

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-220-12-86-96>

Роль кишечной микробиоты и микробных метаболитов в развитии функционального запора*

Галагудза М. М.^{1,2}, Борщев Ю. Ю.^{1,3}, Борщева О. В.¹, Комар В. В.^{1,4}, Фоминых Ю. А.^{2,4}, Успенский Ю. П.^{2,4}

¹ ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

² ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

³ ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО СПбГМУ Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Для цитирования: Галагудза М. М., Борщев Ю. Ю., Борщева О. В., Комар В. В., Фоминых Ю. А., Успенский Ю. П. Роль кишечной микробиоты и микробных метаболитов в развитии функционального запора. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 86–96. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-86-96

✉ Для переписки:

Борщев

Юрий Юрьевич

niscon@mail.ru

Галагудза Михаил Михайлович, Директор Института экспериментальной медицины

Борщев Юрий Юрьевич, Заведующий НИО токсикологии

Борщева Ольга Викторовна, Научный сотрудник НИО токсикологии

Комар Вероника Владимировна, Лаборант-исследователь НИО токсикологии

Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., проф. каф. факультетской терапии им. В. А. Вальдмана, доц. каф. внутренних болезней стоматологического факультета

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии им. В. А. Вальдмана; проф. каф. внутренних болезней стоматологического факультета

Резюме

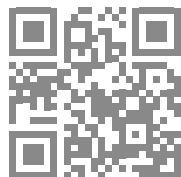
* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. VII).

В роли главного звена патогенеза функционального запора (ФЗ) с медленным кишечным транзитом выступает снижение моторной функции толстой кишки. Данные экспериментальных и клинических исследований показывают, что кишечная микробиота участвует в регуляции моторики толстой кишки за счет различных механизмов. При этом изучение молекулярных процессов, лежащих в основе влияния кишечной микробиоты и ее метаболитов на моторную функцию толстой кишки, находится на начальном этапе.

В обзоре проведен анализ литературы, посвященной роли кишечной микробиоты в развитии ФЗ, представлены данные о механизмах действия различных микробных метаболитов на моторную и секреторную функцию толстой кишки и кратко описаны новые подходы к лечению ФЗ, основанные на модуляции состава кишечной микрофлоры. ФЗ сопровождается специфическими изменениями состава кишечной микробиоты, причем в последние годы исследователями установлены причинно-следственные отношения между определенными энтеротипами и развитием ФЗ.

К настоящему времени идентифицированы основные микробные метаболиты, обладающие стимулирующим либо ингибирующим влиянием на пропульсивную перистальтику, а также на интенсивность секреции анионов и воды колоноцитами. Подходы к оптимизации состава микробиоты при ФЗ основаны на применении про- и пребиотиков, антибиотиков, а также использовании трансплантации кишечной микробиоты. Более глубокое понимание молекулярных механизмов, опосредующих влияние микробиоты и ее метаболитов на моторную функцию толстой кишки, может послужить основой для разработки новых подходов к лечению ФЗ.

EDN: HXCNKZ



Ключевые слова: кишечная микробиота, пробиотики, моторная функция толстой кишки, функциональный запор, запор с медленным транзитом, пробиотики, трансплантация кишечной микробиоты

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23–15–00139 «Молекулярные механизмы пробиотик-индуцированной кардиопротекции при системном воспалении» <https://rscf.ru/project/23-15-00139/>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



The role of intestinal microbiota and microbial metabolites in the development of functional constipation*

M. M. Galagudza^{1,2}, Yu. Yu. Borshchev^{1,3}, O. V. Borscheva¹, V. V. Komar^{1,4}, Yu. A. Fominykh^{2,4}, Yu. P. Uspensky^{2,4}

¹ Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after. V. A. Almazova Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education PSPbSMU named after. I. P. Pavlova Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

³ Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Oncology named after. N. N. Petrova Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

For citation: Galagudza M. M., Borshchev Yu. Yu., Borscheva O. V., Komar V. V., Fominykh Yu. A., Uspensky Yu. P. The role of intestinal microbiota and microbial metabolites in the development of functional constipation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): 86–96. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-86-96

✉ **Corresponding author:**

Yuri Yu. Borshchev
nison@mail.ru

Mikhail M. Galagudza, Director of the Institute of Experimental Medicine; ORCID: 0000–0001–5129–9944

Yuri Yu. Borshchev, Head of the Research Institute of Toxicology; ORCID: 0000–0003–3096–9747

Olga V. Borscheva, Researcher, Research Institute of Toxicology

Veronika V. Komar, Laboratory Researcher, Research Institute of Toxicology

Yulia A. Fominykh, Doctor of Medicine. sciences, prof. department Faculty Therapy named after. V. A. Waldman, associate professor Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry; ORCID: 0000–0002–2436–3813

Yuri P. Uspensky, Dr. med. Sciences, prof., head. department Faculty Therapy named after. V. A. Waldman; Professor of the Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry; ORCID: 0000–0001–6434–1267

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. VII).

The main link in the pathogenesis of functional constipation (FC) with slow intestinal transit is a decrease in the motor function of the colon. Data from experimental and clinical studies indicate that the gut microbiota is involved in the regulation of colonic motility through various mechanisms. At the same time, the study of the molecular processes underlying the influence of the intestinal microbiota and its metabolites on the motor function of the colon is at an early stage.

The review analyzes the literature on the role of intestinal microbiota in the development of FD, presents data on the mechanisms of action of various microbial metabolites on the motor and secretory function of the colon, and briefly describes new approaches to the treatment of FD based on modulating the composition of the intestinal microflora. FZ is accompanied by specific changes in the composition of the intestinal microbiota, and in recent years, researchers have established cause-and-effect relationships between certain enterotypes and the development of FZ.

To date, the main microbial metabolites have been identified that have a stimulating or inhibitory effect on propulsive peristalsis, as well as on the intensity of secretion of anions and water by colonocytes. Approaches to optimizing the composition of the microbiota in FZ are based on the use of pro- and prebiotics, antibiotics, as well as the use of intestinal microbiota transplantation. A deeper understanding of the molecular mechanisms mediating the influence of the microbiota and its metabolites on colonic motor function may serve as the basis for the development of new approaches to the treatment of FZ.

