

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-24-37>
УДК 612.367-008.14



Патогенез нарушений моторной функции толстой кишки при функциональном запоре

М.М. Галагудза^{1,2}, Ю.П. Успенский^{2,3*}, Ю.А. Фоминых^{2,3}, Д.Ю. Бутко³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель обзора: представить современные данные о ведущих звеньях патогенеза функционального запора.

Основные положения. Запор встречается у 15 % взрослого населения в мире и приводит к значимому снижению качества жизни, а в сочетании с некоторыми другими симптомами может свидетельствовать о наличии органической патологии желудочно-кишечного тракта. Патогенетической основой функционального запора (ФЗ) с медленным кишечным транзитом является снижение моторной функции толстой кишки, которое подтверждается результатами манометрии высокого разрешения. ФЗ характеризуется нарушениями таких моторных паттернов толстой кишки, как низко- и высокоамплитудные пропульсивные сокращения, сегментарные непропульсивные сокращения и общее повышение давления. Основные механизмы ФЗ, связанные с нейрогенной дисрегуляцией, включают нарушение функции серого и белого вещества головного мозга, а также повышение тонуса симпатической нервной системы при сопутствующем уменьшении влияний холинергических нервов, иннервирующих толстую кишку. Значимая роль в развитии ФЗ принадлежит уменьшению пула интерстициальных клеток, играющих роль кишечного водителя ритма, вследствие нарушения процесса их самообновления. Сопутствующие ФЗ изменения в энтеральной нервной системе включают относительное превышение вклада тормозных влияний и уменьшение активности холинергических и серотонинергических нейронов, стимулирующих кишечную моторику. Определенное значение в возникновении сниженной моторной функции толстой кишки может иметь дисбаланс выработки кишечных гормонов, синтезируемых энтероэндокринными клетками, а именно, дефицит стимуляторов моторики, к которым относятся мотилин, гастрин, грелин и холецистокинин, а также относительный избыток гормонов, подавляющих моторику (соматостатин и вазоактивный интестинальный полипептид). Изменения состава кишечной микробиоты также могут способствовать возникновению ФЗ, что связано с нарушением профиля метаболитов, продуцируемых кишечными бактериями.

Заключение. ФЗ представляет собой классическое мультифакториальное заболевание, в этиологии которого неблагоприятные влияния генотипа сочетаются с множественными приобретенными факторами риска. Более полное понимание молекулярных механизмов развития ФЗ может послужить основой для появления новых эффективных методов лечения этого распространенного заболевания.

Ключевые слова: моторная функция толстой кишки, функциональный запор, запор с медленным транзитом, высокоамплитудные пропульсивные сокращения, кишечные гормоны, энтеральная нервная система, кишечная микробиота

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов; работа выполнена в рамках государственного задания № 122041400266-8 «Роль железа в прогрессии и метастазировании экспериментальных опухолей».

Для цитирования: Галагудза М.М., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Бутко Д.Ю. Патогенез нарушений моторной функции толстой кишки при функциональном запоре. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):24–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-24-37>

Pathogenesis of Disorders of the Motor Function of the Large Intestine in Functional Constipation

Michael M. Galagudza^{1,2}, Yuri P. Uspenskiy^{2,3*}, Yulia A. Fominykh^{2,3}, Dmitry Yu. Butko³

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to analyze the scientific literature on the role of various factors in the mechanisms of development of functional constipation and to summarize the current data on its leading pathogenetic mechanisms.

Key points. Constipation occurs in 15 % of the adult population in the world and leads to a significant decrease in the quality of life, and in combination with some other symptoms may indicate the presence of an organic pathology of the gastrointestinal tract. The pathogenetic basis of functional constipation (FC) with slow intestinal transit is a decrease in colonic motor function, which is confirmed by the results of high-resolution manometry. FC is characterized by disturbances in such motor patterns of the colon as low and high amplitude propagating contractions, segmental non-propagating contractions, and general increases in pressure. The main FC mechanisms associated with neurogenic dysregulation include impaired function of the gray and white matter of the brain, as well as an increase in the tone of the sympathetic nervous system with a concomitant decrease in the influence of cholinergic nerves innervating the large intestine. A key role in the FC development belongs to a decrease in the pool of interstitial cells, which play the role of an intestinal pacemaker, due to slowing of their self-renewal. FC-associated changes in the enteric nervous system include a relative excess of the contribution of inhibitory influences and a decrease in the activity of cholinergic and serotonergic neurons that stimulate intestinal motility. A certain role in the occurrence of reduced motor function of the colon may have an imbalance in the production of intestinal hormones synthesized by enteroendocrine cells, namely, a deficiency of motility stimulants, which include motilin, gastrin, ghrelin and cholecystokinin, as well as a relative excess of hormones that suppress motility (somatostatin and vasoactive intestinal polypeptide). Changes in the composition of the intestinal microbiota can also contribute to the FC occurrence, which is associated with a dysfunction of the metabolite profile produced by intestinal bacteria.

Conclusions. Functional constipation is a classic multifactorial disease, in the etiology of which the adverse effects of the genotype are combined with multiple acquired risk factors. A more complete understanding of the molecular mechanisms of the FC development can serve as the basis for the emergence of new effective treatments for this common pathology.

Keywords: colonic motor function, functional constipation, slow transit constipation, high amplitude propagating contractions, intestinal hormones, enteric nervous system, intestinal microbiota

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest; the work was carried out within the framework of State Assignment No. 122041400266-8 "The role of iron in the progression and metastasis of experimental tumors".

For citation: Galagudza M.M., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Butko D.Yu. Pathogenesis of Disorders of the Motor Function of the Large Intestine in Functional Constipation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):24–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-24-37>

Введение

Распространенность запора среди взрослого населения в большинстве стран мира оценивается в 15 % [1], но у лиц старше 60 лет отмечено ее увеличение до 33 % [2]. При этом запор не может считаться проявлением нормального старения организма [3]. Согласно данным эпидемиологических исследований, запор находится на пятом месте по распространенности среди всех симптомов дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4]. Запоры приводят к ощутимым экономическим убыткам. Только в США в год около 800 млн долларов затрачивается на приобретение слабительных лекарственных средств [5]. Значительно большая сумма уходит на проведение сложных диагностических исследований, госпитализацию пациентов и их хирургическое лечение. Классификация запора по его этиологии включает два варианта: первичный и вторичный. Наиболее часто встречается первичный или функциональный запор (ФЗ), при котором не удается обнаружить какое-либо органическое заболевание ЖКТ или других систем, могущее приводить к запору [6]. Традиционно все случаи ФЗ подразделяют на три группы: запор с нормальным кишечным транзитом, с замедленным транзитом и дисфункцию тазового дна [1]. Классификация ФЗ по времени кишечного транзита в целом очень условна,

поскольку не менее 40 % пациентов с нормальным транзитом на самом деле имеют нарушения моторной функции кишки [7]. С другой стороны, у некоторых пациентов с замедленным транзитом имеется нормальная моторика толстой кишки натощак и нормальный ответ на прием пищи и бисакодил. Тем не менее, согласно классическим представлениям, при запоре с замедленным транзитом в роли главного звена патогенеза выступает снижение моторной функции толстой кишки [8]. Определенное, хотя и второстепенное, значение может иметь снижение секреторной функции, которое проявляется уменьшением продукции слизи бокаловидными клетками и слизистыми железами, а также снижением секреции колоноцитами анионов и воды [9]. Как в физиологических, так и в патологических условиях на моторику кишки влияет множество различных внутренних и внешних факторов. К ним относятся нейрогенные влияния, во многом связанные с функцией центральной нервной системы, а также опосредованные стимулирующим действием парасимпатической нервной системы и ингибирующим влиянием симпатической нервной системы [10]. Очень важное значение имеет энтеральная нервная система (ЭНС), представляющая собой совокупность нейронов и глиальных клеток, клеточные тела которых располагаются непосредственно в самой стенке кишки. Тем не менее следует отметить, что полностью денервированная

кишка сохраняет моторную активность за счет миогенного ответа [11]. На моторику оказывают стимулирующее действие желчные кислоты, а также многие кишечные и внекишечные гормоны [9]. Не менее важное значение в регуляции моторной функции толстой кишки имеют метаболиты кишечной микробиоты, взаимоотношения которой с макроорганизмом рассматриваются в контексте концепции оси «микробиота — кишечник — головной мозг» [12]. Нарушения моторики могут быть связаны с изменением состава пищи в виде относительного дефицита в ней неперевариваемых волокон и с применением различных лекарственных средств. В данном обзоре проведен анализ научной литературы, посвященной роли различных факторов в механизмах развития ФЗ.

Паттерны моторной активности толстой кишки и их нарушение при ФЗ

Большую роль для гармонизации общих представлений о типах моторной активности толстой кишки сыграл первый трансляционный Консенсус по терминологии и определениям в области моторной функции толстой кишки [13], согласно которому в настоящее время у человека выделяют семь моторных паттернов толстой кишки (табл.). Целесообразно обозначить четыре моторных паттерна, которые, согласно данным клинических исследований, характеризуются значимыми изменениями при ФЗ. К ним относятся: 1) одномоментные повышения давления [14]; 2) сегментарные непропульсивные сокращения, которые при ФЗ не усиливаются после приема пищи [15]; 3) низкоамплитудные пропульсивные сокращения (НАПС), снижение интенсивности или частоты которых показано в некоторых исследованиях [16]; 4) высокоамплитудные пропульсивные сокращения (ВАПС), снижение интенсивности/частоты которых при ФЗ показано в подавляющем большинстве работ [8, 17].

