В.Н. Перегоедова, И.К. Богомолова, М.П. Брызгалин

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Российская Федерация

Уровень пептида YY в сыворотке крови у детей с хроническими запорами: одномоментное исследование

Контактная информация:

Перегоедова Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии лечебного и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии

Адрес: 672090, Чита, ул. Горького, д. 39а, тел.: +7 (3022) 35-43-24, e-mail: v.peregoedova@mail.ru

Статья поступила: 03.12.2017 г., принята к печати: 30.10.2018 г.

Гастроинтестинальный полипептид YY оказывает тормозящее действие на моторику толстой кишки, что может провоцировать возникновение запора. Роль этого пептида в развитии хронического запора у детей остается неизученной.

Цель исследования — определить сывороточную концентрацию пептида YY у детей с хроническими запорами.

Методы. В одномоментное исследование включали детей в возрасте от 4 до 14 лет с хроническими запорами, наблюдавшихся в гастроэнтерологическом отделении детской клинической больницы в период с марта 2014 по сентябрь 2015 г. Группу контроля сформировали из числа здоровых детей. Диагноз хронического запора устанавливали на основании Римских критериев (2016). Уровень пептида YY в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа после сбора образцов сыворотки у всех участников исследования. **Результаты.** В исследование включены 47 пациентов с хроническим запором (мальчиков 62%; медиана возраста 8 лет) и 20 здоровых детей (мальчиков 50%; медиана возраста 7,5 лет, в сравнении с основной группой $p = 0,445$). Установлено, что у детей с хроническим запором концентрация пептида YY в сыворотке крови была ниже, чем у здоровых: медиана (25-й; 75-й перцентили) 0,68 (0,24; 1,43) и 2,34 (1,41; 3,35) нг/мл соответственно ($p < 0,001$). Уровень пептида YY в группе детей с хроническими запорами не был связан с полом, возрастом; наличием колоноптоза, толсто-тонкокишечного рефлюкса; длительностью хронического запора, а также с возникновением таких осложнений, как энкопроз и колит. **Заключение.** Выявлен низкий уровень пептида YY в сыворотке крови у детей с хроническими запорами.

Ключевые слова: дети, хронический запор, пептид YY, гастроинтестинальный полипептид.

(Для цитирования: Перегоедова В.Н., Богомолова И.К., Брызгалин М.П. Уровень пептида YY в сыворотке крови у детей с хроническими запорами: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (5): 389–393. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1955)

ОБОСНОВАНИЕ

Частота нарушений моторной функции пищеварительного тракта при различных заболеваниях брюшной полости колеблется от 10 до 98,2%. Неверная оценка характера и степени нарушений моторики желу-

дочно-кишечного тракта может приводить к ухудшению результатов лечения. Изменения моторно-эвакуаторной функции кишечника, а именно ослабление перистальтики, то есть изменение нормального соотношения между пропульсивными и ретроградными сокращениями,

Valentina N. Peregoedova, Irina K. Bogomolova, Mikhail P. Bryzgalin

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

The Level of Peptide YY in Blood Serum of Children With Chronic Constipation: A Cross-Sectional Study

Background. The gastrointestinal polypeptide YY has an inhibitory effect on the colon motility, which can provoke constipation. The role of this peptide in the development of chronic constipation in children remains uninvestigated. **Objective.** Our aim was to determine the serum concentration of peptide YY in children with chronic constipation. **Methods.** A cross-sectional study included children aged 4–14 years with chronic constipation, who have been observed in the gastroenterology unit of the paediatric clinical hospital from March 2014 to September 2015. The control group was formed from healthy children. The diagnosis of chronic constipation was established based on the Rome criteria (2016). The blood serum level of peptide YY was determined by enzyme immunoassay after collecting serum samples from all study participants. **Results.** The study included 47 patients with chronic constipation (boys 62%; median age — 8 years) and 20 healthy children (boys 50%; median age — 7.5 years, compared with the main group $p = 0.445$). It has been found that children with chronic constipation had a lower blood serum concentration of peptide YY than healthy children: the median (25th; 75th percentile) was 0.68 (0.24; 1.43) and 2.34 (1.41; 3.35) ng/ml, respectively ($p < 0.001$). The level of peptide YY in the group of children with chronic constipation was not related to gender, age; the presence of colonoptosis, colonic/enteric reflux; the duration of chronic constipation, as well as to the occurrence of complications such as encopresis and colitis. **Conclusion.** Low blood serum levels of peptide YY were detected in children with chronic constipation.

