



При синдроме раздраженной кишки уровень зонулина ассоциирован с уровнями кортизола, дофамина и серотонина

Гаус О. В., Ливзан М. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Россия, 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.)

Для цитирования: Гаус О. В., Ливзан М. А. При синдроме раздраженной кишки уровень зонулина ассоциирован с уровнями кортизола, дофамина и серотонина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;212(4): 37–48. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-37-48

✉ Для переписки:

Гаус

Ольга

Владимировна

gaus_olga@bk.ru

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии

Ливзан Мария Анатольевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии

Резюме

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) является одним из основных механизмов развития синдрома раздраженного кишечника (СРК). В качестве ключевых модифицируемых факторов, способствующих развитию СПЭП, рассматривается роль факторов стресса и питания.

Цель исследования: оценить содержание маркера повышенной кишечной проницаемости (зонулин в кале) во взаимосвязи с пищевыми привычками, уровнем тревоги и депрессии, уровнем гормонов стресса (кортизол в слюне) и нейромедиаторов (серотонин в сыворотке крови, дофамин в плазме крови) у пациентов с СРК.

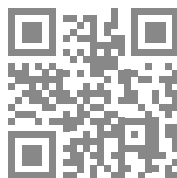
Материал и методы: проведено открытое когортное проспективное исследование с включением 263 пациентов с установленным диагнозом СРК. Контрольную группу составили 40 здоровых добровольцев. Всем включенным в исследование лицам проводилась оценка рациона питания и пищевых привычек, выраженности тревоги и депрессии, в том числе, уровня специфической тревоги в отношении гастроинтестинальных симптомов, качества жизни. Кроме того, проводилась оценка уровней кортизола в утренней и вечерней порциях слюны, серотонина в сыворотке крови, дофамина в плазме крови и зонулина в кале.

Результаты: у пациентов с СРК маркер повышенной кишечной проницаемости (зонулин в кале) находится в тесной взаимосвязи с характером питания, уровнем тревоги, секрецией кортизола и серотонина, а также ассоциирован с развитием абдоминальной боли, диареи и степенью тяжести заболевания.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, повышенная кишечная проницаемость, зонулин, кортизол, серотонин, дофамин, тревога, депрессия, пищевые привычки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: J1KATQ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-37-48>

Zonulin levels are associated with cortisol, dopamine, and serotonin levels in irritable bowel syndrome

O. V. Gaus, M. A. Livzan

Omsk State Medical University, (12, Lenina str., Omsk, 644099, Russia)

For citation: Gaus O. V., Livzan M. A. Zonulin levels are associated with cortisol, dopamine, and serotonin levels in irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;212(4): 37–48. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-37-48

✉ **Corresponding author:**

Olga V. Gaus
gaus_olga@bk.ru

Olga V. Gaus, Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; ORCID: 0000-0001-9370-4768, Scopus Author ID: 56598554900

Maria A. Livzan, Corresponding Member Russian Academy of Sciences, D. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; ORCID: 0000-0002-6581-7017, Scopus Author ID: 24341682600

Summary

Increase intestinal permeability is one of the main mechanisms for the development of irritable bowel syndrome (IBS). The role of stress and nutrition factors is considered as key modifiable factors contributing to the development of increase intestinal permeability.

Purpose of the study: to evaluate the content of a marker of increased intestinal permeability (zonulin in feces) in relation to dietary habits, levels of anxiety and depression, levels of stress hormones (cortisol in saliva) and neurotransmitters (serotonin in blood serum, dopamine in blood plasma) in patients with IBS.

Materials and methods: an open cohort prospective study was conducted with the inclusion of 263 patients with an established diagnosis of IBS. The control group consisted of 40 healthy volunteers. All individuals included in the study were assessed for diet and eating habits, the severity of anxiety and depression, including the level of specific anxiety in relation to gastrointestinal symptoms, and quality of life. In addition, the levels of cortisol in the morning and evening portions of saliva, serum serotonin, plasma dopamine and fecal zonulin were assessed.

Results: in patients with IBS, the marker of increased intestinal permeability (zonulin in feces) is closely related to the nature of nutrition, anxiety levels, cortisol and serotonin secretion, and is also associated with the development of abdominal pain, diarrhea, and the severity of the disease.

Keywords: irritable bowel syndrome, increased intestinal permeability, zonulin, cortisol, serotonin, dopamine, anxiety, depression, eating habits

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из самых часто встречающихся заболеваний пищеварительного тракта среди молодых лиц и общепризнанным бременем как для самого пациента, так и для системы здравоохранения в целом [1]. Сообщается, что порядка 40% обращений за первичной медико-санитарной помощью приходится именно на долю пациентов с СРК [2]. Безусловно, это связано со стойкой персистенцией симптомов заболевания, основными из которых считаются абдоминальная боль и связанные с ней нарушения моторики кишечника [3]. Так, результаты эпидемиологических исследований показывают, что порядка 62–70% пациентов с СРК испытывают симптомы заболевания, по крайней мере, от 4 до 6 дней в неделю, при этом каждый

четвертый пациент не может указать факторы, провоцирующие их появление [4, 5]. СРК ассоциирован со значительным снижением качества жизни пациентов. В подтверждение этому целесообразно привести данные опроса, проведенного под эгидой Американской гастроэнтерологической ассоциации, согласно которому из 6269 пациентов с СРК 35% (2194) готовы отказаться от 10–15 лет жизни для мгновенного излечения от своего заболевания [6]. Отрицательное финансовое влияние СРК, как правило, связано с большим количеством диагностических тестов и процедур, проводимых у пациентов, несмотря на отсутствие доказательств, подтверждающих их необходимость или клиническую полезность, а также с существенными затратами на фармакотерапию заболевания [1, 7, 8].

Отсутствие специфичных маркеров заболевания и недостаточная эффективность существующих схем терапии СРК, носящих в основном симптоматический характер, могут быть объяснены многофакторностью заболевания, а также вовлечением в патогенез большого количества механизмов, разная степень влияния которых и определяет гетерогенность самой популяции пациентов с СРК.

Все больше данных свидетельствует о том, что при СРК различные диетические, психологические (тревога и депрессия) и психосоциальные (стресс) факторы приводят к нарушению взаимодействия в ключевых регуляторах сенсомоторных функций ки-

шечника – оси «головной мозг-энтеральная нервная система» и оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН)», инициируя появление гастроинтестинальных симптомов, посредством модуляции кишечной микробиоты и повышения проницаемости эпителиального кишечного барьера [9].

Цель: оценить содержание маркера повышенной кишечной проницаемости (зонулин в кале) во взаимосвязи с пищевыми привычками, уровнем тревоги и депрессии, уровнем гормонов стресса (кортизол в слюне) и нейромедиаторов (серотонин в сыворотке крови, дофамин в плазме крови) у пациентов с СРК.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели проведено открытое исследование методом поперечного среза с включением 263 пациентов (189 женщин, 74 мужчин, средний возраст 29 [25; 35] лет) с диагнозом СРК, установленным в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК [3]. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 01.12.2021).

Критериями исключения из исследовательской программы являлись любые органические заболевания пищеварительного тракта, а также других органов и систем, которые могут протекать с симптомами, характерными для СРК, тяжелое течение сопутствующих заболеваний, беременность или период лактации, психиатрические заболевания, отказ от участия.

Пациенты с СРК составили основную исследовательскую группу. В группу сравнения вошли 40 здоровых лиц, сопоставимые по полу и возрасту с участниками основной группы.

