



Обзор

Хронический запор: фокус на микробиом-модулирующей терапии пребиотиками, пробиотиками и синбиотиками

Серкова М.Ю.¹ • Авалуева Е.Б.¹ • Ситкин С.И.^{1,2,3}

Хронический запор – глобальная медико-социальная и экономическая проблема ввиду негативного влияния на качество жизни пациентов и увеличения риска развития колоректального рака, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных нарушений.

Микробиота кишечника играет важную роль в патогенезе запоров, взаимодействуя с иммунной системой, энтеральной и центральной нервной системой, и представляет собой перспективную терапевтическую мишень. Дисбиоз кишечника у больных с запорами характеризуется сниженной относительной численностью лактат- (*Lactobacillaceae*, *Bifidobacteriaceae*) и бутират-продуцирующих бактерий (*Lachnospiraceae*, *Oscillospiraceae*) и повышенными уровнями сероводород-продуцирующих бактерий (*Desulfovibrionaceae*) и метаногенных архей (*Methanobacteriaceae*). Ведущим патогенетическим механизмом, связанным с дисбиозом кишечника при хроническом запоре, могут быть нарушения микробного метаболизма (метаболический дисбиоз), проявляющиеся изменениями продукции короткоцепочечных жирных кислот, метана, сероводорода, метаболитов триптофана, а также биотрансформации желчных кислот. Доказанная роль дисбиотических изменений микробиоты кишечника в патофизиологии хронического запора обуславливает эффективность микробиом-модулирующей терапии (пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков) у пациентов с данным синдромом.

Среди пребиотиков наиболее изучен инулин – растворимое пищевое волокно, оказывающее выраженное влияние на регуляцию кишечной микробиоты, стимулирующее рост полезных бактерий и продукцию противовоспалительных метаболитов. Инулин нормализует функцию кишечника у пациентов с хроническими запорами, увеличивая частоту дефекаций, смягчая консистенцию стула и сокращая время кишечного транзита. Кроме того, инулин модулирует иммунный ответ, влияет на всасывание минералов, аппетит и чувство насыщения.

Прием пробиотиков также связан с сокращением времени кишечного транзита по сравнению с контролем. По данным систематического обзора и метаанализа 30 рандомизированных контролируемых исследований, только штаммы *Bifidobacterium lactis* (но не другие пробиотики) значительно увеличивали частоту стула при хронических запорах у взрослых. Клинические исследования показали, что таргетный пробиотик *Bifidobacterium lactis* HN019 значительно повышал частоту дефекации у пациентов с низкой частотой стула (≤ 3 дефекаций в неделю) до 4,7–5,0 раз в неделю, уменьшал время кишечного транзита и снижал частоту функциональных гастроэнтерологических симптомов у взрослых с запором. Помимо клинических эффектов, *Bifidobacterium lactis* HN019 вызывал благоприятные изменения кишечной микробиоты, значимо увеличивая количество бифидобактерий и снижая численность энтеробактерий.

Данные исследований подтверждают важность синбиотической коррекции дисбиотически измененной микробиоты у всех пациентов, страдающих запорами, с целью увеличения частоты дефекации и улучшения консистенции каловых масс, а также профилактики ассоциированных с запором хронических заболеваний. Синбиотики, такие как комбинация *Bifidobacterium lactis* HN019 и инулина, проявляющие свойства как комбинентарного, так и синергического синбиотика, могут обладать наибольшим микробиом-модулирующим и функциональным потенциалом, позволяющим значительно улучшить клинические результаты у пациентов с хроническим запором по сравнению с пробиотиками или пребиотиками, применяемыми по отдельности.

Ключевые слова: хронический запор, микробиота кишечника, синбиотик, *Bifidobacterium lactis* HN019, инулин

Для цитирования: Серкова МЮ, Авалуева ЕБ, Ситкин СИ. Хронический запор: фокус на микробиом-модулирующей терапии пребиотиками, пробиотиками и синбиотиками. Альманах клинической медицины. 2024;52(5):280–296. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-026

Поступила 07.08.2024; доработана 24.09.2024; принята к публикации 30.09.2024; опубликована онлайн 01.11.2024



Хронический запор известен врачам на протяжении сотен лет, это одно из наиболее распространенных состояний, встречающихся в мировой клинической практике [1]. С древних времен и достаточно долго считалось, что вещества, выделяющиеся в ходе гниения отходов жизнедеятельности в толстой кишке, отравляют организм и вызывают болезнь [2, 3]. В конце XVIII века у европейских врачей сформировалось представление о хроническом запоре как болезни цивилизации и урбанизации, в 1850-х гг. американские врачи предупреждали, что «ежедневное опорожнение кишечника имеет первостепенное значение для поддержания здоровья, а без ежедневного движения вся система организма станет ненормальной и испорченной» [4]. Данное положение послужило основой популярной в начале XX века теории «кишечной аутоинтоксикации», утверждавшей, что кишечная флора расщепляет белковые остатки в фекалиях на несколько соединений, проявляющих выраженную токсичность. При этом для лечения аутоинтоксикации часто применяли достаточно агрессивные хирургические методы, например колэктомия. 1900–1930-е гг. стали «золотым веком» очищения кишечника и применения слабительных. Врачи рекомендовали для лечения запора широкое использование различного оборудования для клизм и ирригации толстой кишки, поддерживающих поясов для живота и машин для массажа живота [3]. Определение хронического запора, принципы его диагностики и лечения постоянно эволюционировали. В 1980-е гг. в Италии впервые были разработаны Римские критерии диагностики и лечения функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР), в том числе функционального запора. В настоящее время Римские критерии IV пересмотра определяют ФГИР как расстройства взаимодействия оси «кишечник – мозг» (disorders of gut-brain interaction) [5].

Современная медицина уделяет пристальное внимание хроническому запору ввиду его широкой распространенности, постоянно увеличивающейся вследствие изменений структуры питания и образа жизни. Сегодня хронический запор представляет глобальную медико-социальную и экономическую проблему, поскольку негативно отражается на качестве жизни, наносит ущерб психологическому благополучию пациентов и увеличивает риск развития колоректального рака (КРР), сердечно-сосудистых

расстройств и цереброваскулярных заболеваний [3, 6]. Именно поэтому изучение этиологии и патогенеза хронического запора – важное направление современной гастроэнтерологии. Только глубокое понимание проблемы позволит оптимизировать и персонифицировать дифференциальную диагностику, лечение и профилактику этого заболевания.

Эпидемиология

Хроническими запорами страдает около 14% населения земного шара [7]. Распространенность данного синдрома выше в индустриально развитых странах и составляет от 4 до 27% с устойчивой тенденцией к росту [3]. Согласно результатам глобального эпидемиологического исследования мирового уровня (2020 г.), в котором приняли участие 73 076 человек, доля респондентов с функциональным запором, соответствующим Римским критериям IV пересмотра, самая большая среди всех ФГИР кишечника и составляет в мире 11,7% (11,4–12,0%) по данным интернет-опросов и 6,6% (6,3–6,9%) по данным личных опросов, причем женщины страдают запорами почти вдвое чаще, чем мужчины [8]. В России, согласно результатам первого популяционного исследования МУЗА, проведенного в 2011 г. в Москве, запоры, классифицируемые в соответствии с Римскими критериями III, встречаются у 16,5% взрослого населения (с возрастом этот показатель увеличивается – до 32,8% лиц старше 65 лет) и чаще наблюдаются у женщин [9]. Авторами исследования определены значимые факторы, ассоциированные с запором, – возраст, факт родов (у женщин моложе 55 лет), низкий уровень потребления клетчатки и жидкости, пониженная физическая активность (у мужчин моложе 55 лет с повышенным индексом массы тела). Частое выявление хронического запора различной этиологии у пожилых людей связано с высокой распространенностью у них таких факторов риска, как снижение физической активности (77,8%), ограничение приема жидкости (69,4%), уменьшение количества овощей в рационе (62,9%), наличие признаков депрессии (52,8%), прием препаратов, индуцирующих запор (41,7%) [10].

При несвоевременном лечении хронического запора повышается риск развития геморроя, анальных трещин, выпадения прямой кишки, инфекций мочевыводящих путей (как результат задержки мочи и бактериального роста), развития сердечно-сосудистых заболеваний и КРР [11–14].

Серкова Маргарита Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9600-3131> ✉ 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация. E-mail: serkova.margarita@yandex.ru

Авалуева Елена Борисовна – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6011-0998>. E-mail: avalueva@mail.ru

Ситкин Станислав Игоревич – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса; зав. научно-исследовательской группой эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии; вед. науч. сотр. лаборатории персонифицированной микробной терапии; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0331-0963>. E-mail: drsitkin@gmail.com

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, Российская Федерация

В когортном популяционном исследовании, проведенном в 2004–2013 гг. в Дании, у пациентов с хроническим запором были установлены высокие риски развития венозных тромбозов, особенно тромбоза мезентериальных вен, а также инфаркта миокарда, ишемического и геморрагического инсульта, облитерирующего энтерита, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности [15]. Запор – сложное расстройство, симптомы которого охватывают не только снижение частоты дефекации: 40% пациентов с хроническими запорами страдают тревожным расстройством, депрессией, соматическими расстройствами, когнитивными дисфункциями [16], что подтверждает социально-экономическую значимость проблемы.

Определение

Согласно рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР, 2020 г.), запор (констипация) – это удлинение интервалов между актами произвольной дефекации до 72 часов и более, сопровождающееся, как правило, комплексом симптомов: изменением формы и консистенции каловых масс (твердый, фрагментированный кал), ощущением неполного опорожнения кишечника, необходимостью избыточного, нередко бесполезного, натуживания, а также приобретающее характер зависимости от приема слабительных препаратов или проведения манипуляций, облегчающих достижение акта дефекации (клизмы, ручное пособие и т.п.) [17]. Не менее важным критерием запора считается изменение консистенции кала. В качестве инструмента описания клинической оценки параметров стула во всем мире используется Бристольская шкала формы кала (БШФК; англ. Bristol Stool Form Scale), разработанная в 1997 г. S.J. Lewis и K.W. Heaton в Бристольском университете [18]. По БШФК запору соответствуют 1-й и 2-й типы консистенции стула («отдельные твердые комочки кала в виде орешков» и «кал нормальной формы, но с твердыми комочками»). Время транзита по кишечнику наиболее сильно коррелирует с консистенцией стула [3].

Классификация

Согласно актуальным отечественным клиническим рекомендациям, различают 2 вида запора: первичный и вторичный [19].

Первичный (функциональный, или хронический идиопатический) **запор** – заболевание функциональной природы, при котором отсутствуют органические (структурные) изменения. Запор считается первичным и относится к классу функциональных заболеваний после исключения других причин хронических запоров – соматических, алиментарных,

девиаций образа жизни и поведения (систематическое подавление позывов на дефекацию, гиподинамия и др.), приема различных лекарственных препаратов и биологически активных добавок, наличия психических заболеваний и беременности (гестационный запор) [19].

