.2025 Опубликовано: 26.02.2026
Submitted: 21.10.2025 Accepted: 22.12.2025 Published: 26.02.2026