В зависимости от характера нарушения кишечной моторики все пациенты с СРК были разделены на подгруппы: СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) – 84 (31,9%), СРК с преобладанием запора (СРК-З) – 92 (34,8%), СРК со смешанным вариантом нарушения моторики (СРК-См) – 71 (26,9%), неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н) – 16 (6,4%). Ввиду малой выборки пациентов с СРК-Н, и отсутствием специфических характеристик группы данные пациенты были объединены в одну группу с пациентами с СРК-См.

Степень тяжести СРК определялась по опроснику IBS-SSS путем оценки частоты и интенсивности абдоминальной боли и вздутия живота, удовлетворенности работой кишечника, а также влияния симптомов СРК на повседневную активность пациента [10]. При итоговой сумме баллов от 75 до 175 течение СРК расценивалось как легкое, от 175 до 300 – как среднетяжелое, более 300 – как тяжелое. Среди включенных в исследование легкое течение заболевания отмечалось у 110 пациентов (41,9%), среднетяжелое – у 99 (37,6%), тяжелое – у 54 (20,5%).

Структура рациона среди включенных в исследование изучалась по опроснику WHO CINDI program questionnaire [11], пищевые предпочтения

и доступность различных продуктов питания – по опроснику «Информация о питании и пищевом поведении», разработанному на кафедре гигиены, питания человека ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России [12].

Для анализа распространенности и выраженности тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), состоящая из 2 подшкал – HADS-A и HADS-D для тревоги и депрессии, соответственно, с суммой баллов по каждой от 0 до 21 [13]. При итоговой сумме баллов ≥ 11 по любой из подшкал диагностировалась клинически значимая тревога или депрессия. Проводилась также оценка индекса висцеральной чувствительности (VSI), который отражает уровень специфической гастроинтестинальной тревоги с учетом когнитивных, эмоциональных и поведенческих реакций в ответ на такие симптомы как абдоминальная боль, нарушения стула, метеоризм и вздутие живота [14]. Итоговая сумма баллов по опроснику VSI колеблется от 0 до 75, где более высокие баллы указывают на более выраженную тревогу, связанную с гастроинтестинальными симптомами. Качество жизни оценивалось по данным опросника IBS-QoL в баллах от 0 до 100, при этом меньшее число соответствовало более низкому качеству жизни [15].

Кроме того, всем лицам основной группы и группы сравнения на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (заведующий – к.м.н., доцент Новиков Д. Г.) проводилось лабораторное исследование по определению уровня кортизола в слюне, серотонина в сыворотке крови, дофамина в плазме крови и зонулина в кале методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы Cortisol Saliva ELISA (Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада), Serotonin ELISA (IBL, Германия), Dopamine ELISA (IBL, Германия) и IDK Zonulin ELISA (Immundiagnostik, Германия), соответственно.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA v.6.1 (русифицированная версия). В связи с наличием распределения, отличного от нормального для всех количественных признаков описательная статистика представлена в виде медианы (Me), 25% и 75% процентилей (P25 и P75, соответственно). Для сравнения двух независимых групп использовали

критерий Манна-Уитни (U), трех и более критерий Краскелла-Уоллиса (H). Для анализа качественных данных (номинальных, порядковых, ранговых) и анализа частот использовали критерий сопряженности χ^2 Пирсона. Степень взаимосвязи

между двумя переменными устанавливали методом корреляционного анализа Спирмена с определением коэффициента ранговой корреляции (r_s). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Известно, что 84% пациентов с СРК сообщают о связи симптомов с продуктами питания, при этом они чаще всего используют подход проб и ошибок, за которым следует строгие ограничительные диеты [16]. Продукты питания могут вызывать развитие гастроинтестинальных симптомов либо в результате непосредственного воздействия на слизистую (химическое, механическое раздражение), либо в результате вторичного воздействия продуктов брожения, изменения внутрипросветного pH или состава кишечной микробиоты [17].

При анализе пищевых привычек и предпочтений у включенных в наше исследование лиц установлено низкое потребление молока и кисломолочных продуктов среди пациентов с СРК ($U=142,5$, $p < 0,001$). Так, четверть пациентов (25,1%) с СРК сообщили о полном отказе от употребления молока и молочных продуктов. При этом общее количество потребляемого молока и молочных продуктов снижалось по мере увеличения выраженности абдоминальной боли ($\chi^2=11,55$, $p < 0,001$) и диареи ($\chi^2=15,38$, $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов с СРК было выявлено более низкое, по сравнению с лицами группы контроля, потребление овощей ($U=206,5$, $p < 0,008$) и фруктов ($U=247,0$, $p < 0,024$). В частности, суточное потребление свежих овощей и фруктов в основной группе составило 150 [100; 200] и 75,0 [40,0; 140,0] г, а в группе контроля – 300,0 [250,0; 350,0] и 200,0 [200,0; 250,0] г, соответственно. Еще одной особенностью питания пациентов с СРК, отмеченной в нашем исследовании, стало повышенное потребление соли ($\chi^2=16,237$, $p=0,0002$). На вопрос «Досаливаете ли Вы приготовленную пищу», 30 (11,41%) пациентов с СРК выбрали ответ «Всегда досаливаю приготовленную пищу, даже не пробуя ее», еще 151 (57,41%) – «Досаливаю пищу, в случае если считаю ее недостаточно соленой». Стоит отметить, что наибольшее потребление соли среди пациентов с СРК-Д ($\chi^2=19,74$, $p < 0,001$).

Вместе с тем, лица основной группы, включенные в наше исследование, испытывали различного рода вкусовые пристрастия: пациенты с СРК-Д – к соленой пище ($\chi^2=33,87$, $p < 0,001$), пациенты с СРК-3 – к сладким ($\chi^2=23,41$, $p < 0,001$) и мучным продуктам ($\chi^2=36,85$, $p < 0,001$). При этом пациенты с СРК реже испытывали тягу к мясной пище ($\chi^2=43,89$, $p < 0,001$), что объясняет обнаруженный факт низкого потребления мяса и мясных продуктов в основной группе ($\chi^2=7,21$, $p=0,0072$), по сравнению со здоровыми лицами. В частности, в группе пациентов с СРК 9 (3,4%) вообще не употребляли мясо и мясные продукты, 104 (39,6%) употребляли их 1–2 раза в неделю, 131 (49,8%) – 3–4 раза в неделю и лишь 19 (7,2%) – 5 раз и более в неделю.

Нерациональный режим питания также рассматривается в качестве триггера появления

гастроинтестинальных симптомов в последующем [18, 19]. В проведенном нами исследовании 112 (42,6%) пациентов с СРК сообщили о том, что имеют возможность принимать пищу всего лишь 1–2 раза в сутки, 161 (61,2%) – об эпизодах частого перекармливания в вечерние часы, 154 (58,6%) – об ограничении времени на прием пищи, 57 (21,7%) – об отсутствии возможности регулярного приема пищи.

Тревога или депрессия, именуемые также психологическим дистрессом, являются частыми спутниками СРК, при этом до сих пор обсуждается вопрос о том, что первично в этой связи: наличие тревожно-депрессивных расстройств в анамнезе как фактор риска СРК или же стойкое сохранение симптомов заболевания приводит к формированию данных психологических феноменов [20]. Вместе с тем, в 2021 г. были опубликованы результаты крупномасштабного полногеномного анализа 53 400 пациентов с СРК, в котором показано, что риск развития СРК, тревоги, невротизма и депрессии генетически детерминирован и регулируется одними и теми же генами [21]. В частности, были выявлены шесть локусов генетической предрасположенности к СРК – NCAM1, CADM2, RNF2/FAM120A, DOCK9, SCAK2/TPTE2P3 и BAG6, первые четыре из них также связаны с развитием аффективных и тревожных расстройств.