ВАПС возникают спонтанно либо под влиянием растяжения кишки и химических агентов в слепой кишке и распространяются до нисходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишки (приблизительно в 5 % случаев). Они сопровождаются транзитом кишечного содержимого на значительное расстояние, ассоциированы с расслаблением внутреннего анального сфинктера и предшествуют дефекации [18]. Оценка частоты и амплитуды ВАПС посредством манометрии высокого разрешения может применяться для диагностики различных нарушений моторной функции толстой кишки, поскольку есть, например, данные об увеличении частоты ВАПС при синдроме раздраженного кишечника с диареей [19].

В последних работах с использованием манометрии высокого разрешения делаются попытки дополнительно классифицировать запор с замедленным транзитом на подтипы, используя такие критерии, как наличие спонтанных и индуцированных

неостигмином ВАПС, наличие НАПС, а также сохранного ответа моторики на пробуждение и прием пищи [20]. Авторы выделили четыре подтипа запора с замедленным транзитом, причем наиболее частый третий подтип характеризовался отсутствием ВАПС, сохранением НАПС и снижением прироста моторной активности на пробуждение и прием пищи. Наиболее редкий и тяжелый вариант запора с замедленным транзитом, имеющий место в 5 % случаев, развивается при полном отсутствии ВАПС и НАПС, в т.ч. в ответ на пробуждение и прием пищи.

Для оценки моторной функции толстой кишки у человека в клинической и исследовательской практике в настоящее время применяются три группы методов:

1. Методы оценки моторной функции толстой кишки по времени кишечного транзита включают: сцинтиграфическую оценку времени кишечного транзита, при которой оценка транзита производится по динамике яркости меченых радиоактивным индием частиц угля, погруженных в полимерную капсулу [21]; использование динамического наблюдения за пассажем перорально введенных рентгеноконтрастных меток [22]; применение телеметрической капсулы SmartPill, в которой содержатся автономные датчики давления, температуры и pH [23]. Прохождение капсулы по ЖКТ позволяет в режиме реального времени либо ретроспективно оценивать не только время кишечного транзита, но и элементы моторной и секреторной функции.

2. Методы оценки моторной функции толстой кишки по внутрипросветному давлению являются наиболее распространенными и информативными и включают манометрию высокого разрешения и применение баростата. Методика манометрии в толстой кишке в последние годы претерпела значительные технические усовершенствования благодаря более тесному расположению фиброоптических датчиков давления на катетере (расстояние между соседними датчиками составляет 10 мм) [17]. Современная манометрия высокого разрешения позволяет оценивать целый ряд характеристик распространяющейся волны сокращения толстой кишки, включая амплитуду, скорость, направление и зону распространения от точки возникновения до точки затухания. К манометрии примыкает методика баростата, представляющего собой полый полиэтиленовый баллон, в котором поддерживается постоянное давление и варьируется объем жидкости или воздуха в зависимости от выраженности сократительной активности кишки [24]. В отличие от манометрии, баростат позволяет измерять зависимость «объем-давление», а также регистрировать базальный тонус кишки и расслабление стенки, но при этом не дает возможности оценивать пространственный характер распространения волны сокращения [25].

3. Визуализирующие методы оценки моторной функции толстой кишки, среди которых до последнего времени доминировала МРТ-визуализация.

Таблица. Паттерны моторной активности толстой кишки и их нарушения при функциональном запоре
Table. Patterns of motor activity of the large intestine and their disturbances in functional constipation

Моторный паттерн <i>Motor pattern</i>	Определение <i>Definition</i>	Частота <i>Frequency</i>	Модуляция <i>Modulation</i>	Изменение при запоре <i>Change with constipation</i>
Одновременное повышение давления <i>Immediate increase in pressure</i>	Одновременное повышение давления в различных отделах толстой кишки <i>Simultaneous increase in pressure in various parts of the colon</i>	1–2 цикла в мин <i>1–2 cycles per minute</i>	Усиление после пробуждения и приема пищи <i>Increased after waking up and eating</i>	Снижение при запоре с медленным транзитом <i>Reduced for constipation with slow transit</i>
Изменение давления на границе гаустр <i>Pressure change at the haustra boundary</i>	Ритмичное повышение давления в одной точке или в нескольких точках на расстоянии 4–5 см <i>Rhythmic increase in pressure at one point or at several points at a distance of 4–5 cm</i>	3 цикла в мин <i>3 cycles per minute</i>	Нет данных <i>No data</i>	Нет изменений <i>No changes</i>
Интрагаустральная активность <i>Intra-gastral activity</i>	Волны сокращения, распространяющиеся в обоих направлениях <i>Waves of contraction propagating in both directions</i>	3 цикла в мин <i>3 cycles per minute</i>	Усиление после приема пищи <i>Increased after eating</i>	Нет изменений <i>No changes</i>
Сегментарные непропульсивные сокращения <i>Segmental non-propulsive contractions</i>	Ритмичные сокращения, распространяющиеся в орто- или ретроградном направлении <i>Rhythmic contractions propagating in an ortho- or retrograde direction</i>	2–6 циклов в мин <i>2–6 cycles per minute</i>	Усиление после приема пищи <i>Increased after eating</i>	Отсутствие усиления после приема пищи <i>No gain after eating</i>
Медленные ретроградные сокращения <i>Slow retrograde contractions</i>	Медленные (< 0,5 см/с) ретроградные сокращения с захватом > 40 см <i>Slow (< 0,5 cm/s) retrograde contractions with reach > 40 cm</i>	Не являются повторными <i>Do not repeat</i>	Не изменяются <i>Do not change</i>	Нет данных <i>No data</i>
Низкоамплитудные пропульсивные сокращения <i>Low amplitude propulsive contractions</i>	Изолированные пропульсивные сокращения с интервалом > 1 мин <i>Isolated propulsive contractions > 1 min apart</i>	Не являются повторными <i>Do not repeat</i>	Усиление после пробуждения и приема пищи <i>Increased after waking up and eating</i>	Отсутствие изменения либо снижение <i>Either no change or decrease</i>
Высокоамплитудные пропульсивные сокращения <i>High amplitude propulsive contractions</i>	Волны перистальтики (> 75 мм рт. ст.) с захватом более 20 см кишки, ассоциированные с дефекацией <i>Waves of peristalsis (> 75 mmHg) involving more than 20 cm of bowel, associated with defecation</i>	Могут быть повторными (4–23 раза в сут.) <i>Can repeat (4–23 times a day)</i>	Усиление после пробуждения и приема пищи <i>Increased after waking up and eating</i>	Значимое снижение <i>Significant decrease</i>

Особенно важное значение имеет МРТ-визуализация для диагностики нарушений дефекации, поскольку существуют характерные признаки парадоксального сокращения мышц ануса и отсутствия сокращения прямой кишки [26]. В настоящее время МРТ применяется и для оценки осевого движения содержимого толстой кишки, объема содержимого и скорости его транзита [27]. Несмотря на то что продолжительность записи динамической МРТ теоретически может быть любой, на практике она ограничена достаточно коротким интервалом времени (5–30 мин), что связано как с экономическими соображениями, так и с дискомфортом у пациента. В силу этих причин МРТ может рассматриваться лишь как вспомогательный метод оценки моторики толстой кишки, но не как альтернатива манометрии высокого разрешения. В 2023 г. была впервые сделана попытка использовать ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости для оценки моторики толстой кишки у здоровых добровольцев [28]. УЗИ обеспечивает захват 4–5 см длины кишки, т.е. при этом ведется анализ 2–4 гаустр. Компьютерная программа идентифицирует края гаустры и измеряет изменение расстояния между ними. С использованием такого подхода были охарактеризованы сегментарные непропульсивные сокращения с частотой 2–6 циклов в мин. Более редкие явления, связанные со спонтанной моторной активностью, не визуализируются с помощью УЗИ. К преимуществам УЗИ оценки моторики можно отнести неинвазивность, отсутствие необходимости седации, экономическую эффективность.

Таким образом, совершенствование технологий сделало доступным для исследователей широкий арсенал инструментальных методов, позволяющих надежно верифицировать нарушения моторной функции толстой кишки при ФЗ. Среди этих методов по соотношению «информативность / экономические затраты» лидирует манометрия высокого разрешения. Наиболее актуальной задачей ближайших лет является стандартизация проводимых измерений и разработка универсальных рекомендаций по интерпретации их результатов, что должно создать условия для проведения многоцентровых исследований.

Механизмы нарушений кишечной моторики при ФЗ

Уменьшение частоты возникновения, а также снижение амплитуды пропульсивных сокращений мышечной оболочки толстой кишки, лежащее в основе развития запора с замедленным транзитом, может возникать вследствие реализации различных механизмов. Снижение моторной функции может быть опосредовано дисфункцией высших интегративных отделов центральной нервной системы, вагосимпатическим дисбалансом, а также морфофункциональными нарушениями в ЭНС. Не менее важное значение имеют изменения

уровня продукции либо рецепторного сигналинга гормонов, влияющих на сократительную функцию толстой кишки. Изменения состава кишечной микробиоты, связанные с индивидуальным генотипом, полом, возрастом и различными модифицируемыми факторами, также оказывают опосредованное влияние на моторику кишки. Ниже в данном разделе рассмотрены основные патогенетические факторы, задействованные в развитии гипокинезии толстой кишки.