Выделяют следующие фенотипы первичного запора:

- *нарушение ректальной эвакуации* (диссинергическая дефекация, инвагинация прямой кишки, синдром нисходящей промежности, выпадение прямой кишки и ректоцеле);
- *запор с медленным транзитом* (мегаколон, болезнь Гиршпрунга, болезнь Шагаса, нарушение состава микробиоты толстой кишки);
- *запор с нормальным транзитом* (идиопатический запор) связан с психосоциальным стрессом, иногда с привычкой сдерживать позывы на дефекацию, что приводит к замедлению кишечной эвакуации и в дальнейшем перерастяжению прямой кишки и появлению запоров. Данный фенотип характеризуется наличием таких симптомов, как чувство неполного опорожнения, длительное натуживание, вздутие живота [21];
- *смешанный фенотип* (нарушение ректальной эвакуации с медленным транзитом) [17, 19].

Симптомы, характерные для первичного (функционального) запора, наблюдаются также при другом ФГИР – синдроме раздраженного кишечника с преобладанием запоров (СРК-3). Дифференцирующим клиническим признаком при функциональном запоре и СРК-3 служит наличие / отсутствие абдоминальной боли [20].

Вторичный запор – симптом, обусловленный изменением физиологических функций кишечника и основ акта дефекации под воздействием различных этиологических факторов. По сути это проявление другого заболевания. Вторичный хронический запор может возникать в результате лечения опиоидами или антигипертензивными средствами, при наличии органических заболеваний, включая системные (такие как гипотиреоз или болезнь Паркинсона), либо локальных изменений в толстой кишке, например, при КРР или дивертикулярной болезни [3, 17, 19].

С точки зрения продолжительности симптомов принято выделять *острый запор*, длительность которого не превышает 7 суток, и *хронический запор*, при котором симптомы сохраняются дольше 3 месяцев [22].

Целесообразно выделять **стадии течения** (или степени компенсации) запора:

- *компенсированный* – задержка стула до 3–4 дней с сохранением позывов на дефекацию, отсутст-



вием боли и вздутия живота, запоры корригируются диетой;

- *субкомпенсированный* – отсутствие стула в течение 5–10 дней, дефекация после приема слабительных препаратов, могут присутствовать боли и вздутие живота;
- *декомпенсированный* – отсутствие стула (более 10 дней) и позывов на дефекацию, большого беспокоят боли в животе и вздутие живота, каловая интоксикация, запоры устраняются только после сифонной клизмы.

В патофизиологическом процессе при функциональном запоре играет роль изменение не только моторики толстой кишки (расстройство перистальтики) [23], но и характера двунаправленной регуляции кишечной функции по оси «кишечник – мозг» [24, 25], которая непрерывно передает информацию о физиологическом состоянии организма в мозг через афферентные нервные и гуморальные пути посредством нейромедиаторов (серотонин и др.) [26]. Происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нисходящих модуляторных путей, которые влияют на моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и афферентную передачу висцеральных сигналов [27]. Парасимпатический эфферентный путь оказывает прокинетиическое влияние на моторику толстой кишки и представляет собой первичный нервный путь, по которому дефекация управляется центральной нервной системой. Признание взаимодействия между мозгом и микробиотой обусловило включение третьего компонента в ось «кишечник – мозг – микробиота» [25]. В пожилом возрасте патофизиология запоров несколько изменяется. У пожилых людей утрачивается до 40% кишечных нейронов и увеличивается количество коллагена в дистальных отделах толстой кишки, снижается давление анального сфинктера, тонус мышц тазового дна, ректальная чувствительность, увеличивается порог появления позывов к дефекации [3].

До недавнего времени хронический запор изучали с точки зрения кишечной функции, однако за последние 2 десятилетия впечатляющее расширение наших знаний об обширном микробном сообществе, которое находится в кишечнике человека, – микробиоте – позволило сформулировать концепцию, согласно которой нарушенная микроэкология кишечника может способствовать развитию и поддержанию запоров, а также других ФГИР.

Нарушения микробиоты кишечника при хроническом запоре

Микробиота кишечника играет важную роль в патофизиологии запоров, взаимодействуя с иммунной системой, энтеральной и центральной

нервной системой и обладая способностью изменять секреторные процессы в кишечнике и гормональный фон [3]. По данным исследования [28], видовое разнообразие микробиоты у пациентов с запорами меньше, чем у здоровых людей, и характеризуется сниженной относительной численностью *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, повышенными уровнями сероводород-продуцирующих бактерий семейства *Desulfovibrionaceae* и метаногенов семейства *Methanobacteriaceae*, а также значительно уменьшенным уровнем бактерий, продуцирующих бутират, таких как *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia intestinalis*. В других исследованиях обнаружены значимые изменения численности бактериоидов (*Bacteroides*, *Alistipes*, *Butyricimonas*, *Parabacteroides*), бутират-продуцирующих бактерий (*Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Butyricoccus*, *Oscillospiraceae*), *Blautia*, *Escherichia/Shigella*, *Klebsiella* [29].

Ведущим патогенетическим механизмом, связанным с дисбиозом кишечника при хроническом запоре, могут быть нарушения микробного метаболизма (так называемый метаболический дисбиоз), характеризующиеся изменениями продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), метана, сероводорода, метаболитов триптофана, а также биотрансформации желчных кислот [29, 30]. Характеристики дисбиоза различаются в зависимости от фенотипа хронического запора. У пациентов с медленным транзитом наблюдается снижение численности *Bacteroidaceae* и повышение численности *Peptostreptococcaceae*, *Christensenellaceae* и *Clostridiaceae* по сравнению с пациентами с нормальным транзитом. Относительная численность *Bacteroidaceae* и *Oscillospiraceae* выше при диссинергической дефекации, чем у пациентов с хроническим запором без таковой. Дисбиотические изменения микробиоты у пациентов с запорами связаны с проявлениями депрессии, нарушениями сна и недостаточным потреблением овощей, служащих важным источником пищевых волокон [31]. Согласно современным представлениям, микробиом кишечника обладает значительным потенциалом в качестве источника биомаркеров и терапевтических инструментов при хронических запорах [29]. Эти данные подтверждают роль микробиоты кишечника во взаимосвязи между хроническим запором и эмоциональными расстройствами и открывают возможные перспективы для микробиом-модулирующей терапии у таких пациентов. Роль комменсальных микроорганизмов в функционировании толстой кишки несомненна, и микробиота представляет собой привлекательную терапевтическую мишень [28].

В последние годы показано, что транзит по толстой кишке и непосредственно консистенция стула тесно связаны с состоянием микробиоты кишечника. Микробиота и продукты ее метаболизма участвуют в модулировании перистальтики толстой кишки, секреции и абсорбции. По данным литературы, замедленный транзит у пациентов с запорами может быть связан с метаболическими изменениями в толстой кишке (по пути от ферментации углеводов к катаболизму белков), снижением концентрации КЖК и увеличением продукции метана археями. В нескольких исследованиях изучались изменения в составе микробиоты кишечника и возможные механизмы, связанные с функциональным запором, особенно изменения микробного метаболизма, такие как снижение продукции КЖК, нарушение биотрансформации желчных кислот, усиление метаногенеза и влияние на метаболизм серотонина (5-гидрокситриптамина) [29]. У пациентов с функциональным запором микробные метаболиты могут влиять на перистальтику кишечника и секрецию посредством активации соответствующих рецепторов, распределенных в некоторых энтероэндокринных, энтерохромаффинных и нейрональных клетках, для синтеза и высвобождения биоактивных соединений, таких как пептиды и нейротрансмиттеры. Однако неясно, как метаболиты микробиоты взаимодействуют между собой. Более того, полагают, что и другие побочные продукты ферментации, такие как спирты, кетоны и альдегиды, также могут влиять на перистальтику кишечника. Бактериальная ферментация пищевых волокон в основном происходит в толстой кишке, приводя к образованию водорода и углекислого газа. Большая часть водорода утилизируется в результате метаболизма микробиотой толстой кишки, преимущественно с помощью сульфатредуцирующих бактерий или метаногенных архей, таких как *Methanobrevibacter smithii* [3, 30]. И у детей, и у взрослых пациентов с медленнотранзитными запорами наблюдается повышение численности метаногенов и продукции метана (75% взрослых пациентов по сравнению с 28% в здоровой группе контроля) [32]. Вместе с тем следует отметить, что в упомянутом исследовании у пациентов с запорами и нормальным транзитом частота выявления метаногенов была выше по сравнению со здоровым контролем, но ниже, чем у пациентов с медленным транзитом.

С клинической точки зрения представляется важным наличие микробиом-опосредованной связи запора со многими хроническими заболеваниями, ассоциированными со старением, в том числе с нейродегенеративными патологиями, такими как болезни Альцгеймера и Паркинсона, и хронической

болезнью почек (ХБП). Так, например, в недавнем исследовании показано, что у пациентов со сниженной частотой дефекации / запором значимо повышена относительная численность целого ряда кишечных таксонов, таких как *Christensenellaceae* R-7 group, *Anaerotruncus*, *Blautia*, Family XIII AD3011 group (семейство *Anaerovoracaceae*), *Methanobrevibacter*, характеризующихся большей представленностью и у пациентов с болезнью Паркинсона, часто страдающих хроническими запорами [33]. В то же время численность *Bacteroides*, *Lachnoclostridium*, *Lachnospiraceae* ND3007 group, *Lachnospiraceae* UCG-004 и *Veillonella*, являющихся важными продуцентами КЖК, уменьшалась со снижением частоты дефекации, отражая переход от сахаролитической ферментации к протеолитической, характерной для запора. Протеолитическая ферментация, в свою очередь, у пациентов с запором приводила к повышенной микробной продукции уремических токсинов, таких как 3-индоксилсульфат, p-крезолсульфат, p-крезолглюкуронид и фенилацетилглутамин. Показательно, что эти нефро- и гепатотоксичные метаболиты связаны не только с прогрессированием ХБП и неблагоприятным прогнозом ее течения, но и с другими хроническими заболеваниями, в том числе нейродегенеративными [33]. Эти данные подчеркивают важность нормализации образа жизни и соблюдения диеты, увеличения потребления пищевых волокон и синбиотической коррекции дисбиотически измененной микробиоты у всех пациентов, страдающих запорами, не только с целью увеличения частоты дефекации / купирования запора, но и с целью профилактики ассоциированных с запором хронических заболеваний, связанных со старением.

Лечение

Около 50% пациентов, страдающих запорами, не обращаются за медицинской помощью и прибегают к самолечению, бесконтрольно используя слабительные препараты и клизмы [3]. Согласно современным рекомендациям, лечение хронического запора должно быть комплексным и включать в себя изменение образа жизни (увеличение физической нагрузки), характера питания, прием лекарственных препаратов; терапевтические подходы при этом должны характеризоваться стадийной последовательностью [19].

Диетотерапия считается основной составляющей лечения запора. Диету больным с хроническим запором подбирают индивидуально путем исключения продуктов, усиливающих выраженность симптомов заболевания. В настоящее время диетические рекомендации включают натуральное,



здоровое и регулярное питание, модификацию образа жизни, достаточное потребление жидкости, ограничение или отказ от употребления алкоголя, кофеина, острой пищи и жиров животного происхождения, корректировку потребления пищевых волокон [34].