Key words: children, chronic constipation, peptide YY, gastrointestinal polypeptide.

(For citation: Peregoedova Valentina N., Bogomolova Irina K., Bryzgalin Mikhail P. The Level of Peptide YY in Blood Serum of Children With Chronic Constipation: A Cross-Sectional Study. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (5): 389–393. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1955)

способствуют развитию запора [1]. Распространенность запоров среди детского возраста колеблется в диапазоне от 0,7 до 29,6% [2].

Известно, что большая роль в регуляции моторики толстой кишки принадлежит гастроинтестинальным полипептидам. Некоторые из них могут действовать как кишечные гормоны, другие — как местные химические агенты или нейротрансмиттеры. При нормальных размерах кишки запоры, обусловленные замедлением кишечного транзита, во многом связывают с влиянием этих гормонов [3]. За стимуляцию кишечной моторики на уровне энтеральной нервной системы отвечают ацетилхолин, мотилин, холецистокинин, нейротензин, серотонин, галанин, субстанция Р и др. Данные медиаторы действуют как циркулирующие гормоны или нейротрансмиттеры энтеральной нервной системы. Тормозящее влияние на двигательную функцию кишечника оказывают вазоактивный интестинальный полипептид, оксид азота, норадреналин, нейропептид Y, пептид YY, соматостатин. Они участвуют в процессах релаксации гладких мышц кишечника и увеличивают транзитное время [3].

Тормозящее воздействие на моторную функцию кишечника оказывает пептид YY — пептидный гормон, продуцируемый и выделяемый L-клетками кишечника в кровоток или через клеточные отростки непосредственно в клетки-мишени. Пептид YY вырабатывается в кишечнике по всей его длине, однако в дистальных отделах он синтезируется в больших количествах. Основными стимуляторами секреции пептида YY являются жиры, углеводы и желчные кислоты химуса, а также гастрин-рилизинг пептид [4, 5]. Основные эффекты пептида YY — ингибирование желудочной, желчной и панкреатической секреции и уменьшение моторной активности желудочно-кишечного тракта. В результате этого происходит явление, называемое подвздошным тормозом, когда после достижения химусом подвздошной кишки движение пептидного гормона замедляется, и он находится более длительное время в кишечнике [6].

M. El-Salhy и соавт. изучали уровень пептида YY в тканях, полученных при биопсии толстой кишки во время колоноскопии, при хроническом идиопатическом медленном транзитном запоре у взрослых [5, 7]. При этом оказалось, что половина исследуемых образцов ткани имеет низкое содержание пептида YY [5, 7]. В доступной литературе отсутствуют публикации подобных работ у детей. Кроме того, обнаружена низкая плотность клеток, продуцирующих пептид YY, в толстой кишке взрослых пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запорами [8]. T. Motoyama и соавт. показали, что при карциноиде яичников у пациенток с длительным запором после операции дефекация значительно улучшилась [9]. Иммуногистохимический анализ карциноида яичников свидетельствовал о преобладании пептидных YY-положительных клеток [9, 10].

Имеются сведения о концентрации пептида YY в сыворотке крови взрослых с запорами при синдроме раздраженного кишечника [11]. Вместе с тем отсутствует информация о содержании пептида YY в сыворотке крови при хронических запорах у детей, что представляет исследовательский интерес к изучению пептида YY у данной категории пациентов.

Целью нашего исследования было определить сывороточную концентрацию пептида YY у детей с хроническими запорами.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в основную группу:

- дети с хроническим запором в возрасте от 4 до 14 лет;
- наличие информированного согласия родителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии невключения в основную группу:

- эндокринная патология, органические поражения центральной нервной системы и психические заболевания, сопровождаемые запорами;
- дети с осложнениями хирургического характера (хронический геморрой, дивертикулез, дивертикулит, анальная трещина, язвы, кровотечения, перфорации, выпадение прямой кишки);
- необходимость в хирургической коррекции аномалий развития кишечника.