Keywords: intestinal microbiota, probiotics, colon motor function, functional constipation, slow transit constipation, probiotics, intestinal microbiota transplantation

The research was supported by Russian Science Foundation, project no. 23 15–00139 “Molecular mechanisms of probiotic-induced cardioprotection in systemic inflammation”. <https://rscf.ru/en/project/23-15-00139/>

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

Введение

Согласно данным крупных эпидемиологических исследований, запор находится на пятом месте по встречаемости среди всех симптомов дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), уступая таким жалобам, как изжога, абдоминальная боль, метеоризм и диарея [1]. Встречаемость запора среди

взрослого населения в мире оценивается в 15% [2], но у лиц старше 60 лет отмечено значимое увеличение распространенности запоров – до 33% [3], причем запор не может рассматриваться как проявление нормального старения организма [4]. Весьма велики экономические последствия запоров. Только в США

в год около 800 млн долларов США налогоплательщиков уходят на приобретение слабительных [5]. Помимо этих затрат, существенно большая сумма уходит на проведение дорогостоящих диагностических исследований, госпитализацию пациентов и хирургическое лечение. Постоянно обсуждается связь хронического запора и колоректального рака, хотя в последнем крупном исследовании 2022 г. данная ассоциация не была подтверждена [6]. 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 [7]. Традиционно ФЗ подразделяют на три категории – с нормальным кишечным транзитом (ЗНТ), с медленным транзитом (ЗМТ) и дисфункцию тазового дна [2]. ЗНТ составляет около половины случаев ФЗ и имеет значительное клиническое сходство с синдромом раздраженного кишечника с запорами (СРК-З). 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 [8]. С другой стороны, у 43% пациентов с ЗМТ имеется нормальная моторика толстой кишки натощак и нормальный ответ на прием пищи и бисакодил. В основе диагностики ФЗ сегодня лежат критерии IV Римского консенсуса, выпущенные в 2016 г. [9]. При ЗМТ в роли главного звена патогенеза выступает снижение моторной функции толстой кишки [10]. При этом и в физиологических, и в патологических условиях на моторику кишки влияют самые разнообразные факторы (рис. 1). 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 [11]. Очень важное значение имеет энтеральная нервная система, но и полностью денервированная кишка сохраняет моторную активность за счет миогенного ответа [12]. На моторику оказывают стимулирующее действие желчные кислоты и такие кишечные гормоны, как мотилин, гастрин, холецистокинин и мелатонин [13]. Нарушения моторики могут быть связаны с гипоксией, изменением состава пищи по типу западной диеты и применением различных лекарственных средств. В последние 10 лет

происходит активное накопление научных данных о роли кишечной микробиоты в регуляции разнообразных физиологических процессов [14]. Одновременно в литературе обсуждается патогенетическая роль нарушений состава кишечной микробиоты в развитии различных заболеваний, а также о способах терапевтического воздействия на микробиоту с целью профилактики и лечения социально значимых болезней [15, 16]. Кишечный микробиом человека представлен всей совокупностью микроорганизмов, населяющих просвет ЖКТ [17]. Несмотря на огромное видовое разнообразие кишечных бактерий, 93,5% всего их состава представлены пятью типами: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, причем *Firmicutes* и *Bacteroidetes* составляют более 90% от общего количества кишечных бактерий [18]. Кишечная микробиота выполняет в организме ряд ключевых функций, которые включают участие микробиоты в переваривании ряда субстратов, обеспечение колонизационной резистентности, синтез витаминов и модуляцию функции иммунной системы макроорганизма. Согласно последним данным, в совокупном геноме кишечных микроорганизмов насчитывается порядка 22 млн генов, причем половина из них является уникальной для каждого конкретного человека, что создает значительную вариабельность энтеротипов в общей популяции [19]. Отмечены взаимосвязи между нарушениями состава кишечной микробиоты и увеличением риска развития таких заболеваний ЖКТ, как колоректальный рак, болезнь Крона, язвенный колит, целиакия, СРК и ФЗ [20–23]. Благодаря существенному уменьшению стоимости технологий секвенирования генома в последние годы был проведен ряд исследований, в которых описаны изменения состава микробиома, характерные для пациентов с ФЗ [24]. При этом изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе влияния микробиоты на моторику толстой кишки, находится на начальном этапе. В настоящем обзоре проведен анализ научной литературы, посвященной роли кишечной микробиоты в развитии ФЗ, представлены данные о механизмах действия различных микробных метаболитов на моторную и секреторную функцию толстой кишки и кратко описаны новые подходы к лечению ФЗ, основанные на модуляции состава кишечной микробиоты.

Изменения состава кишечной микробиоты при ФЗ

Значимые изменения состава кишечной микробиоты в настоящее время продемонстрированы как в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных, так и в клинических исследованиях на пациентах с ФЗ (табл. 1). В целом дисбиоз характеризуется изменениями состава микробиоты, которые включают уменьшение микробного разнообразия, уменьшение представительства полезных микробов и экспансию микроорганизмов, могущих играть неблагоприятную роль [25]. Приоритет в изучении изменений состава микробиоты у детей с ФЗ принадлежит G. Zorpi и соавт. [26]. С использованием культурального

метода эти авторы обнаружили, что наличие ФЗ ассоциировано с увеличением представительства бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Clostridium*. Противоположные данные об уменьшении количества бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium* и *Bacteriodes* у взрослых пациентов с ФЗ были получены I. L. Khalif и соавт. в 2005 г. [27]. Столь явное противоречие может объясняться ограничениями культурального метода, связанными с невозможностью получения колоний многих бактерий *in vitro* и гибелью облигатных анаэробных видов в аэробной среде. Следующий этап в изучении взаимосвязи кишечного

Таблица 1.
Изменения состава
кишечной микро-
биоты у пациентов
с функциональным
запором (ФЗ).
СРК – синдром
раздраженного
кишечника, ПЦР –
полимеразная цеп-
ная реакция

Пациенты	Контроль	Метод оценки микробиоты	Изменения состава микробиоты при ФЗ	Источник
Дети с ФЗ (n = 28)	Здоровые дети (n = 14)	Культуральный	<i>Bifidobacterium</i> ↑ <i>Clostridium</i> ↑	[26]
Взрослые с ФЗ (n = 57)	Здоровые лица (n = 25)	Культуральный	<i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Clostridium</i> ↓ <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Bacteroides</i> ↓	[27]
Пациенты с СРК-3 (n = 3)	Здоровые лица (n = 9)	Секвенирование гена 16s рРНК	<i>Bacteroides</i> ↑ <i>Enterobacteriaceae</i> ↑	[28]
Дети с ФЗ (n = 8)	Здоровые дети (n = 14)	Пиросеквенирова- ние гена 16s рРНК	<i>Blautia</i> ↑ <i>Coprococcus</i> ↑ <i>Ruminococcus</i> ↑ <i>Clostridium</i> ↑ <i>Anaerococcus</i> ↑ <i>Prevotella</i> ↓	[29]
Взрослые с ФЗ (n = 30)	Здоровые лица (n = 30)	Количественная ПЦР	<i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Bacteroides</i> ↓	[30]
Пациенты с ФЗ (n = 13), СРК-3 (n = 6), смешанным типом СРК (n = 6)	Здоровые лица (n = 25)	Секвенирование гена 16s рРНК	<i>Bacteroides</i> ↑	[31]
Взрослые с ФЗ (n = 68)	Здоровые лица (n = 68)	Секвенирование гена 16s рРНК и пол- ное метагеномное секвенирование	<i>Bacteroides</i> ↓ <i>Roseburia</i> ↓ <i>Coprococcus</i> ↓ <i>Faecalibacterium</i> ↑	[32]
Взрослые с ФЗ (n = 18)	Здоровые лица (n = 17)	Секвенирование гена 16s рРНК	<i>Ruminococcus</i> ↑ <i>Bacteroides</i> ↑ <i>Prevotella</i> ↓ <i>Roseburia</i> ↓	[33]
Взрослые с ФЗ (n = 53)	Здоровые лица (n = 31)	Секвенирование гена 16s рРНК	<i>Ruminococcus</i> ↑ <i>Lachnospiraceae</i> ↑ <i>Streptococcaceae</i> ↑ <i>Prevotella</i> ↓	[34]