При неэффективности диетических мероприятий и сохранении симптомов запора для нормализации стула в качестве первой линии терапии рекомендуется назначение на 4–6 недель препаратов, способствующих размягчению кишечного содержимого и увеличению его объема (уровень убедительности рекомендаций (УУР) – А, уровень достоверности доказательств (УДД) – 2) [19]. Пациентам с СРК-3 рекомендуется назначение осмотических слабительных (УУР – С, УУД – 5) [19]. К представителям данной группы препаратов относятся полиэтиленгликоль (макрогол), лактулоза, лактитол, сорбит, глицерин, соли магния, которые содержат неабсорбируемые ионы или молекулы, замедляющие всасывание воды и увеличивающие объем кишечного содержимого. Препараты создают осмотический градиент, который способствует секреции воды и электролитов в просвет кишечника, увеличивая объем фекалий и улучшая перистальтику, а также нормализуют состав и функции кишечной микробиоты. Кроме того, пациентам с запором может быть рекомендован препарат на основе псиллиума – оболочки семян подорожника овального (лат. *Plantago ovata* Forssk.), который, помимо увеличения объема стула в результате осмотического действия объема стула в результате осмотического действия псиллиума, за счет гель-формирующей фракции оказывает размягчающее и смазывающее действие на содержимое кишечника, облегчая его пропускание [17, 19].

В случае отсутствия эффекта терапии пациентам с функциональным запором и СРК-3 рекомендуется назначение лекарственных препаратов, стимулирующих хеморецепторы слизистой оболочки толстой кишки и усиливающих ее перистальтику (УУР – А, УДД – 2) [19]. Производные дифенилметана (например, бисакодил, пикосульфат натрия) и антрахиноны (например, сеннозиды, каскара) представляют собой неактивные, неабсорбируемые гликозиды, которые стимулируют секрецию жидкости, электролитов и перистальтику при активации гликозидазами в толстой кишке. Контактные слабительные (бисакодил, натрия пикосульфат, сеннозиды А и В) назначаются на короткий период времени (2 недели) (УУР – С, УДД – 5) [19]. Следует помнить, что длительный (более 2 недель) прием стимулирующих слабительных средств нередко сопряжен с различными побочными эффектами (диарейный и абдоминальный болевой синдром,

метеоризм, гипокалиемия), вызывает эффект привыкания и способствует развитию так называемого синдрома ленивого кишечника (англ. *lazy bowel syndrome*).

Пациентам, у которых применение слабительных средств оказывается недостаточно эффективным, рекомендуется в течение 4–6 недель принимать препараты, действующие на серотониновые рецепторы (например, прукалоприд), поскольку клеточные секреторные индексы в толстой кишке пациентов с запорами с медленным транзитом снижены. Побочные эффекты прукалоприда (головная боль, боль в животе) отмечаются чаще всего в 1-й день лечения, в большинстве случаев проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата (УУР – С, УДД – 5) [3, 19].

При запорах, сохраняющихся несмотря на соблюдение диеты и прием препаратов, следует рассмотреть вопрос о целесообразности хирургического лечения. Таких пациентов рекомендуется направлять в специализированные колопроктологические клиники, обладающие возможностью и опытом проведения всего спектра необходимых функциональных тестов, включая исследование времени транзита, рентгенологические и физиологические методы оценки расстройств дефекации (УУР – С, УДД – 5) [19]. Пациентам с подтвержденным замедленным временем транзита без нарушений моторики верхних отделов ЖКТ показано хирургическое лечение. Хирургическое вмешательство должно быть направлено на ускорение времени транзита содержимого по толстой кишке путем уменьшения ее длины (УУР – С, УДД – 3) [19].

В настоящее время ввиду доказанной роли микробиоты кишечника при хроническом запоре эффективными и многообещающими средствами лечения представляются препараты, оказывающие влияние на ее состав.

Пребиотики

Назначение пищевых волокон – доказанно эффективный и безопасный метод коррекции хронического запора, одна из основных составляющих комплексного лечения. Пищевые волокна – это части растений или их экстрактов, устойчивые к перевариванию и всасыванию в тонкой кишке человека и подвергающиеся полной или частичной ферментации в толстой кишке. Наилучшие клинические результаты показывают инулин из цикория и псиллиум [35], обладающие также пребиотическими эффектами [36, 37]. Среди пребиотиков наиболее изучен инулин – растворимое пищевое волокно, оказывающее выраженное влияние на регуляцию кишечной микробиоты, стимулирующее рост

полезных бактерий и продукцию противовоспалительных метаболитов [38].

По данным исследований, потребление инулина как источника пребиотических пищевых волокон оказывает положительное влияние на качество жизни и симптоматику пациентов с функциональным запором и СРК-3. Благодаря способности модифицировать структуру и функциональную активность микробиоты кишечника инулин участвует в регуляции перистальтики и кишечного транзита, частоты и консистенции стула и, кроме того, модулирует иммунный ответ, влияет на всасывание минералов, аппетит и чувство насыщения [39].

По данным метаанализа, у пациентов с хроническими запорами прием инулина нормализует функцию кишечника, способствуя увеличению количества дефекаций в неделю и смягчению консистенции стула, оцениваемой по БШФК [40]. Установлено также, что инулин значительно сокращает время кишечного транзита, уменьшает выраженность основных жалоб и повышает удовлетворенность работой кишечника у пациентов с СРК-3 [41].

Результаты многочисленных исследований подтвердили: потребление инулина регулирует перистальтику кишечника, транзит содержимого по толстой кишке, консистенцию и частоту стула, прежде всего за счет изменения состава кишечной микробиоты [40]. Согласно данным систематического обзора данных клинических исследований, основным результатом положительного воздействия инулина на микробиоту было увеличение относительной численности *Bifidobacterium* (бифидогенный эффект), бутират-продуцентов *Anaerostipes* и *Faecalibacterium*, пробиотических *Lactobacillus*, а также снижение относительной численности *Bacteroides*, являющихся потенциальными патобионтами [42]. Наиболее выражен бифидогенный эффект инулина, о чем свидетельствует его высокий пребиотический индекс (прирост абсолютного числа бифидобактерий в расчете на 1 г фекалий), составляющий 4×10^8 . В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием здоровых добровольцев показано, что прием инулина значимо повышал численность бифидобактерий и снижал численность или частоту обнаружения потенциально патогенных *Bacteroides*, *Hathewayia histolytica* (синоним: *Clostridium histolyticum*) и *Romboutsia lituseburensis* (синоним: *Clostridium lituseburense*) [43]. Позже в рандомизированном клиническом исследовании продемонстрирована возможность инулина стимулировать рост как бифидобактерий, особенно *Bifidobacterium adolescentis*, относительная численность которой значимо увеличилась с 0,89 до 3,9% всей микробиоты, так и важнейшего

бутират-продуцента *Faecalibacterium prausnitzii*, численность которого увеличилась с 10,3 до 14,5% [44]. По данным другого двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования, инулин оказывает благоприятное воздействие на микробиоту кишечника, не только увеличивая количество пробиотических *Bifidobacterium*, но и повышая уровень бутират-продуцирующих *Anaerostipes*, а также снижая численность *Bilophila*, сероводород-продуцирующих патобионтов, связанных с воспалительным иммунным ответом [37]. Высокий бутирогенный потенциал фруктанов инулинового типа обусловлен их уникальной способностью селективно стимулировать рост таксонов, несущих ген конечного фермента пути синтеза бутирата – бутирил-КоА: ацетат-КоА-трансферазы (*but*), таких как *Faecalibacterium* и *Anaerostipes* [45]. Кроме того, ацетат и лактат, производимые бифидобактериями и лактобациллами, рост которых стимулируется инулином, также могут использоваться *Anaerostipes*, *Anaerobutyricum* и *Faecalibacterium* для продукции бутирата в процессе кроссфидинга – обоюдного полезного обмена метаболитами между различными видами микроорганизмов [37, 45]. Значимое увеличение фекальной концентрации бутирата при приеме обогащенного олигофруктозой инулина в течение 9 недель зарегистрировано в пилотном исследовании у пациентов с легким / среднетяжелым язвенным колитом (уровни бутирата при этом отрицательно коррелировали с индексом Мейо, отражающим активность заболевания) [46].

Результаты ряда экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о пропионогенном действии инулина [47]. Пропионовая кислота (пропионат) – КЖК, обладающая как противовоспалительными, так и иммуномодулирующими и метаболическими эффектами и продуцируемая различными комменсальными бактериями, в том числе представителями родов *Anaerostipes*, *Anaerobutyricum*, *Blautia*, *Megamonas*, *Roseburia*, при ферментации инулина или в процессе кроссфидинга с бактериями, росту которых инулин способствует [48–50].

Прием инулина значимо снижал численность сульфатредуцирующих бактерий *Desulfovibrio* spp., продуцирующих сероводород, триметиламин и липополисахарид, как у животных, так и у пациентов с ожирением, защищая кишечный барьер и препятствуя развитию метаболической эндотоксемии [47]. Инулин также усиливал рост бактерий, способных метаболизировать полисахариды и регулировать продукцию аминокислот, расширив таким образом пребиотическую функцию до регуляции микробного метаболизма валина, лейцина,



изолейцина, лизина и триптофана [51]. По данным рандомизированного клинического исследования, прием инулина улучшал обмен веществ у мужчин с избыточным весом и ожирением, увеличивая окисление жиров и способствуя выработке КЖК [52]. Кроме того, инулин может регулировать аппетит и чувство насыщения. Так, прием 6 г инулина в течение 8 дней значительно снижал аппетит после приема пищи у здоровых женщин, не вызывая никаких нежелательных реакций со стороны ЖКТ [53]. В клиническом исследовании у детей прием инулина приводил к увеличению уровня кишечного гормона грелина, участвующего в регуляции аппетита, обеспечивая большее чувство сытости и снижая в итоге потребление пищи [54]. Предположительно, метаболические эффекты инулина, опосредованные микробиотой кишечника и микробными метаболитами, могут благотворно влиять на факторы риска развития кардиометаболических заболеваний. Подтверждением этой гипотезы служат результаты недавнего систематического обзора и метаанализа 55 рандомизированных контролируемых исследований (2518 участников), показавшего, что прием фруктанов инулинового типа в течение 2 недель и более значительно снижал уровни холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и массу тела, при этом наиболее выраженный эффект наблюдался при большей продолжительности исследования, а также у участников с избыточной массой тела и ожирением [55].

Обсуждается потенциальная роль инулина в снижении уровня глюкозы в крови и профилактике инсулинорезистентности. В рандомизированном контролируемом исследовании у женщин с сахарным диабетом 2-го типа инулин контролировал воспаление и метаболическую эндотоксемию. У пациенток, принимавших инулин, наблюдалось значимое снижение уровней сахара в крови натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), индекса инсулинорезистентности (англ. homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR), инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа и липополисахарида плазмы [56]. Предполагается, что КЖК, продуцируемые микробиотой в процессе ферментации инулина, взаимодействуют с рецепторами свободных жирных кислот (англ. free fatty acid receptors, FFAR), экспрессируемыми на L-клетках кишечника, способствуя секреции кишечных пептидных гормонов (включая глюкагоноподобный пептид 1 и пептид YY), улучшая тем самым метаболизм глюкозы и снижая резистентность к инсулину [47].