Критерии включения в контрольную группу:

- дети в возрасте от 4 до 14 лет;
- дети на момент обследования практически здоровые (согласно заключению участкового педиатра);
- подписанное информированное согласие родителей ребенка на участие в исследовании.

Диагностические критерии

Хронический запор диагностировали при наличии у ребенка (со слов родителей) на протяжении последних 3 мес при общей продолжительности симптоматики 6 мес двух или более следующих симптомов:

- два или менее актов дефекации в неделю;
- один или более эпизодов недержания кала в неделю;
- «поза удержания» или чрезмерное волевое удержание кала в анамнезе;
- болезненная или требующая больших усилий дефекация;
- наличие большого объема каловых масс в прямой кишке;
- каловые массы большого диаметра в анамнезе, которые могли препятствовать дефекации [12].

В качестве дополнительного критерия наличия запора учитывали консистенцию стула, охарактеризованную по Бристольской шкале форм кала [13, 14]:

- 1-й тип — отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются;
- 2-й тип — в форме колбаски, но комковатый;
- 3-й тип — в форме колбаски, но с ребристой поверхностью;
- 4-й тип — в форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий;
- 5-й тип — мягкие маленькие шарики с ровными краями;
- 6-й тип — рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул;

- 7-й тип — водянистый, без твердых частиц.

Согласно данной шкале, форма кала 1-го и 2-го типа свидетельствует о запоре [13, 14].

Условия проведения

Исследование проведено в период с марта 2014 по сентябрь 2015 г. на базе гастроэнтерологического отделения ГУЗ «Краевая детская клиническая больница № 2» (Чита). Набор в контрольную группу практически здоровых детей осуществляли в тот же период времени после консультации врача-педиатра, проведенной с профилактической целью в Центре здоровья ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» (Чита). Лабораторные исследования выполнены в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» (Чита) в октябре 2015 г.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Определяли концентрацию пептида YY в сыворотке крови детей с хроническими запорами и здоровых детей.

Дополнительные исходы исследования

Выявить связь концентрации пептида YY в сыворотке крови детей с хроническими запорами с полом, возрастом, длительностью анамнеза и наличием осложнений заболевания, колитоптоза, толсто-тонкокишечного рефлюкса.

Методы регистрации исходов

Определение уровня пептида YY в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов General Protocol for Peptide Enzyme Immunoassay (BCM Diagnostics, США). Согласно инструкции производителя строилась калибровочная кривая по семи точкам от 0 до 25 нг/мл. Положительные контроли в наборе не поставлялись. Аналитическая чувствительность метода, согласно документации от производителя, равна 0,04 нг/мл, воспроизводимость результатов тестирования — 97,6–100%. В лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» в октябре 2015 г. все сыворотки (больных и здоровых детей) протестированы в дублях согласно требованиям инструкции производителя, и для каждого образца рассчитано среднее значение. Количественное содержание пептида YY выражали в нанограмме вещества на миллилитр (нг/мл). Забор венозной крови у детей осуществлялся в утренние часы (с 08:00 до 09:00) после 12-часового голодания с использованием системы Vacutainer (Kometaline, КНР) путем венопункции из локтевой вены. Кровь центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об./мин. Сыворотку отбирали в отдельные пробирки и замораживали при -80°C, далее хранили до момента выполнения лабораторных исследований. Определение пептида YY проводили по завершении исследования; до момента тестирования образцы сыворотки больных детей хранились 202 (122; 304) сут, образцы здоровых — 188 (102; 275) сут ($p = 0,415$).