При анализе данных опросника госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS в проведенном нами исследовании установлено, что признаки тревоги и депрессии чаще встречались у пациентов с СРК, по сравнению со здоровыми лицами ($\chi^2=14,82$, $p=0,0006$ и $\chi^2=8,15$, $p=0,0169$, соответственно). Признаки тревоги (8 и более баллов по подшкале HADS-A) были выявлены у 207 (78,7%) пациентов с СРК, признаки депрессии (8 и более баллов по HADS-D) – у 128 (48,6%) и частота их выявления увеличивалась по мере нарастания степени тяжести заболевания ($\chi^2=43,24$, $p < 0,001$ и $\chi^2=40,63$, $p < 0,001$ для тревоги и депрессии, соответственно). Средний балл по HADS-A в основной группе составил 9 [8; 12], по HADS-D – 8 [4; 10], в то время как среди здоровых лиц – 3 [0,75; 3,5] и 1 [1; 2], соответственно ($U=238,0$, $p=0,0192$ и $U=178,5$, $p=0,0033$). Стоит отметить, что статистически значимо более высокий балл по HADS-A имели пациенты с СРК-Д, а по HADS-D – СРК-3 ($U=291,5$, $p=0,0009$ и $U=342,5$, $p=0,0043$, соответственно).

Высокая распространенность тревоги и депрессии среди пациентов с СРК была продемонстрирована и в целом ряде других исследований. Так, при опросе 769 пациентов с СРК с использованием HADS в Швеции признаки клинически выраженных тревоги и депрессии были выявлены у 345 (44,9%) и 198 (25,7%), соответственно [22]. При этом у пациентов, сообщивших о психологическом

Табл. 1.

Среднее содержание кортизола в утренней и вечерней порции слюны, серотонина в сыворотке крови, дофамина в плазме крови среди пациентов с СРК в зависимости от подтипа заболевания и у здоровых лиц, Me [P25; P75]

Примечания:

* – различия статистически значимые: $H=45,96$, $p<0,001$

** – различия статистически значимые: $H=53,22$, $p<0,001$

*** – различия статистически значимые: $H=84,51$, $p<0,001$

**** – различия статистически значимые: $H=72,63$, $p<0,001$

Табл. 1.

The average content of cortisol in the morning and evening portion of saliva, serotonin in blood serum, dopamine in blood plasma among patients with IBS depending on the subtype of the disease and in healthy individuals, Me [P25; P75]

Группа	Кортизол в слюне (утро)*, нг/мл	Кортизол в слюне (вечер)**, нг/мл	Серотонин в сыворотке крови***, нг/мл	Дофамин в плазме крови****, нг/мл
СРК-Д	62,48 [36,49; 87,03]	21,3 [15,03; 29,4]	235,5 [205,47; 293,05]	42,29 [30,63; 52,12]
СРК-З	32,39 [26,03; 54,41]	15,7 [10,73; 19,36]	123,01 [109,02; 150,72]	19,55 [11,38; 25,88]
СРК-См	53,84 [33,39; 69,62]	19,9 [16,87; 23,8]	200,35 [168,53; 230,32]	30,10 [23,78; 39,98]
Здоровые лица	19,0 [16,5; 21,7]	9,7 [8,5; 10,5]	148,8 [135,99; 159,85]	58,2 [48,15; 66,62]

дистрессе, наблюдались более выраженные кишечные и внекишечные симптомы и более низкое качество жизни.

Интересно, что в группе пациентов с СРК показатель специфической гастроинтестинальной тревоги, оцениваемый по опроснику VSI, также был статистически значимо выше, чем в группе здоровых лиц и составил 49 [38; 58] баллов ($U=1,0$, $p=0,0000$). При этом самый высокий показатель индекса VSI был выявлен среди пациентов с СРК-Д – 53 [46,7; 66,3], по сравнению с пациентами с СРК-З и СРК-См – 48 [40; 57] и 46 [35; 58,5], соответственно.

Вместе с тем для пациентов с СРК характерно снижение качества жизни, по сравнению со здоровыми лицами ($U=0,0$, $p=0,0000$). Суммарный балл по опроснику IBS-QoL в основной группе составил 67,6 [54,4; 86,7], в группе контроля – 100 [99,6; 100]. Худшее качество жизни выявлено среди пациентов с СРК-Д – 61,8 [54,2; 81,1], тогда как среди пациентов с СРК-З – 66,2 [50; 87,5], с СРК-См – 68 [59,6; 86,8]. Необходимо отметить, что наибольший вклад в снижение качества жизни при СРК в нашем исследовании вносили ограничения в еде, тревога о здоровье и дисфория, именно по этим шкалам опросника IBS-QoL были отмечены минимальные значения показателей (менее 40 баллов).

При оценке секреции гормона стресса (кортизол) и нейромедиаторов (серотонин и дофамин) нами выявлены характерные изменения среди пациентов с СРК. В частности, обнаружено статистически значимое повышение уровня как утреннего (базального), так и вечернего кортизола в слюне ($U=19,5$, $p<0,001$ и $U=111,5$, $p<0,001$, соответственно). Среднее значение уровня кортизола в слюне среди пациентов с СРК составило 45,39 [29,86; 70,1] нг/мл в утренней порции слюны и 19,21 [13,98; 23,5] нг/мл – в вечерней, тогда как в группе здоровых лиц – 19,0 [16,5; 21,7] нг/мл и 9,7 [8,5; 10,5] нг/мл, соответственно.

Хорошо известно, что СРК является стресс-чувствительным заболеванием. Стресс связан с появлением первых симптомов и/или обострением заболевания у большинства пациентов [23, 24]. При этом любая реакция на стрессор опосредуется действием оси ГГН, активация которой приводит к высвобождению кортикотропин-релизинг фактора из паравентрикулярного ядра гипоталамуса, стимулируя высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ) из передней доли гипофиза, а тот в свою очередь – кортизола из коры надпочечников. В физиологических условиях кортизол ослабляет реакцию оси ГГН посредством отрицательной обратной связи, прежде всего, через глюкокортикоидные рецепторы в гипоталамусе и гипофизе [25]. Однако, при длительном повышении уровня кортизола он может оказывать негативные

эффекты на органы-мишени. В частности, кортизол стимулирует перистальтику толстой кишки, инициирует иммунный ответ в слизистой оболочке и дегрануляцию тучных клеток с высвобождением гистамина, серотонина и протеаз, которые вызывают возбуждение чувствительных (сенсорных) нейронов энтеральной нервной системы, развитие висцеральной гиперчувствительности и, как следствие, абдоминальной боли [26, 27, 28].

При сравнении пациентов с СРК по группам в зависимости от подтипа заболевания, оказалось, что наиболее высокий уровень утреннего (базального) и вечернего (стрессового) кортизола характерен для пациентов с СРК-Д (табл. 1). При анализе уровня кортизола среди пациентов с СРК установлено также, что секреция утреннего (базального) кортизола значимо нарастает по мере увеличения тяжести заболевания, возможно, именно это объясняет стойкую персистенцию симптомов СРК в дневные часы (табл. 2).

При анализе взаимосвязи повышенного уровня кортизола с пищевыми привычками оказалось, что у лиц избыточной продукцией гормона стресса отмечается пристрастие к соленой пище ($\chi^2=4,10$, $p=0,043$) и острым закускам ($\chi^2=4,65$, $p<0,001$). Предполагается, это связано с тем, что в условиях хронического стресса и стойкой активации ГГН возрастает потеря натрия с мочой, а следовательно, и физиологическая потребность в восполнении его запасов в организме [29].

Высокий уровень кортизола в утренней порции слюны в группе СРК-Д коррелировал с тяжелым течением заболевания ($r_s=0,682$, $p<0,005$), более высокими баллами по подшкале HADS-A ($r_s=0,697$, $p<0,001$) и опроснику VSI ($r_s=0,708$, $p<0,001$), а также более низким качеством жизни по опроснику IBS-QoL ($r_s=-0,496$, $p<0,05$).