Доза инулина из цикория 5 г в сутки обеспечивает выраженное положительное действие

на микробиоту кишечника, прежде всего бифидогенное [57]. Повышение суточной дозы до 12 г позволяет значительно увеличить частоту дефекации (примерно на 1 раз в неделю), улучшить консистенцию стула и повысить качество жизни пациентов, в первую очередь показатель удовлетворенности [58]. Согласно научно обоснованному заключению Группы экспертов по диетическим продуктам, питанию и аллергии (англ. Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens, NDA) Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов (англ. European Food Safety Authority, EFSA), «инулин из цикория способствует поддержанию нормальной дефекации путем увеличения частоты стула» [59]. Учитывая уникальные физико-химические и питательные свойства инулина, Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами США (англ. Food and Drug Administration, FDA) в 2018 г. одобрило инулин в качестве пищевого волокна для улучшения пищевой ценности продуктов [40].

В дополнение к гастроэнтерологическим эффектам, инулин способен уменьшать депрессию и тревожное поведение при экспериментальном запоре, что может быть объяснено его положительным влиянием на поддержание целостности кишечного барьера, участием в регуляции кишечной микробиоты и продукции микробных метаболитов [60]. В рандомизированном контролируемом исследовании PROMOTE с участием 36 пар близнецов в возрасте 60 лет и старше пребиотик на основе инулина и фруктоолигосахаридов значительно улучшал когнитивные функции, что, по мнению ведущих экспертов, может быть опосредовано микробной продукцией КЖК, нейротрансмиттеров и гормонов, а также высвобождением противовоспалительных медиаторов [61]. Кроме того, активно изучаются потенциальные антиоксидантные [62] и противоопухолевые эффекты инулина, в том числе в отношении КРР, риск которого, как уже отмечалось, повышен у пациентов с хроническими запорами [63]. Обсуждаются потенциальные иммуномодулирующие эффекты инулина, обусловленные как косвенными, так и прямыми механизмами. К последним, например, относится возможность лигирования рецепторов распознавания патогенов (англ. pathogen recognition receptors, PRR), экспрессируемых на клетках кишечного эпителия и являющихся важным компонентом иммунной системы кишечника, отвечающим в том числе за барьерную функцию [64]. Инулин также может регулировать дифференциацию и пролиферацию иммунных клеток (например, Treg), уменьшая воспаление в кишечнике. Инулин повышает экспрессию белков плотных контактов, индуцирует секрецию секреторного иммуноглобулина А и муцина-2

плазматическими и бокаловидными клетками, способствует секреции интерлейкина-22 $\gamma\delta$ -Т-клетками и врожденными лимфоидными клетками 3-го типа, поддерживая гомеостаз кишечного барьера [47].

Обладая высокой эффективностью в отношении увеличения частоты и улучшения консистенции стула, инулин тем не менее не всегда оказывает существенное влияние на состав кишечной микробиоты и численность микробных таксонов [65], за исключением, пожалуй, представителей рода бифидобактерий [43, 57]. Поскольку микробиота служит важной терапевтической мишенью при хроническом запоре, комбинация пищевых волокон, таких как инулин, с пробиотиками представляется перспективным микробиом-модулирующим подходом к купированию клинических симптомов и коррекции дисбиоза кишечника у таких пациентов. Можно предположить, что комбинированный продукт инулина и специализированного для коррекции запора пробиотика (синбиотик) будет обладать не только всеми преимуществами пищевого волокна – пребиотика и пробиотика, но и дополнительным синергическим эффектом, способствуя большей продукции КЖК, более мощному укреплению кишечного барьера, более быстрому восстановлению и стойкому поддержанию баланса кишечной микробиоты [66].

Принимая во внимание выраженное бифидогенное действие инулина, в синбиотическую комбинацию целесообразно включать пробиотические штаммы *Bifidobacterium*, продемонстрировавшие эффективность при хроническом запоре, например такие, как *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 (ATCC SD5674) (далее – *Bifidobacterium lactis* HN019) [67–69].

Пробиотики

Коррекция микробиоты эффективными пробиотическими штаммами необходима на всех этапах комплексного лечения хронического запора. Терапевтический эффект пробиотиков строго зависит от штамма бактерий [69, 70]. В систематическом обзоре и метаанализе, объединившем 11 рандомизированных контролируемых исследований с общим количеством участников 464, показано, что прием пробиотиков связан со снижением времени кишечного транзита по сравнению с контролем. Наиболее значимые терапевтические эффекты выявлены при применении штаммов *Bifidobacterium lactis* HN019 и *Bifidobacterium lactis* DN-173 010/CNCM I-2494 [71]. По результатам недавнего систематического обзора и метаанализа 30 рандомизированных контролируемых исследований, только штаммы *Bifidobacterium lactis* (но не другие пробиотики)

значимо увеличивали частоту стула при хронических запорах у взрослых [72].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, целью которого было оценить эффективность и безопасность 28-дневного приема пробиотического штамма *Bifidobacterium lactis* HN019 у взрослых с функциональным запором, установлено, что ежедневный прием *Bifidobacterium lactis* HN019 значимо повышает частоту дефекации у пациентов с низкой частотой стула (≤ 3 дефекаций в неделю) до 4,7–5,0 раз в неделю [68]. В предыдущем исследовании отмечено значительное уменьшение времени кишечного транзита после 14 дней приема *Bifidobacterium lactis* HN019 (на 18,5 и 28,1 часа при приеме низкой (1,8 млрд КОЕ) и высокой (17,2 млрд КОЕ) дозы пробиотика соответственно) по сравнению с плацебо (увеличение времени кишечного транзита на 1,3 часа), а также снижение частоты функциональных симптомов со стороны ЖКТ у взрослых с запором [67]. Продемонстрировано, что даже самая низкая доза пробиотика *Bifidobacterium lactis* HN019 ($6,5 \times 10^7$ КОЕ в день) способствует благоприятным изменениям кишечной микробиоты, значимо увеличивая количество резидентных бифидобактерий и снижая численность энтеробактерий [73]. Результаты этих исследований дают все основания считать штамм *Bifidobacterium lactis* HN019 полностью отвечающим критериям целевого пробиотика [70].

Изучение механизмов действия штамма в экспериментальном исследовании на изолированной толстой кишке крыс показало, что *Bifidobacterium lactis* HN019 значимо увеличивал сократительную амплитуду распространяющихся (синхронизированных) сокращений (от проксимальных отделов толстой кишки до прямой кишки), что предполагает участие энтеральной нейронной схемы, отвечающей за пропульсивные нейрогенные паттерны толстой кишки [74]. Кроме того, выявлен дополнительный механизм действия, заключающийся в ингибировании нераспространяющихся (несинхронизированных) сокращений в проксимальной части толстой кишки, аналогичный эффекту прукалоприда. В совокупности эти эффекты *Bifidobacterium lactis* HN019 могут обеспечить высокую прокинетическую активность, увеличивая амплитуду синхронных сокращений, уменьшая соотношение несинхронных и синхронных сокращений (более чем в 3 раза) и способствуя купированию запора [74].

Другие исследования показали значимое сокращение транзита кишечного содержимого при применении *Bifidobacterium lactis* HN019, в том числе в сочетании с пребиотиками [75]. Предполагается также, что *Bifidobacterium lactis* HN019 сокращает



время кишечного транзита и увеличивает частоту дефекации при функциональном запоре за счет модуляции оси «микробиота – кишечник – мозг», используя сигнальный путь серотонина [76]. Штамм *Bifidobacterium lactis* HN019 стабилен в составе микробиоты кишечника взрослого человека и поддерживает важные метаболические функции, такие как ферментация непереваренных углеводов с образованием КЖК, липидный обмен и синтез витаминов [76]. *Bifidobacterium lactis* HN019 демонстрирует выраженные способности к адгезии, высокую толерантность к низким значениям pH и устойчивость к солям желчных кислот, что существенно повышает выживаемость пробиотических бактерий во время кишечного пассажа [77]. *Bifidobacterium lactis* HN019 может выживать и временно персистировать в ЖКТ как при краткосрочном (2–4 недели), так и при долгосрочном (> 6 месяцев) применении практически во всех возрастных группах, включая детей, взрослых и пожилых людей [76].

К дополнительным положительным свойствам *Bifidobacterium lactis* HN019 следует отнести его способность при приеме даже в невысоких дозах значительно уменьшать индекс массы тела, улучшать липидный профиль крови (уменьшение уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности) и снижать уровни цитокинов фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6, связанных с хроническим воспалением и метаболическими нарушениями, в том числе с ожирением, у пациентов с метаболическим синдромом [78]. Те же метаболические эффекты наблюдаются на фоне приема инулина, характеризующегося аналогичным действием; с нашей точки зрения, это важное преимущество, поскольку при хроническом запоре значительно повышен риск развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13]. Так, по данным итальянского исследования, частота метаболического синдрома у пациентов с хроническим запором была втрое выше, чем у женщин без запора (отношение шансов 3,1; 95% доверительный интервал 1,1–8,9; $p = 0,03$) [79]. Тесная связь между запорами и ожирением также показана в нескольких исследованиях [80, 81], в том числе в крупном Национальном исследовании здоровья и питания (англ. National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES, США), в ходе которого обнаружено, что увеличение риска запоров связано с повышенными значениями индекса массы тела, соотношения окружности талии к росту и индекса накопления липидов (англ. lipid accumulation product, LAP) [81].

Обращают на себя внимание потенциальные иммуностимулирующие эффекты штамма

Bifidobacterium lactis HN019, реализуемые путем увеличения активности NK-клеток, или натуральных киллеров, – цитотоксических лимфоцитов, участвующих в поддержании врожденного иммунитета, – и усиления фагоцитарной способности полиморфноядерных лейкоцитов, или гранулоцитов, что может быть актуальным при ведении пожилых пациентов с запором [82].

Штаммы *Bifidobacterium lactis* внесены в Перечень микробных пищевых культур с доказанной безопасностью [76]. EFSA включило *Bifidobacterium* spp., в том числе *Bifidobacterium animalis*, подвидом которой является *Bifidobacterium lactis*, в список квалифицированной презумпции безопасности [83]. В США штамм также признан безопасным (статус GRAS (англ. generally recognized as safe – общепризнано безопасным) FDA), а в Китае разрешен для использования в пищевых продуктах, предназначенных для питания детей грудного и младшего возраста [76].

Положительные результаты клинических исследований позволили включить штамм *Bifidobacterium lactis* HN019 в Международное руководство Европейского общества первичной гастроэнтерологической помощи (англ. European Society for Primary Gastroenterological Care, ESPCG) по применению пробиотиков для купирования симптомов со стороны нижних отделов ЖКТ в клинической практике с позиций доказательной медицины [84], глобальные рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (англ. World Gastroenterology Organization, WGO) «Пробиотики и пребиотики» по показанию «функциональный запор» [69] и Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков (в том числе в составе синбиотика с инулином) [85].

Синбиотики

Концепция синбиотиков (комбинация пробиотика и пребиотика) представляет собой новую парадигму микробиом-модулирующей терапии и профилактики заболеваний человека [86], которая в полной мере может быть применена у пациентов с хроническим запором [66]. Авторы сетевого метаанализа исследований, посвященных изучению эффективности пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в лечении хронических запоров у взрослых, подчеркивают значимое влияние синбиотиков на увеличение частоты дефекаций [87].