дисбиоза и ФЗ наступил после широкого внедрения в практику метода секвенирования гена 16S рибосомальной РНК. Применение данного метода для анализа состава микробиоты у детей с ФЗ показало выраженное увеличение количества бактерий родов *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Anaerococcus* при сопутствующем уменьшении бактерий рода *Prevotella* [29]. В целом описанные изменения за счет увеличения представительства нескольких видов, относящихся к типу фирмикотов, характеризуются увеличением соотношения фирмикоты/бактероиды, что часто рассматривается как универсальный показатель кишечного дисбиоза. Повышение указанного соотношения было отмечено и при других заболеваниях, например, при артериальной гипертензии [35] и ожирении [36]. Уменьшение количества бактерий родов *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Lactobacillus* в составе кишечной микробиоты у пациентов с ФЗ было позднее подтверждено с использованием метода количественной ПЦР [30]. Важные данные были получены группой L. Mancabelli в 2017 г., когда у лиц с ФЗ было обнаружено уменьшение представительства бактерий родов *Bacteroides*, *Roseburia* и *Coprococcus*, являющихся основными продуцентами короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), обладающих рядом положительных биологических эффектов [37]. Системные эффекты, которые возникают при всасывании КЦЖК в кровь, включают подавление воспаления,

ослабление оксидативного стресса и снижение артериального давления за счет вазодилатации [33]. Уменьшение количества продуцентов КЦЖК при ФЗ сочеталось с увеличением представительства метанообразующих бактерий и бактерий, метаболизирующих глицерин. В последнем исследовании с использованием метода секвенирования гена 16S рибосомальной РНК было показано, что у пациентов с ФЗ увеличена численность бактерий родов *Ruminococcus*, *Lachnospiraceae*, *Streptococcaceae* и при этом снижено представительство рода *Prevotella* [34]. В этой работе была впервые сделана попытка сравнить энтеротипы при ЗМТ в сравнении с ЗНТ и контролем. При этом было выявлено, что в сравнении со здоровыми лицами, количество бактерий рода *Bacteroides* было ниже только у пациентов с ЗМТ, но не с ЗНТ. Данные о составе микробиома коррелировали с уровнем ацетата в плазме крови, который был значимо ниже в группе ЗМТ по сравнению с группами ЗНТ и контролем. Эти данные могут играть важную роль для последующего более углубленного понимания различий в патогенезе ЗМТ и ЗНТ, связанных с различным составом кишечной микробиоты. Таким образом, изменения состава кишечной микробиоты при ФЗ, описанные в большинстве исследований, характеризуются уменьшением представительства бактерий, обладающих потенциально позитивными эффектами (например, лакто- и бифидобактерий) при одновременном

уменьшении общего биоразнообразия и увеличении представительства патобионтов [24]. Несмотря на эту общую закономерность, существуют работы, в которых отмечены противоположные результаты. Так, недавно было показано, что у пациентов с запорами при болезни Паркинсона в составе кишечной микрофлоры доминируют бактерии родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [38]. Это может объясняться фундаментальными различиями в патогенезе первичного и вторичного запора, возникающего при самых разнообразных заболеваниях, сопровождающихся нарушением кишечной моторики.

В настоящее время достаточно сложно судить о том, являются ли отмеченные изменения состава кишечной микробиоты причиной формирования ФЗ или, напротив, дисбиоз возникает вторично по отношению к уже развившемуся ФЗ. С одной стороны, различные внешние факторы риска развития

ФЗ, включая особенности питания, применение определенных лекарственных средств и низкий уровень физической активности, могут вызывать изменения микробиоты и таким образом опосредовать их действие на моторную функцию. С другой стороны, увеличение времени кишечного транзита при ФЗ может способствовать усилению пролиферации медленно обновляющихся видов кишечных бактерий, приводя к их относительной экспансии. Для ответа на этот вопрос требуется проведение экспериментов, направленных на доказательство наличия причинно-следственных связей между определенным составом кишечной микробиоты и развитием ФЗ. Одним из подходов может являться трансплантация кишечной микробиоты (ТКМ) от пациентов с ФЗ конвенциональным животным с последующим изучением изменения паттернов моторной активности толстой кишки.

Механизмы участия кишечной микробиоты в развитии ФЗ

Важное значение для трансляции результатов исследований по изменениям состава микробиоты при ФЗ в клиническую практику имеет расшифровка молекулярных механизмов проконстрикционного действия определенных энтеротипов. Несмотря на недостаточную изученность этого вопроса, данные литературы позволяют рассматривать в качестве эффекторов некоторые молекулы, концентрация которых в просвете кишки и в собственной пластинке слизистой оболочки прямо или опосредованно связана с активностью кишечных бактерий. Эти биоактивные молекулы, важные

в контексте патогенеза ФЗ, могут быть разделены на две группы – влияющие на моторную функцию толстой кишки и определяющие уровень секреции воды и электролитов колоноцитами. При этом некоторые молекулы оказывают влияние и на моторику, и на секрецию, т.е. относятся к обеим указанным группам. К первой группе относятся желчные кислоты (ЖЛК), КЦЖК, индолы, триптамин, серотонин и метан, а ко второй – ЖЛК и триптамин (рис. 2). Ниже дается краткая характеристика каждого из указанных механизмов, связывающих кишечную микробиоту и функциональное состояние кишки.