Нарушения центральной и вегетативной регуляции

Нейрогенная регуляция моторной функции толстой кишки построена по иерархическому принципу, в соответствии с которым высшая координация осуществляется корой больших полушарий и подкорковыми ядрами, а в роли подчиненных, хотя и обладающих значительной автономией, звеньев регуляции выступают центральные и периферические структуры вегетативной нервной системы, а также ЭНС. Нарушения на каждом из уровней могут способствовать снижению нормальной моторной активности толстой кишки, а следовательно, и возникновению ФЗ. Огромный прогресс методов нейровизуализации в последние годы открыл уникальные возможности для выявления структурных и функциональных изменений в головном мозге (ГМ) у пациентов с ФЗ [29]. Так, функциональная МРТ-визуализация в покое позволила ассоциировать наличие ФЗ с нарушениями функции отделов ГМ, отвечающих за эмоциональное восприятие, а именно, переднего отдела островка, орбитофронтальной коры, дорсальной передней поясной коры, гиппокампа [30]. В работе L. Liu et al. при использовании функциональной МРТ в покое в сочетании с теорией графов было показано, что для пациентов с ФЗ характерно уменьшение функциональной коннективности ГМ, в основном между таламусом, ростральной передней поясной корой и дополнительной моторной областью [31]. Отмеченным функциональным нарушениям сопутствуют тонкие морфологические изменения в определенных участках ГМ, которые могут быть связаны с различиями в микроструктуре белого вещества [32]. В частности, у пациентов с ФЗ с помощью МРТ высокого разрешения были обнаружены морфометрические отличия от контроля в участках ГМ, отвечающих за формирование эмоций, механизм детекции ошибок и контроль моторной функции [33]. В одной из последних работ с использованием воксельной морфометрии и МР-трактографии было показано, что при ФЗ имеет место значимое изменение объема серого вещества ГМ в таких участках, как передняя поясная кора, левый островок и правая средняя лобная извилина [34]. С применением функциональной МРТ, теории графов и анализа функциональной коннективности в 2023 г. X. Yu et al. выявили у пациентов с ФЗ нарушения в работе зрительной и соматосенсорной нейронной сети ГМ, а также

в нейронной сети пассивного режима работы ГМ [35]. Очевидно, что углубленный анализ возникающих при ФЗ нейрофизиологических нарушений в перспективе может стать основой для разработки схем персонализированного лечения.

Непосредственная иннервация толстой кишки осуществляется веточками блуждающего нерва, а также поясничного внутренностного и тазового нервов. «Внешняя» по отношению к кишке иннервация, которую выделяют в противоположность «внутренней» ЭНС, осуществляется пре- и постганглионарными волокнами вегетативной нервной системы, входящими в состав вышеуказанных смешанных нервов. Классические физиологические эксперименты показали, что влияния симпатической и парасимпатической нервной системы на моторную функцию толстой кишки являются антагонистическими, что справедливо и в отношении большинства других висцеральных функций [36]. Центральный отдел симпатической нервной системы представлен нейронами ядер гипоталамуса, расположенных вдоль терминальной пластинки (субфорникальный орган, срединное преоптическое ядро, сосудистый орган концевой пластинки). Нейроны указанных структур формируют связи с паравентрикулярным ядром, которое интегрирует информацию от этих и других источников и влияет на преганглионарные нейроны латерального промежуточного ядра спинного мозга как прямо, так и через ростральное вентролатеральное мозговое вещество [37]. Аксоны нейронов латерального промежуточного ядра спинного мозга проходят через ганглии поясничного отдела симпатической нервной цепочки транзитно, далее поступая в состав поясничного внутренностного нерва [38]. Эти волокна переключаются на постганглионарные в ганглиях 2-го порядка, которые являются частью верхнего и нижнего брыжеечных нервных сплетений. Перерезка симпатических нервов, иннервирующих толстую кишку, как и фармакологическая блокада α -адренорецепторов приводит к повышению моторной функции [39]. Напротив, стимуляция пре- и постганглионарных симпатических волокон подавляет спонтанные сокращения толстой кишки [40].

Анатомическая организация парасимпатической иннервации толстой кишки включает центральное звено, представленное нейронами, расположенными в дорсальном моторном ядре блуждающего нерва (в продолговатом мозге) и в крестцовом отделе спинного мозга [41]. Преганглионарные парасимпатические волокна проходят в составе блуждающего и тазового нервов и достигают клеточных тел холинергических нейронов, входящих в состав ЭНС. Трансмиссия в указанных соединениях осуществляется с помощью Н-холинорецепторов и устраняется ганглиоблокаторами. Двухсторонняя перерезка тазового нерва в эксперименте приводит к уменьшению тонуса толстой кишки и к снижению ее спонтанной двигательной активности. Так,

у собак в этом случае отмечается полное отсутствие ВАПС и болюсной дефекации, которая сменяется выделением отдельных мелких комочков кала [42]. Билатеральная перерезка тазового нерва у крыс сопровождается увеличением времени кишечного транзита в первые 3 суток с последующим частичным восстановлением, причем восстановление может объясняться компенсаторным увеличением экспрессии анкиринового рецептора транзитного потенциала 1 (TRPA1) [43], а также серотониновых 5-HT₃-рецепторов [44] в слизистой оболочке кишки.

С клинической точки зрения повреждение ветвей тазового нерва может иметь место после хирургических операций на органах малого таза, в особенности гистерэктомии, а также после осложненных родов. Имеются убедительные данные о том, что возникающие при этом в некоторых случаях тяжелые запоры связаны с нарушением парасимпатической иннервации толстой кишки [45, 46]. Электростимуляция тазового нерва у кошек сопровождается выраженным усилением пропульсивной перистальтики с эвакуацией содержимого толстой кишки [47]. Важно подчеркнуть, что прокинетический эффект стимуляции парасимпатических волокон в составе тазового нерва значительно уменьшается при одновременной стимуляции поясничного внутренностного нерва [48]. Эти данные свидетельствуют о том, что симпатические нервы оказывают ингибирующее влияние на моторику кишки за счет подавления тонической возбуждающей парасимпатической активности.

Таким образом, «внешняя» иннервация толстой кишки осуществляется за счет трех основных источников: веточек блуждающего нерва, внутренностных и тазовых нервов, причем каждый из этих путей обеспечивает как передачу афферентной информации в ЦНС, так и несет в себе эфферентные волокна вегетативной нервной системы [49].

Роль ЭНС и интерстициальных клеток

ЭНС представлена нейронами и глиальными клетками, которые объединены в интрамуральные ганглии, образующие два основных нервных сплетения, а также соединяющие их нервные проводники [50]. ЭНС обеспечивает местный уровень нейрогенной регуляции различных физиологических функций толстой кишки, включая секрецию слизи, воды и электролитов, сократительную активность гладкомышечных клеток стенки кишки, сосудистый тонус и иммунную защиту. При этом межмышечное сплетение (Ауэрбаха) в большей степени контролирует моторную функцию толстой кишки, тогда как подслизистое сплетение (Мейснера) отвечает за контроль секреции, всасывания воды и регуляцию сосудистого тонуса. Учитывая, что ЭНС суммарно содержит около 200 млн нейронов и в 3–5 раз большее количество глиальных клеток, некоторые авторы образно называют ЭНС «кишечным мозгом» [51]. Несмотря на значительную степень функциональной автономии, ЭНС находится под внешним модулирующим

влиянием со стороны вегетативной нервной системы. Все нейроны, входящие в состав ЭНС, согласно их функциональной специализации, могут быть разделены на афферентные (сенсорные), вставочные и моторные (эфферентные).

Важнейшим физиологическим стимулом для активации афферентных нейронов ЭНС является растяжение стенки толстой кишки, что свидетельствует о наличии в них механорецепторного сигналинга [52]. Кроме собственно нейронов ключевое значение для адекватной регуляции моторики толстой кишки имеют интерстициальные клетки, претендующие на роль кишечного водителя ритма и деполяризующиеся под действием входящего тока кальция в результате растяжения мембраны или химической стимуляции [53, 54]. В последние годы описаны две различные субпопуляции интерстициальных клеток — это интерстициальные клетки Кахалы и клетки, экспрессирующие α -тромбоцитарный фактор роста [55].

Интерстициальные клетки формируют несколько сплетений, в основном в подслизистом и мышечном слое стенки кишки, и устанавливают щелевые и электрические контакты с гладкими миоцитами мышечной оболочки, что при пороговом возбуждении обеспечивают формирование и распространение пропульсивной волны [56]. Уменьшение количества нейронов ЭНС и интерстициальных клеток в составе кишечной стенки является одной из наиболее частых морфологических находок при ФЗ.