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что синбиотики, содержащие

пробиотические штаммы *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* и инулин, оказывают существенно большее влияние на рост бифидобактерий, чем только пробиотики [88, 89], и могут эффективнее улучшать состав кишечной микробиоты и бактериальных метаболитов. Во многом это определяется способностью бифидобактерий к деградации фруктанов инулинового типа и продукции ацетата, что, в свою очередь, позволяет бутират-продуктам, таким как *Faecalibacterium prausnitzii*, эффективно расщеплять инулин, используя ацетат в процессе кроссфидинга [90]. Кроме того, синбиотики, по-видимому, значительно превосходят пре- и пробиотики в способности уменьшать время кишечного транзита, увеличивать частоту дефекации, улучшать консистенцию стула, а также снижать выраженность клинических симптомов, связанных с запором, прежде всего за счет синергического действия инулина и пробиотика [66, 91].

В исследованиях также показано, что синбиотическое действие инулина и бактериальных штаммов не ограничивается воздействием на микробиоту кишечника, а может проявляться путем прямой синергической стимуляции Toll-подобных рецепторов, эпителиальных клеток кишечника и иммунных клеток, таких как дендритные [92].

Изучены и потенциальные механизмы действия и клинические эффекты пробиотического штамма *Bifidobacterium lactis* HN019 [68, 76] и инулина из цикория [37, 40, 51] делают синбиотик на основе их комбинации (биологически активная добавка ПробиоЛог Транзит, свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.00 3.R.002106.08.23 от 01.08.2023) уникальным средством для эффективного и безопасного применения в комплексной терапии хронических запоров. Синбиотик, содержащий штамм *Bifidobacterium lactis* HN019 и инулин, включен в практические рекомендации НСОИМ и РГА по применению пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков [85] и полностью соответствует современным представлениям о синбиотиках, а также новому научному определению синбиотика, предложенному экспертной группой Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков (англ. International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics, ISAPP) [93]. Подтвержденная ранее возможность штамма *Bifidobacterium lactis* HN019 ферментировать инулин [94] дает все основания рассматривать ПробиоЛог Транзит и как комбинированный синбиотик (когда пробиотик и пребиотик действуют независимо друг от друга), и как синергический в соответствии с определением

ISAPP (когда пребиотик используется не только комменсальными бактериями пациента, но и самим пробиотическим штаммом, что повышает его эффективность) [93]. Согласно рекомендациям по применению (у взрослых и детей старше 14 лет), содержимое саше-пакетика растворяют в 150–200 мл воды комнатной температуры или добавляют в пищу для приема 1 раз в день во время еды. Продолжительность приема – 14–30 дней. При необходимости курс синбиотической поддержки можно повторить. С нашей точки зрения, при необходимости усиления эффекта, например у пациентов с труднокупируемыми запорами, дозу синбиотика можно безопасно увеличить до 2 саше-пакетиков в день, ориентируясь на заключение экспертов EFSA об эффективности инулина из цикория в дозе 12 г в день [59], а также на клинические исследования штамма *Bifidobacterium lactis* HN019, в которых безопасно использовались суточные дозы 10 млрд КОЕ [68] и даже 17,2 млрд КОЕ [67].

Заключение

Хронический запор влияет на физическое, эмоциональное и социальное благополучие человека. И хотя это расстройство часто воспринимается как доброкачественное и поддающееся лечению, оно может существенно осложнять повседневную деятельность и общее качество жизни. Женский пол, возраст, психосоциальные и поведенческие особенности, стресс, генетические факторы, дисбиотические изменения микробиоты, нарушения иммунной системы, дисфункция кишечной моторики, низкая физическая активность считаются наиболее распространенными факторами риска хронического запора. Микробиота кишечника, по-видимому, играет важную роль в патофизиологии хронического запора, что подтверждается все большим числом доказательств связи между измененной микробиотой и хроническим запором.

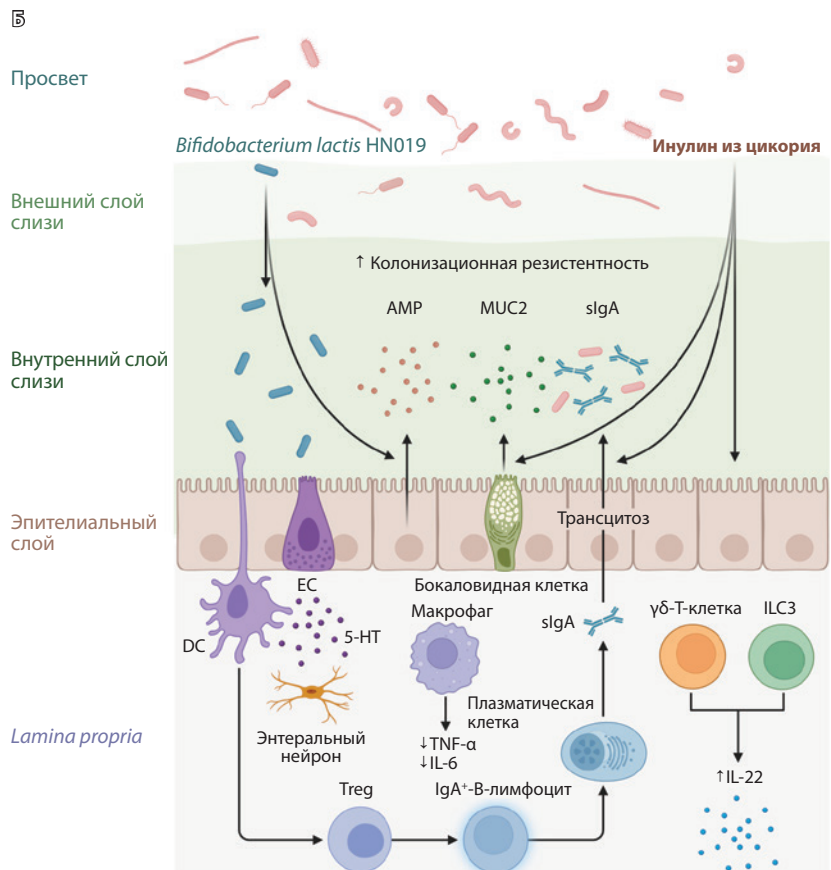
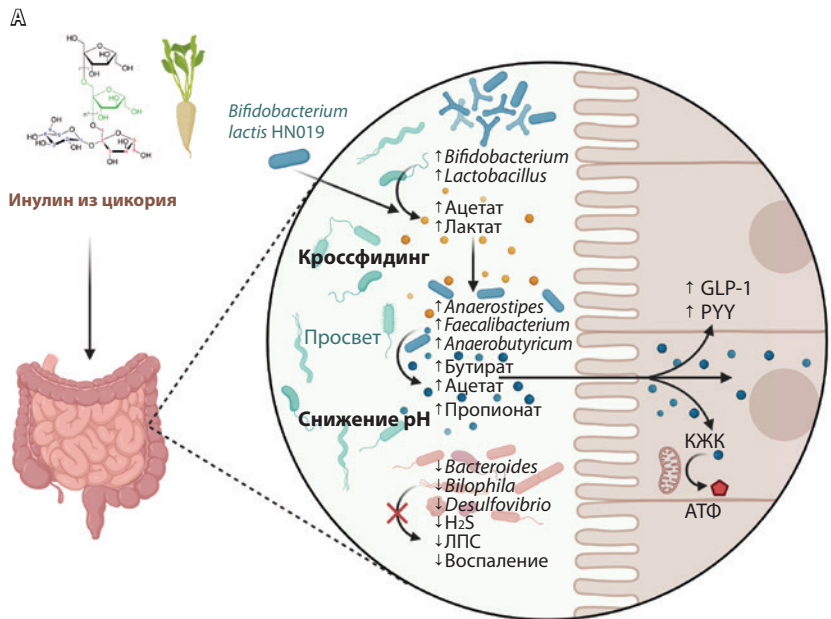
Многие вопросы, касающиеся терапии запоров, до сих пор не решены. Слабительные препараты, диета и изменение образа жизни не всегда обеспечивают адекватное облегчение состояния пациентов с хроническим запором. В последние годы активное изучение кишечной микробиоты позволило установить роль дисбиоза кишечника в этиопатогенезе хронических запоров, а восстановление гомеостаза кишечной микробиоты признано многообещающей стратегией лечения. Комплексное лечение хронического запора не должно ограничиваться только рекомендациями по модификации диеты и образа жизни и фармакотерапией, но, с учетом изменений микробиологии кишечника, обязательно должно включать пребиотические, пробиотические



Возможные механизмы действия и полезные эффекты синбиотика на основе пробиотического штамма *Bifidobacterium lactis* HN019 и инулина из цикория.

А – ферментация инулина из цикория микробиотой кишечника с продукцией КЖК. Ферментация инулина в толстой кишке как индигенными бифидобактериями, так и пробиотическим штаммом *Bifidobacterium lactis* HN019 сопровождается прежде всего снижением внутрипросветного pH, продукцией ацетата и лактата и увеличением численности бифидобактерий (бифидогенный эффект), лактобацилл и бутират-продуцирующих бактерий (*Anaerostipes*, *Faecalibacterium*, *Anaerobutyricum*). Ацетат и лактат используются последними для продукции бутирата в процессе кроссфиндинга. Некоторые комменсальные бактерии также продуцируют пропионат при ферментации инулина. Бутират, ацетат и пропионат – основные КЖК, обладающие противовоспалительными, иммуномодулирующими и метаболическими эффектами, регулируют энергетический гомеостаз в колоноцитах (бутират) и способствуют секреции кишечных пептидных гормонов GLP-1 и PYY, улучшая метаболизм глюкозы и снижая резистентность к инсулину. Инулин также уменьшает численность потенциальных патобионтов (*Bacteroides*, *Bilophila*, *Desulfovibrio*), связанных с провоспалительным иммунным ответом и метаболической эндотоксемией, способствуя уменьшению продукции H₂S и снижению уровня ЛПС. *Bifidobacterium lactis* HN019 продуцирует лактат и ацетат, участвуя в кроссфиндинге; стимулирует перистальтику кишечника, способствуя биосинтезу серотонина энтерохромаффинными клетками и метаболизму желчных кислот комменсальными бактериями.

Б – иммуномодулирующие эффекты инулина и *Bifidobacterium lactis* HN019. Инулин регулирует дифференциацию и пролиферацию иммунных клеток (в том числе Treg), уменьшая воспаление в кишечнике; повышает экспрессию белков плотных контактов, индуцирует секрецию sIgA и MUC2 плазматическими и бокаловидными клетками и способствует секреции IL-22 $\gamma\delta$ -Т-клетками и ILC3, поддерживая гомеостаз кишечного барьера. *Bifidobacterium lactis* HN019 подавляет колонизацию патогенных бактерий, в том числе путем усиления секреции антимикробных пептидов; повышает экспрессию белков плотных контактов и стимулирует секрецию sIgA, укрепляя кишечный барьер; снижает выработку макрофагами цитокинов TNF- α и IL-6, связанных с хроническим воспалением и метаболическими нарушениями; повышает активность NK-клеток, участвующих в поддержании врожденного иммунитета, и усиливает фагоцитарную способность полиморфноядерных лейкоцитов. AMP (antimicrobial peptides) – антимикробные пептиды; DC (dendritic cell) – дендритная клетка; EC (enterochromaffin cell) – энтерохромаффинная клетка; GLP-1 (glucagon-like peptide 1) – глюкагоноподобный пептид 1; H₂S – сероводород; IL-6 (interleukin 6) – интерлейкин-6; IL-22 (interleukin 22) – интерлейкин-22; ILC3 (innate lymphoid cell 3) – врожденная лимфоидная клетка 3-го типа; MUC2 (mucin 2) – муцин-2; PYY (peptide YY) – пептид YY; sIgA (secretory immunoglobulin A) – секреторный иммуноглобулин A; TNF- α (tumor necrosis factor α) – фактор некроза опухоли альфа; Treg (regulatory T cell) – регуляторный Т-лимфоцит; АТФ – аденозинтрифосфат; КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; ЛПС – липополисахарид; 5-НТ – серотонин (5-гидрокситриптамин). Создано с помощью BioRender.com





и синбиотические препараты, гармонизирующие микробиом кишечника и таргетно влияющие на скорость кишечного транзита и консистенцию каловых масс.

