

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-68-74>

Экспрессия мотилина и вазоактивного кишечного пептида в слизистой оболочке сигмовидной кишки у больных с дивертикулярной болезнью толстого кишечника и синдромом раздраженного кишечника

Осадчук М.А., Миронова Е.Д., Киреева Н.В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), (ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия)

Для цитирования: Осадчук М. А., Миронова Е. Д., Киреева Н. В. Экспрессия мотилина и вазоактивного кишечного пептида в слизистой оболочке сигмовидной кишки у больных с дивертикулярной болезнью толстого кишечника и синдромом раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;217(9): 68–74. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-68-74

✉ Для переписки:	Осадчук Михаил Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского
Миронова	Миронова Екатерина Дмитриевна , к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского
Екатерина	
Дмитриевна	

уек.mironova1995
@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Определить уровень экспрессии мотилина и вазоактивного кишечного пептида (ВИП) в слизистой оболочке сигмовидной кишки у пациентов с дивертикулярной болезнью толстого кишечника (ДБТК) и синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Материал и методы. Обследовано 120 человек: 85 больных с ДБТК и 35 — с СРК. Больные были распределены на 3 группы: 1-я группа — 40 пациентов с неосложненной ДБТК с клиническими проявлениями (НДБТК — КП); 2-я группа — 45 человек с бессимптомным течением ДБТК; 3-я группа больных была представлена лицами с СРК с запором (СРКз). Группу контроля составили 30 практически здоровых человек. Все пациенты и здоровые обследованы по единой программе, включающей клинические данные, лабораторные (общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, С-реактивный белок), инструментальные (колоноскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости) данные. Для верификации экспрессии гормонов использовались первичные антитела к мотилину и ВИП.

Результаты. Клиническая картина у лиц с НДБТК-КП соответствовала классическим проявлениям СРК с абсолютным доминированием запора у 87,5% больных. Иммуногистохимический анализ показал значительное снижение уровня экспрессии мотилина и ВИП у пациентов в данной группе больных. Группа с НДБТК-КП была статистически неразличима с группой СРКз ($p > 0,05$), однако статистически значимо отличались от группы с бессимптомным течением ДБТК ($p < 0,05$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о важной роли экспрессии мотилина и ВИП в манифестиации клинических проявлений ДБТК и СРК и дают основание предположить участие данных гормонов не только в моторно-эвакуаторных нарушениях, но и пролиферативных процессах в слизистой оболочке толстой кишки, которые, возможно, инициируют деструктивные процессы, сопровождающиеся формированием дивертикулов.

Ключевые слова: неосложненная дивертикулярная болезнь толстого кишечника с клиническими проявлениями, синдром раздраженного кишечника, мотилин, вазоактивный кишечный пептид, СРК-подобный синдром

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Expression of motilin and vasoactive intestinal peptide in the mucosa of the sigmoid colon in patients with diverticular disease of the large intestine and irritable bowel syndrome

M. A. Osadchuk, E. D. Mironova, N. V. Kireeva

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), (8, building 2, st. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia)

For citation: Osadchuk M. A., Mironova E. D., Kireeva N. V. Expression of motilin and vasoactive intestinal peptide in the mucosa of the sigmoid colon in patients with diverticular disease of the large intestine and irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;217(9): 68–74. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-68-74

✉ Corresponding author:	Michail A. Osadchuk, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky; ORCID: 0000-0003-0485-6802
Ekaterina D. Mironova	Ekaterina D. Mironova, MD, PhD, assistant of the Department of Polyclinic Therapy, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky; ORCID: 0000-0003-3268-2408
yek.mironova1995 @yandex.ru	Natal'ya V. Kireeva, MD, PhD, associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky; ORCID: 0000-0002-3467-886X

Summary

Purpose of the study. To determine the level of expression of motilin and vasoactive intestinal peptide (VIP) in the mucosa of the sigmoid colon in patients with diverticular disease (DD) of the colon and irritable bowel syndrome (IBS).