Впервые морфометрические данные об уменьшении плотности интерстициальных клеток в кишке пациентов с ФЗ были получены С.Л. Не et al. в 2000 г. [57]. Известно, что количество интерстициальных клеток уменьшается с возрастом, что может объяснять значительное увеличение распространенности ФЗ в старшей возрастной группе [58]. Полученные в последние годы результаты проливают свет на возможные механизмы уменьшения пула интерстициальных клеток при ФЗ. Не исключено, что ведущим фактором является нарушение динамики клеточной популяции с преобладанием программируемой гибели интерстициальных клеток путем аутофагии над процессами самообновления [59]. В роли эпигенетических регуляторов процесса аутофагии интерстициальных клеток выступают микроРНК-222 и -129-3р [59, 60].

Влияние эфферентных нейронов ЭНС на моторную функцию толстой кишки опосредовано видом нейротрансмиттера, синтезирующегося в том или ином типе нейрона. Как и в случае гормональной регуляции моторики, нейрогенные воздействия ЭНС построены по антагонистическому принципу. Основными стимулирующими моторику нейротрансмиттерами являются серотонин, ацетилхолин и субстанция Р, а ингибирующими — АТФ, оксид азота и сероводород (рис.). Хотя в толстой кишке имеются серотонинэргические нейроны, основное количество серотонина

образуется не в ЭНС, а в энтерохромаффинных клетках, представляющих собой одну из разновидностей энтерокриночных клеток. С другой стороны, секретируемый энтерохромаффинными клетками под воздействием различных стимулов серотонин воздействует паракринным путем на рецепторы первичных сенсорных холинергических нейронов ЭНС, что приводит к усилению перистальтики [61]. Показано, что сенсорные нейроны ЭНС экспрессируют 5-НТ_{2В}, 5-НТ₃, 5-НТ₄ и 5-НТ₇ серотониновые рецепторы, активация которых сопровождается деполяризацией нейронов, передачей импульса на вставочные, а затем и моторные нейроны, и завершается возникновением волны перистальтики [62].

Ацетилхолин является нейротрансмиттером пре- и постганглионарных нейронов парасимпатической нервной системы, а также большой популяции интернейронов и моторных нейронов ЭНС. Воздействие ацетилхолина на мускариновые холинорецепторы гладкомышечных клеток приводит к их деполяризации и стимуляции сокращения. Хотя у детей с замедленным кишечным транзитом в циркулярном слое мышечной оболочки толстой кишки не было обнаружено нарушений холинергической нейротрансмиссии, отмечалось нарушение реактивности на тахикинины, являющиеся ко-трансммиттерами в терминалах моторных нейронов ЭНС [63].

В эксперименте на крысах показано, что стимуляция крестцового нерва сопровождается ослаблением проявлений лоперамид-индуцированного запора посредством усиления холинергических влияний на гладкомышечную оболочку [64]. Субстанция Р относится к семейству нейропептидов и экспрессируется нейронами ЭНС [65]. Показано, что субстанция Р через NK₁-рецептор активирует интерстициальные клетки, что оказывает сильное стимулирующее действие на сократительную функцию кишки [66]. В ряде работ было продемонстрировано, что у пациентов детского возраста с инертной толстой кишкой имеет место уменьшение плотности нервных терминалей, экспрессирующих субстанцию Р [67, 68]. В физиологических условиях подавление моторной активности толстой кишки осуществляется ВИП-эргическими и пуринаэргическими нейронами, а также нейронами, синтезирующими такие газотрансмиттеры, как монооксид азота и сероводород. Например, сероводород ингибирует пейсмейкерную активность интерстициальных клеток за счет уменьшения входящего кальциевого тока [69], а также путем антагонизма по отношению к холинергическим и тахикининовым нейрогенным стимулам [70].

Значительное количество первичных афферентных нейронов ЭНС экспрессируют кальцитонин ген-связанный пептид (CGRP). В ранних экспериментальных работах было показано, что CGRP подавляет перистальтику и кишечные рефлексy [71]. Позднее, однако, были получены убедительные

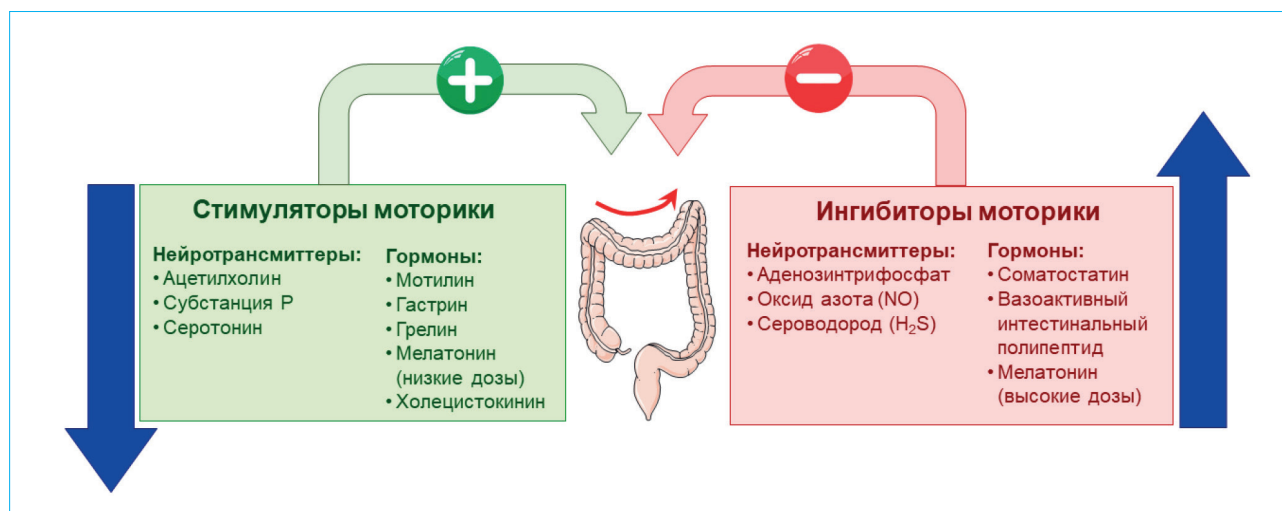


Рисунок. Дисбаланс нейрогуморальных регуляторных молекул как основа патогенеза функционального запора. Патогенез функционального запора может быть связан либо с дефицитом стимуляторов, либо с избытком ингибиторов, либо, чаще всего, с сочетанием этих изменений

Figure. Imbalance of neurohumoral regulatory molecules as the basis for the pathogenesis of functional constipation. The pathogenesis of functional constipation can be associated with either a deficiency of stimulants or an excess of inhibitors, or, most often, a combination of these changes

данные о том, что опосредованный CGRP-сигналинг важен для обеспечения нормальной перистальтики и ее стимуляции после приема пищи. Более того, пациенты с мигренью, получающие терапию блокаторами рецепторов CGRP и антителами против него, нередко имеют вторичный запор [72].

Таким образом, ЭНС представляет собой неотъемлемую часть и своего рода исполнительное звено сложной системы нейрогенной регуляции моторики толстой кишки. ЭНС функционирует в тесном взаимодействии с другими регуляторными типами клеток стенки кишки: интерстициальными клетками, тучными клетками, а также энтероэндокринными и иммунными клетками слизистой оболочки. Дисбаланс между прокинетическими и тормозными влияниями ЭНС в пользу последних играет важную роль в патогенезе ФЗ. Многообразие нейротрансмиттеров ЭНС и соответствующих рецепторов создает хорошие предпосылки для разработки новых лекарственных средств для лечения ФЗ.

Роль кишечных гормонов

В слизистой оболочке ЖКТ содержатся 10 подтипов энтероэндокринных клеток, которые обладают хемочувствительностью, имеют специфический паттерн распределения и секретируют в кровь различные гастроинтестинальные гормоны, часть из которых оказывает влияние на моторную функцию тонкой и толстой кишки [73]. К стимуляторам моторики относятся мотилин, гастрин, грелин и холецистокинин. Мотилин секретируется М-клетками тонкой кишки, воздействует на специфический G-белок-сопряженный рецептор на гладкомышечных клетках стенки ЖКТ и стимулирует перистальтику [74, 75]. Известно, что у детей с ФЗ

имеется значимо более низкий уровень мотилина в плазме крови по сравнению со здоровыми детьми, хотя встречаемость генетических полиморфизмов, могущих определять уровень продукции гормона, не отличается между двумя группами [76]. Гастрин, вырабатываемый G-клетками антрального отдела желудка, также оказывает стимулирующее действие на перистальтику, но преимущественно в тонкой кишке [77]. Важную роль в стимуляции кишечной моторики играет грелин, который также вырабатывается в желудке. Механизм прокинетического действия грелина связан с активацией рецепторов на нейронах латерального промежуточного ядра спинного мозга в его пояснично-крестцовом отделе, что активирует нейроны ЭНС и вызывает пропульсивную перистальтику [78]. Фармакологическая активация центральных рецепторов грелина приводит к улучшению клинического течения запора при болезни Паркинсона и травме спинного мозга [78]. У детей с ФЗ отмечен более низкий уровень грелина в крови, причем между концентрацией грелина и временем кишечного транзита была обнаружена сильная обратная корреляция [79]. Холецистокинин вырабатывается I-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки. В большинстве работ показано, что холецистокинин стимулирует кишечную моторику через ССК1-рецептор, хотя частично прокинетический эффект холецистокинина опосредован пептидом YY [80].