Данные исследований и действующие клинические рекомендации подчеркивают важность синбиотической коррекции дисбиотически измененной микробиоты у всех пациентов, страдающих запорами, как с целью увеличения частоты дефекации и улучшения консистенции каловых масс, так и с целью профилактики ассоциированных

с запором хронических заболеваний, связанных со старением. Синбиотики, такие как комбинация *Bifidobacterium lactis* HN019 и инулина, проявляющие свойства и комплементарного, и синергического синбиотика (рисунок), обладают, на наш взгляд, наибольшим микробиом-модулирующим и функциональным потенциалом, позволяющим значительно улучшить клинические результаты у пациентов с хроническим запором по сравнению с пробиотиками или пребиотиками, применяемыми по отдельности. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Barbara G, Barbaro MR, Marasco G, Cremon C. Chronic constipation: from pathophysiology to management. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2023;69(2):277–290. doi: 10.23736/S2724-5985.22.03335-6.
2. Evans-Barns HME, King SK, Southwell BR, Hutson JM. Constipation. In: Puri P, Höllwarth ME, eds. *Pediatric surgery*. Cham: Springer; 2023. doi: 10.1007/978-3-030-81488-5_68.
3. Авалуева ЕБ, Ситкин СИ, Бакулин ИГ, Оганезова ИА, Карпенко АК, Пушкина АВ, Серкова МЮ, Сажина ИВ, Расмагина ИА, Лапинский ИВ. Хронический запор: диагностика, лечение и профилактика. М.: Прима Принт, 2023. 104 с. Avalueva EB, Sitkin SI, Bakulin IG, Oganезova IA, Karpenko AK, Pushkina AV, Serkova MYu, Sazhina IV, Rasmagina IA, Lapinsky IV. [Chronic constipation: diagnosis, treatment and prevention]. Moscow: Prima Print, 2023. 104 p. Russian.
4. Whorton J. Civilisation and the colon: constipation as the “disease of diseases”. *BMJ*. 2000;321(7276):1586–1589. doi: 10.1136/bmj.321.7276.1586.
5. Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(2):151–163. doi: 10.5056/jnm16214.
6. Scott SM, Simrén M, Farmer AD, Dinning PG, Carrington EV, Benninga MA, Burgell RE, Dimidi E, Fikree A, Ford AC, Fox M, Hoad CL, Knowles CH, Krogh K, Nugent K, Remes-Troche JM, Whelan K, Corsetti M. Chronic constipation in adults: Contemporary perspectives and clinical challenges. 1: Epidemiology, diagnosis, clinical associations, pathophysiology and investigation. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(6):e14050. doi: 10.1111/nmo.14050.
7. Soares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1582–1591; quiz 1581, 1592. doi: 10.1038/ajg.2011.164.
8. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simrén M, Tack J, Whitehead WE, Dumitrascu DL, Fang X, Fukudo S, Kellow J, Okeke E, Quigley EMM, Schmulson M, Whorwell P, Archampong T, Adibi P, Andresen V, Benninga MA, Bonaz B, Bor S, Fernandez LB, Choi SC, Corazzari ES, Francisconi C, Hani A, Lazebnik L, Lee YY, Mulak A, Rahman MM, Santos J, Setshedi M, Syam AF, Vanner S, Wong RK, Lopez-Colombo A, Costa V, Dickman R, Kanazawa M, Keshteli AH, Khatun R, Maleki I, Poitras P, Pratap N, Stefanyuk O, Thomson S, Zeevenhooven J, Palsson OS. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
9. Лазебник ЛБ, Прилепская СИ, Барышников ЕН, Парфенов АИ, Косачева ТН. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы (по данным популяционного исследования «МУЗА»). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(3):68–73. Lazebnik LB, Prilepskaia SI, Baryshnikov EN, Parfenov AI, Kosacheva TN. [Prevalence and risk factors of constipation in the adult population of Moscow (according to population-based study MUSA)]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011;(3):68–73. Russian.
10. Турчина МС, Оболенская ТИ, Морозов ЮМ. Особенности терапии хронических запоров у пожилых больных в амбулаторных условиях. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2016;(3–4):28–31. Turchina MS, Obolenskaya TI, Morozov YuM. [Features of therapy of chronic constipation in elderly patients in outpatient settings]. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2016;(3–4):28–31. Russian.
11. Salmoirago-Blotcher E, Crawford S, Jackson E, Ockene J, Ockene I. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *Am J Med*. 2011;124(8):714–723. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.03.026.
12. Иванюк ЕС, Селиверстов ПВ, Саликова СП, Куценко ВП. Роль хронического запора в развитии сердечно-сосудистой патологии. *Медицинский алфавит*. 2023;(28):7–12. doi: 10.33667/2078-5631-2023-28-7-12. Ivanyuk ES, Seliverstov PV, Salikova SP, Kutsenko VP. [Role of chronic constipation in development of cardiovascular pathology]. *Medical alphabet*. 2023;(28):7–12. Russian. doi: 10.33667/2078-5631-2023-28-7-12.
13. Watanabe T, Nakaya N, Kurashima K, Kuriyama S, Tsubono Y, Tsuji I. Constipation, laxative use and risk of colorectal cancer: The Miyagi Cohort Study. *Eur J Cancer*. 2004;40(14):2109–2115. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.014.
14. Шемеровский КА. Запор – фактор риска колоректального рака. *Клиническая медицина*. 2005;83(12):60–64. Shemerovskiy KA. [Constipation – a risk factor for colorectal cancer]. *Clinical Medicine*. 2005;83(12):60–64. Russian.
15. Sundbøll J, Szépligeti SK, Adalborg K, Szentkúti P, Gregersen H, Sørensen HT. Constipation and risk of cardiovascular diseases: A Danish



- population-based matched cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(9):e037080. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037080.
16. Zheng C, Yang Z, Kong L, Gao Z, Lu T, Zhang H. Psychometric evaluation of the Chinese version of the Elderly-Constipation Impact Scale: a translation and validation study. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1345. doi: 10.1186/s12889-023-16231-4.
 17. Лазебник ЛБ, Туркина СВ, Голованова ЕВ, Ардатская МД, Остроумова ОД, Комиссаренко ИА, Корочанская НВ, Козлова ИВ, Успенский ЮП, Фоминых ЮА, Левченко СВ, Лоранская ИД, Ткаченко ЕИ, Ситкин СИ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Шемеровский КА. Запоры у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;(3):10–33. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33. Lazebnik LB, Turkina SV, Golovanova EV, Ardatskaya MD, Ostroumova OD, Komissarenko IA, Korochanskaya NV, Kozlova IV, Uspensky YP, Fominykh YA, Levchenko SV, Loranskaya ID, Tkachenko EI, Sitkin SI, Bakulin IG, Bakulina NV, Shemerovskiy KA. [Constipation in adults]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(3):10–33. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33.
 18. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(9):920–924. doi: 10.3109/00365529709011203.
 19. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Маев ИВ, Шептулин АА, Аleshин ДВ, Ачкасов СИ, Баранская ЕК, Куликова НД, Лапина ТЛ, Москалев АИ, Осипенко МФ, Полуэктова ЕА, Симаненков ВИ, Трухманов АС, Фоменко ОЮ, Шифрин ОС. Диагностика и лечение запора у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):69–85. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Maev IV, Sheptulin AA, Aleshin DV, Achkasov SI, Baranskaya EK, Kulikova ND, Lapina TL, Moskalev AI, Osipenko MF, Poluektova EA, Simanenkov VI, Trukhmanov AS, Fomenko OYu, Shifrin OS. [Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of constipation in adults]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):69–85. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85.
 20. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
 21. Lindberg G, Hamid SS, Malfertheiner P, Thomson OO, Fernandez LB, Garisch J, Thomson A, Goh KL, Tandon R, Fedail S, Wong BC, Khan AG, Krabshuis JH, LeMair A; World Gastroenterology Organisation. *World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation – a global perspective*. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(6):483–487. doi: 10.1097/MCG.0b013e31820fb914.
 22. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, Dinning PG, Rao SS, Chey WD, Simrén M, Lembo A, Young-Fadok TM, Chang L. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17095. doi: 10.1038/nrdp.2017.95.
 23. Шевченко ТИ, Швороб ДС, Абрамян АА, Греков ИС. Патогенетические механизмы нарушения перистальтики при хроническом запоре. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2024;32(1):111–120. doi: 10.17816/PAVLOVJ321316. Shevchenko TI, Shvorob DS, Abramyan AA, Grekov IS. [Pathogenetic mechanisms of peristalsis disorders in chronic constipation]. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024;32(1):111–120. Russian. doi: 10.17816/PAVLOVJ321316.
 24. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
 25. Ситкин СИ. Воспаление, микробиота, висцеральная гиперчувствительность – новые и «старые» терапевтические мишени при синдроме раздраженного кишечника. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;(3):43–52. Sitkin SI. [Inflammation, microbiota, visceral hypersensitivity – the new and “old” therapeutic targets in irritable bowel syndrome]. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2014;(3):43–52. Russian.
 26. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, Lackner JM, Murphy TB, Naliboff BD, Levy RL. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00218-3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.027.
 27. Пушкина АВ, Авалуева ЕБ, Бакулин ИГ, Топанова АА, Кликунова КА, Лапинский ИВ, Ситкин СИ. Факторы риска различных клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(5):39–48. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-39-48. Pushkina AV, Avalueva EB, Bakulin IG, Topanova AA, Kliunova KA, Lapinskiy IV, Sitkin SI. [Risk factors for various clinical variants of irritable bowel syndrome]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(5):39–48. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-39-48.
 28. Pan R, Wang L, Xu X, Chen Y, Wang H, Wang G, Zhao J, Chen W. Crosstalk between the gut microbiome and colonic motility in chronic constipation: Potential mechanisms and microbiota modulation. *Nutrients*. 2022;14(18):3704. doi: 10.3390/nu14183704.
 29. Wang J, Wang L, Yu Q, Tang N, Mei C, Zhang H, Wang G, Lu J, Chen W. Characteristics of the gut microbiome and serum metabolome in patients with functional constipation. *Nutrients*. 2023;15(7):1779. doi: 10.3390/nu15071779.
 30. Ситкин СИ, Ткаченко ЕИ, Вахитов ТЯ. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(12):6–29. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TYa. [Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(12):6–29. Russian.
 31. 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.
 32. Attaluri A, Jackson M, Velestin J, Rao SS. 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.
 33. Johnson-Martínez JP, Diener C, Levine AE, Wilmski T, Suskind DL, Ralevski A, Hadlock J, Magis AT, Hood L, Rappaport N, Gibbons SM. Aberrant bowel movement frequencies coincide with increased microbe-derived blood metabolites associated with reduced organ function. *Cell Rep Med*. 2024;5(7):101646. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101646.
 34. Бакулин ИГ, Авалуева ЕБ, Орешко ЛС, Ситкин СИ, Шевяков МА, Серкова МЮ, Семенова ЕА. Диетотерапия при синдроме раздраженного кишечника. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):118–127. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000759. Bakulin IG, Avalueva EB, Oreshko LS, Sitkin SI, Shevyakov MA, Serkova MU, Semenova EA. [Diet therapy for irritable bowel syndrome]. *Therapeutic Archive*. 20. 2020;92(8):118–127. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000759.
 35. Utz S, Bittel M, Langhorst J. [Phytotherapeutic recommendations in medical guidelines for the treatment of gastroenterological diseases – a systematic review]. *Z Gastroenterol*. 2024;62(7):1060–1073. German. doi: 10.1055/a-2279-5045.
 36. Jalanka J, Major G, Murray K, Singh G, Nowak A, Kurtz C, Silos-Santiago I, Johnston JM, de Vos WM, Spiller R. The Effect of psyllium husk on intestinal microbiota in constipated patients and healthy controls. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):433. doi: 10.3390/ijms20020433.
 37. Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Sailer M, Theis S, Verbeke K, Raes J. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Gut*. 2017;66(11):1968–1974. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313271.
 38. Qin YQ, Wang LY, Yang XY, Xu YJ, Fan G, Fan YG, Ren JN, An Q, Li X. Inulin: properties and health benefits. *Food Funct*. 2023;14(7):2948–2968. doi: 10.1039/d2fo01096h.
 39. Rosa CD, Altomare A, Terrigno V, Carbone F, Tack J, Cicala M, Guarino MPL. Constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS-C): Effects of different nutritional patterns on intestinal dysbi-