При анализе содержания серотонина в сыворотке крови среди включенных в наше исследование лиц оказалось, что средний показатель в основной группе составил 188,78 [150,41; 230,32] нг/мл, тогда как в группе контроля – 142,8 [130,52; 154,15] нг/мл, и эти различия оказались статистически значимыми ($U=269,0$, $p=0,042$).

Установлено, что серотонин (5-НТ) продуцируется энтерохромаффинными клетками пищеварительного тракта и является основным нейротрансмиттером, осуществляющим связь между энтеральной нервной системой кишечника и головным мозгом [30]. При этом 95% 5-НТ в организме хранится в именно в энтерохромаффинных клетках и кишечных нейронах, а лишь 5% – в центральной нервной системе (ЦНС) [31]. Периферический 5-НТ играет важную роль в регуляции висцеральной чувствительности, моторики кишечника, секреции кишечных желез, иммунной функции,

Табл. 2.

Среднее содержание кортизола в утренней и вечерней порции слюны, серотонина в сыворотке крови, дофамина в плазме крови среди пациентов с СРК в зависимости от степени тяжести заболевания и у здоровых лиц, Me [P25; P75]

Примечания:

* – различия статистически значимые: $H=56,18$, $p<0,001$

** – различия статистически значимые: $H=8,22$, $p=0,2517$

*** – различия статистически не значимы: $H=6,29$, $p=0,3049$

**** – различия статистически значимые: $H=70,22$, $p<0,001$

Табл. 2.

The average content of cortisol in the morning and evening portion of saliva, serotonin in blood serum, dopamine in blood plasma among patients with IBS depending on the severity of the disease and in healthy individuals, Me [P25; P75]

Группа	Кортизол в слюне (утро)*, нг/мл	Кортизол в слюне (вечер)**, нг/мл	Серотонин в сыворотке крови***, нг/мл	Дофамин в плазме крови****, нг/мл
Легкое течение	30,03 [25,45; 38,16]	15,8 [11,75; 19,29]	167,99 [135,73; 200,73]	36,2 [26,01; 49,23]
Среднетяжелое течение	59,32 [40,57; 71,79]	20,67 [15,22; 25,31]	197,9 [144,59; 233,57]	27,56 [18,92; 36,3]
Тяжелое течение	84,09 [65,76; 94,10]	24,40 [19,31; 32,46]	246,68 [105,8; 316,19]	20,65 [7,65; 28,89]
Здоровые лица	19,0 [16,5; 21,7]	9,7 [8,5; 10,5]	148,8 [135,99; 159,85]	58,2 [48,15; 66,62]

проницаемости эпителиального барьера, тем самым поддерживая гомеостаз в кишечнике [32]. В физиологических условия не проникает через гематоэнцефалический барьер и не влияет на ЦНС.

При анализе уровня серотонина по группам в зависимости от подтипа заболевания нами были выявлены статистически значимые различия ($H=72,63$, $p<0,001$). При этом самые высокие значения показателя отмечались в группе СРК-Д – 235,5 [205,47; 293,05] нг/мл, самые низкие в группе СРК-З – 123,01 [109,02; 150,72] нг/мл. Среднее содержание серотонина в сыворотке крови пациентов с СРК по группам в зависимости от подтипа заболевания и среди здоровых лиц представлено в табл. 1.

Полученные нами данные о наиболее выраженном повышении уровня серотонина среди пациентов с СРК-Д согласуются с результатами проведенных ранее исследований [33]. Установлено, что серотонин увеличивает частоту и силу пропульсивных сокращений кишечника посредством стимуляции рецепторов 5HT₃ [34]. Одновременно с этим имеются сообщения о том, что у пациентов с СРК-Д количество 5-НТ и 5-НТ₃-рецепторов в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки значительно выше, чем у здоровых людей [35].

Несмотря на имеющуюся тенденцию к повышению уровня серотонина по мере увеличения степени тяжести заболевания, статистически значимых различий между группами получено не было ($H=6,29$, $p=0,3049$). Однако, такие различия оказались статистически значимым в группе пациентов с СРК-Д ($H=65,29$, $p<0,001$). Среднее содержание серотонина в сыворотке крови пациентов с СРК-Д в зависимости от степени тяжести заболевания представлено на рис. 1.

Вместе с тем повышенный уровень серотонина коррелировал с частотой стула ($r_s=0,627$, $p=0,0004$) и выраженностью абдоминальной боли ($r_s=0,458$, $p=0,003$), а среди пациентов с СРК-Д также со степенью тяжести заболевания ($r_s=0,741$, $p=0,0001$).

При анализе структуры рациона питания оказалось, что пациенты с низким уровнем серотонина в сыворотке крови реже употребляют мясо и мясные продукты ($\chi^2=11,25$, $p=0,027$), тогда как чаще отдают предпочтение жирной пище ($\chi^2=9,89$, $p=0,002$). При этом установлено, что жиры ингибируют синтез 5-НТ, в то время как белки, напротив, оказывают стимулирующий эффект, поскольку служат источником триптофана – субстрата для синтеза 5-НТ в организме [36]. Поскольку триптофан является незаменимой аминокислотой потребление содержащих его белков с пищей служит основным регулятором синтеза 5-НТ в кишечнике. Кроме того, показано, что уменьшение поступления триптофана с пищей сопровождается сокращением численности комменсальных бактерий рода *Lactobacillus*, которые продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты, прежде всего, бутират, обладающий антиноцицептивным и регулирующим моторику эффектами в кишечнике [37, 38].

В проведенном нами исследовании среди пациентов с СРК отмечался также статистически значимо более низкий уровень дофамина в плазме крови – 28,83 [20,08; 41,54] нг/мл, чем у здоровых лиц – 58,2 [48,15; 66,62] нг/мл ($U=93,5$, $p=0,0002$). Полученные данные не противоречат результатам других исследований, в которых показано, что для пациентов с СРК характерны пониженные уровни дофамина в плазме крови и моче [39, 40].

Рисунок 1.

Среднее содержание серотонина в сыворотке крови пациентов с СРК-Д в зависимости от степени тяжести заболевания
Figure 1.
The average serotonin content in the blood serum of patients with IBS-D, depending on the severity of the disease

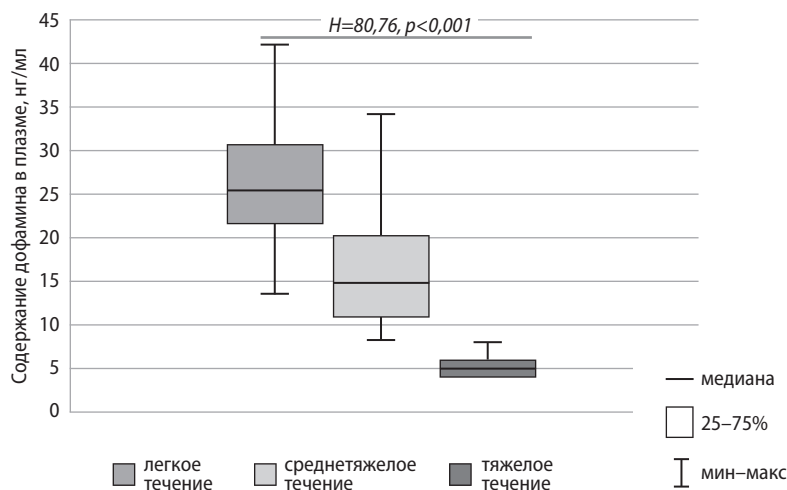


Табл. 3.