Эффекты кишечных гормонов — стимуляторов моторики в норме уравниваются действием ингибиторов перистальтики, к которым можно отнести соматостатин и вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП). Соматостатин

секретируется D-клетками желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки, в дальнейшем ингибируя секрецию и моторику в тонкой и толстой кишке [81]. Данные об уровне соматостатина в крови у пациентов с ФЗ в настоящее время отсутствуют. Второй важнейший гормональный ингибитор кишечной моторики — это ВИП, который вырабатывается в кишке, поджелудочной железе и в ГМ. Действие ВИП на гладкомышечные клетки стенки ЖКТ является NO-зависимым и обеспечивается повышением в их цитоплазме уровня циклического гуанозинмонофосфата [82]. Неоднократно отмечалось, что уровень ВИП в стенке толстой кишки снижен при хроническом запоре [68, 83, 84], что может иметь важное патогенетическое значение.

Следует подчеркнуть, что отнесение некоторых вышеупомянутых веществ только к кишечным гормонам является достаточно условным, поскольку, например, ВИП является одновременно и гормоном, и нейротрансмисмитером. Хотя мелатонин не является кишечным гормоном, имеются данные о его влиянии на моторику толстой кишки. При этом низкие дозы мелатонина оказывают стимулирующее действие на моторику, а более высокие дозы, напротив, подавляют ее [85].

Таким образом, все гормоны, влияющие на моторику ЖКТ, могут быть разделены на стимуляторы и супрессанты. Повышение выработки супрессантов и/или дефицит стимуляторов может играть важную роль в механизме развития ФЗ.

Нарушения состава кишечной микробиоты

В последние годы благодаря снижению стоимости методов секвенирования стали появляться исследования, в которых описываются особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с ФЗ в сравнении со здоровыми лицами [86, 87]. Несмотря на некоторые расхождения в результатах отдельных работ, в целом изменения состава кишечной микробиоты при ФЗ характеризуются уменьшением количества бактерий, обладающих благоприятными эффектами (например, лакто- и бифидобактерий) при одновременном уменьшении общего биоразнообразия и увеличении представительства патобионтов [88].

В работе T. Yu et al. была сделана попытка охарактеризовать энтеротипы при запоре с нормальным и замедленным транзитом в сравнении с контролем [89]. При этом было показано, что количество бактерий рода *Bacteroides* в составе кишечной микробиоты, а также уровень бутирата в плазме крови были ниже, чем в контроле, только у пациентов с замедленным транзитом.

Тем не менее имеющиеся клинические данные пока не позволяют однозначно трактовать полученные результаты с точки зрения причинно-следственных связей между изменением состава микробиома и возникновением ФЗ. Не исключено, что в некоторых случаях изменения микрофлоры носят вторичный характер и возникают, например, в результате усиления пролиферации

медленно обновляющихся видов кишечных бактерий при увеличении времени кишечного транзита.

Большой интерес представляют молекулярные механизмы влияния кишечной микробиоты на моторную функцию толстой кишки. В роли посредников в данном случае выступают различные микробные метаболиты, среди которых в данном контексте наиболее активно обсуждаются желчные кислоты (ЖЛК), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), триптамин, индолы и метан. Поскольку именно бактериальная 7 α -дегидроксилаза превращает первичные ЖЛК во вторичные, активность кишечной микробиоты может влиять на состав и уровень ЖЛК в просвете кишки и в крови. ЖЛК активируют G-белок-связанный мембранный рецептор желчных кислот 1 (TGR5) на энтерохромаффинных клетках слизистой оболочки толстой кишки, что приводит к высвобождению из них серотонина, обладающего мощным прокинетиическим действием за счет стимуляции 5-HT₃- и 5-HT₄-рецепторов нейронов ЭНС [90].

Триптамин образуется из триптофана определенными видами кишечных бактерий и связывается с арил-гидрокарбоновым рецептором (AhR) на клетках кишки [91]. Поскольку кишечная микрофлора может индуцировать экспрессию AhR в интрамуральных нейронах, это способствует усилению эффектов триптамина на указанные нейроны и активизации моторики [92]. Кроме того, из триптофана под действием ферментов кишечной микрофлоры образуются производные индола, к которым, в частности, относится индоксил сульфат, основными продуцентами которого являются бактерии родов *Bacteroides* и *Blautia*. Индолы активируют анкириновый рецептор транзитного потенциала 1 (TRPA1) на энтерохромаффинных клетках, способствуя высвобождению из них серотонина [93]. Таким образом, метаболиты триптофана, уровень которых зависит от состава микробиоты, могут оказывать важное стимулирующее действие на перистальтику толстой кишки.

Роль КЦЖК в регуляции кишечной моторики в настоящее время недостаточно изучена. Есть данные о том, что КЦЖК оказывают стимулирующее действие на моторику, которое опосредовано высвобождением из энтероэндокринных клеток глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY [94]. Среди метаболитов кишечной микрофлоры есть и ингибиторы моторики, к которым относится метан. У пациентов с ФЗ увеличено представительство метаногенных бактерий, например *Methanobrevibacter smithii* [95], а уровень продукции метана, определенный с помощью водородно-метанового дыхательного теста, ассоциирован с временем кишечного транзита у пациентов с хроническим запором [96]. Курс антибиотикотерапии, направленной против метаногенных бактерий, приводил к улучшению состояния у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запорами [96]. Кишечный дисбиоз, сопровождающийся усилением

продукции метана и/или уменьшением продукции ЖЛК, КЦЖК и метаболитов триптофана, может способствовать развитию ФЗ.

Патогенетическое обоснование эффективности лактулозы при функциональном запоре

Лечением и профилактикой запора является изменение образа жизни, включающее физическую активность, коррекцию питания с употреблением продуктов, богатых клетчаткой. При неэффективности проводят медикаментозную терапию с назначением пищевых волокон, а также слабительных препаратов. Особое предпочтение отдается осмотическим слабительным препаратам, среди них наиболее изученным является лактулоза.

Лактулоза — это синтетический дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы. Лактулоза является уникальным препаратом за счет разнообразия оказываемых эффектов и разнонаправленности их действия. Лактулоза широко используется при лечении ФЗ и запора, ассоциированного с синдромом раздраженного кишечника, дивертикулярной болезнью, муковисцидозом [97]. Помимо основного слабительного эффекта лактулоза применяется при печеночной энцефалопатии, поскольку обуславливает уменьшение образования и всасывания аммиака [98]. Также появились исследования, в которых демонстрируется польза применения лактулозы при хронической болезни почек (за счет снижения уремических токсинов) и сахарном диабете [99, 100]. Данные об увеличении всасывания кальция при применении лактулозы обуславливают ее значение для повышения плотности костной ткани в особенности среди пациентов детского и пожилого возрастов [101].

При попадании в пищеварительный тракт всасывание лактулозы составляет менее 1 % от введенной дозы, поэтому в толстой кишке основной объем слабительного препарата подвергается ферментации кишечной микробиотой [101]. При этом происходит усиление осмотического эффекта с повышением внутрипросветного газообразования, изменением консистенции и количества каловых масс, что усиливает перистальтику кишечника, вызывая слабительный эффект у пациентов с запором.

Доказан пребиотический эффект лактулозы, который зависит от дозы и от телосложения пациента. Низкие дозы (2–5 г в сутки) улучшают микробиоту кишечника, стимулируя рост полезной микрофлоры. В среднем пребиотическая природа лактулозы была доказана в дозе 10 г в сутки [101, 102]. Подтверждается увеличение представленности *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* с увеличением выработки полезных метаболитов (КЦЖК), одновременно подавляя бактерии рода *Prevotella* и *Ruminococcus*, а также некоторые патогенные штаммы [101, 103]. Например, прием низких доз лактулозы улучшает микробиоту толстой кишки у пациентов с хроническим заболеванием печени, включая цирротическую стадию, благодаря

снижению количества *Clostridium difficile* [101]. Отмечено изменение микробиома после применения лактулозы у пациентов с разным индексом массы тела. У пациентов с нормальной или недостаточной массой тела лечение лактулозой способствует росту *Bacteroides* и *Parabacteroides*, при этом уменьшаются рост данных микроорганизмов у тучных людей. У пациентов с ожирением наблюдался рост бактерий *Faecalibacterium* spp. и *Dorea* spp. в отличие от пациентов с нормальной массой тела [101]. В недавнем наблюдении, выполненном S.L. Collins et al. (2018), обнаружено, что дисахарид лактулоза также предотвращает дисбиоз влагалища, способствуя росту лактобактерий [103].

Применение лактулозы вместе с изменением образа жизни улучшает течение ФЗ и повышает качество жизни пациентов. Рекомендуемая доза лактулозы для лечения запора составляет 15–45 мл в сутки, поддерживающая доза составляет 15–30 мл в сутки. Эффект наступает в течение нескольких дней, однако при отсутствии эффекта рекомендовано увеличение дозы препарата [97].

Таким образом, лактулоза обладает плеiotропными эффектами, что делает назначение данного препарата эффективным и безопасным не только в качестве лечения запора, но и для восстановления микробиома толстой кишки и, как следствие, профилактики заболеваний различных органов и систем.