Анамнестические сведения

В период госпитализации в гастроэнтерологическое отделение до начала лечения осуществлялись сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, общеклинические лабораторные исследования, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, осмотр хирургом с ректальным исследованием прямой кишки, ректороманоскопия и ирригография. Длительность заболевания определяли по жалобам и анализу анамнеза. Дети школьного возраста предъявляли жалобы самостоятельно, за пациентов дошкольного возраста — их родители. В анамнезе детализовали жалобы: анализировали, с какого возраста появились запоры, общую продолжительность симптомов, обращаемость к врачу по этому поводу. Осложненное течение хронического запора в виде усиления сосудистого рисунка, отека и гиперемии слизистой оболочки диагностировали при наличии у детей на момент госпитализации энкопреза и признаков воспалительного процесса в дистальных отделах толстой кишки при проведении ректороманоскопии (до начала лечения).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 57 от 13.11.2013).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ STATISTICA версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели описывали с указанием медианы (25-го; 75-го перцентилей). Сравнение количественных показателей в двух независимых группах выполнено при помощи U-критерия Манна-Уитни, в трех группах (подгруппах) — с применением теста Краскела-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование включено 47 детей с хроническим запором (мальчиков 62%), средний возраст 8 (6; 10) лет, сформировавших основную группу исследования. Группу контроля составили 20 практически здоровых детей (мальчиков 50%) в возрасте 7,5 (6; 10,5) лет ($p = 0,445$).

Длительность анамнеза запора от 1 до 3 лет была у 18 (38%) детей основной группы, до 4–6 лет — у 12 (26%), до 7–10 лет — у 17 (36%). Жалобы на задержку стула до 3 сут при поступлении в стационар предъявляли 24 (51%) ребенка, от 4 до 6 сут — 9 (19%), свыше 7 сут — 14 (30%) детей. Затруднение дефекации испытывали 18 (38%) больных; натуживание при каждой дефекации — 24 (51%); длительное, свыше 5 мин, пребывание в туалете — 9 (19%); ощущение неполного опорожнения кишечника — 27 (57%). Боли при дефекации отмечали у 35 (74%) пациентов. Жалобы на ежедневное каломазание предъявлял 21 (45%) ребенок. Первый и второй типы оценки стула по Бристольской шкале, являющиеся дополнительными клинико-диагностически-

ми критериями запора, регистрировались у 38 (81%) участников исследования. Болезненность при осмотре левой подвздошной области выявлена в 28 (60%) случаях. Пальпаторно каловые камни были обнаружены у 12 (26%) детей.

В большинстве случаев при проведении ирригографии у детей во время госпитализации нами установлены анатомо-функциональные изменения дистальных отделов толстой кишки в виде долихосигмы (у 31; 70%), мегадолихосигмы (у 1; 2%), долихоколона (у 6; 13%). У 3 (6%) детей диагностирован долихомегаколон. Колоноптоз выявлен у 35 (74%) участников исследования с хроническими запорами. Рентгенологические признаки толсто-тонкокишечного рефлюкса зарегистрированы в 18 (38%) случаях. У 21 (45%) ребенка при выполнении ректороманоскопии обнаружены признаки воспалительного процесса в дистальных отделах толстой кишки различной степени выраженности. Ректальное обследование показало, что у 40 (85%) детей в ампуле прямой кишки содержится кал, в 7 (15%) случаях отмечалось снижение ректоанального рефлекса.

Осложненное течение хронического запора (энкопрез, признаки воспалительного процесса в дистальных отделах толстой кишки) имелось у 21 (45%) пациента.

Основные результаты исследования

Установлено, что у пациентов с хроническим запором концентрация пептида YY в сыворотке крови была существенно ниже, чем у здоровых детей: медианные значения составили 0,68 (0,24; 1,43) и 2,34 (1,41; 3,35) нг/мл соответственно ($p < 0,001$).

Дополнительные результаты исследования

Нами не обнаружено различий в уровне пептида YY у детей разного пола ($p = 0,192$) и возраста (при сравнении детей дошкольного, 4–6 лет, и школьного, 7–14 лет, возраста; $p = 0,508$), имеющих хронический запор с признаками колоноптоза ($p = 0,883$) и толсто-тонкокишечного рефлюкса ($p = 0,861$), с длительностью хронического запора (при сравнении подгрупп с продолжительностью болезни 1–3 года и 4–6 лет; $p = 0,932$; 1–3 года и 7–10 лет; $p = 0,247$; 4–6 и 7–10 лет; $p = 0,362$) и возникновением осложнений ($p = 0,397$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У пациентов с хроническими запорами сывороточный уровень пептида YY, тормозящий моторику толстой кишки, существенно ниже, чем у здоровых детей. Концентрация пептида YY в сыворотке крови не была связана с полом, возрастом, длительностью анамнеза хронического запора или наличием осложнений, колоноптоза, толсто-тонкокишечного рефлюкса.