Содержание
зонулина в кале
среди пациентов
с различными
подтипами СРК
в зависимости от
степени тяжести
заболевания, Ме
[P25; P75]
Примечания:
* – различия
статистически
значимые: $H=93,0$,
 $p<0,001$
** – различия
статистически
значимые: $H=70,21$,
 $p<0,001$
*** – различия
статистически
значимые: $H=112,3$,
 $p<0,001$
Табл. 3.
The content of
zonulin in the feces
among patients
with various
subtypes of IBS
depending on the
severity of the dis-
ease, Me [P25; R75]

Подтип заболевания	Содержание зонулина в кале, нг/мл		
	Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
СРК-Д*	115,2 [108,38; 148,3]	219,2 [170,5; 265,25]	302,2 [296,13; 343,25]
СРК-3**	106,1 [100,53; 16,85]	123,35 [111,0; 130,9]	165,0 [134,5; 191,25]
СРК-См***	114,45 [102,0; 124,3]	200,2 [150,75; 250,33]	253,0 [187,0; 287,43]

При сравнении средних показателей содержания дофамина в плазме крови среди включенных в наше исследование пациентов с СРК в зависимости от подтипа заболевания статистически значимо более низкий уровень был получен в группе СРК-3 – 19,55 [11,38; 25,88] нг/мл ($H=84,51$, $p<0,001$). Среднее содержание дофамина в плазме крови среди пациентов с СРК по группам в зависимости от подтипа заболевания и среди здоровых лиц представлено в табл. 1.

Имеющиеся в литературе данные об изменении содержания дофамина при различных клинических вариантах СРК достаточно противоречивы. Есть исследования, демонстрирующие снижение содержания дофамина среди пациентов с СРК-3 [40], есть исследования, в которых, напротив, сообщается о значительном повышении уровня дофамина у пациентов с СРК-3 [41]. Исследования в области физиологии демонстрируют разнонаправленные эффекты дофамина на моторику пищеварительного тракта посредством воздействия на различные популяции рецепторов [42]. Установлено, что ингибирующий эффект дофамина реализуется воздействием на рецепторы D1 гладкомышечных клеток, тогда как стимулирующий эффект опосредуется рецепторами D2, в результате чего дофамин способен тормозить моторику верхних отделов пищеварительного тракта и стимулировать моторику толстой кишки [41]. С этих позиций закономерным представляется выявленный нами факт низкого содержания дофамина в плазме у пациентов с СРК-3.

Вместе с тем, в проведенном нами исследовании уровень дофамина в плазме крови снижался по мере увеличения тяжести заболевания ($H=70,22$,

$p<0,001$). Среднее содержание дофамина в плазме крови среди пациентов с СРК в зависимости от степени тяжести представлено в табл. 2. Примечательно, что данная закономерность сохранялась и в группе СРК-3 ($H=80,76$, $p<0,001$), где среди пациентов с легким течением содержание дофамина в плазме составило 25,44 [21,72; 30,63] нг/мл, среднетяжелым течением – 14,89 [11,2; 20,2] нг/мл, тяжелым течением – 5 [4,06; 6] нг/мл. Среднее содержание дофамина в плазме крови среди пациентов с СРК-Д по группам в зависимости от тяжести заболевания представлено на рис. 2.

Между уровнем дофамина в плазме крови обнаружена обратная корреляционная связь с тяжестью течения СРК ($r_s = -0,392$, $p=0,005$), выраженностью абдоминальной боли ($r_s = -0,364$, $p=0,02$) и выраженностью депрессии по HADS ($r_s = -0,548$, $p=0,0004$). Ранее сообщалось, что уровень дофамина ассоциирован с восприятием хронической боли и развитием депрессии [43, 44]. Кроме того, в проведенном нами исследовании низкий уровень дофамина коррелировал с более низким качеством жизни по опроснику IBS-QoL ($r_s = 0,348$, $p<0,05$). Таким образом, более низкий уровень дофамина в плазме выявлялся среди пациентов с тяжелым течением заболевания и худшим качеством жизни, имеющих более выраженный абдоминальный болевой синдром и клинически значимые признаки депрессии.

При анализе режима питания и пищевых привычек оказалось, что пациенты с низким уровнем дофамина чаще сообщали об эпизодах переедания ($\chi^2=22,51$, $p<0,001$) и обильных приемов пищи в вечерние часы ($\chi^2=19,04$, $p<0,001$), также у них были

Рисунок 2.

Среднее содержание дофамина в плазме крови среди пациентов с СРК-Д по группам в зависимости от тяжести заболевания
Figure 2.
The average content of dopamine in blood plasma among patients with IBS-D by group, depending on the severity of the disease

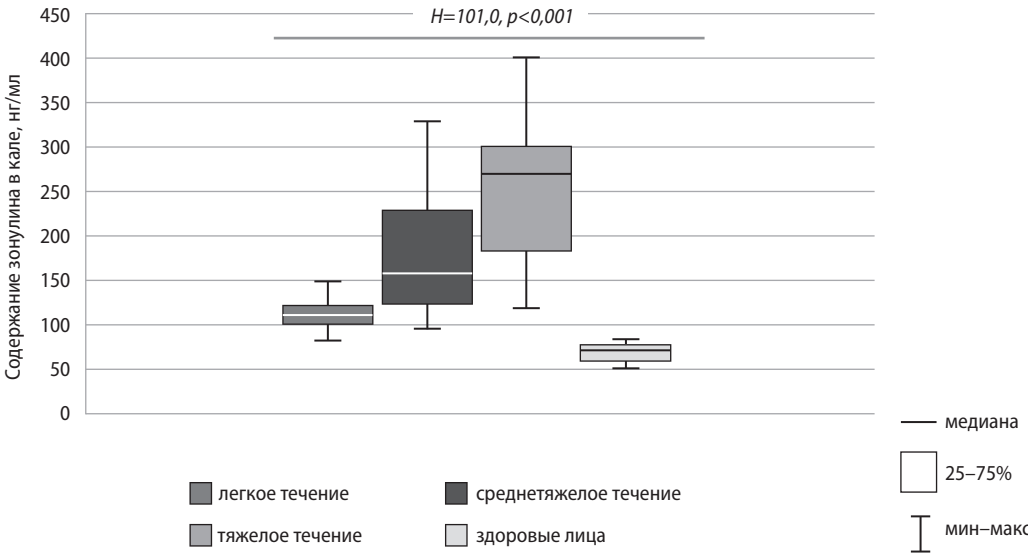


Таблица 4. Паттерны СРК на основе анализа нейрогуморальных факторов и косвенной оценки кишечной проницаемости для основных подтипов заболевания в зависимости от степени тяжести

Примечание: N – нет различий с группой контроля; ↓, ↑↑, ↓↓↓ – степень снижения показателя, по сравнению с группой контроля; ↑, ↑↑, ↑↑↑ – степень повышения показателя, по сравнению с группой контроля

Table 4. Patterns of IBS based on the analysis of neurohumoral factors and indirect assessment of intestinal permeability for the main subtypes of the disease, depending on the severity

Степень тяжести	СРК-Д	СРК-З
Легкое течение	кортизол (утро) ↑ кортизол (вечер) ↑ серотонин ↑ дофамин N зонулин ↑	кортизол (утро) ↑ кортизол (вечер) ↑ серотонин ↓ дофамин ↓ зонулин ↑
Среднетяжелое течение	кортизол (утро) ↑↑ кортизол (вечер) ↑↑ серотонин ↑↑ дофамин ↓ зонулин ↑↑	кортизол (утро) ↑ кортизол (вечер) ↑ серотонин ↓ дофамин ↓↓ зонулин ↑
Тяжелое течение	кортизол (утро) ↑↑↑ кортизол (вечер) ↑↑↑ серотонин ↑↑↑ дофамин ↓ зонулин ↑↑↑	кортизол (утро) ↑↑ кортизол (вечер) ↑ серотонин ↓↓ дофамин ↓↓↓ зонулин ↑↑

выявлены низкое потребление овощей и фруктов ($\chi^2=17,28$, $p<0,001$), рыбы и морепродуктов ($\chi^2=14,49$, $p=0,002$), тяга к сладкому ($\chi^2=7,32$, $p=0,012$) и кондитерским изделиям ($\chi^2=8,35$, $p=0,006$).