Заключение

Функциональный запор представляет собой классическое мультифакториальное заболевание, в этиологии которого неблагоприятные влияния генотипа сочетаются с множественными приобретенными факторами риска. Основные патогенетические механизмы функционального запора, связанные с нейрогенной дисрегуляцией, включая нарушение функции серого и белого вещества головного мозга, а также повышение тонуса симпатической нервной системы при сопутствующем уменьшении влияний холинергических нервов, иннервирующих толстую кишку. Ключевая роль в развитии функционального запора принадлежит уменьшению пула интерстициальных клеток, играющих роль кишечного водителя ритма. Изменения в энтеральной нервной системе связаны с относительным превышением вклада тормозных влияний (АТФ, NO, H₂S) и уменьшением активности нейронов, стимулирующих кишечную моторику (ацетилхолин, субстанция Р, серотонин). Изменения состава кишечной микробиоты также могут способствовать возникновению функционального запора, что связано с нарушением профиля метаболитов, продуцируемых кишечными бактериями. Более полное понимание молекулярных механизмов развития функционального запора может послужить основой для появления новых эффективных методов лечения этой распространенной патологии.

Литература / References

1. Bharucha A.E., Lacy B.E. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1232–49.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.034
2. Forootan M., Bagheri N., Darvishi M. Chronic constipation: A review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10631. DOI: 10.1097/MD.00000000000010631
3. De Giorgio R., Ruggeri E., Stanghellini V., Eusebi L.H., Bazzoli F., Chiarioni G. Chronic constipation in the elderly: A primer for the gastroenterologist. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:130. DOI: 10.1186/s12876-015-0366-3
4. Almaro C.V., Ballal M.L., Chey W.D., Nordstrom C., Khanna D., Spiegel B.M.R. Burden of gastrointestinal symptoms in the United States: Results of a nationally representative survey of over 71,000 Americans. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1701–10. DOI: 10.1038/s41395-018-0256-8
5. Faigel D.O. A clinical approach to constipation. *Clin Cornerstone*. 2002;4(4):11–21. DOI: 10.1016/s1098-3597(02)90002-5
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Полуэктова Е.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(3):75–83. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Poluektova Y.A., Baranskaya Y.K., et al. Diagnostics and treatment of chronic constipation in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(3):75–83. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-75-83
7. Ravi K., Bharucha A.E., Camilleri M., Rhoten D., Bakken T., Zinsmeister A.R. Phenotypic variation of colonic motor functions in chronic constipation. *Gastroenterology*. 2010;138(1):89–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.057
8. Dinning P.G., Smith T.K., Scott S.M. Pathophysiology of colonic causes of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21 Suppl 2(Suppl 2):20–30. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01401.x
9. Zhao Q., Chen Y.Y., Xu D.Q., Yue S.J., Fu R.J., Yang J., et al. Action mode of gut motility, fluid and electrolyte transport in chronic constipation. *Front Pharmacol*. 2021;12:630249. DOI: 10.3389/fphar.2021.630249
10. Ishikawa M., Mibu R., Iwamoto T., Konomi H., Oohata Y., Tanaka M. Change in colonic motility after extrinsic autonomic denervation in dogs. *Dig Dis Sci*. 1997;42(9):1950–6. DOI: 10.1023/a:1018827613809
11. Mawe G.M., Sanders K.M., Camilleri M. Overview of the enteric nervous system. *Semin Neurol*. 2023;43(4):495–505. DOI: 10.1055/s-0043-1771466
12. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):203–9.
13. Corsetti M., Costa M., Bassotti G., Bharucha A.E., Borrelli O., Dinning P., et al. First translational consensus on terminology and definitions of colonic motility in animals and humans studied by manometric and other techniques. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(9):559–79. DOI: 10.1038/s41575-019-0167-1
14. Corsetti M., Pagliaro G., Demedts I., Deloof E., Gevers A., Scheerens C., et al. Pan-colonic pressurizations associated with relaxation of the anal sphincter in health and disease: A new colonic motor pattern identified using high-resolution manometry. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(3):479–89. DOI: 10.1038/ajg.2016.341
15. Bassotti G., de Roberto G., Castellani D., Sediari L., Morelli A. Normal aspects of colorectal motility and abnormalities in slow transit constipation. *World J Gastroenterol*. 2005;11(18):2691–6. DOI: 10.3748/wjg.v11.i18.2691
16. Rao S.S.C., Sadeghi P., Beaty J., Kavlock R. Ambulatory 24-hour colonic manometry in slow-transit constipation. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(12):2405–16. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40453.x
17. Dinning P.G. A new understanding of the physiology and pathophysiology of colonic motility? *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(11):e13395. DOI: 10.1111/nmo.13395
18. Bharucha A.E. High amplitude propagated contractions. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(11):977–82. DOI: 10.1111/nmo.12019
19. Clemens C.H.M., Samsom M., Van Berge Henegouwen G.P., Smout A.J.P.M. Abnormalities of left colonic motility in ambulant nonconstipated patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2003;48(1):74–82. DOI: 10.1023/a:1021734414976
20. Xu C., Cong J., Liu T., Jiao C., Li M., Yu Y., et al. The colonic motility and classification of patients with slow transit constipation by high-resolution colonic manometry. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(9):101998. DOI: 10.1016/j.clinre.2022.101998
21. Deiteren A., Camilleri M., Bharucha A.E., Burton D., McKinzie S., Rao A.S., et al. Performance characteristics of scintigraphic colon transit measurement in health and irritable bowel syndrome and relationship to bowel functions. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(4):415–23, e95. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01441.x
22. Bouchoucha M., Devroede G., Bon C., Raynaud J.J., Bejou B., Benamouzig R. How many segments are necessary to characterize delayed colonic transit time? *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(10):1381–9. DOI: 10.1007/s00384-015-2277-8
23. Diaz Tartera H.O., Webb D.L., Al-Saffar A.K., Halim M.A., Lindberg G., Sangfelt P., et al. Validation of SmartPill® wireless motility capsule for gastrointestinal transit time: Intra-subject variability, software accuracy and comparison with video capsule endoscopy. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1–9. DOI: 10.1111/nmo.13107
24. Steadman C.J., Phillips S.F., Camilleri M., Talley N.J., Haddad A., Hanson R. Control of muscle tone in the human colon. *Gut*. 1992;33(4):541–6. DOI: 10.1136/gut.33.4.541
25. Bharucha A.E., Hubmayr R.D., Ferber I.J., Zinsmeister A.R. Viscoelastic properties of the human colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281(2):G459–66. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.281.2.G459
26. Bharucha A.E., Wald A. Chronic constipation. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(11):2340–57. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.031
27. Pritchard S.E., Paul J., Major G., Marciani L., Gowland P.A., Spiller R.C., et al. Assessment of motion of colonic contents in the human colon using MRI tagging. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(9). DOI: 10.1111/nmo.13091
28. Hussain A., Zhang Z., Yu J., Wei R., Arshad H., Lew J., et al. Hastral rhythmic motor patterns of the human large bowel revealed by ultrasound. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2023;325(4):G295–305. DOI: 10.1152/ajpgi.00068.2023
29. Peihong M., Tao Y., Zhaoxuan H., Sha Y., Li C., Kunan X., et al. Alterations of white matter network properties in patients with functional constipation. *Front Neurol*. 2021;12:627130. DOI: 10.3389/fneur.2021.627130
30. Zhu Q., Cai W., Zheng J., Li G., Meng Q., Liu Q., et al. Distinct resting-state brain activity in patients with functional constipation. *Neurosci Lett*. 2016;632:141–6. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.08.042
31. Liu L., Hu C., Hu Y., Zhang W., Zhang Z., Ding Y., et al. Abnormalities in the thalamo-cortical network in patients with functional constipation. *Brain Imaging Behav*. 2021;15(2):630–42. DOI: 10.1007/s11682-020-00273-y
32. Tamnes C.K., Ostby Y., Fjell A.M., Westlye L.T., Due-Tønnessen P., Walhovd K.B. Brain maturation in adolescence and young adulthood: regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. *Cereb Cortex*. 2010;20(3):534–48. DOI: 10.1093/cercor/bhp118
33. Hu C., Liu L., Liu L., Zhang J., Hu Y., Zhang W., et al. Cortical morphometry alterations in brain regions involved in emotional, motor-control and self-referential processing in patients with functional constipation. *Brain Imaging*