Влияние на моторную функцию толстой кишки

Согласно данным первого трансляционного Консенсуса по терминологии и определениям в области моторной функции толстой кишки [40], в настоящее время выделяют восемь моторных паттернов толстой кишки у человека. Большая часть из них либо не изменяется при ФЗ, либо данные об изменениях при ФЗ отсутствуют. Целесообразно обозначить три важнейших моторных паттерна, которые, согласно данным клинических исследований, характеризуются значимыми изменениями при ФЗ. К таковым относятся: 1) сегментарные непропульсивные сокращения, которые при ФЗ не усиливаются после приема пищи; 2) низкоамплитудные пропульсивные сокращения, снижение интенсивности или частоты которых показано в некоторых исследованиях; 3) высокоамплитудные пропульсивные сокращения (ВАПС), снижение интенсивности/частоты которых при ФЗ показано в подавляющем большинстве работ [10, 41]. ВАПС возникают спонтанно либо под влиянием растяжения кишки и химических агентов в слепой кишке и распространяются до нисходящей ободочной кишки, 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 [42]. 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 СРК с диареей [43]. Традиционный, устоявшийся взгляд на механизм снижения моторной функции толстой кишки при ЗМТ состоит в том, что у пациентов с ЗМТ происходит истощение пула интерстициальных клеток Кахаля, обладающих свойствами кишечного водителя ритма и деполяризующихся под действием входящего тока кальция в результате растяжения мембраны или химической стимуляции [44]. Клетки Кахаля формируют несколько сплетений, в основном в подслизистом и межмышечном слое стенки кишки, и устанавливают щелевые и электрические контакты с гладкими миоцитами мышечной оболочки, что при пороговом возбуждении обеспечивают формирование и распространение пропульсивной волны [45]. Последние исследования проливают свет на возможные механизмы уменьшения плотности интерстициальных клеток Кахаля при ЗМТ, показывая ускорение их программируемой гибели и замедление процесса их самообновления [46]. Кишечная микробиота оказывает модулирующее влияние на описанные процессы регуляции моторной функции толстой кишки за счет образующихся в результате ее

метаболической активности биологически активных соединений. К таким соединениям относятся ЖЛК, триптамин, индолы, КЦЖК и метан (рис. 2). Первичные ЖЛК – холевая и хенодезоксихолевая – синтезируются в гепатоцитах из холестерина и секретируются в составе желчи в просвет кишки, где бактериальная 7 α -дегидроксилаза превращает их в дезоксихолевую и литохолевую кислоты, соответственно [47]. Активность кишечной микробиоты является одним из факторов, влияющих на метаболизм ЖЛК и определяющих их уровень в просвете кишки и в крови, поступающей в печень по воротной вене, а также в системном кровотоке. ЖЛК активируют G-белок-связанный мембранный рецептор желчных кислот 1 (TGR5) на энтерохромаффинных клетках слизистой толстой кишки, что приводит к высвобождению из них серотонина, обладающего мощным прокинетическим действием за счет стимуляции 5-HT₃ и 5-HT₄ рецепторов нейронов энтеральной нервной системы [48]. Показано, что назначение ингибитора всасывания ЖЛК элобиксиката пациентам с ФЗ приводит к повышению уровня ЖЛК в просвете кишки и уменьшению времени транзита [49]. Описан и другой механизм влияния микробиоты на уровень серотонина в слизистой толстой кишки при ФЗ, который заключается в усилении экспрессии транспортера серотонина, удаляющего его из кишки и, следовательно, снижающего его прокинетический эффект [50].

Триптамин образуется из триптофана бактериями *Clostridium sporogenes* и *Ruminococcus gnavus* [51]. Известно, что триптамин является лигандом арил-гидрокарбонный рецептор (AhR) в клетках кишки. Кишечная микрофлора индуцирует экспрессию AhR в интрамуральных холинергических нейронах, что способствует усилению эффектов триптамина на указанные нейроны и активизации перистальтики [52]. Кроме того, образующиеся из триптофана под действием ферментов кишечной микрофлоры индолы активируют анкириновый рецептор транзитного потенциала 1 (TRPA1) на энтерохромаффинных клетках, способствуя высвобождению из них серотонина [53]. Таким образом, метаболиты триптофана, уровень которых напрямую зависит от состава микробиоты, могут оказывать важное стимулирующее действие на перистальтику толстой кишки. Роль КЦЖК в регуляции кишечной моторики в настоящее время недостаточно изучена. Известно, что повышенный уровень КЦЖК может подавлять продукцию муцина в бокаловидных клетках и слизистых железах

слизистой оболочки толстой кишки. Также существуют данные о том, что КЦЖК оказывают стимулирующее действие на моторику, которое опосредовано высвобождением из энтероэндокринных клеток глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY [54].

Долгое время считалось, что усиленное образование метана некоторыми представителями кишечной микробиоты подавляет моторику толстой кишки и может способствовать возникновению запора. Эта концепция подтверждалась данными о том, что у пациентов с ФЗ увеличено представительство метаногенных бактерий, например, *Methanobrevibacter smithii* [55]. Уровень продукции метана, определенный с помощью водородно-метанового дыхательного теста, был ассоциирован с временем кишечного транзита у пациентов с хроническим запором [56]. Курс антибиотикотерапии, направленной против метаногенных бактерий, приводил к улучшению состояния у пациентов с СРК-3 [57].

Определенная роль в регуляции моторной функции толстой кишки может принадлежать и толл-подобным рецепторам (TLR), относящимся к рецепторам врожденного иммунитета и в норме обеспечивающим распознавание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов. Так, TLR2 и TLR4 расположены на мембране интрамуральных кишечных нейронов, гладкомышечных и глиальных клеток. Дефицит TLR4 или нарушение передачи сигнала после связывания липополисахарида сопровождалось у мышей уменьшением объема фекалий и увеличением времени дефекации, что послужило подтверждением гипотезы о том, что компоненты микробных клеток могут влиять на моторику толстой кишки [58]. В последнее время также получены данные о том, что стимуляция TLR2 пептидогликаном кишечных бактерий необходима для поддержания нормальной моторной функции за счет стимуляции нейрогенеза, т.е. процесса самообновления нейронов межмышечного нервного сплетения [59].

Таким образом, существуют убедительные данные о том, что кишечная микрофлора определяет уровень продукции целого ряда соединений, влияющих на моторную функцию толстой кишки. Дисбиоз, сопровождающийся усилением продукции метана и/или уменьшением продукции ЖЛК, КЦЖК и метаболитов триптофана, может способствовать развитию ФЗ.