Material and methods. 120 people were examined: 85 patients with DD and 35 with IBS. The patients were divided into 3 groups: group 1–40 patients with symptomatically uncomplicated DD (SUDD); group 2–45 people with an asymptomatic form of DD; the 3rd group of patients was represented by persons with IBS with constipation (IBSc). The control group consisted of 30 practically healthy people. All patients and healthy people were examined according to a single program, including clinical data, laboratory (general blood count with leukocyte formula, C-reactive protein), instrumental (colonoscopy, ultrasound examination of the abdominal organs) data. Primary antibodies to motilin and VIP were used to verify hormone expression.

Results. The clinical picture in individuals with SUDD corresponded to the classical manifestations of IBS with the incidence of constipation in 87.5% and diarrhea in 12.5% of patients. Immunohistochemical analysis showed a significant decrease in the expression level of motilin and VIP in patients in this group of patients. The group with SUDD was statistically indistinguishable from the group with IBSc ($p > 0.05$), however, it was statistically significantly different from the group with asymptomatic DD ($p < 0.05$).

Conclusions. The data obtained indicate the important role of the expression of motilin and VIP in the manifestation of the clinical manifestations of DD and IBS and give reason to assume that these hormones are involved not only in motor-evacuation disorders, but also in proliferative processes in the colon mucosa, which, possibly, initiate destructive processes, accompanied by the formation of diverticula.

Keywords: symptomatically uncomplicated diverticular colonic disease, irritable bowel syndrome, motilin, vasoactive intestinal peptide, IBS-like syndrome

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Дивертикулярная болезнь толстого кишечника (ДБТК), является одним из наиболее часто встречающихся гастроэнтерологических заболеваний [1]. Так, только в США в первичном звене здравоохранения ДБТК при колоноскопии диагностируется у каждого восьмого пациента. Дивертикулы

в толстом кишечнике обнаруживают в среднем у 20% взрослого населения и у порядка 70% лиц старше 80 лет [2, 3]. В последние годы отмечается значительное увеличение осложненного течения ДБТК. В связи с этим заслуживают внимание данные о том, что в США в 2012 году было

зарегистрировано более 216 000 госпитализаций по поводу острого дивертикулита без кровотечения, что на 21% больше, чем в 2003 году [4]. В Великобритании показатель госпитализации по поводу дивертикулярной болезни увеличился с 0,56 на 1000 человеко-лет в 1996 году до 1,20 на 1000 человеко-лет в 2006 году [5]. В Италии в период 2008–2015 годов уровень госпитализации по поводу острого дивертикулита постоянно увеличивался, с ежегодным изменением ~ 1,9% [6]. При этом, пациенты были в основном моложе 40 лет, особенно среди мужчин. Также было отмечено значительное увеличение внутрибольничной смертности, чаще среди женщин старше 18 лет, пожилых людей старше 70 лет и во время первой госпитализации [6]. Все вышеперечисленные данные диктуют необходимость профилактики ранней диагностики ДБТК. По подсчетам специалистов из США, только лишь в 2012 году, общая стоимость затрат на лечение ДБТК и ее осложнений превысила более 2,2 млрд \$ [1].

У значительного количества пациентов заболевание протекает в виде неосложненной ДБТК с клиническими проявлениями (НДБТК-КП), которая характеризуется повторяющейся абдоминальной симптоматикой, проявляющейся болью в животе, запорами, вздутием живота, значительно реже диареей, обычно расцениваемой как «запорный понос» [7–10]. Важно отметить, что симптоматику, связанную с НДБТК-КП, сложно отличить от клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК) [7, 11, 12]. Ранее, в многочисленных исследованиях, была подтверждена ассоциация между ДБТК и СРК-подобным синдромом [7, 11]. В исследовании Antonio Tursi et. al было установлено, что СРК – подобный синдром встречается у порядка 30% больных с ДБТК, которые жаловались на боли в животе [13post-diverticulitis SUDD (PD-SUDD)]. Однако, до сих пор остается ряд нерешенных вопросов относительно взаимосвязи

между данными заболеваниями. На сегодняшний день, связь между желудочно-кишечными симптомами и формированием дивертикулов неясна, и механизм, с помощью которого дивертикулы могут индуцировать развитие СРК-подобных симптомов, еще предстоит выяснить. Вероятнее всего СРК и НДБТК-КП имеют схожие патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития обоих заболеваний, включая изменение регуляции кишечно-мозговой оси, нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника, висцеральной гиперчувствительности, психоэмоциональные расстройства, формирование минимального воспалительного процесса и изменение состава микробиоты кишечника [14–23]. Таким образом, необходимо провести дополнительные исследования, которые позволят углубить и расширить понимание патофизиологических механизмов и процессов, лежащих в основе развития НДБТК-КП.