- Behav.* 2020;14(5):1899–907. DOI: 10.1007/s11682-019-00133-4
34. Jia Z., Li G., Hu Y., Li H., Zhang W., Wang J., et al. Brain structural changes in regions within the salience network in patients with functional constipation. *Brain Imaging Behav.* 2022;16(4):1741–8. DOI: 10.1007/s11682-022-00648-3
 35. Yu X., Yu J., Li Y., Cong J., Wang C., Fan R., et al. Aberrant intrinsic functional brain networks in patients with functional constipation. *Neuroradiology.* 2023;65(2):337–48. DOI: 10.1007/s00234-022-03064-y
 36. Knowles C.H., Scott S.M., Lunniss P.J. Slow transit constipation: A disorder of pelvic autonomic nerves? *Dig Dis Sci.* 2001;46(2):389–401. DOI: 10.1023/a:1005665218647
 37. Dampney R.A., Michelini L.C., Li D.P., Pan H.L. Regulation of sympathetic vasomotor activity by the hypothalamic paraventricular nucleus in normotensive and hypertensive states. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(5):H1200–14. DOI: 10.1152/ajpheart.00216.2018
 38. Jänig W., McLachlan E.M. Organization of lumbar spinal outflow to distal colon and pelvic organs. *Physiol Rev.* 1987;67(4):1332–404. DOI: 10.1152/physrev.1987.67.4.1332
 39. Gillis R.A., Dias Souza J., Hicks K.A., Mangel A.W., Pagani F.D., Hamilton B.L., et al. Inhibitory control of proximal colonic motility by the sympathetic nervous system. *Am J Physiol.* 1987;253(4 Pt 1):G531–9. DOI: 10.1152/ajpgi.1987.253.4.G531
 40. Hellström P.M., Olerup O., Tatemoto K. Neuropeptide Y may mediate effects of sympathetic nerve stimulations on colonic motility and blood flow in the cat. *Acta Physiol Scand.* 1985;124(4):613–24. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1985.tb00055.x
 41. Dorofeeva A.A., Panteleev S.S., Makarov F.N. Involvement of the sacral parasympathetic nucleus in the innervation of the descending colon and rectum in cats. *Neurosci Behav Physiol.* 2009;39(2):207–10. DOI: 10.1007/s11055-009-9104-z
 42. Matsushima Y. Studies on colonic motor correlates of spontaneous defecation in conscious dogs. *Nihon Heikatsukin Gakkai Zasshi.* 1989;25(4):137–46. (In Japanese). DOI: 10.1540/jsmr1965.25.137
 43. Tong W., Tian Y., Yang H., Wang L., Zhao S., Shi H., et al. Expression of transient receptor potential ankyrin 1 correlating to the recovery of colonic transit after pelvic nerve denervation in rats. *J Surg Res.* 2017;209:206–10. DOI: 10.1016/j.jss.2016.09.057
 44. Gribovskaja-Rupp I., Takahashi T., Ridolfi T., Kosinski L., Ludwig K. Upregulation of mucosal 5-HT₃ receptors is involved in restoration of colonic transit after pelvic nerve transection. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(5):472–8. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01890.x
 45. Smith A.N., Varma J.S., Binnie N.R., Papachrysostomou M. Disordered colorectal motility in intractable constipation following hysterectomy. *Br J Surg.* 1990;77(12):1361–5. DOI: 10.1002/bjs.1800771214
 46. Park S.K., Myung S.J., Jung K.W., Chun Y.H., Yang D.H., Seo S.Y., et al. Biofeedback therapy for female patients with constipation caused by radical hysterectomy or vaginal delivery. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(7):1133–40. DOI: 10.1111/jgh.12158
 47. Andersson P.O., Bloom S.R., Järhult J. Colonic motor and vascular responses to pelvic nerve stimulation and their relation to local peptide release in the cat. *J Physiol.* 1983;334:293–307. DOI: 10.1113/jphysiol.1983.sp014495
 48. Hedlund H., Fasth S., Hultén L., Nordgren S. Studies on the integrated extrinsic nervous control of rectal motility in the cat. *Acta Physiol Scand.* 1985;124(1):43–51. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1985.tb07630.x
 49. Meerschaert K.A., Davis B.M., Smith-Edwards K.M. New insights on extrinsic innervation of the enteric nervous system and non-neuronal cell types that influence colon function. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1383:133–9. DOI: 10.1007/978-3-031-05843-1_13
 50. Sharkey K.A., Mawe G.M. The enteric nervous system. *Physiol Rev.* 2023;103(2):1487–564. DOI: 10.1152/physrev.00018.2022
 51. Michel K., Kuch B., Dengler S., Demir I.E., Zeller F., Schemann M. How big is the little brain in the gut? Neuronal numbers in the enteric nervous system of mice, Guinea pig, and human. *Neurogastroenterol Motil.* 2022;34(12):e14440. DOI: 10.1111/nmo.14440
 52. Mazzuoli-Weber G., Schemann M. Mechanosensitivity in the enteric nervous system. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:408. DOI: 10.3389/fncel.2015.00408
 53. Sanders K.M., Ward S.M., Koh S.D. Interstitial cells: Regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev.* 2014;94(3):859–907. DOI: 10.1152/physrev.00037.2013
 54. Huizinga J.D., Hussain A., Chen J.H. Interstitial cells of Cajal and human colon motility in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;321(5):G552–75. DOI: 10.1152/ajpgi.00264.2021
 55. Kurahashi M., Zheng H., Dwyer L., Ward S.M., Koh S.D., Sanders K.M. A functional role for the 'fibroblast-like cells' in gastrointestinal smooth muscles. *J Physiol.* 2011;589(Pt 3):697–710. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.201129
 56. Huizinga J.D., Zarate N., Farrugia G. Physiology, injury, and recovery of interstitial cells of Cajal: Basic and clinical science. *Gastroenterology.* 2009;137(5):1548–56. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.023
 57. He C.L., Burgart L., Wang L., Pemberton J., Young-Fadok T., Szurszewski J., et al. Decreased interstitial cell of Cajal volume in patients with slow-transit constipation. *Gastroenterology.* 2000;118(1):14–21. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70409-4
 58. Xiao J. Aging decreases the density of colonic interstitial cells of Cajal associated with constipation in rats. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(2):326–8. DOI: 10.5056/jnm18016
 59. Wang H., Ren B., Pan J., Fu S., Liu C., Sun D. Effect of miR-129-3p on autophagy of interstitial cells of Cajal in slow transit constipation through SCF C-kit signaling pathway. *Acta Biochim Pol.* 2022;69(3):579–86. DOI: 10.18388/abp.2020_5877
 60. Zheng H., Liu Y.J., Chen Z.C., Fan G.Q. miR-222 regulates cell growth, apoptosis, and autophagy of interstitial cells of Cajal isolated from slow transit constipation rats by targeting c-kit. *Indian J Gastroenterol.* 2021;40(2):198–208. DOI: 10.1007/s12664-020-01143-7
 61. Houghton L.A., Atkinson W., Lockhart C., Whorwell P.J., Keevil B. Sigmoid-colonic motility in health and irritable bowel syndrome: A role for 5-hydroxytryptamine. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(9):724–31. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.00943.x
 62. Smith T.K., Park K.J., Hennig G.W. Colonic migrating motor complexes, high amplitude propagating contractions, neural reflexes and the importance of neuronal and mucosal serotonin. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(4):423–46. DOI: 10.5056/jnm14092
 63. Stanton M.P., Hengel P.T., Southwell B.R., Chow C.W., Keck J., Hutson J.M., et al. Cholinergic transmission to colonic circular muscle of children with slow-transit constipation is unimpaired, but transmission via NK2 receptors is lacking. *Neurogastroenterol Motil.* 2003;15(6):669–78. DOI: 10.1046/j.1350-1925.2003.00443.x
 64. Huang Z., Li S., Foreman R.D., Yin J., Dai N., Chen J.D.Z. Sacral nerve stimulation with appropriate parameters improves constipation in rats by enhancing colon motility mediated via the autonomic-cholinergic mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(5):G609–17. DOI: 10.1152/ajpgi.00150.2018
 65. Vannucchi M.G., Corsani L., Faussone-Pellegrini M.S. Substance P immunoreactive nerves and interstitial cells of Cajal in the rat and guinea-pig ileum. A histochemical and quantitative study. *Neurosci Lett.* 1999;268(1):49–52. DOI: 10.1016/S0304-3940(99)00366-3
 66. Jun J.Y., Choi S., Yeum C.H., Chang I.Y., You H.J., Park C.K., et al. Substance P induces inward current and regulates pacemaker currents through tachykinin NK1