Влияние на секреторную функцию толстой кишки

Секрет слизистой оболочки толстой кишки формируется посредством транспорта анионов и воды через люминальную мембрану колоноцитов, а также включает протеогликаны, образующиеся бокаловидными клетками. Нормальное количество секрета, как и его оптимальные физико-химические свойства, исключительно важны для обеспечения продвижения содержимого толстой кишки в дистальном направлении и его эвакуации. Кишечная микрофлора оказывает влияние на процесс секреции. Так, ЖЛК не только влияют на моторную

функцию кишки, но и стимулируют секрецию [60]. ЖЛК стимулируют секрецию хлорида и ингибируют всасывание натрия в колоноцитах за счет влияния на соответствующие ионные насосы и каналы [61]. Аналогичным эффектом обладает упоминавшийся выше метаболит триптофана триптамин, который действует через рецепторы серотонина 5-HT₄, активируя аденилатциклазу с образованием циклического аденозинмонофосфата, стимулирующего секрецию хлорида и воды в толстой кишке [62, 63]. При этом безмикробные

(аксенные) мыши после трансплантации им генноинженерного штамма-продуцента трип-тамина *Bacteroides thetaiotaomicron* имели ускоренный кишечный транзит. Важным компонентом кишечного секрета является муцин, образующийся бокаловидными клетками. Хорошо известно, что многие представители кишечной

микробиоты стимулируют секрецию слизи [64]. Такие комменсалы, как *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Faecalibacterium prausnitzii* усиливают дифференцировку бокаловидных клеток и экспрессию генов, связанных с синтезом муцина [65]. Возможная роль этих видов бактерий в развитии запора требует дополнительного изучения.

Подходы к лечению ФЗ, основанные на модуляции кишечной микробиоты

В настоящем разделе кратко рассмотрены результаты клинических исследований, посвященных лечению ФЗ и направленных на изменение состава кишечной микробиоты. Подходы к оптимизации состава микробиоты основаны на применении про- и пребиотиков, антибиотиков, а также использовании ТКМ. Оптимизация измененного состава кишечного микробиома потенциально может приводить не только к уменьшению выраженности констипационного синдрома, но и к усилению иммунной защиты организма, что особенно актуально для пожилых пациентов с запорами [66]. Так, пробиотики на основе лакто- и бифидобактерий оказывают стимулирующее влияние на процессы дифференцировки клеток адаптивного иммунитета, продукцию секреторного иммуноглобулина А и антимикробных пептидов, что способствует уменьшению последствий бактериальной транслокации и поддерживает нормальную барьерную функцию слизистой оболочки толстой кишки [67].

К настоящему времени выполнено достаточно большое количество клинических исследований, в которых тестировали эффективность различных пробиотических препаратов при ФЗ. Несмотря на отличия в степени выраженности терапевтического эффекта, в целом в этих работах показано, что применение пробиотиков приводит к уменьшению времени кишечного транзита, увеличению частоты дефекации и улучшению характеристик стула [68, 69, 70]. Результаты мета-анализа 2020 г. свидетельствуют о том, что более выраженной клинической эффективностью обладают мультикомпонентные пробиотические препараты, которые включают несколько штаммов, а не изолированные штаммы бифидобактерий [71]. Необходимо отметить, что пробиотики в целом могут иметь более выраженный эффект на моторику тонкой кишки, поскольку для нее характерно меньшее биоразнообразие микробиоты и значительно меньшее общее количество бактериальных клеток. В одном из исследований было показано, что пробиотическая терапия уменьшала время кишечного транзита как в тонкой, так и в толстой кишке [72]. При этом ускорение пассажа химуса по тонкой кишке может способствовать более интенсивной объемной нагрузке толстой кишки и усиливать ее перистальтику. Результаты самого последнего мета-анализа, в который были включены 13 рандомизированных исследований, показали, что применение пробиотиков на основе бифидо- и лактобактерий (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*,

Lactobacillus casei) приводит к значимому увеличению частоты стула у больных с ФЗ (0,27; 95% ДИ [0,05; 0,5]; $p = 0,019$) [73]. Кроме того, применение изолированных штаммов пробиотиков было ассоциировано с улучшением когнитивной функции у пожилых пациентов с ФЗ. Следует подчеркнуть, что, несмотря на большое абсолютное количество исследований эффективности пробиотиков при запоре лишь немногие из них являются рандомизированными, плацебо-контролируемыми исследованиями с двойным ослеплением.

Пребиотики представляют собой неперевариваемые компоненты пищи, которые метаболизируются определенными полезными представителями кишечной микрофлоры, обеспечивая им благоприятные условия для пролиферации. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность пребиотика UG1601, состоящего из инулина, лактитола и геля алоэ вера, у женщин с ФЗ [74]. Хотя статистически значимого улучшения клинических симптомов в группе пребиотика зафиксировано не было, пребиотик обеспечивал уменьшение уровня липополисахарида в плазме крови и увеличение представительства в составе микробиоты *Roseburia hominis*, продуцирующей бутират. В преклинических исследованиях в настоящее время тестируется эффективность таких пребиотиков, как D-тагатоза [75], стахиоза [76], частично гидролизованная гуаровая камедь [77] и β -глюкан [78].

ТКМ представляет собой еще один перспективный способ ориентированной на коррекцию микробиоты терапии ФЗ. ТКМ способствует восстановлению нормального микробного пейзажа толстой кишки, нормализует количественный и качественный состав микробиома реципиента, оптимизирует местный иммунитет и продукцию метаболитов, оказывающих стимулирующее действие на моторику толстой кишки [79]. К настоящему времени проведено несколько исследований по оценке эффективности ТКМ от здоровых лиц при ФЗ с использованием различных режимов. Наиболее часто применяется однократный курс трансплантации, включающий введение микробиоты реципиенту 1 раз в день в течение 3 дней. Такой режим ТКМ приводил к увеличению частоты дефекации у пациентов в ФЗ с максимальным эффектом через 4 недели после начала терапии [80]. Подобный результат был получен и в исследовании X. Ge и соавт., в котором, благодаря более длительному периоду наблюдения было показано, что эффект ТКМ при ЗМТ снижается

через 12 нед. [81]. При еще более длительном периоде наблюдения С. Ding и соавт. показали, что частота стула после ТКМ была значимо выше, чем до начала лечения, в течение 24 нед., хотя с 12 нед. начиналось постепенное снижение эффекта [82]. Эти данные послужили обоснованием для выполнения повторных сеансов ТКМ у пациентов с ФЗ. В одном из исследований оценивалась эффективность трех циклов применения ТКМ, каждый из которых включал одно введение донорской микробиоты в день в течение 6 дней [82]. Второй цикл выполняли через 1 месяц после первого, а третий – через 3 месяца. Эффективность при таком режиме введения постепенно снижалась, начиная с 4 нед., что свидетельствует о транзиторном характере эффекта ТКМ при ФЗ. Определенный интерес представляют

исследования, в которых применялось сочетание ТКМ с назначением слабительных средств. Так, применение ТКМ в сочетании с использованием полиэтиленгликоля сопровождалось улучшением клинических исходов на 30% в сравнении с группой, получавшей только ТКМ [83]. Несмотря на обнадеживающие результаты применения ТКМ при ФЗ, следует отметить, что для рутинного применения данного метода требуется обеспечить стандартизацию процедур получения материала, его подготовки и хранения [84, 85]. Кроме того, востребованными являются исследования, в которых будут определены оптимальные дозировки трансплантируемой микробиоты, путь ее введения в организм реципиента, кратность введения и необходимость применения сопутствующей лекарственной терапии.