Хорошо известно, что нейромедиатор дофамин является элементом «системы вознаграждения» головного мозга, а его дефицит связан в том числе с расстройствами пищевого поведения в виде компенсаторного или компульсивного переедания [45]. В то же время пища, богатая простыми углеводами, стимулирует выработку дофамина, поэтому в последнее время появляются работы об изменении уровня дофамина у лиц с избыточной массой тела и ожирением [46]. Связь низкого уровня дофамина с низким потреблением рыбы и морепродуктов, обнаруженная в нашем исследовании, возможно связана с недостаточным вследствие этого потреблением омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК), которые участвуют в олигомеризации и активации рецепторов дофамина [47].

В проведенном нами исследовании среди пациентов с СРК выявлено также статистически значимое повышение содержания зонулина в кале, по сравнению со здоровыми лицами ($U=8,0$; $p<0,001$). Среднее содержание зонулина в кале в группе пациентов с СРК составило 131 [111,25; 216] нг/мл, в группе контроля – 72,3 [63,7; 78,45] нг/мл. Зонулин рассматривается в качестве неинвазивного маркера повышенной кишечной проницаемости [48]. Кишечный барьер представляет собой сложную многоуровневую динамическую структуру, центральное место в которой занимают эпителиальные клетки, взаимодействующие друг с другом посредством системы межклеточных контактов, в частности, с помощью белков плотных контактов [49]. Установлено, что зонулин может запускать каскад реакций, которые приводят к фосфорилированию комплекса зонулин-окклюдин-1 (ZO1) и миозина 1C на апикальной части эпителиальных клеток с последующей полимеризацией актиновых микрофиламентов, «открытием» плотных

контактов и повышением межклеточной проницаемости [50]. Интересно, что открытие зонулина стало возможным только после обнаружения его бактериального аналога – энтеротоксина *Vibrio cholerae*, который, как известно, вызывает тяжелую диарею именно за счет открытия плотных контактов [51]. В свою очередь, повышенная кишечная проницаемость способствует транслокации во внутреннюю среду организма бактерий и их метаболитов, пищевых антигенов с развитием иммунного ответа и воспаления низкой степени активности [52, 53].

При сравнении показателей содержания зонулина в кале среди пациентов с СРК в зависимости от подтипа заболевания обнаружено, что самый высокий из них зафиксирован среди пациентов с СРК-Д, где среднее содержание зонулина в кале составило 199,5 [130,59; 284,5] нг/мл, в то время как среди пациентов с СРК-З и СРК-См – 118 [105,8; 130,5] нг/мл и 143 [115,5; 222,9] нг/мл, соответственно ($N=241,0$; $p<0,001$).

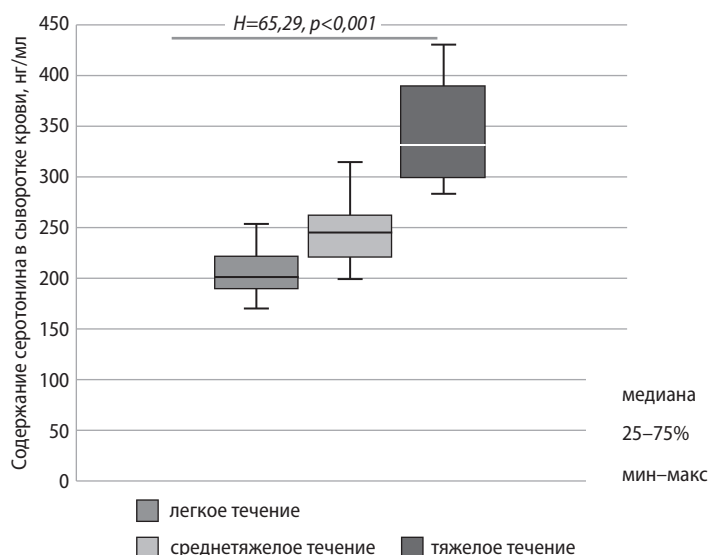
Кроме того, содержание зонулина в кале нарастало по мере увеличения степени тяжести заболевания ($N=101,0$; $p<0,001$). Среднее содержание зонулина в кале среди пациентов с СРК в зависимости от степени тяжести и среди здоровых лиц представлено на рис. 3. Интересно, что данная закономерность сохранялась и при сравнении показателей уровня зонулина в кале среди пациентов в зависимости от подтипа заболевания (табл. 3).

Имеющиеся в литературе данные об изменении уровня зонулина при СРК достаточно разнородны. В одних исследованиях сообщается об отсутствии различий между пациентами с СРК и здоровыми лицами и между пациентами с различными подтипами СРК в зависимости от преобладающего варианта нарушения моторики [54, 55], в других, напротив, показано статистически значимое повышение зонулина среди пациентов с СРК-Д и СРК-З, сопоставимой с таковой при целиакии [56]. Возможно, это связано с тем, что в данных

Рисунок 3.

Среднее содержание зонулина в кале пациентов с СРК по группам в зависимости от степени тяжести заболевания и среди здоровых лиц Figure 3.

The average content of zonulin in the feces of patients with IBS by group, depending on the severity of the disease and among healthy individuals



исследованиях не учитывались влияющие на секрецию зонулина сопутствующие факторы, в частности, масса тела пациентов, особенности питания, состав кишечной микробиоты, продукцию гормонов и нейромедиаторов, участвующих в регуляции функций кишечника. Кроме того, сопоставление имеющихся в литературе данных ограничено тем, что в подавляющем большинстве исследований при СРК оценивался уровень зонулина в сыворотке крови, тогда как считается, что определение зонулина в кале может быть более чувствительным и специфичным маркером повышенной кишечной проницаемости, поскольку отражает секрецию белка непосредственно из места повреждения эпителия [57].

При анализе пищевых привычек среди пациентов с СРК в проведенном нами исследовании установлено, что для лиц с высоким уровнем зонулина в кале характерно низкое потребление овощей и фруктов ($\chi^2=9,82$, $p<0,009$). Ранее сообщалось, что диета играет важную роль в регуляции секреции зонулина и в качестве экзогенного стимулятора выработки зонулина первым был идентифицирован белок пшеницы глиадин [58]. Несколько позже установлена связь западной диеты, которая характеризуется высоким потреблением красного и обработанного мяса, низким потреблением овощей и цельнозерновых злаков с чрезмерной продукцией зонулина и повышенной кишечной проницаемостью [48].

В проведенном нами исследовании высокий уровень зонулина в кале среди пациентов с СРК коррелировал с тяжестью течения заболевания ($r_s=0,534$, $p=0,003$), выраженностью абдоминальной боли ($r_s=0,711$, $p<0,001$), более высокими баллами по подшкале тревоги опросника HADS ($r_s=0,338$, $p=0,027$) и опроснику VSI ($r_s=0,585$, $p<0,05$), а также более высоким уровнем серотонина в сыворотке крови ($r_s=0,728$, $p<0,001$) и утреннего (базального) кортизола в слюне ($r_s=0,661$, $p=0,004$). Кроме того, в группе пациентов с СРК-Д высокий уровень

зонулина в кале коррелировал с частотой стула ($r_s=0,508$, $p<0,05$).