Обсуждение основного результата исследования

Отдельные наблюдения у взрослых демонстрируют, что с развитием запоров связан именно высокий уровень пептида YY [10, 15, 16]. Полученные нами результаты о низком уровне пептидного гормона в сыворотке крови при хронических запорах у детей отличаются

от данных других исследователей [5, 17, 18]. Так, в группе пациентов с запорами на фоне синдрома раздраженного кишечника концентрация пептида YY близка к показателям здоровых добровольцев [17]. Демографические характеристики детей, такие как пол и возраст, полученные в нашем исследовании, не влияют на уровень пептида YY, что подтверждают уже имеющиеся сведения у взрослых [11]. Здоровые дети в нашем исследовании имели концентрацию пептида YY в сыворотке крови 2,34 (1,41; 3,35) нг/мл, что превышает контрольные значения здоровых взрослых ($0,19 \pm 0,06$ нг/мл) [17]. В работе А. Векс и соавт. уровень пептида YY в плазме здоровых детей составил $33,5 \pm 16,4$ мкг/мл, но сравнить с нашими результатами не представляется возможным, так как определение пептидного гормона проводили разными методиками (иммуноферментный и радиоиммунологический анализы) [19].

Можно предположить, что низкий уровень пептида YY в сыворотке крови детей с хроническими запорами обусловлен разрушением или уменьшением плотности клеток, его продуцирующих, на фоне воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки [5]. По данным L. Ohman и M. Simren, одним из механизмов развития синдрома раздраженного кишечника с запорами служит высокая экспрессия пептида YY, в частности инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки лимфоцитами, макрофагами и плазмócитами, что подтверждается увеличением числа клеток, иммунопозитивных по отношению к основному маркеру воспаления — кальпротектину, продуцируемому макрофагами и моноцитами [18]. В то же время можно рассмотреть и обратный механизм: хронический запор вызывает изменения в нейроэндокринной системе толстой кишки у пациентов, что влияет на выработку гастроинтестинальных полипептидов [5, 7], в том числе на снижение уровня пептида YY, установленное в нашем исследовании.

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования послужил небольшой размер выборки, не позволяющий получить представление о популяционном распределении концентрации изученного полипептида. Полученные результаты следует с осторожностью экстраполировать на другие возрастные группы детей, так как в исследование не были включены пациенты младше 4 и старше 14 лет. Анализ уровня пептида YY выполнен в одномоментном исследовании, а при таком дизайне невозможно определить причинно-следственные связи. По этой причине нельзя однозначно судить, была ли концентрация пептида YY у детей причиной хронического запора или же запор привел к снижению данного показателя в сыворотке крови.

К числу недостатков следует отнести использование для изучения пептида YY реактивов, недоступных для скринингового обследования вследствие их высокой стоимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с хроническими запорами снижено содержание пептида YY в сыворотке крови, не связанное

с полом, возрастом, наличием осложнений, колонотоза, толсто-тонкокишечного рефлюкса, а также длительностью заболевания. Нарушенная пептидная регуляция в системе пептидного гормона может расцениваться как одно из звеньев патогенеза данного заболевания, что подтверждает роль пептида YY в развитии дисфункции кишечной моторики у больных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликтов интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