Заключение

Анализ современной литературы показывает, что кишечная микробиота участвует в регуляции моторики толстой кишки за счет различных механизмов. ФЗ сопровождается специфическими изменениями состава кишечной микробиоты, причем в последние годы исследователями установлены причинно-следственные отношения между определенными энтеротипами и развитием ФЗ. Дальнейшая разработка проблемы с точки зрения трансляции полученных в эксперименте данных в клинику сдерживается отсутствием клинически релевантных экспериментальных моделей ФЗ. Основные направления дальнейших исследований в области изучения взаимосвязи микробиоты и ФЗ включают оценку влияния на моторную функцию толстой кишки

представителей микробиома, не относящихся к бактериям (бактериофаги, грибы, археи), анализ влияния получаемой при рождении микробиоты на уровень кишечной моторики, а также проведение многоцентровых клинических исследований эффективности пре-, про- и постбиотиков при ФЗ. К настоящему времени идентифицированы основные микробные метаболиты, обладающие стимулирующим либо ингибирующим влиянием на пропульсивную перистальтику, а также на интенсивность секреции анионов и воды колоноцитами. Более глубокое понимание молекулярных механизмов, опосредующих влияние микробиоты и ее метаболитов на моторную функцию толстой кишки, может послужить основой для разработки новых подходов к лечению ФЗ.

Литература | References

1. Almario C. V., Ballal M. L., Chey W. D. et al. 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):1701–1710. doi: 10.1038/s41395–018–0256–8.
2. Bharucha A. E., Lacy B. E. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1232–1249.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.034.
3. Forootan M., Bagheri N., Darvishi M. Chronic constipation: a review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(20):e10631. doi: 10.1097/MD.00000000000010631.
4. De Giorgio R., Ruggeri E., Stanghellini V. et al. Chronic constipation in the elderly: a primer for the gastroenterologist. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:130. doi: 10.1186/s12876–015–0366–3.
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. Staller K., Olen O., Soderling J. et al. Chronic constipation as a risk factor for colorectal cancer: results from a nationwide, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(8):1867–1876.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2021.10.024.
7. Lazebnik L. B., Turkina S. V., Golovanova E. V., et al. Constipation in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;175(3):10–33. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-175–3–10–33.
8. Лазебник Л. Б., Туркина С. В., Голованова Е. В. и соавт. Запоры у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;175(3):10–33. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-175–3–10–33.
9. Ravi K., Bharucha A. E., Camilleri M. et al. Phenotypic variation of colonic motor functions in chronic constipation. *Gastroenterology.* 2010;138(1):89–97. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.057.
10. Mearin F., Lacy B. E., Chang L. et al. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016; S0016–5085(16)00222–5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
11. 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.
12. 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.
13. Mawe G. M., Sanders K. M., Camilleri M. Overview of the enteric nervous system. *Semin Neurol.* 2023. doi: 10.1055/s-0043–1771466.

13. Zhao Q., Chen Y.Y., Xu D.Q. 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.
14. Postler T.S., Ghosh S. Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system. *Cell Metab.* 2017;26(1):110–130. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.008.
15. Borschch Yu.I., Ermolenko E.I. Metabolic syndrome and intestinal microecology. *Transl'atsionnaya Medicina = Translational Medicine.* 2014;1:19–28. (In Russ.) doi: 10.18705/2311-4495-2014-0-1-23-31.
Борщев Ю. Ю., Ермоленко Е. И. Метаболический синдром и микроэкология кишечника. Трансляционная медицина. 2014;1:19–28. doi: 10.18705/2311-4495-2014-0-1-23-31.
16. Santos-Paulo S., Costello S.P., Forster S.C., Travis S.P., Bryant R.V. The gut microbiota as a therapeutic target for obesity: a scoping review. *Nutr Res Rev.* 2022;35(2):207–220. doi: 10.1017/S0954422421000160.
17. Yudina Yu.V., Korsunsky A.A., Aminova A.I., Abdullaeva G.D., Prodeus A.P. Gut microbiota as a separate body system. *Dokazatel'naya Gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2019;8(4):36–43. (in Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2019804-05136.
Юдина Ю. В., Корсунский А. А., Аминова А. И., Абдуллаева Г. Д., Продеус А. П. Микробиота кишечника как отдельная система организма. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(4):36–43. doi: 10.17116/dokgastro2019804-05136.
18. Ibragimova L.I., Kolpakova E.A., Dzagakhova A.V. et al. The role of the gut microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. *Saharnyj Diabet = Diabetes mellitus.* 2021;24(1):62–69. (in Russ.) doi: 10.14341/DM10326.
Ибрагимова Л. И., Колпакова Е. А., Дзагахова А. В., Егшатын Л. В., Покровская Е. В., Никонова Т. В. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа. Сахарный диабет. 2021;24(1):62–69. doi: 10.14341/DM10326.
19. Tierney B. T., Yang Z., Luber J.M. et al. The landscape of genetic content in the gut and oral human microbiome. *Cell Host Microbe.* 2019;26(2):283–295.e8. doi:10.1016/j.chom.2019.07.008.
20. Wu Y., Zhuang J., Zhang Q. et al. Aging characteristics of colorectal cancer based on gut microbiota. *Cancer Med.* 2023. doi: 10.1002/cam4.6414.
21. Li Q., Zhou S., Wang Y., Cong J. Changes of intestinal microbiota and microbiota-based treatments in IBD. *Arch Microbiol.* 2022;204(7):442. doi: 10.1007/s00203-022-03069-4.
22. Zhao Y., Zou D.W. Gut microbiota and irritable bowel syndrome. *J Dig Dis.* 2023. doi: 10.1111/1751-2980.13204;
23. Zhang S., Wang R., Li D. et al. Role of gut microbiota in functional constipation. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2021;9(5):392–401. doi: 10.1093/gastro/goab035.
24. 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.
25. Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* 2014;16(7):1024–1033. doi: 10.1111/cmi.12308.
26. Zoppi G., Cinquetti M., Luciano A. et al. The intestinal ecosystem in chronic functional constipation. *Acta Paediatr.* 1998;87(8):836–841. doi: 10.1080/080352598750013590.
27. Khalif I.L., Quigley E. M., Konovitch E. A., Maximova I.D. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis.* 2005;37(11):838–849. doi: 10.1016/j.dld.2005.06.008.
28. Durban A., Abellan J.J., Jimenez-Hernandez N. et al. Structural alterations of faecal and mucosa-associated bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Environ Microbiol Rep.* 2012;4(2):242–247. doi: 10.1111/j.1758-2229.2012.00327.x.
29. Zhu L., Liu W., Alkhouri R. et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics.* 2014;46(18):679–686. doi: 10.1152/physiolgenomics.00082.2014.
30. Kim S. E., Choi S. C., Park K. S. et al. Change of fecal flora and effectiveness of the short-term VSL#3 probiotic treatment in patients with functional constipation. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(1):111–120. doi: 10.5056/jnm14048.
31. Parthasarathy G., Chen J., Chen X. et al. Relationship between microbiota of the colonic mucosa vs feces and symptoms, colonic transit, and methane production in female patients with chronic constipation. *Gastroenterology.* 2016;150(2):367–379.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.005.
32. Mancabelli L., Milani C., Lugli G.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.
33. Tian H., Chen Q., Yang B. et al. Analysis of gut microbiome and metabolite characteristics in patients with slow transit constipation. *Dig Dis Sci.* 2021;66(9):3026–3035. doi: 10.1007/s10620-020-06500-2.
34. Yu T., Ding Y., Qian D. et al. 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.
35. Jama H. A., Beale A., Shihata W.A., Marques F.Z. The effect of diet on hypertensive pathology: is there a link via gut microbiota-driven immunometabolism? *Cardiovasc Res.* 2019;115(9):1435–1447. doi: 10.1093/cvr/cvz091.
36. Magne F., Gotteland M., Gauthier L. et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients.* 2020;12(5):1474. doi: 10.3390/nu12051474.
37. Lu Y., Zhang Y., Zhao X. et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids: implications for cardiovascular and metabolic disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:900381. doi: 10.3389/fcvm.2022.900381.
38. Du Y., Li Y., Xu X. et al. Probiotics for constipation and gut microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;103:92–97. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.08.022.
39. Yang L., Wang Y., Zhang Y. et al. Gut microbiota: a new avenue to reveal pathological mechanisms of constipation. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2022;106(21):6899–6913. doi: 10.1007/s00253-022-12197-2.
40. Corsetti M., Costa M., Bassotti G. 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):559–579. doi: 10.1038/s41575-019-0167-1.
41. 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.