В последние годы появляется все большее информации о влиянии гормонов, продуцируемых в желудочно-кишечном тракте, как на развитие, так и на клинические проявления заболеваний пищеварительного тракта, в том числе и ДБТК. К одним из представляющих особый интерес гормонов пищеварительного тракта относятся мотилин и вазоактивный кишечный пептид (ВИП). Нарушение продукции данных пептидов может инициировать развитие ДБТК, и влиять на различные клинические проявления СРК-подобного синдрома у данных лиц, поскольку мотилин является регулятором моторной функции пищеварительного тракта, а ВИП, по существу, выступает универсальным фактором, влияющим на секрецию большинства пищеварительных ферментов [24, 25]. В связи с этим, в рамках изучения ДБТК и СРК – подобного синдрома особый интерес представляет изучение экспрессии мотилина и ВИП в слизистой оболочке толстого кишечника у данной категории больных.

Материал и методы

Обследовано 120 человек: 85 больных с ДБТК и 35 – с СРК. Больные были распределены на 3 группы: 1-я группа – 40 пациентов с НДБТК-КП; 2-я группа – 45 человек с бессимптомной формой ДБТК; 3-я группа больных была представлена лицами с СРК с запором (СРКз). Группу контроля составили 30 практически здоровых человек.

Постановка диагноза осуществлялась на основании Клинических рекомендаций по ДБТК, разработанных Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Ассоциацией колопроктологов России (2021 г.) [8]. Бессимптомной форме ДБТК соответствовало обнаружение хотя бы одного дивертикула в ободочной кишке без каких-либо клинических проявлений при выполнении скрининговой колоноскопии. Диагнозу НДБТК-КП соответствовало наличие хотя бы одного дивертикула в ободочной кишке с клиническими проявлениями преимущественно проявляющимися функциональными нарушениями (неустойчивый стул, запоры и метеоризм) и болями, обычно локализованными

в проекции сигмовидной кишки (чаще – спастические, периодические), при отсутствии каких-либо признаков воспалительных изменений в дивертикулах.

Постановка диагноза СРК осуществлялась на основании Римских критерий IV, которые определяют данную патологию как функциональное кишечное расстройство, сопровождающееся циклической абдоминальной болью, связанной с актом дефекации, и характеризующейся изменениями частоты последней и/или формы стула (запор и/или диарея), при персистенции симптомов на протяжении трех месяцев при общей продолжительности нарушений в течение шести месяцев.

Морфологический материал брался из средней трети сигмовидной кишки. Забор биопсийного материала, а также прижизненные патологоанатомические исследования осуществлялись в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.06.2016 № 179н «О правилах проведения патологоанатомических

исследований». Для иммуногистохимического окрашивания были приготовлены серийные срезы толщиной 4–6 мкм, которые помещали на предметные стекла, покрытые поли-L-лизином (Menzel). Исследования проводились на депарафинизированных и дегидратированных срезах с использованием авидин-биотинового иммунопероксидазного метода. Для верификации экспрессии использовались первичные антитела к мотилину (PA5–76926, Invitrogen, USA) и ВИП (Ab22736, 1:800, Abcam, UK). Полученные микропрепараты сканировали с применением сканера препараторов Leica Aperio AT2 с последующим анализом с использованием программного обеспечения Aperio ImageScope.

Статистический анализ проводился в соответствии с поставленной целью. Для оценки нормальности распределения переменных использовался критерий Шапиро-Уилка. В случае

подтвержденного нормального распределения совокупностей способом оценки статистической значимости различий между средними величинами использовался t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок. В случаях, когда распределение хотя бы одной из совокупностей не являлось нормальным, для сравнения использовался метод непараметрического анализа U-критерий Манна – Уитни. Данные, представленные в номинальной шкале, сравнивались при помощи таблиц сопряженности с вычислением критерия χ^2 Пирсона. В случае если в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера Р. Для проведения статистического анализа использовалась программа SPSS 22.0 (SPSS Inc, США) для Windows (Microsoft Corporation, США), причем $p < 0,05$ считался статистически значимым.