Выявленная нами связь СПЭП с высоким уровнем тревоги и изменением секреции кортизола описана и в проведенных ранее исследованиях. Так, в исследовании на 23 добровольцах – студентах бакалавриата биомедицинской и фармацевтической школ Левенского университета (Бельгия) было показано, что публичное выступление с презентацией на английском языке перед авторитетным жюри с последующей дискуссией и ответами на вопросы общей продолжительностью от 30 до 45 минут сопровождается повышением кишечной проницаемости даже в большей степени, чем прием нестероидного противовоспалительного препарата индометацина [59]. Кроме того, в группе лиц после публичного выступления наблюдалось повышение уровня кортизола в слюне и кортикотропин-рилизинг фактора в сыворотке крови, которые коррелировали со степенью кишечной проницаемости. Вместе с тем, назначение стабилизаторов мембран тучных клеток перед публичным выступлением предупреждало изменение кишечной проницаемости, поэтому связь между кишечной проницаемостью и психологическим стрессом авторы объяснили активацией тучных клеток, опосредованной действием оси ГГН. Позже было показано, что для пациентов с СРК и наличием СПЭП характерно наличие более серьезных психологических нарушений и более значимое снижение качества жизни [60]. Поэтому с нашей точки зрения, в качестве перспективного направления патогенетической терапии у части пациентов с СРК может быть рассмотрено влияние на СПЭП.

Суммируя полученные в ходе исследования данные об изменении секреции гормона стресса (кортизол), нейромедиаторов (серотонин, дофамин), маркера кишечной проницаемости (зонулин) нами были выделены характерные паттерны для основных подтипов заболевания в зависимости от степени тяжести (табл. 4).

Выводы

Чрезмерная секреция зонулина в кале, являющегося косвенным маркером повышенной кишечной проницаемости, находится в тесной взаимосвязи с характером питания (низкое потребление овощей и фруктов), высоким уровнем тревоги, в том числе специфической в отношении гастроинтестинальных симптомов, повышенной секрецией кортизола

и серотонина. Кроме того, высокий уровень зонулина в кале ассоциирован с развитием абдоминальной боли, диареи и степенью тяжести СРК, что позволяет в качестве перспективного направления для контроля над симптомами заболевания рассматривать влияние именно на СПЭП, в том числе, с применением цитопротекторов.

Литература | References

1. Flacco M.E., Manzoli L., De Giorgio R, et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(7):2986–3000. doi: 10.26355/eurrev_201904_17580.
2. Trinkley K.E., Sill B.E., Porter K., Nahata M.C. Prescribing Patterns for Outpatient Treatment of Constipation, Irritable Bowel Syndrome-Related Constipation, and Opioid-Induced Constipation: A Retrospective Cross-Sectional Study. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(11):1077–1087. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.11.1077.
3. Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(5):74–95. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шелыгин Ю. А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(5):74–95. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
4. IBS in America: Survey Summary Findings. American Gastroenterological Association. 2015. Available at: <http://www.multivu.com/players/English/7634451-aga-ibs-in-america-survey/docs/survey-findings-pdf-635473172.pdf>. (Accessed: 16 October 2022)
5. Abel J.L., Taylor D.C.A. Chronic Constipation and IBS-C Treatment and Outcomes Real World Research Platform (CONTOR): A Large, Longitudinal Observational Study: 563. *American Journal of Gastroenterology.* 2016;111:s257. doi: 10.14309/00000434-201610001-00563.
6. Drossman D.A., Morris C.B., Schneck S., et al. International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(6):541–550. doi: 10.1097/MCG.0b013e318189a7f9.
7. Lacy B., Ayyagari R., Guerin A. et al. Factors associated with more frequent diagnostic tests and procedures in patients with irritable bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284818818326. doi: 10.1177/1756284818818326.
8. Alekseyenko S.A., Bagdasaryan A.A., Bakulin I.G. et al. [Brief algorithms for managing patients at the stage of providing primary health care. A guide for general practitioners]. Ed. by O.M. Drapkina. Moscow. Vidoks. 2019. 20 p. (In Russ.)
Алексеев С. А., Багдасарян А. А., Бакулин И. Г., и др. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Пособие для врачей-терапевтов / Под ред. О. М. Драпкиной. – М.: Видокс, 2019. – 20 с.
9. Gaus O.V., Livzan M. A. IBS: what do we know about the symptoms today? *Consilium Medicum.* 2019;21(8):42–48. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.8.190512.
Гаус О. В., Ливзан М. А. СРК: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum.* 2019;21(8):42–48.
10. Francis C.Y., Morris J., Whorwell P.J. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(2):395–402. doi: 10.1046/j.1365-2036.1997.142318000.x.
11. WHO Europe. CINDI Health Monitor: A Study of feasibility of a health behaviour monitoring survey across CINDI countries. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/240236/e79396.pdf (Accessed: 15 October 2022)
12. Erofeev Ju.V., Boldyreva M.S., Turchaninov D.V. et al. Organization and methods of conducting sociological studies of the health of the rural population for information support of the system of social and hygienic monitoring: Method. recommendations. Omsk. FGU CGSJeN Omsk region, 2004. (in Russ.)
Ерофеев Ю. В., Болдырева М. С., Турчанинов Д. В. и др. Организация и методика проведения социологических исследований здоровья сельского населения для информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга: Метод. рекомендации. Омск: ФГУ ЦГЭСН Омской области, 2004.
13. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
14. Labus J.S., Bolus R., Chang L., et al. The Visceral Sensitivity Index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(1):89–97. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02007.x.
15. Drossman D.A., Patrick D.L., Whitehead W.E. et al. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(4):999–1007. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01941.x.
16. Rej A., Aziz I., Tornblom H., Sanders D.S., Simrén M. The role of diet in irritable bowel syndrome: implications for dietary advice. *J Intern Med.* 2019;286(5):490–502. doi: 10.1111/joim.12966.
17. Lenhart A., Ferch C., Shaw M., Chey W.D. Use of Dietary Management in Irritable Bowel Syndrome: Results of a Survey of Over 1500 United States Gastroenterologists. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(3):437–451. doi: 10.5056/jnm17116.