42. Bharucha A. E. High amplitude propagated contractions. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(11):977–982. doi: 10.1111/nmo.12019.
43. Clemens C.H., Samsom M., Van Berge Henegouwen G. P., Smout A. J. 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.
44. Lyford G.L., He C.L., Soffer E. et al. Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation. *Gut.* 2002;51(4):496–501. doi: 10.1136/gut.51.4.496.
45. 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.
46. Wang H., Ren B., Pan J. et al. 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):579–586. doi: 10.18388/abp.2020_5877.
47. Chiang J. Y. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol.* 2013;3(3):1191–1212. doi: 10.1002/cphy.c120023.
48. Bunnett N.W. Neuro-humoral signalling by bile acids and the TGR5 receptor in the gastrointestinal tract. *J Physiol.* 2014;592(14):2943–2950. doi: 10.1113/jphysiol.2014.271155.
49. Nakajima A., Seki M., Taniguchi S. et al. Safety and efficacy of elobixibat for chronic constipation: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial and an open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(8):537–547. doi: 10.1016/S2468–1253(18)30123–7.
50. Cao H., Liu X., An Y. et al. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Sci Rep.* 2017;7(1):10322. doi: 10.1038/s41598–017–10835–8.
51. Bhattarai Y., Jie S., Linden D.R. et al. Bacterially derived tryptamine increases mucus release by activating a host receptor in a mouse model of inflammatory bowel disease. *iScience.* 2020;23(12):101798. doi: 10.1016/j.isci.2020.101798.
52. Obata Y., Castano A., Boeing S. et al. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology. *Nature.* 2020;578(7794):284–289. doi: 10.1038/s41586–020–1975–8.
53. Ye L., Bae M., Cassilly C.D. et al. Enteroendocrine cells sense bacterial tryptophan catabolites to activate enteric and vagal neuronal pathways. *Cell Host Microbe.* 2021;29(2):179–196.e9. doi: 10.1016/j.chom.2020.11.011.
54. Gribble F.M., Reimann F. Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(4):226–237. doi: 10.1038/s41574–019–0168–8.
55. 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):416–423. doi: 10.1007/s12664–018–0901–6.
56. Attaluri A., Jackson M., Valestin J., Rao S.S. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1407–1411. doi: 10.1038/ajg.2009.655.
57. Low K., Hwang L., Hua J. et al. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(8):547–550. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c64c90.
58. Anitha M., Vijay-Kumar M., Sitaraman S.V. et al. Gut microbial products regulate murine gastrointestinal motility via Toll-like receptor 4 signaling. *Gastroenterology.* 2012;143(4):1006–1016.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.034.
59. Yarandi S.S., Kulkarni S., Saha M. et al. Intestinal bacteria maintain adult enteric nervous system and nitrergic neurons via toll-like receptor 2-induced neurogenesis in mice. *Gastroenterology.* 2020;159(1):200–213.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.050.
60. Keely S.J., Urso A., Ilyaskin A.V. et al. Contributions of bile acids to gastrointestinal physiology as receptor agonists and modifiers of ion channels. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2022;322(2):G201–G222. doi: 10.1152/ajpgi.00125.2021.
61. Keely S.J., Walters J.R. The farnesoid X receptor: good for BAD. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016;2(6):725–732. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.08.004.
62. Williams B. B., Van Benschoten A. H., Cimermanic P. et al. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine. *Cell Host Microbe.* 2014;16(4):495–503. doi: 10.1016/j.chom.2014.09.001.
63. Bhattarai Y., Williams B. B., Battaglioli E. J. et al. Gut microbiota-produced tryptamine activates an epithelial G-protein-coupled receptor to increase colonic secretion. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):775–785.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.004.
64. Hayes C.L., Dong J., Galipeau H. J. et al. Commensal microbiota induces colonic barrier structure and functions that contribute to homeostasis. *Sci Rep.* 2018;8(1):14184. doi: 10.1038/s41598–018–32366–6.
65. Wrzosek L., Miquel S., Noordine M.L. et al. Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol.* 2013;11:61. doi: 10.1186/1741–7007–11–61.
66. Yesilyurt N., Yilmaz B., Agagunduz D., Capasso R. Involvement of probiotics and postbiotics in the immune system modulation. *Biologics* 2021;1:89–110. doi: 10.3390/biologics1020006.
67. Dargahi N., Johnson J., Donkor O. et al. Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? *Maturitas.* 2019;119:25–38. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.11.002.
68. Martoni C.J., Evans M., Chow C. T. et al. Impact of a probiotic product on bowel habits and microbial profile in participants with functional constipation: A randomized controlled trial. *J Dig Dis.* 2019;20(9):435–446. doi: 10.1111/1751–2980.12797.
69. Airaksinen K., Yeung N., Lyra A. et al. The effect of a probiotic blend on gastrointestinal symptoms in constipated patients: a double blind, randomized, placebo controlled 2-week trial. *Benef Microbes.* 2019;10(6):617–627. doi: 10.3920/BM2018.0163.
70. Dimidi E., Christodoulides S., Fragkos K.C. et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(4):1075–1084. doi: 10.3945/ajcn.114.089151.
71. Zhang C., Jiang J., Tian F. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults. *Clin Nutr.* 2020;39(10):2960–2969. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.005.

72. Agrawal A., Houghton L. A., Morris J. et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(1):104–114. doi: 10.1111/j.1365–2036.2008.03853.x.
73. Recharla N., Choi J., Puligundla P. et al. Impact of probiotics on cognition and constipation in the elderly: a meta-analysis. *Heliyon.* 2023;9(7):e18306. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18306.
74. Chu J.R., Kang S. Y., Kim S. E. et al. Prebiotic UG1601 mitigates constipation-related events in association with gut microbiota: A randomized placebo-controlled intervention study. *World J Gastroenterol.* 2019;25(40):6129–6144. doi: 10.3748/wjg.v25.i40.6129.
75. Liang Y.X., Wen P., Wang Y. et al. The constipation-relieving property of D-tagatose by modulating the composition of gut microbiota. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5721. doi: 10.3390/ijms20225721.
76. Guo Y., Song L., Huang Y. et al. *Latilactobacillus sakei* Furu2019 and stachyose as probiotics, prebiotics, and synbiotics alleviate constipation in mice. *Front Nutr.* 2023;9:1039403. doi: 10.3389/fnut.2022.1039403.
77. Fu X., Li R., Zhang T. et al. Study on the ability of partially hydrolyzed guar gum to modulate the gut microbiota and relieve constipation. *J Food Biochem.* 2019;43(2):e12715. doi: 10.1111/jfbc.12715.
78. Chen Z., Lin S., Jiang Y. et al. Effects of bread yeast cell wall beta-glucans on mice with loperamide-induced constipation. *J Med Food.* 2019;22(10):1009–1021. doi: 10.1089/jmf.2019.4407.
79. Wang J.W., Kuo C. H., Kuo F. C. et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(Suppl.1): S23–S31. doi: 10.1016/j.jfma.2018.08.011.
80. Tian H., Ding C., Gong J. et al. Treatment of slow transit constipation with fecal microbiota transplantation: a pilot study. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(10):865–870. doi: 10.1097/MCG.0000000000000472.
81. Ge X., Tian H., Ding C. et al. Fecal microbiota transplantation in combination with soluble dietary fiber for treatment of slow transit constipation: a pilot study. *Arch Med Res.* 2016;47(3):236–242. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.06.005.
82. Ding C., Fan W., Gu L. et al. Outcomes and prognostic factors of fecal microbiota transplantation in patients with slow transit constipation: results from a prospective study with long-term follow-up. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2018;6(2):101–107. doi: 10.1093/gastro/gox036.
83. Fang S., Wu S., Ji L. et al. The combined therapy of fecal microbiota transplantation and laxatives for functional constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(14):e25390. doi: 10.1097/MD.00000000000025390.
84. Liu Q. H., Ke X., Xiao C. Current applications of fecal microbiota transplantation in functional constipation. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:7931730. doi: 10.1155/2022/7931730.
85. Yakupova A.A., Abdulkhakov S. R., Safin A. G. et al. Fecal microbiota transplantation: donor selection criteria, storage and preparation of biomaterials (review of current recommendations). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(2):215–221. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.02.200615.

Якупова А. А., Абдулхаков С. Р., Сафин А. Г. и др. Трансплантация фекальной микробиоты: критерии выбора донора, подготовки и хранения биоматериала (обзор современных рекомендаций). *Терапевтический архив.* 2021;93(2):215–221. doi: 10.26442/00403660.2021.02.200615.

К статье

Роль кишечной микробиоты и микробных метаболитов в развитии функционального запора
(стр. 86–96)

To article

The role of intestinal microbiota and microbial metabolites in the development of functional constipation
(p. 86–96)

Рисунок 1. Различные факторы, влияющие на моторную функцию толстой кишки. ЦНС – центральная нервная система, СНС – симпатическая нервная система, ПСНС – парасимпатическая нервная система

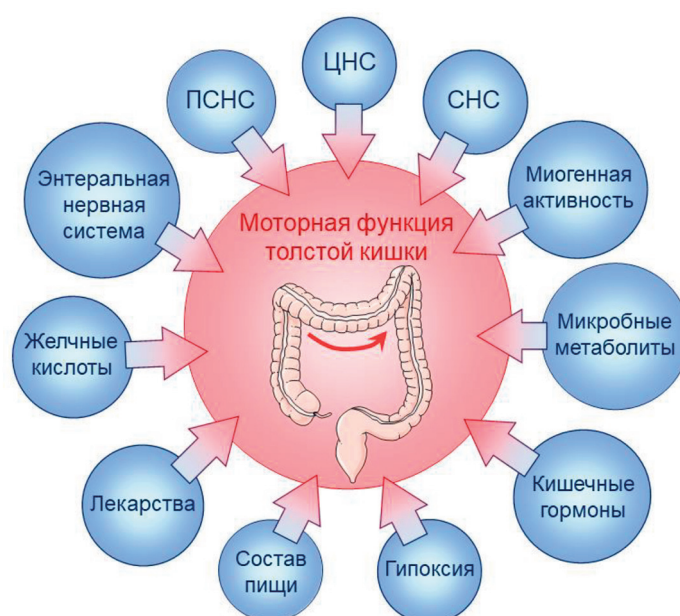


Рисунок 2. Роль кишечной микробиоты и ее метаболитов в регуляции секреторной и моторной функции толстой кишки (по [39], с изменениями). Пояснения в тексте. ЖЛК – желчные кислоты, КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты, TLR – толл-подобный рецептор, TGR5 – G-белок-связанный мембранный рецептор желчных кислот 1, AhR – арил-гидрокарбон-овый рецептор, 5-HT_{1R} – серотониновый рецептор, TRPA1 – анкириновый ре-цептор транзитного потенциала 1