В. Н. Перегедова

<http://orcid.org/0000-0002-9684-2864>

И. К. Богомолова

<http://orcid.org/0000-0003-4668-6071>

М. П. Брызгалин

<http://orcid.org/0000-0001-6011-9589>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Агонисты серотониновых рецепторов и синдром раздраженного кишечника // *Газета «Новости медицины и фармации» Гастроэнтерология*. 8 мая, 2010: (313). [Zvyaginceva TD, Chernobai AI. Agonists of serotonin receptors and the syndrome of irritable bowel. *Gazeta «Novosti meditsiny i farmatsii» Gastroenterologiya*. 2010 may 8;(313). (In Russ).]
2. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Москвич И.К. Российские и международные рекомендации по ведению детей с запорами // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 1 — С. 74–83. [Zaharova IN, Sugyan NG, Moskvich IK. Russian and international recommendations on management of constipations in children. *Current pediatrics*. 2014;13(1):74–83. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i1.914.
3. Белоусова Е.А. Идиопатический медленно-транзитный запор: механизмы развития и возможности лечения // *Фарматека*. — 2010. — № 15 — С. 18–23. [Belousova EA. Idiopathic slow-transit constipation: mechanisms of development and treatment potentials. *Farmateka*. 2010;(15):18–23. (In Russ).]
4. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut–brain axis. *Neuropeptides*. 2012;46(6):261–274. doi: 10.1016/j.npep.2012.08.005.
5. El-Salhy M, Mazzawi T, Gundersen D, et al. The role of peptide YY in gastrointestinal diseases and disorders (review). *Int J Mol Med*. 2013;31(2):275–282. doi: 10.3892/ijmm.2012.1222.
6. Ткаченко Е.В., Варванина Г.Г. Гормоны пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2008. — № 5 — С. 56–59. [Tkachenko EV, Varvanina GG. Gormony pishchevogo povedeniya v patogeneze metabolicheskogo sindroma. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2008;(5):56–59. (In Russ).]
7. El-Salhy M, Norrgard O. Colonic neuroendocrine peptide levels in patients with chronic idiopathic slow transit constipation. *Ups J Med Sci*. 1998;103(3):223–230. doi: 10.3109/03009739809178951.
8. El-Salhy M, Gundersen D, Ostgaard H, et al. Low densities of serotonin and peptide YY cells in the colon of patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2012;57(4):873–878. doi: 10.1007/s10620-011-1948-8.
9. Motoyama T, Katayama Y, Watanabe H, et al. Functioning ovarian carcinoids induce severe constipation. *Cancer*. 1992;70(2):513–518. doi: 10.1002/1097-0142(19920715)70:2<513::aid-cncr2820700223>3.0.co;2-p.
10. Muller KE, Tafe LJ, Gonzalez JL, et al. Ovarian strumal carcinoid producing peptide YY associated with severe constipation: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2015; 34(1):30–35. doi: 10.1097/PGP.0000000000000117.
11. Cooper JA. Factors affecting circulating levels of peptide YY in humans: a comprehensive review. *Nutr Res Rev*. 2014;27(1): 186–197. doi: 10.1017/S0954422414000109.
12. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377–1390. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.
13. Tack J, Muller-Lissner S, Stanghellini V, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation — a European perspective. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(8):697–710. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x.
14. Saad RJ, Rao SS, Koch KL, et al. Do stool form and frequency correlate with whole-gut and colonic transit? Results from a multicenter study in constipated individuals and healthy controls. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):403–411. doi: 10.1038/ajg.2009.612.
15. Yaegashi N, Tsuiki A, Shimizu T, et al. Ovarian carcinoid with severe constipation due to peptide YY production. *Gynecol Oncol*. 1995;56(2):302–306. doi: 10.1006/gyno.1995.1051.
16. Kawano K, Ushijima K, Fujimoto T, et al. Peptide YY producing strumal carcinoid of the ovary as the cause of severe constipation with contralateral epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007;33(3):392–396. doi: 10.1111/j.1447-0756.2007.00544.x.
17. Коновалова-Кушнир Т.А. Место пептидной дисрегуляции в патогенезе синдрома раздраженного кишечника // *Новости медицины и фармации*. — 2013. — № 6 — С. 48–50. [Konovalova-Kushnir TA. Mesto peptidnoi disregulyatsii v patogeneze sindroma razdrzhennogo kishechnika. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2013; (6):48–50. (In Russ).]
18. Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(3):163–173. doi: 10.1038/nrgastro.2010.4.
19. Beck AL, Cabrera L, Pan WK, et al. Peptide YY: a gut hormone associated with anorexia during infectious diarrhea in children. *J Pediatr*. 2008;153(5):677–682. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.04.065.