Результаты исследования

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что представители всех групп были сопоставимы по возрасту и не имели статистических различий ($p > 0,05$) (Рисунок 1).

Оценка гендерного распределения показала, определенное доминирование женщин среди пациентов с СРК в отличие от лиц с ДБТК с не-осложненной и с бессимптомной формами ($p < 0,05$). (Рисунок 2).

Больные с СРК предъявляли жалобы на вздутие живота, неустойчивый стул и боль по ходу толстого кишечника, связанную с дефекацией по меньшей мере 1 раз в неделю. Проведенный анализ данных свидетельствует о том, что клиническая картина у лиц с НДБТК-КП соответствовала классическим проявлениям данной патологии и характеризовалась абсолютным доминированием запора (87,5%), боли по ходу толстого кишечника, связанные с дефекацией не менее 1-го раза в неделю

(90%), чувством неполного опорожнения кишечника после дефекации (60%), метеоризмом (85%) и болезненностью при пальпации по ходу толстого кишечника (70%) (Рисунок 3).

На основании иммуногистохимического анализа (Рисунок 4), было установлено, что все группы пациентов статистически значимо отличались от группы контроля по уровню экспрессии мотилина и ВИП в слизистой толстого кишечника ($p < 0,05$). Были выявлены значительное снижение уровня экспрессии гормонов у пациентов с НДБТК-КП, с бессимптомным течением ДБТК и с СРКз. При этом, группа с НДБТК-КП по уровню экспрессии изучаемых нейрогормонов была статистически неразличима с группой СРКз ($p > 0,05$), однако статистически значимо отличались от группы с бессимптомным течением ДБТК ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о влиянии снижения уровня экспрессии мотилина и ВИП при НДБТК-КП.

Рисунок 1.

Характеристика групп по возрасту

Примечание:
 $p > 0,05$ между всеми группами

Figure 1.

Characteristics of groups by age

Note:
 $p > 0,05$ between all groups



Рисунок 2.

Характеристика групп по гендерному распределению

Figure 2.

Characteristics of groups by gender distribution
■ Мужчины ■ Женщины



Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении с 1-й группой;

** $p < 0,05$ при сравнении с 2-й группой;

▲ $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля

Note:

* $p < 0,05$ when compared with the 1st group;

** $p < 0,05$ when compared with the 2nd group;

▲ $p < 0,05$ when compared to controls

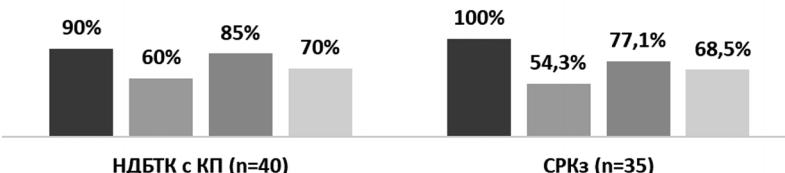
Рисунок 3.**Примечание:****Figure 3.****Note:**

Анализ степени выраженности клинических симптомов СРК в исследуемых группах

$p > 0,05$ между всеми группами

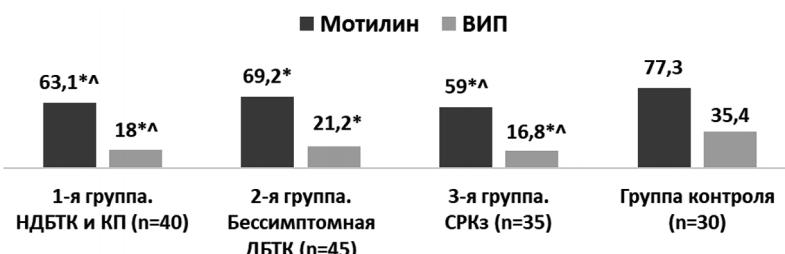
Analysis of the severity of clinical symptoms of IBS in the study groups
 $p > 0.05$ between all groups

- Боли по ходу толстого кишечника связанные с дефекацией не менее 1-го раза в неделю
- Чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации
- Метеоризм
- Болезненность при пальпации по ходу толстой кишки