18. McKenzie Y.A., Bowyer R.K., Leach H., et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet.* 2016;29(5):549–575. doi: 10.1111/jhn.12385.
19. Livzan M.A., Osipenko M. F. Digestive Function Overlap Syndrome. *RMJ.* 2012;20(15):768–770. (In Russ.)
Ливзан М. А., Осипенко М. Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта. *РМЖ.* 2012;20(15):768–770.
20. Koloski N.A., Jones M., Kalantar J., Weltman M., Zaguirre J., Talley NJ. The brain – gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut.* 2012;61(9):1284–1290. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300474.
21. Eijbsbouts C., Zheng T., Kennedy N.A., et al. Genome-wide analysis of 53,400 people with irritable bowel syndrome highlights shared genetic pathways with mood and anxiety disorders. *Nat Genet.* 2021;53(11):1543–1552. doi: 10.1038/s41588-021-00950-8.
22. Midenfjord I., Polster A., Sjövall H. et al. Anxiety and depression in irritable bowel syndrome: Exploring the interaction with other symptoms and pathophysiology using multivariate analyses. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(8): e13619. doi: 10.1111/nmo.13619.
23. Eriksson E.M., Andrén K. I., Eriksson H. T., Kurlberg G. K. Irritable bowel syndrome subtypes differ in body awareness, psychological symptoms and biochemical stress markers. *World J Gastroenterol.* 2008;14(31): 4889–4896. doi: 10.3748/wjg.14.4889.
24. Sugaya N., Izawa S., Saito K. et al. Effect of prolonged stress on the adrenal hormones of individuals with irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc Med.* 2015;9(1):4. Published 2015 Jan 23. doi: 10.1186/s13030-015-0031-7.
25. Videlock E.J., Shih W., Adeyemo M., et al. The effect of sex and irritable bowel syndrome on HPA axis response and peripheral glucocorticoid receptor expression. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;69:67–76. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.03.016.
26. Barbara G., Wang B., Stanghellini V. et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2007;132(1):26–37. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.039.
27. Buhner S., Li Q., Vignali S., et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009;137(4):1425–1434. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.005.
28. Livzan M. A. Gastroenterology pain syndrome – therapy algorithm. *Meditsinskiy sovet.* 2010;3–4:69–71. (In Russ.)
Ливзан М. А. Болевой синдром в гастроэнтерологии – алгоритм терапии. Медицинский совет. 2010;3–4:69–71.
29. Harshfield G.A., Pulliam D.A., Alpert B.S. Patterns of sodium excretion during sympathetic nervous system arousal. *Hypertension.* 1991;17(6 Pt 2):1156–1160. doi: 10.1161/01.hyp.17.6.1156.
30. Bellono N.W., Bayrer J. R., Leitch D. B., et al. Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways. *Cell.* 2017;170(1):185–198.e16. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.034.
31. Sjölund K., Sandén G., Håkanson R., Sundler F. Endocrine cells in human intestine: an immunocytochemical study. *Gastroenterology.* 1983;85(5):1120–1130.
32. Del Colle A., Israelyan N., Gross Margolis K. Novel aspects of enteric serotonergic signaling in health and brain-gut disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;318(1): G130–G143. doi: 10.1152/ajpgi.00173.2019.
33. Cremon C., Carini G., Wang B., et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(7):1290–1298. doi: 10.1038/ajg.2011.86.
34. Terry N., Margolis K. G. Serotonergic Mechanisms Regulating the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:319–342. doi: 10.1007/164_2016_103.
35. Fu R., Chen M., Chen Y. et al. Expression and clinical significance of 5-HT and 5-HT3R in the intestinal mucosa of patient with diarrhea-type irritable bowel syndrome. *Exp Ther Med.* 2019;17(4):3077–3082. doi: 10.3892/etm.2019.7297.
36. Markowitz S., Friedman M. A., Arent S. M. Understanding the relation between obesity and depression: Causal mechanisms and implications for treatment. *Clin Psychol Sci Pr.* 2008;15:1–20. doi: 10.1111/j.1468-2850.2008.00106.x.
37. Bosi A., Banfi D., Bistoletti M. et al. Tryptophan Metabolites Along the Microbiota-Gut-Brain Axis: An Interkingdom Communication System Influencing the Gut in Health and Disease. *Int J Tryptophan Res.* 2020;13:1178646920928984. doi: 10.1177/1178646920928984.
38. Sun Q., Jia Q., Song L., Duan L. Alterations in fecal short-chain fatty acids in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(7): e14513. doi: 10.1097/MD.00000000000014513.
39. Gunn D., Garsed K., Lam C. et al. Abnormalities of mucosal serotonin metabolism and 5-HT3 receptor subunit 3C polymorphism in irritable bowel syndrome with diarrhoea predict responsiveness to ondansetron. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(5):538–546. doi: 10.1111/apt.15420.
40. Keshteli A.H., Madsen K. L., Mandal R., et al. Comparison of the metabolomic profiles of irritable bowel syndrome patients with ulcerative colitis patients and healthy controls: new insights into pathophysiology and potential biomarkers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(6):723–732. doi: 10.1111/apt.15141.
41. Nozu T., Miyagishi S., Kumei S., et al. Metformin inhibits visceral allodynia and increased gut permeability induced by stress in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(1):186–193. doi: 10.1111/jgh.14367.
42. Kirschstein T., Dammann F., Klostermann J. et al. Dopamine induces contraction in the proximal, but relaxation in the distal rat isolated small intestine. *Neurosci Lett.* 2009;465(1):21–26. doi: 10.1016/j.neulet.2009.08.080.
43. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693(Pt B):128–133. doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.015.
44. Mitsi V., Zachariou V. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. *Neuroscience.* 2016;338:81–92. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.017.
45. Curtis C., Davis C. A qualitative study of binge eating and obesity from an addiction perspective. *Eat Disord.* 2014;22(1):19–32. doi: 10.1080/10640266.2014.857515.
46. Blum K., Braverman E. R., Holder J. M., et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs.* 2000;32 Suppl: i-112. doi: 10.1080/02791072.2000.10736099.
47. Guixà-González R., Javanainen M., Gómez-Soler M., et al. Membrane omega-3 fatty acids modulate the oligo-

- merisation kinetics of adenosine A2A and dopamine D2 receptors. *Sci Rep*. 2016;6:19839. doi: 10.1038/srep19839.
48. Leech B., Schloss J., Steel A. Association between increased intestinal permeability and disease: a systematic review. *Adv Integr Med*. 2019;6(1):23–34 doi: 10.1016/j.aimed.2018.08.003.
 49. Graziani C., Talocco C., De Sire R., et al. Intestinal permeability in physiological and pathological conditions: major determinants and assessment modalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(2):795–810. doi: 10.26355/eurrev_201901_16894.
 50. Tripathi A., Lammers K. M., Goldblum S., et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(39):16799–16804. doi: 10.1073/pnas.0906773106.
 51. Fasano A., Baudry B., Pumphlin D. W., et al. *Vibrio cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(12):5242–5246. doi: 10.1073/pnas.88.12.5242.
 52. Vanuytsel T., Tack J., Farre R. The Role of Intestinal Permeability in Gastrointestinal Disorders and Current Methods of Evaluation. *Front Nutr*. 2021;8:717925. Published 2021 Aug 26. doi: 10.3389/fnut.2021.717925.
 53. Osipenko M.F., Livzan M. A., Skalinskaya M. I., Lya-lyukova E. A. The concentration of fecal calprotectin in the differential diagnosis of intestinal diseases. *Terapevticheskiy Archiv*. 2015; 87 (2): 30–33. (In Russ.)
Осипенко М. Ф., Ливзан М. А., Скалинская М. И., Лялюкова Е. А. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2015; 87(2): 30–33.
 54. Linsalata M., Riezzo G., D'Attoma B. et al. Noninvasive biomarkers of gut barrier function identify two subtypes of patients suffering from diarrhoea predominant-IBS: a case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):167. Published 2018 Nov 6. doi: 10.1186/s12876-018-0888-6.
 55. Barbaro M.R., Cremon C., Caio G. et al. Zonulin serum levels are increased in nonceliac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterology*. 2015;11:5072–5076 doi: 10.1016/S0016-5085(15)30192-X.
 56. Singh P., Silvester J., Chen X. et al. Serum zonulin is elevated in IBS and correlates with stool frequency in IBS-D. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):709–715. doi: 10.1177/2050640619826419.
 57. Livzan M.A., Gaus O. V. Fecal zonulin as a biomarker of increased intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome (narrative review and pilot study results). *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2021;10(3):47–55. (In Russ.). doi: 10.17116/dokgastro20211003147.
Ливзан М. А., Гаус О. В. Содержание фекального зонулина – биомаркер синдрома кишечной проницаемости у больных синдромом раздраженного кишечника (обзор и результаты пилотного исследования). *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(3):47–55. doi: 10.17116/dokgastro20211003147.
 58. Drago S., El Asmar R., Di Pierro M. et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(4):408–419. doi: 10.1080/00365520500235334.
 59. Vanuytsel T., van Wanrooy S., Vanheel H. et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*. 2014;63(8):1293–1299. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305690.
 60. Li J., Zhu W., Liu W. et al. Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(4):e2534. doi: 10.1097/MD.0000000000002534.