- receptor in cultured interstitial cells of Cajal of murine small intestine. *Eur J Pharmacol.* 2004;495(1):35–42. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.05.022
67. Yik Y.I., Farmer P.J., King S.K., Chow C.W., Hutson J.M., Southwell B.R. Gender differences in reduced substance P (SP) in children with slow-transit constipation. *Pediatr Surg Int.* 2011;27(7):699–704. DOI: 10.1007/s00383-011-2852-1
 68. King S.K., Sutcliffe J.R., Ong S.Y., Lee M., Koh T.L., Wong S.Q., et al. Substance P and vasoactive intestinal peptide are reduced in right transverse colon in pediatric slow-transit constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(8):883–92, e234. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01524.x
 69. Parajuli S.P., Choi S., Lee J., Kim Y.D., Park C.G., Kim M.Y., et al. The inhibitory effects of hydrogen sulfide on pacemaker activity of interstitial cells of Cajal from mouse small intestine. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2010;14(2):83–9. DOI: 10.4196/kjpp.2010.14.2.83
 70. Martinez-Cutillas M., Gil V., Mañé N., Clavé P., Gallego D., Martín M.T., et al. Potential role of the gaseous mediator hydrogen sulphide (H₂S) in inhibition of human colonic contractility. *Pharmacol Res.* 2015;93:52–63. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.01.002
 71. L'Heureux M.C., St-Pierre S., Trudel L., Plourde V., Lepage R., Poitras P. Digestive motor effects and vascular actions of CGRP in dog are expressed by different receptor subtypes. *Peptides.* 2000;21(3):425–30. DOI: 10.1016/S0196-9781(00)00160-1
 72. Holzer P., Holzer-Petsche U. Constipation caused by anti-calcitonin gene-related peptide migraine therapeutics explained by antagonism of calcitonin gene-related peptide's motor-stimulating and prosecretory function in the intestine. *Front Physiol.* 2022;12:820006. DOI: 10.3389/fphys.2021.820006
 73. Gribble F.M., Reimann F. Enteroendocrine cells: Chemosensors in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:277–99. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105439
 74. Xu L., Depoortere I., Tomasetto C., Zandecki M., Tang M., Timmermans J.P., et al. Evidence for the presence of motilin, ghrelin, and the motilin and ghrelin receptor in neurons of the myenteric plexus. *Regul Pept.* 2005;124(1–3):119–25. DOI: 10.1016/j.regpep.2004.07.022
 75. Mori H., Verbeure W., Tanemoto R., Sosoranga E.R., Tack J. Physiological functions and potential clinical applications of motilin. *Peptides.* 2023;160:170905. DOI: 10.1016/j.peptides.2022.170905
 76. Ulusoy E., Arslan N., Küme T., Ülgenalp A., Çirali C., Bozkaya Ö., et al. Serum motilin levels and motilin gene polymorphisms in children with functional constipation. *Minerva Pediatr (Torino).* 2021;73(5):420–5. DOI: 10.23736/S2724-5276.16.04369-X
 77. Ahmed M., Ahmed S. Functional, diagnostic and therapeutic aspects of gastrointestinal hormones. *Gastroenterology Res.* 2019;12(5):233–44. DOI: 10.14740/gr1219
 78. Sessenwein J.L., Lomax A.E. Ghrelin receptors as targets for novel motility drugs. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(5):589–93. DOI: 10.1111/nmo.12562
 79. Czkwianianc E., Kolejwa M., Bossowski A., Wawrusiewicz-Kurylonek N., Glowacka E., Makosiej A., et al. Ghrelin, obestatin and their receptors as well as metabotropic glutamate receptor assessment in chronic functional constipation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(2):203–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003124
 80. Ko B.S., Han J.H., Jeong J.I., Chae H.B., Park S.M., Youn S.J., et al. Mechanism of action of cholecystokinin on colonic motility in isolated, vascularly perfused rat colon. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(1):73–81. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.1.73
 81. John E.S., Chokhavatia S. Targeting small bowel receptors to treat constipation and diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(7):31. DOI: 10.1007/s11894-017-0573-x
 82. Beck K., Voussen B., Reigl A., Vincent A.D., Parsons S.P., Huizinga J.D., et al. Cell-specific effects of nitric oxide on the efficiency and frequency of long distance contractions in murine colon. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(6):e13589. DOI: 10.1111/nmo.13589
 83. Koch T.R., Carney J.A., Go L., Go V.L. Idiopathic chronic constipation is associated with decreased colonic vasoactive intestinal peptide. *Gastroenterology.* 1988;94(2):300–10. DOI: 10.1016/0016-5085(88)90416-7
 84. Milner P., Crowe R., Kamm M.A., Lennard-Jones J.E., Burnstock G. Vasoactive intestinal polypeptide levels in sigmoid colon in idiopathic constipation and diverticular disease. *Gastroenterology.* 1990;99(3):666–75. DOI: 10.1016/0016-5085(90)90953-x
 85. Esteban-Zubero E., López-Pingarrón L., Alatorre-Jiménez M.A., Ochoa-Moneo P., Buisac-Ramón C., Rivas-Jiménez M., et al. Melatonin's role as a co-adjuvant treatment in colonic diseases: A review. *Life Sci.* 2017;170:72–81. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.11.031
 86. Zhu L., Liu W., Alkhouri R., Baker R.D., Bard J.E., Quigley E.M., et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics.* 2014;46(18):679–86. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00082.2014
 87. Mancabelli L., Milani C., Lugli G.A., Turroni F., Mangifesta M., Viappiani A., et al. Unveiling the gut microbiota composition and functionality associated with constipation through metagenomic analyses. *Sci Rep.* 2017;7(1):9879. DOI: 10.1038/s41598-017-10663-w
 88. Ohkusa T., Koido S., Nishikawa Y., Sato N. Gut microbiota and chronic constipation: A review and update. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:19. DOI: 10.3389/fmed.2019.00019
 89. Yu T., Ding Y., Qian D., Lin L., Tang Y. Characteristics of fecal microbiota in different constipation subtypes and association with colon physiology, lifestyle factors, and psychological status. *Therap Adv Gastroenterol.* 2023;16:17562848231154101. DOI: 10.1177/17562848231154101
 90. Bunnett N.W. Neuro-humoral signalling by bile acids and the TGR5 receptor in the gastrointestinal tract. *J Physiol.* 2014;592(14):2943–50. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.271155
 91. Vikström Bergander L., Cai W., Klocke B., Seifert M., Pongratz I. Tryptamine serves as a proligand of the AhR transcriptional pathway whose activation is dependent of monoamine oxidases. *Mol Endocrinol.* 2012;26(9):1542–51. DOI: 10.1210/me.2011-1351
 92. Obata Y., Castaño A., Boeing S., Bon-Frauches A.C., Fung C., Fallesen T., et al. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology. *Nature.* 2020;578(7794):284–9. DOI: 10.1038/s41586-020-1975-8
 93. Ye L., Bae M., Cassilly C.D., Jabba S.V., Thorpe D.W., Martin A.M., et al. Enteroendocrine cells sense bacterial tryptophan catabolites to activate enteric and vagal neuronal pathways. *Cell Host Microbe.* 2021;29(2):179–96.e9. DOI: 10.1016/j.chom.2020.11.011
 94. Cherbut C., Ferrier L., Rozé C., Anini Y., Blottière H., Lecannu G., et al. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat. *Am J Physiol.* 1998;275(6):G1415–22. DOI: 10.1152/ajpgi.1998.275.6.G1415
 95. Ghoshal U.C., Srivastava D., Misra A. A randomized double-blind placebo-controlled trial showing rifaximin to improve constipation by reducing methane production and accelerating colon transit: A pilot study. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(5):416–23. DOI: 10.1007/s12664-018-0901-6
 96. Attaluri A., Jackson M., Valestin J., Rao S.S.C. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1407–11. DOI: 10.1038/ajg.2009.655
 97. Федоров И.Г., Ильченко Л.Ю., Косюра С.Д., Чичкина М.А. Клинические аспекты применения лактулозы в практике гастроэнтеролога. *Трудный пациент.* 2012;4:37–42. [Fedorov I.G., Ilchenko L.Y., Kosyura S.D., Chichkina M.A. Clinical aspects of lactu-

- lose use in gastroenterologist practice. *Difficult Patient*. 2012;4:37–42. (In Russ.).
98. Лопаткина Т.Н., Кудлинский И.С. Лактулоза (Дюфалак) в лечении печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени. *Фарматека*. 2012;7:12–7. [Lopatkina T.N., Kudlinsky I.S. Lactulose (Duphalac) in the treatment of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Farmateka*. 2012;7:12–7. (In Russ.).]
 99. Ruszkowski J., Witkowski J.M. Lactulose: Patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans. *Anaerobe*. 2019;59:100–6. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.06.002
 100. Chu N., Ling J., Jie H., Leung K., Poon E. The potential role of lactulose pharmacotherapy in the treatment and prevention of diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:956203. DOI: 10.3389/fendo.2022.956203
 101. Karakan T., Tuohy K.M., Janssen-van Solingen G. Low-dose lactulose as a prebiotic for improved gut health and enhanced mineral absorption. *Front Nutr*. 2021;8:672925. DOI: 10.3389/fnut.2021.672925
 102. Tuohy K.M., Ziemer C.J., Klinder A., Knöbel Y., Pool-Zobel B.L., Gibson G.R. A human volunteer study to determine the prebiotic effects of lactulose powder on human colonic microbiota. *Microb Ecol Health Dis*. 2002;14(3):165–73. DOI: 10.1080/089106002320644357
 103. Collins S.L., McMillan A., Seney S., van der Veer C., Kort R., Sumarah M.W., et al. Promising prebiotic candidate established by evaluation of lactitol, lactulose, raffinose, and oligofructose for maintenance of a lactobacillus-dominated vaginal microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2018;84(5):e02200–17. DOI: 10.1128/AEM.02200-17

Сведения об авторах

Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: galagudza@almazovcentre.ru; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>

Успенский Юрий Павлович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru; 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Фоминых Юлия Александровна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: jaf@mail.ru; 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Бутко Дмитрий Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: prof.butko@mail.ru; 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-0943>

Information about the authors

Michael M. Galagudza — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Science; Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Professor at the Department of Pathophysiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
Contact information: galagudza@almazovcentre.ru; 197341, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>

Yury P. Uspenskiy* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Professor of the Department of Internal Diseases of Dentistry faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
Contact information: uspenskiy65@mail.ru; 194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Yulia A. Fominykh — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
Contact information: jaf@mail.ru; 194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Dmitriy Y. Butko — Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information: prof.butko@mail.ru; 194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-0943>

Поступила: 21.09.2023 Принята: 01.12.2023 Опубликовано: 30.06.2024
Submitted: 21.09.2023 Accepted: 01.12.2023 Published: 30.06.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author