**Рисунок 4.****Figure 4.**

Сравнение уровня экспрессии мотилина и ВИП в слизистой оболочке толстого кишечника в исследуемых группах

Comparison of the level of expression of motilin and VIP in the mucous membrane of the large intestine in the studied groups

**Примечание:**

* $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля;
^Λ $p < 0,05$ при сравнении со 2-й группой

Note:

* $p < 0.05$ when compared with the control group;
^Λ $p < 0.05$ when compared with group 2

Обсуждение результатов

Полученные нами результаты подтверждают, что НДБТК-КП и СРК имеют схожие клинические проявления. При этом остаются дискутабельными механизмы, участвующие в формировании клинических проявлений у пациентов с СРК и НДБТК-КП [7]. Однако, сходство клинических проявлений можно объяснить обнаруженными нами особенностями экспрессии мотилина и ВИП у пациентов с НДБТК-КП. Нарушения, связанные с секрецией кишечных пептидов, могут быть причиной формирования аномальной кишечной моторики. Известно, что мотилин активирует гладкомышечные клетки, локальных кишечных нейронов и афферентных окончаний блуждающего нерва [26] и воздействует на моторную функцию желудочно-кишечного тракта, регулируя мигрирующий двигательный комплекс. Снижение продукции мотилина может привести к развитию запоров [27, 28] и, вероятно, к увеличению перистальтики кишечника при повышении его концентрации. С другой стороны, ВИП принимает участие в регулировании сокращений и расслаблений гладких мышц пищеварительной системы [25], нарушение продукции которого ведет к дисрегуляции опорожнения кишечника и последующему развитию ДБТК и СРК [29, 30]. Ранее было установлено, что нескоординированная активность и сегментация толстой кишки являются важными компонентами патогенеза СРК, а также одними из факторов влияющих на развитие ДБТК, которые определяются дисфункцией гладких мышц, возбуждающих или тормозных нейронов в совокупности со старением организма [14–17]. Пациенты с ДБТК демонстрируют нарушения моторной и пропульсивной

активности толстой кишки, особенно в сегментах с дивертикулами [14] а создаваемое повышенное давление в толстом кишечнике при запоре ведет к формированию грыж слизистого/подслизистого слоя толстого кишечника [17]. Именно аномальная перистальтика толстой кишки может играть определяющую роль в патогенезе формирования симптомов соответствующих СРК, с избыточной регулярной сократительной активностью, связанной с так называемой «спастической толстой кишкой» [16].

Изменения первично-мышечной функции могут влиять и на восприятие абдоминальной боли. Пациенты с НДБТК-КП имеют повышенную чувствительность изобарического растяжения в сигмовидной кишке с дивертикулами (висцеральная гиперчувствительность) и в непораженной прямой кишке по сравнению с бессимптомными пациентами [18]. В то же время, висцеральная гиперчувствительность является важной патофизиологической аномалией и при СРК [19]. С другой стороны, замедленная моторика кишечника, ведет к развитию стаза просветного содержимого в дивертикулах и формированию локального избыточного бактериального роста. Появляется все больше доказательств подтверждающих наличие изменений в составе микробиоты и среди пациентов с СРК, которые демонстрируют нестабильность состава микробиоты [20]. Эти изменения состава микробиоты могут способствовать развитию воспаления за счет продукции аномальных бактериальных метаболитов. Необходимо подчеркнуть, что ВИП, по-видимому, является важным фактором в регуляции бактериальной транслокации через

слизистую оболочку кишечника. Интересен и тот факт, что ВИП относится к противовоспалительным пептидам, поскольку снижает содержание цитокинов и медиаторов, таких как TNF- α , IL-6, IL-12, оксид азота и хемокины [31]. Предполагается, что хроническое слабовыраженное воспаление сенсибилизирует собственные первичные афферентные нейроны в подслизистом и мышечно-кишечном сплетении, приводящее к повышению висцеральной гиперчувствительности и изменениям двигательной функции толстой кишки [21].