- osis and symptoms. *Nutrients*. 2023;15(7):1647. doi: 10.3390/nu15071647.
40. Bărboi OB, Ciortescu I, Chirilă I, Anton C, Drug V. Effect of inulin in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(6):185. doi: 10.3892/etm.2020.9315.
41. Isakov VA, Pilipenko VI, Shakhovskaya A, Tutelyan V. Efficacy of inulin enriched yogurt on bowel habits in patients with irritable bowel syndrome with constipation: A pilot study. *FASEB J*. 2013;27:1b426. doi: 10.1096/fasebj.27.1_supplement.1b426.
42. Le Bastard Q, Chapelet G, Javaudin F, Lepelletier D, Batard E, Montassier E. The Effects of inulin on gut microbial composition: A systematic review of evidence from human studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(3):403–413. doi: 10.1007/s10096-019-03721-w.
43. Kleessen B, Schwarz S, Boehm A, Fuhrmann H, Richter A, Henle T, Krueger M. Jerusalem artichoke and chicory inulin in bakery products affect faecal microbiota of healthy volunteers. *Br J Nutr*. 2007;98(3):540–549. doi: 10.1017/S0007114507730751.
44. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr*. 2009;101(4):541–550. doi: 10.1017/S0007114508019880.
45. Van-Wehle T, Vital M. Investigating the response of the butyrate production potential to major fibers in dietary intervention studies. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2024;10(1):63. doi: 10.1038/s41522-024-00533-5.
46. Valcheva R, Koleva P, Martínez I, Walter J, Gänzle MG, Dieleman LA. Inulin-type fructans improve active ulcerative colitis associated with microbiota changes and increased short-chain fatty acids levels. *Gut Microbes*. 2019;10(3):334–357. doi: 10.1080/19490976.2018.1526583.
47. Sheng W, Ji G, Zhang L. Immunomodulatory effects of inulin and its intestinal metabolites. *Front Immunol*. 2023;14:1224092. doi: 10.3389/fimmu.2023.1224092.
48. Facchin S, Bertin L, Bonazzi E, Lorenzon G, De Barba C, Barberio B, Zingone F, Maniero D, Scarpa M, Ruffolo C, Angriman I, Savarino EV. Short-chain fatty acids and human health: From metabolic pathways to current therapeutic implications. *Life (Basel)*. 2024;14(5):559. doi: 10.3390/life14050559.
49. Serrano-Gómez G, Mayorga L, Oyarzun I, Roca J, Borrueal N, Casellas F, Varela E, Pozuelo M, Machiels K, Guarner F, Vermeire S, Manichanh C. Dysbiosis and relapse-related microbiome in inflammatory bowel disease: A shotgun metagenomic approach. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:6481–6489. doi: 10.1016/j.csbj.2021.11.037.
50. Yang X, Zhang M, Liu Y, Wei F, Li X, Feng Y, Jin X, Liu D, Guo Y, Hu Y. Inulin-enriched *Megamonas funiformis* ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by producing propionic acid. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2023;9(1):84. doi: 10.1038/s41522-023-00451-y. Erratum in: *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2024;10(1):9. doi: 10.1038/s41522-024-00480-1.
51. Liu C, Guo Y, Qian H, Cheng Y. Combination of microbiome and metabolome to analyze the cross-synergism mechanism of inulin and gut microbiota in vitro and vivo. *Food Bioscience*. 2022;49:101915. doi: 10.1016/j.fbio.2022.101915.
52. Van der Beek CM, Canfora EE, Kip AM, Gorissen SHM, Olde Damink SWM, van Eijk HM, Holst JJ, Blaak EE, Dejong CHC, Lenaerts K. The prebiotic inulin improves substrate metabolism and promotes short-chain fatty acid production in overweight to obese men. *Metabolism*. 2018;87:25–35. doi: 10.1016/j.metabol.2018.06.009.
53. Heap S, Ingram J, Law M, Tucker AJ, Wright AJ. Eight-day consumption of inulin added to a yogurt breakfast lowers postprandial appetite ratings but not energy intakes in young healthy females: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2016;115(2):262–270. doi: 10.1017/S0007114515004432.
54. Hume MP, Nicolucci AC, Reimer RA. Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(4):790–799. doi: 10.3945/ajcn.116.140947.
55. Talukdar JR, Cooper M, Lyutvyn L, Zeraatkar D, Ali R, Berbrier R, Janes S, Ha V, Darling PB, Xue M, Chu A, Chowdhury F, Harnack HE, Huang L, Malik M, Powless J, Lavergne JV, Zhang X, Ehrlich S, Jenkins DJ, Sievenpiper JL, Banfield L, Mbuagbaw L, de Souza RJ. The effects of inulin-type fructans on cardiovascular disease risk factors: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2024;119(2):496–510. doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.10.030.
56. Dehghan P, Gargari BP, Jafar-Abadi MA, Aliasgharzadeh A. Inulin controls inflammation and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: A randomized-controlled clinical trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(1):117–123. doi: 10.3109/09637486.2013.836738.
57. Kolida S, Meyer D, Gibson GR. A double-blind placebo-controlled study to establish the bifidogenic dose of inulin in healthy humans. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(10):1189–1195. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602636.
58. Micka A, Siepelmeyer A, Holz A, Theis S, Schön C. Effect of consumption of chicory inulin on bowel function in healthy subjects with constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(1):82–89. doi: 10.1080/09637486.2016.1212819.
59. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to “native chicory inulin” and maintenance of normal defecation by increasing stool frequency pursuant to Article 13.5 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2015;13(1):3951. doi: 10.2903/j.efsa.2015.3951.
60. Zou H, Gao H, Liu Y, Zhang Z, Zhao J, Wang W, Ren B, Tan X. Dietary inulin alleviated constipation induced depression and anxiety-like behaviors: Involvement of gut microbiota and microbial metabolite short-chain fatty acid. *Int J Biol Macromol*. 2024;259(Pt 2):129420. doi: 10.1016/j.jbiomac.2024.129420.
61. Ni Lochlainn M, Bowyer RCE, Moll JM, García MP, Wadge S, Baleanu AF, Nessa A, Sheedy A, Akdag G, Hart D, Raffaele G, Seed PT, Murphy C, Hartridge SDR, Welch AA, Greig C, Whelan K, Steves CJ. Effect of gut microbiome modulation on muscle function and cognition: the PROMOTE randomised controlled trial. *Nat Commun*. 2024;15(1):1859. doi: 10.1038/s41467-024-46116-y.
62. Shang HM, Zhou HZ, Yang JY, Li R, Song H, Wu HX. In vitro and in vivo antioxidant activities of inulin. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192273. doi: 10.1371/journal.pone.0192273.
63. Ghali ENHK, Pranav, Chauhan SC, Yallapu MM. Inulin-based formulations as an emerging therapeutic strategy for cancer: A comprehensive review. *Int J Biol Macromol*. 2024;259(Pt 1):129216. doi: 10.1016/j.jbiomac.2024.129216.
64. Vogt L, Meyer D, Pullens G, Faas M, Smelt M, Venema K, Ramasamy U, Schols HA, De Vos P. Immunological properties of inulin-type fructans. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(3):414–436. doi: 10.1080/10408398.2012.656772.
65. Watson AW, Houghton D, Avery PJ, Stewart C, Vaughan EE, Meyer PD, de Bos Kuil MJJ, Weijs PJM, Brandt K. Changes in stool frequency following chicory inulin consumption, and effects on stool consistency, quality of life and composition of gut microbiota. *Food Hydrocoll*. 2019;96:688–698. doi: 10.1016/j.foodhyd.2019.06.006.
66. Araújo MM, Botelho PB. Probiotics, prebiotics, and synbiotics in chronic constipation: Outstanding aspects to be considered for the current evidence. *Front Nutr*. 2022;9:935830. doi: 10.3389/frnut.2022.935830.
67. Waller PA, Gopal PK, Leyer GJ, Ouwehand AC, Reifer C, Stewart ME, Miller LE. Dose-response effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(9):1057–1064. doi: 10.3109/00365521.2011.584895.
68. Ibarra A, Latreille-Barbier M, Donazzolo Y, Pelletier X, Ouwehand AC. Effects of 28-day *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 supplementation on colonic transit time and gastrointestinal symptoms in adults with functional constipation: A double-blind, randomized, placebo-controlled, and dose-ranging trial. *Gut Microbes*. 2018;9(3):236–251. doi: 10.1080/19490976.2017.1412908.
69. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-deGuise C, Karakan T, Merenstein D, Piscocoy A, Ramakrishna B, Salminen S, Melberg J. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2024;58(6):533–553. doi: 10.1097/MCG.0000000000002002.
70. Хавкин АИ, Ситкин СИ. Влияние таргетных пробиотиков на ось «микробиота – кишеч-