Таким образом, результаты полученных данных свидетельствуют о важной роли экспрессии мотилина и ВИП в манифестиации клинических проявлений ДБК и СРК. Более выраженные изменения в экспрессии мотилина и ВИП при ДБК дают основание предположить участие данных гормонов не только в моторно-эвакуаторных нарушениях, но и пролиферативных процессах в слизистой оболочке толстой кишки, которые, возможно, инициируют деструктивные процессы, сопровождающие формирование дивертикулов.

Литература | References

1. Meyskens F.L., Jones S. E. Terminal transferase: its evolving role. *N Engl J Med.* 1978;298(15):845–846. doi: 10.1056/NEJM197804132981510.
2. Everhart J.E., Ruhl C. E. Burden of digestive diseases in the United States part II: lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2009;136(3):741–754. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.015.
3. Delvaux M. Diverticular disease of the colon in Europe: epidemiology, impact on citizen health and prevention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18 Suppl 3:71–74. doi: 10.1046/j.0953-0673.2003.01720.x.
4. Peery A.F., Crockett S.D., Barritt A.S. et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology.* 2015;149(7):1731–1741. e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.045.
5. Jeyarajah S., Faiz O., Bottle A. et al. Diverticular disease hospital admissions are increasing, with poor outcomes in the elderly and emergency admissions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(11–12):1171–1182. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04098.x.
6. Binda G.A., Mataloni F., Bruzzone M. et al. Trends in hospital admission for acute diverticulitis in Italy from 2008 to 2015. *Tech Coloproctol.* 2018;22(8):597–604. doi: 10.1007/s10151-018-1840-z.
7. Cremon C., Bellacosa L., Barbaro M. R., Cogliandro R. F., Stanghellini V., Barbara G. Diagnostic challenges of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017;63(2):119–129. doi: 10.23736/S1121-421X.17.02370-4
8. Russian Gastroenterological Association, Association of Coloproctologists of Russia. Clinical guidelines. diverticular disease. 2021:48. (In Russ.)
Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. Клинические рекомендации. Дивертикулярная болезнь. 2021:48.
9. Boytsov S.A., Lazebnik L. B., Levchenko S. V., Komissarenko I. A. Rational pharmacotherapy of the symptomatic uncomplicated colon diverticular disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(5):86–92. (In Russ.)
Бойцов С. А., Лазебник Л. Б., Левченко С. В., Комисаренко И. А. Рациональная фармакотерапия симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;0(5):86–92.
10. Lazebnik L. B., Levchenko S. V. Symptomatic diverticular disease of the colon in elderly patients: clinics and diagnosis of its ischemic variant. *Practical medicine.* 2014;1 (77):94–98. (In Russ.)
Лазебник Л. Б., Левченко С. В. Симптоматическая дивертикулярная болезнь толстой кишки у больных старших возрастных групп: клиника и диагностика ее ишемического варианта. *Практическая медицина.* 2014;1 (77):94–98.
11. Piscopo N., Ellul P. Diverticular Disease: A Review on Pathophysiology and Recent Evidence. *Ulster Med J.* 2020 Sep;89(2):83–88. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33093692
12. Levchenko S. V., Lazebnik L. B., Potapova V. B., Rogozina V. A. Clinical and morphological variants of diverticular disease in colon. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2013;(3):23–30. (In Russ.)
Левченко С. В., Лазебник Л. Б., Потапова В. Б., Рогозина В. А. Клинико-морфологические варианты дивертикулярной болезни толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013;(3):23–30.
13. Tursi A., Elisei W., Franceschi M., Picchio M., Di Mario F., Brandimarte G. The prevalence of symptomatic uncomplicated diverticular disease could be lower than expected: a single-center colonoscopy-based cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* Published online April 16, 2021. doi: 10.1097/MEG.0000000000002142.
14. Bassotti G., Battaglia E., Spinazzi F., Pelli M. A., Tonini M. Twenty-four hour recordings of colonic motility in patients with diverticular disease: evidence for abnormal motility and propulsive activity. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(12):1814–1820. doi: 10.1007/BF02234460
15. Szurszewski J.H., Holt P. R., Schuster M. Proceedings of a workshop entitled “Neuromuscular function and dysfunction of the gastrointestinal tract in aging.” *Dig Dis Sci.* 1989;34(7):1135–1146. doi: 10.1007/BF01536388.
16. Bassotti G., Sietchiping-Nzepa F., De Roberto G., Chistolini F., Morelli A. Colonic regular contractile frequency patterns in irritable bowel syndrome: the “spastic colon” revisited. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(6):613–617. doi: 10.1097/00042737-200406000-00016.
17. Trotman I.F., Misiewicz J. J. Sigmoid motility in diverticular disease and the irritable bowel syndrome. *Gut.* 1988;29(2):218–222. doi: 10.1136/gut.29.2.218.
18. Clemens CH.M., Samsom M., Roelofs J., van Berge Henegouwen G. P., Smout AJ.PM. Colorectal visceral perception in diverticular disease. *Gut.* 2004;53(5):717–722. doi: 10.1136/gut.2003.018093.
19. Mertz H., Naliboff B., Munakata J., Niazi N., Mayer E. A. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1995;109(1):40–52. doi: 10.1016/0016-5085(95)90267-8.
20. Rinttilä T., Lyra A., Krogius-Kurikka L., Palva A. Real-time PCR analysis of enteric pathogens from fecal samples of irritable bowel syndrome subjects. *Gut Pathog.* 2011;3(1):6. doi: 10.1186/1757-4749-3-6.
21. Barbara G., De Giorgio R., Stanghellini V., Cremon C., Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel

- syndrome? *Gut*. 2002;51 Suppl 1: i41–44. doi: 10.1136/gut.51.suppl_1.i41.
22. Jones R., Latinovic R., Charlton J., Gulliford M. Physical and psychological co-morbidity in irritable bowel syndrome: a matched cohort study using the General Practice Research Database. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006;24(5):879–886. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03044.x.
 23. Spiegel B.M.R., Reid M. W., Bolus R. et al. Development and validation of a disease-targeted quality of life instrument for chronic diverticular disease: the DV-QOL. *Qual Life Res*. 2015;24(1):163–179. doi: 10.1007/s11136-014-0753-1.
 24. Al-Missri M.Z., Jialal I. Physiology, Motilin. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31424893.
 25. Iwasaki M., Akiba Y., Kaunitz J. D. Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: focus on the gastrointestinal system. *F1000Res*. 2019;8: F1000 Faculty Rev-1629. doi: 10.12688/f1000research.18039.1.
 26. Kitazawa T., Kaiya H. Regulation of Gastrointestinal Motility by Motilin and Ghrelin in Vertebrates. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:278. doi: 10.3389/fendo.2019.00278.
 27. Preston D.M., Adrian T.E., Christofides N.D., Lennard-Jones J.E., Bloom S. R. Positive correlation between symptoms and circulating motilin, pancreatic polypeptide and gastrin concentrations in functional bowel disorders. *Gut*. 1985;26(10):1059–1064. doi: 10.1136/gut.26.10.1059.
 28. Maev I.V., Osadchuk M. A., Burdina V. O., Mironova E. D., Osadchuk M. M. The role of endocrine cells of the colon, secreting vasoactive intestinal polypeptide, somatostatin and motilin, in irritable bowel syndrome, occurring with diarrhea and constipation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(2):79–86. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn2030.
 29. Maev И. В., Осадчук М. А., Бурдина В. О., Миронова Е. Д., Осадчук М. М. Роль эндокринных клеток толстой кишки, секретирующих вазоактивный кишечный полипептид, соматостатин и мотилин, при синдроме раздраженного кишечника, протекающем с диареей и запором. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022;77(2):79–86. doi: 10.15690/vramn2030.
 30. Kozlova I.V., Mialina I. N. Diagnostic criteria for different clinical variants of diverticular disease. *Klin Med (Mosk)*. 2009;87(10):46–50. (in Russ.)
 31. Liang W.J., Zhang G., Luo H.S., Liang L.X., Huang D., Zhang F.C. Trypsinase and Protease-Activated Receptor 2 Expression Levels in Irritable Bowel Syndrome. *Gut Liver*. 2016;10(3):382–390. doi: 10.5009/gnl14319.
 32. Delgado M., Gonzalez-Rey E., Ganea D. VIP/PACAP preferentially attract Th2 effectors through differential regulation of chemokine production by dendritic cells. *FASEB J*. 2004;18(12):1453–1455. doi: 10.1096/fj.04-1548fje.