- ник – иммунная система». Вопросы практической педиатрии. 2023;18(6):107–118. doi: 10.20953/1817-7646-2023-6-107-118.
- Khavkin AI, Sitkin SI. [The effect of targeted probiotics on the microbiota–gut–immune system axis]. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(6):107–118. Russian. doi: 10.20953/1817-7646-2023-6-107-118.
71. Miller LE, Ouwehand AC. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol*. 2013;19(29):4718–25. doi: 10.3748/wjg.v19.i29.4718.
72. Van der Schoot A, Helander C, Whelan K, Dimidi E. Probiotics and synbiotics in chronic constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2022;41(12):2759–2777. doi: 10.1016/j.clnu.2022.10.015.
73. Ahmed M, Prasad J, Gill H, Stevenson L, Gopal P. Impact of consumption of different levels of *Bifidobacterium lactis* HN019 on the intestinal microflora of elderly human subjects. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(1):26–31.
74. Dalziel JE, Anderson RC, Peters JS, Lynch AT, Spencer NJ, Dekker J, Roy NC. Promotility action of the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019 extract compared with prucalopride in isolated rat large intestine. *Front Neurosci*. 2017;11:20. doi: 10.3389/fnins.2017.00020.
75. Magro DO, de Oliveira LM, Bernasconi I, Ruela Mde S, Credidio L, Barcelos IK, Leal RF, Ayризono Mde L, Fagundes JJ, Teixeira Lde B, Ouwehand AC, Coy CS. Effect of yogurt containing polydextrose, *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* HN019: A randomized, double-blind, controlled study in chronic constipation. *Nutr J*. 2014;13:75. doi: 10.1186/1475-2891-13-75.
76. Cheng J, Laitila A, Ouwehand AC. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 effects on gut health: A review. *Front Nutr*. 2021;8:790561. doi: 10.3389/fnut.2021.790561.
77. Prasad J, Gill H, Smart J, Gopal PK. Selection and characterisation of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains for use as probiotics. *Int Dairy J*. 1998;8(12):993–1002. doi: 10.1016/S0958-6946(99)00024-2.
78. Bernini LJ, Simão AN, Alferi DF, Lozovoy MA, Mari NL, de Souza CH, Dichi I, Costa GN. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome. *Nutrition*. 2016;32(6):716–719. doi: 10.1016/j.nut.2015.11.001.
79. Sarnelli G, D'Aniello R, Pesce M, Zito FP, D'Alessandro A, Della Coletta M, Cuomo R. Chronic constipation is a risk factor for metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2013;45(Suppl 2):S131. doi: 10.1016/S1590-8658(13)60366-7.
80. Silveira EA, Santos ASEAC, Ribeiro JN, Noll M, Dos Santos Rodrigues AP, de Oliveira C. Prevalence of constipation in adults with obesity class II and III and associated factors. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):217. doi: 10.1186/s12876-021-01806-5.
81. Xiang N, Xu L, Qian H, Zhang D. Multiple obesity indices suggest a close relationship between obesity and constipation: evidence from NHANES. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1273. doi: 10.1186/s12889-024-18647-y.
82. Mazziotta C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health. *Cells*. 2023;12(1):184. doi: 10.3390/cells12010184.
83. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ); Koutsoumanis K, Allende A, Alvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, Chemaly M, De Cesare A, Hilbert F, Lindqvist R, Nauta M, Nonno R, Peixe L, Ru G, Simmons M, Skandamis P, Suffredini E, Cocconcelli PS, Fernández Escámez PS, Maradona MP, Querol A, Sijtsma L, Suarez JE, Sundh I, Botteon A, Fulvio B, Correia S, Herman L. Update of the list of qualified presumption of safety (QPS) recommended microbiological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA until March 2024. *EFSA J*. 2024;22(7):e8882. doi: 10.2903/j.efsa.2024.8882.
84. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, Lionis C, Mendive J, Philippart de Foy JM, Rubin G, Winchester C, de Wit N; European Society for Primary Care Gastroenterology. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(8):864–886. doi: 10.1111/apt.12460.
85. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Абдулганиева ДИ, Алексеенко СА, Горелов АВ, Захарова ИН, Зольникова ОЮ, Ивашкина НЮ, Корочанская НВ, Маммаев СН, Полуэктова ЕА, Трухманов АС, Усенко ДВ, Успенский ЮП, Цуканов ВВ, Шифрин ОС, Бережная ИВ, Ивашкин КВ, Лапина ТЛ, Масленников РВ, Николаева СВ, Сугян НГ, Улянин АИ. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(2):65–91. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91.
- Ivashkin VT, Maev IV, Abdulganieva DI, Alekseenko SA, Gorelov AV, Zakharova IN, Zolnikova OYu, Ivashkina NYu, Korochanskaya NV, Mammaev SN, Poluektova EA, Trukhmanov AS, Usenko DV, Uspensky YuP, Tsukanov VV, Shifrin OS, Berezhnaya IV, Ivashkin KV, Lapina TL, Maslennikov RV, Nikolaeva SV, Sugyan NG, Ulyanin AI. [Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(2):65–91. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91.
86. Lee S, Choi SP, Choi HJ, Jeong H, Park YS. A comprehensive review of synbiotics: an emerging paradigm in health promotion and disease management. *World J Microbiol Biotechnol*. 2024;40(9):280. doi: 10.1007/s11274-024-04085-w.
87. Deng X, Liang C, Zhou L, Shang X, Hui X, Hou L, Wang Y, Liu W, Liang S, Yao L, Yang K, Li X. Network meta-analysis of probiotics, prebiotics, and synbiotics for the treatment of chronic constipation in adults. *Eur J Nutr*. 2024;63(6):1999–2010. doi: 10.1007/s00394-024-03410-1
88. Wibowo N, Bardosono S, Irwinda R. Effects of *Bifidobacterium animalis lactis* HN019 (DR10TM), inulin, and micronutrient fortified milk on faecal DR10TM, immune markers, and maternal micronutrients among Indonesian pregnant women. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(Suppl 1):S102–S110. doi: 10.6133/apjcn.122016.s2.
89. Anzawa D, Mawatari T, Tanaka Y, Yamamoto M, Genda T, Takahashi S, Nishijima T, Kamasaka H, Suzuki S, Kuriki T. Effects of synbiotics containing *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* GCL2505 and inulin on intestinal bifidobacteria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *Food Sci Nutr*. 2019;7(5):1828–1837. doi: 10.1002/fsn3.1033.
90. Moens F, Weckx S, De Vuyst L. Bifidobacterial inulin-type fructan degradation capacity determines cross-feeding interactions between bifidobacteria and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Int J Food Microbiol*. 2016;231:76–85. doi: 10.1016/j.jifoodmicro.2016.05.015.
91. Li Y, Zhang XH, Wang ZK. Microbiota treatment of functional constipation: Current status and future prospects. *World J Hepatol*. 2024;16(5):776–783. doi: 10.4254/wjh.v16.i5.776.
92. Lépine A, de Vos P. Synbiotic effects of the dietary fiber long-chain inulin and probiotic *Lactobacillus acidophilus* W37 can be caused by direct, synergistic stimulation of immune toll-like receptors and dendritic cells. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(15):e1800251. doi: 10.1002/mnfr.201800251.
93. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, Scott KP, Holscher HD, Azad MB, Delzenne NM, Sanders ME. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11):687–701. doi: 10.1038/s41575-020-0344-2.
94. Sims IM, Ryan JL, Kim SH. In vitro fermentation of prebiotic oligosaccharides by *Bifidobacterium lactis* HN019 and *Lactobacillus* spp. Anaerobe. 2014;25:11–17. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.11.001.



Chronic constipation: focus on microbiome-targeted therapies with prebiotics, probiotics, and synbiotics

M.Yu. Serkova¹ • E.B. Avalueva¹ • S.I. Sitkin^{1,2,3}

Chronic constipation is a global medical, social, and economic problem due to its negative impact on patients' quality of life and increased risk of colorectal cancer, cardiovascular and cerebrovascular disorders. The gut microbiota plays an important role in the pathophysiology of constipation through its interplay with the immune system, enteric and central nervous system, representing a promising therapeutic target. Gut dysbiosis in patients with constipation is characterized by reduced relative numbers of bacteria producing lactate (*Lactobacillaceae*, *Bifidobacteriaceae*) and butyrate (*Lachnospiraceae*, *Oscillospiraceae*), as well as with increased numbers of those producing hydrogen sulfide (*Desulfovibrionaceae*) and methanogenic archaea (*Methanobacteriaceae*). The leading pathogenetic mechanism related to intestinal dysbiosis in chronic constipation, can be microbial metabolic abnormalities (metabolic dysbiosis) characterized by altered production of short-chain fatty acid, methane, hydrogen sulfide, tryptophan metabolites and by abnormal bile acid biotransformation. It has been proven that dysbiotic abnormalities of the intestinal microbiome play a role in the pathophysiology of constipation, which allows for the use of prebiotics, probiotics, and synbiotics for effective microbiome-modulating therapy in patients with chronic constipation. The proven role of dysbiotic abnormalities of the intestinal microbiome in the pathophysiology of chronic constipation determines the effectiveness of microbiome-modulating therapy (prebiotics, probiotics, synbiotics) in patients with this syndrome. Inulin is the most studied prebiotic; it is a soluble food fiber that markedly contributes to the regulation of intestinal microbiota, stimulates the growth of beneficial bacteria, and production of anti-inflammatory metabolites. Inulin normalized the intestinal function in patients with chronic constipation increasing the stool frequency, softening the stool, and reducing the intestinal transit time. In addition, inulin modulates the immune response

and impacts the absorption of minerals, appetite, and satiety.

Treatment with probiotics is also associated with reduced intestinal transit time, compared to controls. According to a systematic review and meta-analysis of 30 randomized controlled trials, only *Bifidobacterium lactis* strains (but not other probiotics) significantly increase stool frequencies in chronic constipation in adults. Clinical studies have shown that the targeted probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019 can significantly increase the stool frequencies in patients with low (≤ 3 per week) stool frequency up to 4.7–5.0 per week, reduce the intestinal transit time and the rate of functional gastroenterological symptoms in adults with constipation. Beyond its clinical effects, *Bifidobacterium lactis* HN019 leads to beneficial changes in intestinal microbiota, significantly increasing the bifidobacteria and decreasing the enterobacteria numbers.

The results of trials confirm the importance of synbiotic correction of dysbiotic microbiota in all patients with constipation to increase stool frequencies and improve fecal consistency, as well as to prevent the chronic disorders associated with constipation. Synbiotics, such as a combination of *Bifidobacterium lactis* HN019 and inulin, with the properties of both complementary and synergic synbiotic, may have the greatest microbiome-modulating and functional potential to significantly improve clinical outcomes in patients with chronic constipation compared to probiotics or prebiotics used alone.

Key words: chronic constipation, gut microbiota, synbiotic, *Bifidobacterium lactis* HN019, inulin

For citation: Serkova MYu, Avalueva EB, Sitkin SI. Chronic constipation: focus on microbiome-targeted therapies with prebiotics, probiotics, and synbiotics. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52(5):280–296. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-026

Received 7 August 2024; revised 24 September 2024; accepted 30 September 2024; published online 1 November 2024

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Authors' contribution

All the authors have equivalently contributed to the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the paper before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Margarita Yu. Serkova – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9600-3131>
✉ Ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation.
E-mail: serkova.margarita@yandex.ru

Elena B. Avalueva – MD, PhD, Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6011-0998>.
E-mail: avalueva@mail.ru

Stanislav I. Sitkin – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; Head of the Epigenetics & Metagenomics Research Group, Institute of Perinatology and Pediatrics²; Leading Research Fellow, Laboratory of Personalized Microbial Therapy³; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0331-0963>.
E-mail: drsitkin@gmail.com

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre; ul. Akkuratova 2, Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

³ Institute of Experimental Medicine; ul. Akademika Pavlova 12, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation