



Кишечная микробиота, метаболизм триптофана, качество жизни, психоэмоциональные и когнитивные нарушения при функциональном запоре

А.И. Ульянин^{1*}, Е.А. Полуэктова¹, А.В. Кудрявцева², М.А. Морозова³, О.С. Шифрин¹, А.А. Алексеев⁴, А.Г. Бенишвили³, В.И. Казей⁵, Г.С. Краснов², Р.В. Масленников¹, Г.Е. Рупчев³, В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН», Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет», Москва, Российская Федерация

⁵ ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Российская Федерация

Цель: изучить взаимосвязь между особенностями метаболизма триптофана, составом кишечной микробиоты, маркерами системного воспаления и кортизолом, качеством жизни, а также состоянием психоэмоциональной и когнитивной сфер у пациенток с функциональным запором (ФЗ).

Материалы и методы. В исследование было включено 64 пациентки с ФЗ и 26 женщин без ФЗ, сопоставимых по возрасту и ИМТ ($p > 0,05$). Всем испытуемым проводилась оценка состава кишечной микробиоты в образцах кала (с помощью секвенирования 16S рРНК), связанного со здоровьем качества жизни (SF-36), состояния психоэмоциональной сферы (4DSQ, тест Спилбергера — Ханина, шкала Гамильтона), когнитивного статуса (когнитивные тесты BACS). Для оценки метаболизма триптофана исследовались уровни интерлейкина-1 β , кортизола, нейротрофического фактора головного мозга, триптофана, кинуренина, кинуреновой кислоты, сывороточного и тромбоцитарного серотонина.

Результаты. В отличие от женщин без ФЗ, пациентки с данным заболеванием имели более высокие уровни кортизола (325 [266; 403] vs. 275 [255; 304] нмоль/л; $p = 0,025$), интерлейкина-1 β (10,0 [9,2; 11,2] vs. 7,2 [6,5; 7,8] пг/мл; $p < 0,001$) и кинуренина в крови (0,65 [0,54; 0,82] vs. 0,44 [0,35; 0,48] мкг/мл; $p < 0,001$), а также меньший уровень серотонина плазмы (108 [85; 134] vs. 163 [117; 190] нг/мл; $p < 0,001$). При этом содержание триптофана, нейротрофического фактора головного мозга и кинурениновой кислоты в плазме крови и серотонина в тромбоцитах не различалось между группами. У пациенток с ФЗ наблюдались более выраженная депрессия по шкале Гамильтона (8 [6; 9] vs. 3 [2; 3] баллов; $p < 0,001$) и соматизация (9 [7; 12] vs. 5 [3; 9] баллов; $p < 0,001$); меньшие показатели когнитивной функции (50 [45; 54] vs. 54 [53; 56] баллов; $p < 0,001$), в том числе ответственной за слухоречевую память ($p < 0,001$) и скорость обработки информации ($p < 0,001$); снижение параметров качества жизни по опроснику SF-36 по шкалам физического функционирования (90 [83; 95] vs. 95 [95; 95] баллов; $p < 0,001$) и телесной боли (60 [50; 70] vs. 75 [56; 85] баллов; $p < 0,001$). Уровень кортизола прямо коррелировал с показателем качества жизни по шкале телесной боли ($r = 0,379$; $p = 0,003$), а уровень интерлейкина-1 β — обратно со шкалами телесной боли ($r = -0,391$; $p = 0,002$), физического функционирования ($r = -0,448$; $p < 0,001$) и вербальной памяти ($r = -0,252$; $p = 0,046$), а также прямо с выраженностью депрессии ($r = 0,311$; $p = 0,013$) и соматизации ($r = 0,266$; $p = 0,035$). Уровень кортизола прямо коррелировал с обилием бактерий рода *Oscillospira* ($r = 0,45$; $p = 0,01$), а кинуренина — с *Alistipes* ($r = 0,36$; $p = 0,04$); содержание серотонина в плазме прямо коррелировало с обилием представителей рода *Haemophilus* ($r = 0,37$; $p = 0,03$) и обратно — с *Bacteroides plebeius* ($r = -0,40$; $p = 0,02$). Обнаружена прямая корреляция показателей качества жизни по шкале физического функционирования с обилием представителей рода *Lachnospiraceae* NK4B4 ($r = 0,35$; $p = 0,04$) и обратная корреляция выраженности депрессии (4DSQ) с уровнем *Alistipes* ($r = -0,37$; $p = 0,03$). Также выявлена обратная корреляция скорости обработки информации с обилием представителей класса *Bacilli* ($r = -0,48$; $p = 0,004$), порядков *Lactobacillales* ($r = -0,48$; $p = 0,004$) и *Pasteurellales* ($r = -0,36$; $p = 0,03$), семейств *Pasteurellaceae* ($r = -0,36$; $p = 0,03$) и *Streptococcaceae* ($r = -0,47$; $p = 0,006$), родов *Haemophilus* ($r = -0,41$; $p = 0,02$) и *Streptococcus* ($r = -0,38$; $p = 0,02$).

Заключение. Согласно полученным результатам, у пациенток с функциональным запором изменен метаболизм триптофана и нарушен состав кишечной микробиоты, что сопровождается развитием депрессии и соматизации, нарушением когнитивной функции и снижением качества жизни, связанного со здоровьем.

Ключевые слова: кишечная микробиота, микробиом, функциональный запор, депрессия, тревога, качество жизни, SF-36, когнитивная функция, соматизация, триптофан, серотонин, кинуренин, интерлейкин, кортизол
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Казей В.И., Краснов Г.С., Маслеников Р.В., Рупчев Г.Е., Ивашкин В.Т. Кишечная микробиота, метаболизм триптофана, качество жизни, психоэмоциональные и когнитивные нарушения при функциональном запоре. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):71–87. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-71-87>

Gut Microbiota, Tryptophan Metabolism, Quality of Life, Psychoemotional and Cognitive Impairments in Functional Constipation

Anatoly I. Ulyanin^{1*}, Elena A. Poluektova¹, Anna V. Kudryavtseva², Margarita A. Morozova³, Oleg S. Shifrin¹, Andrey A. Alekseev⁴, Allan G. Beniashvili³, Vasily I. Kazey⁵, Georgy S. Krasnov², Roman V. Maslennikov¹, Georgiy E. Rupchev³, Vladimir T. Ivashkin¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

² Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation

³ Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian State University for the Humanities, Moscow, Russian Federation

⁵ Exacte Labs, Moscow, Russian Federation

Aim: to investigate the relationship between tryptophan metabolism features, gut microbiota composition, systemic inflammation markers, cortisol levels, quality of life, and psychoemotional and cognitive status in female patients with functional constipation (FC).

Materials and methods. The study included 64 female patients with FC and 26 age- and BMI-matched women without FC ($p > 0.05$). All participants underwent assessment of gut microbiota composition in stool samples (via 16S rRNA sequencing), health-related quality of life (SF-36), psychoemotional status (4DSQ, Spielberger — Hanin test, Hamilton scale), and cognitive function (BACS cognitive tests). Tryptophan metabolism was evaluated by measuring levels of interleukin-1 β , cortisol, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), tryptophan, kynurenine, kynurenic acid, and serum and platelet serotonin.

Results. Compared to women without FC, female patients with FC had higher levels of cortisol [325 [266; 403] vs. 275 [255; 304] nmol/L; $p = 0.025$], interleukin-1 β [10.0 [9.2; 11.2] vs. 7.2 [6.5; 7.8] pg/mL; $p < 0.001$], and blood kynurenine [0.65 [0.54; 0.82] vs. 0.44 [0.35; 0.48] μ g/mL; $p < 0.001$], as well as lower plasma serotonin levels [108 [85; 134] vs. 163 [117; 190] ng/mL; $p < 0.001$]. No differences were found between groups in plasma tryptophan, BDNF, kynurenic acid, or platelet serotonin. Patients with FC exhibited more pronounced depression (Hamilton scale: 8 [6; 9] vs. 3 [2; 3] points; $p < 0.001$) and somatization (9 [7; 12] vs. 5 [3; 9] points; $p < 0.001$); lower cognitive function scores (50 [45; 54] vs. 54 [53; 56] points; $p < 0.001$), particularly in auditory-verbal memory ($p < 0.001$) and information processing speed ($p < 0.001$); and reduced quality of life (SF-36) in physical functioning (90 [83; 95] vs. 95 [95; 95] points; $p < 0.001$) and bodily pain (60 [50; 70] vs. 75 [56; 85] points; $p < 0.001$). Cortisol levels positively correlated with bodily pain ($r = 0.379$; $p = 0.003$), while interleukin-1 β levels inversely correlated with bodily pain ($r = -0.391$; $p = 0.002$), physical functioning ($r = -0.448$; $p < 0.001$), and verbal memory ($r = -0.252$; $p = 0.046$), and positively correlated with depression ($r = 0.311$; $p = 0.013$) and somatization ($r = 0.266$; $p = 0.035$). Cortisol levels correlated positively with *Oscillospira* ($r = 0.45$; $p = 0.01$), while kynurenine levels correlated with *Alistipes* ($r = 0.36$; $p = 0.04$) abundance. Plasma serotonin positively correlated with *Haemophilus* ($r = 0.37$; $p = 0.03$) and inversely with *Bacteroides plebeius* ($r = -0.40$; $p = 0.02$) abundance. Physical functioning (SF-36) positively correlated with *Lachnospiraceae* NK4B4 group ($r = 0.35$; $p = 0.04$), while depression severity (4DSQ) inversely correlated with *Alistipes* abundance ($r = -0.37$; $p = 0.03$). Information processing speed is inversely correlated with abundance of *Bacilli* ($r = -0.48$; $p = 0.004$), *Lactobacillales* ($r = -0.48$; $p = 0.004$), *Pasteurellales* ($r = -0.36$; $p = 0.03$), *Pasteurellaceae* ($r = -0.36$; $p = 0.03$), *Streptococcaceae* ($r = -0.47$; $p = 0.006$), *Haemophilus* ($r = -0.41$; $p = 0.02$), and *Streptococcus* ($r = -0.38$; $p = 0.02$).

Conclusion. The findings indicate that women with functional constipation exhibit altered tryptophan metabolism and gut microbiota dysbiosis, associated with depression, somatization, cognitive impairment, and reduced health-related quality of life.

Keywords: gut microbiota, microbiome, functional constipation, depression, anxiety, quality of life, SF-36, cognitive function, somatization, tryptophan, serotonin, kynurenine, interleukin, cortisol

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Beniashvili A.G., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Rupchev G.E., Ivashkin V.T. Gut Microbiota, Tryptophan Metabolism, Quality of Life, Psychoemotional and Cognitive Impairments in Functional Constipation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):71–87. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-71-87>

Введение

Функциональный запор (ФЗ) представляет собой функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта, характеризующееся симптомами затрудненной, редкой или неполной дефекации [1]. ФЗ встречается у 1,9–40,1 % взрослого населения, при этом чаще среди женщин [1, 2].

ФЗ оказывает негативное влияние на качество жизни больных, которое сравнимо с влиянием сахарного диабета 2-го типа, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника [2]. Среди больных ФЗ распространены тревожные и депрессивные расстройства, развитие которых отягощает самочувствие пациентов и дополнительно угнетает их качество жизни; приводятся данные о том, что депрессия является наиболее частым эмоциональным нарушением у таких больных [3].

Предположительно общим механизмом угнетения моторики толстой кишки и развития данных психоэмоциональных нарушений при ФЗ может служить изменение путей метаболизма триптофана при нарушении состава кишечной микробиоты. Микробиота человека представляет собой совокупность микроорганизмов (бактерий, грибов, вирусов, архей и некоторых эукариот), заселяющих его слизистые оболочки и кожные покровы [4]. Наиболее обильной по количеству и разнообразию микроорганизмов является микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которая оказывает влияние на многие физиологические процессы в организме человека за счет реализации своих метаболических, синтетических и иммуномодулирующих функций [5].

Эксперименты на грызунах показали, что изменение состава кишечной микробиоты тесно сопряжено с изменением метаболизма серотонина и нарушением моторики толстой кишки [6, 7]. Например, колонизированные микробиотой от здоровых лиц стерильные мыши демонстрировали более высокий уровень серотонина и образующего его из триптофана фермента триптофангидроксилазы-1 (ТНН-1) в тканях кишки, а также достоверно меньшее время толстокишечного транзита, в отличие от мышей, колонизированных микробиотой пациентов с ФЗ [6]. Кроме этого, было продемонстрировано, что трансплантация фекальной микробиоты от здоровых доноров пациентам с ФЗ приводит не только к разрешению симптомов запора, но также и снижению выраженности тревожных и депрессивных расстройств [7], что подчеркивает важность микробного фактора в общем патогенезе данных нарушений.

Развитие когнитивных нарушений при нарушении микробного состава толстой кишки, вероятно, имеет схожие патогенетические пути [8]. Однако роль кишечной микробиоты в одновременном нарушении психоэмоционального статуса и когнитивной функции ранее не рассматривалась.

В связи с этим была сформулирована **цель данного исследования** — изучить взаимосвязь между особенностями метаболизма триптофана, составом кишечной микробиоты, маркерами системного воспаления, качеством жизни, а также состоянием психоэмоциональной и когнитивной сфер у пациентов с ФЗ.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование, которое проводилось в отделении хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 (Сеченовский Университет), были включены 64 пациентки в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом ФЗ (основная группа) и 26 здоровых женщин без ФЗ (группа контроля). Диагноз ФЗ был установлен на основании соответствия «Римским критериям IV» [1], а также на основании результатов проведенного лабораторно-инструментального обследования согласно Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых пациентов с запором [9].

Критериями исключения служили:

- прием любых антибиотиков и пробиотиков за 4 недели до включения в исследование;
- наличие в анамнезе онкологических заболеваний;
- наличие колоректального рака в анамнезе у ближайших родственников;
- хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе;
- наличие заболеваний психиатрического профиля;
- наличие почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин);
- наличие печеночной недостаточности, подтвержденной данными клинико-лабораторных исследований.

Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Работа была утверждена локальным этическим комитетом Сеченовского университета (протокол № 12-21 от 07.07.2021).

Исследования

Всем включенным пациенткам проводились следующие исследования:

- тестирование по психометрическим шкалам (оценка выраженности тревоги и депрессии, когнитивных способностей и качества жизни);
- клинический анализ крови, клинический анализ мочи;
- анализ крови (определение уровней интерлейкина-1β, кортизола, мозгового нейротрофического

фактора, триптофана, кинуренина, кинуреновой кислоты, серотонина, тромбоцитарного серотонина);

– секвенирование 16S субъединицы бактериальной рРНК в образцах кала.

Всем включенным пациенткам проводилось тестирование по следующим опросникам и шкалам:

– шкала Гамильтона для оценки выраженности депрессии (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS; интервью);

– шкала тревоги Спилбергера – Ханина (State-Trait Anxiety Inventory – STAI; самостоятельное заполнение опросника);

– четырехмерный опросник для оценки выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (Four-Dimensional Symptom Questionnaire – 4DSQ; самостоятельное заполнение опросника);

– шкала краткой оценки когнитивных функций при шизофрении (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia – BACS; интервью);

– опросник качества жизни SF-36 (самостоятельное заполнение опросника).

Лабораторный анализ вышеуказанных цитокинов и метаболитов (за исключением кортизола) проводился на базе лаборатории «Экзактэ Лабс» (директор лаборатории – к.б.н. Василий Игоревич Казей). Анализ уровня кортизола в крови определялся на базе Клинико-диагностической лаборатории клинического центра Сеченовского Университета (руководитель Централизованной лабораторно-диагностической службы – Наталья Михайловна Кашаканова). Забор венозной крови у испытуемых проводился в утреннее время (с 8:00 до 9:00) натощак. Пациенткам основной группы и женщинам контрольной группы было рекомендовано отказаться от продуктов питания, богатых триптофаном (например, молоко, шоколад, сыр) за 1 сутки до взятия образцов, а также воздержаться от чрезмерной физической активности и эмоциональной нагрузки в день взятия анализа крови.

Количественное определение уровня интерлейкина-1 β и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) проводилось сэндвич-методом ИФА в сыворотке крови с помощью наборов ELISA kit HEA563Hu и SEA011Hu (Cloud-Clone Corp., США). Анализы уровня триптофана, серотонина, кинуреновой кислоты проводились методом конкурентного ИФА в сыворотке крови с помощью наборов CED720Ge, SEA808Ge, CED718Ge (Cloud-Clone Corp., США) соответственно. Определение кинуренина проводилось аналогично с применением набора E01K0010 (BlueGene Biotech, Китай).

Анализ уровня тромбоцитарного серотонина проводили методом конкурентного ИФА в супернатанте богатой тромбоцитами плазмы с помощью набора E01H0106 (BlueGene Biotech, Китай). Для отбора супернатанта кровь была подвергнута последовательному центрифугированию в режиме 1000 g при диапазоне температур от +2 до +8 °C в течение 15 минут для получения богатой тромбоцитами плазмы с последующим осаждением

тромбоцитарной массы. Полученные супернатанты были заморожены и хранились при температуре –80 °C до дальнейшего использования. Восстановление тромбоцитарной массы проводилось путем добавления 0,5 мл 0,9%-го раствора NaCl.

Уровень кортизола крови оценивался в сыворотке крови методом электрохемилюминесцентного анализа с помощью набора 11-CRLHU-E01 Cortisol ELISA (Cloud-Clone Corp., США) к аппарату Cobas E601 (Швейцария).

Секвенирование 16S рРНК

кишечного микробиома

Изучение кишечного микробиома проводилось на базе Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (заведующий лабораторией постгеномных исследований – д.б.н. Анна Викторовна Кудрявцева). Образцы кала были собраны пациентками обеих групп самостоятельно в стерильные контейнеры, после чего пробы были заморожены и хранились при температуре –80 °C. После разморозки, гомогенизации и центрифугирования образцов отбиралось 400 мкл супернатанта для последующего выделения нуклеиновых кислот. Тотальную ДНК выделяли в системе MagNA Pure LC (Roche, Швейцария). Для качественной и количественной оценки ДНК применяли NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США).

Подготовка 16S библиотек производилась по протоколу 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation (Illumina, США), рекомендованному производителем для секвенатора MiSeq. Проводилась ПЦР-амплификация переменных фрагментов V3 и V4 генов рРНК с использованием праймеров CCTACGGGNGGCWGCAG и GACTACHVGGGTATCTAATCC, характеризующихся хорошим покрытием для бактерий (более 95 % видов), но практически не охватывающих архей, и рекомендованных производителем Illumina. Длина ампликона составила порядка 450 п.н. С помощью флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, США) и набора QuantiT dsDNA High-Sensitivity Assay Kit определяли концентрацию полученных библиотек 16S, затем эквимольно смешивали очищенные ампликоны. Качество пула библиотек оценивали с использованием прибора Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, США) и набора Agilent DNA 1000 Kit. Секвенирование проводилось в режиме парно-концевых прочтений (2 × 300 нукл.) на приборе MiSeq (Illumina, США) с применением набора MiSeq Reagent Kit v2.

Биоинформатическая обработка данных включала в себя фильтрацию ридов, коррекцию ошибок чтения, выделение RSV (Ribosomal Sequence Variant), слияние полученных RSV между прямыми и обратными прочтениями, удаление химерных RSV, таксономическую аннотацию последовательностей RSV с использованием баз данных RDP, Silva (версия 132) и пакета DADA2. Дальнейшая обработка данных проводилась с использованием

собственных скриптов для среды Python и R (использованы пакеты *vegan*, *fossil*, *ggplot* и др.).

Статистическая обработка и анализ данных

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Сравнение количественных показателей между группами проводилось с помощью метода Манна — Уитни. Корреляционная зависимость оценивалась с помощью критерия Спирмена. Критерием значимости различий было выбрано значение $p < 0,05$.

Результаты

Включенные в исследование женщины были сравнимы по возрасту (38 [35–44] vs. 41 [33–45] год; $p = 0,678$). У всех испытуемых не было значимых изменений в показателях клинического анализа крови, клинического анализа мочи и базовых биохимических маркеров (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, общий белок, альбумин, глюкоза, амилаза, натрий, калий) на этапе включения в исследование.

Среди протестированных биохимических биомаркеров пациентки с ФЗ имели более высокие уровни кортизола, интерлейкина-1 β (IL-1 β) и кинуренина в крови, а также сниженный уровень серотонина плазмы. Кроме этого, было выявлено значимое снижение соотношения серотонина плазмы к кинуренину в крови у пациенток с ФЗ.

Таблица 1. Биохимические маркеры путей метаболизма триптофана у пациенток с функциональным запором и клинически здоровых женщин

Table 1. Markers of tryptophan metabolism in women with functional constipation and healthy women

Биомаркер <i>Biomarker</i>	Пациентки с ФЗ <i>Patients with FC</i>	Контрольная группа <i>Control group</i>	<i>p</i>
Кортизол, нмоль/л <i>Cortisol, nmol/L</i>	325,00 [266,00; 403,00]	275,00 [255,00; 304,00]	0,025
IL-1 β , пг/мл <i>IL-1β, pg/mL</i>	10,0 [9,2; 11,2]	7,2 [6,5; 7,8]	<0,001
Триптофан, мкг/мл <i>Tryptophan, μg/mL</i>	3,8 [3,6; 4,0]	3,8 [3,4; 4,0]	0,820
BDNF, мкг/мл <i>BDNF, μg/mL</i>	1007 [880; 1264]	1057 [854; 1555]	0,637
Кинуренин, мкг/мл <i>Kynurenine, μg/mL</i>	0,65 [0,54; 0,82]	0,44 [0,35; 0,48]	<0,001
Кинуреновая кислота, нг/мл <i>Kynurenic acid, ng/mL</i>	26,0 [22,1; 30,5]	24,8 [23,7; 26,7]	0,447
Серотонин плазмы, нг/мл <i>Plasma serotonin, ng/mL</i>	108 [85; 134]	163 [117; 190]	<0,001
Тромбоцитарный серотонин, нг/мл <i>Platelet serotonin, ng/mL</i>	84,1 [74,6; 93,2]	74,0 [62,7; 94,2]	0,113
Серотонин плазмы/кинуренин <i>Plasma serotonin/kynurenine</i>	1,49 [0,92; 2,15]	3,64 [2,46; 4,41]	<0,001

Примечание: ФЗ — функциональный запор; IL-1 β — интерлейкин-1 β ; BDNF (brain-derived neurotrophic factor) — нейротрофический фактор головного мозга.

Note: FC — functional constipation; IL-1 β — interleukin-1 β ; BDNF — brain-derived neurotrophic factor.

Значимых различий содержания триптофана, BDNF и кинурениновой кислоты в плазме крови и серотонина в тромбоцитах между группами не было выявлено (табл. 1).

Показатели качества жизни и эмоционально-когнитивного здоровья у пациенток с ФЗ были хуже, чем у здоровых лиц (табл. 2). У пациенток с ФЗ были значимо снижены показатели качества жизни по шкалам физического функционирования и телесной боли (SF-36), общего когнитивного статуса, вербальной памяти и скорости обработки информации (BACS), а также отмечались более высокие показатели соматизации (4DSQ). Выраженность депрессии у пациенток с ФЗ была значимо выше при интервью (HDRS), однако ниже по данным самоопросника (4DSQ) по сравнению с контрольной группой. Также у пациенток с ФЗ было выявлено достоверно более высокое качество жизни по шкале жизнеспособности (SF-36).

Различия таксономического состава кишечной микробиоты между пациентками с ФЗ и контрольной группой были обнаружены на уровнях класса, порядка, семейства, рода и вида. Характеристика значимых различий относительной численности бактериальных таксонов между группами представлена в таблице 3. Наибольшее число различающихся таксонов было выявлено на уровнях рода и вида (рис. 1).

Несмотря на достоверные различия между обилием бактериальных представителей порядка *Caulobacterales*, семейства *Caulobacteraceae*, родов *Megamonas*, *Erysipelotrichaceae* UCG-006, *Alcaligenes*, *Brevundimonas*, *Alloscardovia*,

Таблица 2. Показатели качества жизни, психоэмоционального статуса и когнитивной функции у пациенток с функциональным запором и клинически здоровых женщин

Table 2. Quality of life, psychoemotional status, and cognitive function in women with functional constipation and healthy women

Показатель <i>Parameter</i>	Пациентки с ФЗ <i>Patients with FC</i>	Контрольная группа <i>Control group</i>	<i>p</i>
SF-36 — Физическое функционирование <i>SF-36 — Physical Functioning</i>	90,00 [83; 95]	95,00 [95; 95]	<0,001
SF-36 — Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием <i>SF-36 — Role-Physical Functioning</i>	65 [45; 85]	50 [27; 85]	0,332
SF-36 — Телесная боль <i>SF-36 — Bodily pain</i>	60 [50; 70]	75 [56; 85]	0,001
SF-36 — Общее здоровье <i>SF-36 — General Health</i>	60 [50; 70]	60 [55; 70]	0,764
SF-36 — Жизнеспособность <i>SF-36 — Vitality</i>	55 [45; 65]	45 [40; 55]	0,011
SF-36 — Социальная активность <i>SF-36 — Social Functioning</i>	75 [70; 86]	75 [60; 85]	0,633
SF-36 — Эмоциональное состояние <i>SF-36 — Emotional Wellbeing</i>	67 [33; 89]	67 [41; 93]	0,537
SF-36 — Психическое здоровье <i>SF-36 — Mental Health</i>	65 [56; 72]	65 [49; 70]	0,403
HDRS	8 [6; 9]	3 [2; 3]	<0,001
Ситуативная тревожность <i>State Anxiety</i>	47 [42; 49]	45 [43; 46]	0,153
Личностная тревожность <i>Trait Anxiety</i>	49 [46; 51]	48 [45; 49]	0,235
4DSQ — Дистресс <i>4DSQ — Distress</i>	7 [5; 9]	8 [5; 10]	0,865
4DSQ — Депрессия <i>4DSQ — Depression</i>	0 [0; 1]	1 [1; 2]	0,002
4DSQ — Тревога <i>4DSQ — Anxiety</i>	2 [1; 3]	2 [1; 4]	0,993
4DSQ — Соматизация <i>4DSQ — Somatization</i>	9 [7; 12]	5 [3; 9]	<0,001
BACS — Вербальная память <i>BACS — Verbal Memory</i>	51 [46; 56]	58 [56; 60]	<0,001
BACS — Последовательность чисел <i>BACS — Digit sequencing</i>	48 [42; 52]	46 [42; 51]	0,961
BACS — Двигательный тест с фишками <i>BACS — Token Motor task</i>	54 [49; 57]	57 [51; 62]	0,033
BACS — Семантическая и речевая беглость <i>BACS — Verbal fluency</i>	53 [47; 58]	56 [52; 61]	0,320
BACS — Шифровка <i>BACS — Symbol Coding</i>	49 [43; 51]	53 [50; 56]	<0,001
BACS — «Башни Лондона» <i>BACS — "Tower of London" test</i>	51 [47; 53]	48 [46; 51]	0,139
BACS — Общий балл <i>BACS — Total Score</i>	50 [45; 54]	54 [53; 56]	0,001

Примечание: ФЗ — функциональный запор; SF-36 (The Short Form-36) — опросник, используемый для оценки качества жизни, связанного со здоровьем; HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) — шкала Гамильтона для оценки выраженности депрессии; 4DSQ (Four-Dimensional Symptom Questionnaire) — четырехмерный опросник для оценки выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации; BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) — шкала краткой оценки когнитивных функций при шизофрении.

Note: FC — functional constipation; SF-36 (The Short Form-36) — a questionnaire used to assess health-related quality of life; HDRS — Hamilton Depression Rating Scale; 4DSQ — Four-Dimensional Symptom Questionnaire; BACS — Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia.

Таблица 3. Таксоны кишечной микробиоты, достоверно различающиеся между пациентками с функциональным запором и клинически здоровыми женщинами (среднее количество прочтений в образце)

Table 3. Gut microbiota taxa significantly different between patients with functional constipation and clinically healthy women (mean number of reads per sample)

Таксон <i>Taxon</i>	Пациентки с ФЗ <i>Patients with FC</i>	Контрольная группа <i>Control group</i>	<i>p</i>
Класс / Class			
<i>Erysipelotrichia</i>	786,7 [536,6; 1161,9]	292,7 [146,6; 392,4]	<0,001
<i>Bacilli</i>	593,7 [298,4; 1060,0]	115,1 [46,5; 965,7]	<0,05
Порядок / Order			
<i>Pasteurellales</i>	3,3 [0,0; 11,9]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,05
<i>Erysipelotrichales</i>	786,7 [536,6; 1161,9]	292,7 [146,6; 392,4]	<0,001
<i>Caulobacterales</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,2]	<0,05
<i>Lactobacillales</i>	575,2 [297,1; 1051,2]	104,0 [43,8; 401,5]	<0,05
Семейство / Family			
<i>Ruminococcaceae</i>	11748,1 [9479,4; 14308,8]	17187,0 [15102,7; 18677,7]	<0,0005
<i>Eggerthellaceae</i>	89,4 [48,3; 195,1]	50,8 [15,1; 86,4]	<0,05
<i>Pasteurellaceae</i>	3,3 [0,0; 11,9]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,05
<i>Erysipelotrichaceae</i>	786,6 [536,6; 1161,9]	292,7 [146,6; 392,4]	<0,001
<i>Streptococcaceae</i>	407,8 [180,8; 916,8]	83,8 [30,6; 284,4]	<0,05
<i>Caulobacteraceae</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,2]	<0,05
Род / Genus			
<i>Bilophila</i>	21,7 [8,9; 48,4]	59,4 [35,8; 116,0]	<0,05
<i>Alistipes</i>	760,6 [398,0; 1342,1]	1321,2 [1057,7; 1841,0]	<0,05
<i>Faecalibacterium</i>	2561,9 [1634,2; 3945,7]	3703,3 [2863,3; 5911]	<0,05
<i>Haemophilus</i>	2,7 [0,0; 11,9]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,05
<i>Megamonas</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,5]	<0,05
<i>Pseudoflavonifractor</i>	4,8 [0,0; 11,1]	10,5 [7,4; 19,6]	<0,05
<i>Streptococcus</i>	324,9 [109,1; 770,9]	72,7 [22,7; 243,3]	<0,05
<i>Oscillospira</i>	4,8 [0,0; 11,0]	0,0 [0,0; 1,9]	<0,05
<i>Harryflintia</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 7,5]	<0,05
<i>Lachnospiraceae NK4B4 group</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 3,4]	<0,005
<i>Erysipelotrichaceae UCG-006</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,05
<i>Alcaligenes</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,1]	<0,005
<i>Brevundimonas</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,2]	<0,05
<i>Alloscardovia</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,3]	<0,05
<i>Daeguia</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,05
Вид / Species			
<i>Bilophila wadsworthia</i>	7,5 [0,0; 22,4]	38,8 [9,9; 78,0]	<0,05
<i>Bacteroides plebeius</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 151,0]	<0,05
<i>Ruminococcus 1 bicirculans</i>	5,5 [0,0; 155,7]	213,2 [85,6; 629,8]	<0,05
<i>Negativibacillus massiliensis</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 6,8]	<0,005
<i>Lactococcus raffinolactis</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,8]	< 0,005
<i>Alloscardovia omnicoles</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,1]	< 0,005
<i>Coprobacter fastidiosus</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,6]	< 0,05

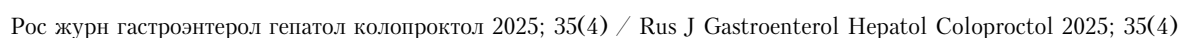


Таблица 5. Корреляции между измененными показателями эмоционально-когнитивного статуса и качества жизни с одной стороны и измененными биохимическими биомаркерами с другой среди пациенток с функциональным запором

Table 5. Correlations between altered indicators of emotional-cognitive status and quality of life on the one hand and altered biochemical biomarkers on the other among patients with functional constipation

	Кортизол <i>Cortisol</i>	IL-1 β	Кинуренин <i>Kynurenine</i>	Серотонин плазмы <i>Plasma serotonin</i>	Серотонин плазмы/ кинуренин <i>Plasma serotonin/ kynurenine</i>
SF-36 — Физическое функционирование <i>SF-36 — Physical functioning</i>	НЗ N/S	$r = -0,448$; $p < 0,001$	НЗ N/S	$r = -0,259$; $p = 0,042$	$r = -0,259$; $p = 0,041$
SF-36 — Телесная боль <i>SF-36 — Bodily pain</i>	$r = 0,379$; $p = 0,003$	$r = -0,391$; $p = 0,002$	НЗ N/S	$r = -0,347$; $p = 0,006$	$r = -0,407$; $p = 0,001$
SF-36 — Жизнеспособность <i>SF-36 — Vitality</i>	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S
HDRS	НЗ N/S	$r = 0,311$; $p = 0,013$	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S
4DSQ — Депрессия <i>4DSQ — Depression</i>	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S
4DSQ — Соматизация <i>4DSQ — Somatization</i>	НЗ N/S	$r = 0,266$; $p = 0,035$	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S
BACS — Вербальная память <i>BACS — Verbal Memory</i>	НЗ N/S	$r = -0,252$; $p = 0,046$	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S
BACS — Двигательный тест с фишками <i>BACS — Token Motor task</i>	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S
BACS — Шифровка <i>BACS — Symbol Coding</i>	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S
BACS — Общий балл <i>BACS — Total Score</i>	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S

Примечание: SF-36 (*The Short Form-36*) — опросник, используемый для оценки качества жизни, связанного со здоровьем; HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*) — шкала Гамильтона для оценки выраженности депрессии; 4DSQ (*Four-Dimensional Symptom Questionnaire*) — четырехмерный опросник для оценки выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации; BACS (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*) — шкала краткой оценки когнитивных функций при шизофрении; НЗ — незначимая связь ($p > 0,05$).

Note: SF-36 (*The Short Form-36*) — a questionnaire used to assess health-related quality of life; HDRS — *Hamilton Depression Rating Scale*; 4DSQ — *Four-Dimensional Symptom Questionnaire*; BACS — *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*; N/S — not significant relationship ($p > 0.05$).

памятью (табл. 4). Достоверных корреляций между другими измененными показателями опросников не было выявлено.

У пациенток с ФЗ уровень кортизола значимо прямо коррелировал с показателями качества жизни по шкале телесной боли, а уровень IL-1 β — обратно со шкалами телесной боли, физического функционирования и вербальной памяти, а также прямо с уровнем депрессии и соматизации. Уровень серотонина плазмы обратно коррелировал с показателями качества жизни по шкалам телесной боли и физического функционирования (табл. 5).

Выявлена корреляция между количеством представителей кишечной микробиоты и следующими метаболитами в крови у пациенток с ФЗ: уровень кортизола прямо коррелировал с числом бактерий рода *Oscillospira*, уровень кинуренина — с *Alistipes*, содержание серотонина в плазме прямо

коррелировало с количеством представителей рода *Haemophilus* и обратно — с *Bacteroides plebeius* (табл. 6). Значимой взаимосвязи между таксономическим составом кишечной микробиоты и другими биомаркерами выявлено не было.

Была также обнаружена прямая корреляция показателя качества жизни по шкале физического функционирования с числом представителей рода *Lachnospiraceae* NK4B4 и обратная корреляция выраженности депрессии (4DSQ) с уровнем *Alistipes*. Также выявлена обратная корреляция результатов двигательного теста с фишками (BACS) с количеством представителей класса *Bacilli*, порядков *Pasteurellales* и *Lactobacillales*, семейств *Pasteurellaceae* и *Streptococcaceae*, родов *Haemophilus* и *Streptococcus* (табл. 7). Достоверной взаимосвязи между таксономическим составом кишечной микробиоты и результатами других опросников выявлено не было.

Таблица 6. Корреляции между значимо различающимися таксонами кишечной микробиоты и биохимическими биомаркерами среди пациенток с функциональным запором

Table 6. Correlations between significantly different gut microbiota taxa and biochemical biomarkers among patients with functional constipation

	Кортизол <i>Cortisol</i>	IL-1 β	Кинуренин <i>Kynurenine</i>	Серотонин плазмы <i>Plasma serotonin</i>
Семейство / <i>Family</i>				
<i>Erysipelotrichaceae</i>	H3 N/S	H3 N/S	H3 N/S	H3 N/S
Род / <i>Genus</i>				
<i>Alistipes</i>	H3 N/S	H3 N/S	$r = 0,36$; $p = 0,04$	H3 N/S
<i>Haemophilus</i>	H3 N/S	H3 N/S	H3 N/S	$r = 0,37$ $p = 0,03$
<i>Oscillospira</i>	$r = 0,45$ $p = 0,01$	H3 N/S	H3 N/S	H3 N/S
Вид / <i>Species</i>				
<i>Bacteroides plebeius</i>	H3 N/S	H3 N/S	H3 N/S	$r = -0,40$ $p = 0,02$

Примечание: H3 – незначимая связь ($p > 0,05$).

Note: N/S – not significant relationship ($p > 0.05$).

Таблица 7. Корреляции между значимо различающимися таксонами кишечной микробиоты и данными опросников среди пациенток с функциональным запором

Table 7. Correlations between significantly different gut microbiota taxa and questionnaire data among patients with functional constipation

	SF-36 – Физическое функционирование <i>SF-36 – Physical functioning</i>	4DSQ – Депрессия <i>4DSQ – Depression</i>	BACS – Двигательный тест с фишками <i>BACS – Token Motor task</i>
Класс / <i>Class</i>			
<i>Bacilli</i>	H3 N/S	H3 N/S	$r = -0,48$; $p = 0,004$
Порядок / <i>Order</i>			
<i>Pasteurellales</i>	H3 N/S	H3 N/S	$r = -0,36$; $p = 0,03$
<i>Lactobacillales</i>	H3 N/S	H3 N/S	$r = -0,48$; $p = 0,004$
Семейство / <i>Family</i>			
<i>Pasteurellaceae</i>	H3 N/S	H3 N/S	$r = -0,36$; $p = 0,03$
<i>Streptococcaceae</i>	H3 N/S	H3 N/S	$r = -0,47$; $p = 0,006$
Род / <i>Genus</i>			
<i>Alistipes</i>	H3 N/S	$r = -0,37$; $p = 0,03$	H3 N/S
<i>Haemophilus</i>	H3 N/S	H3 N/S	$r = -0,41$; $p = 0,02$
<i>Streptococcus</i>	H3 N/S	H3 N/S	$r = -0,38$; $p = 0,02$
<i>Lachnospiraceae</i> <i>NK4B4 group</i>	$r = 0,35$; $p = 0,04$	H3 N/S	H3 N/S

Примечание: SF-36 (The Short Form-36) – опросник, используемый для оценки качества жизни, связанного со здоровьем; 4DSQ (Four-Dimensional Symptom Questionnaire) – четырехмерный опросник для оценки выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации; BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) – шкала краткой оценки когнитивных функций при шизофрении; H3 – незначимая связь ($p > 0,05$).

Note: SF-36 (The Short Form-36) – a questionnaire used to assess health-related quality of life; 4DSQ – Four-Dimensional Symptom Questionnaire; BACS – Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; N/S – not significant relationship ($p > 0.05$).

Обсуждение

В физиологических условиях около 5 % поступающего с пищей триптофана метаболизируется в серотонин с помощью ТРН-1 и ТРН-2 (метоксиндолный или серотониновый путь), остальная его часть метаболизируется преимущественно в кинуренин (кинурениновый путь) [10, 11]. Образовавшийся серотонин накапливается в энтерохромаффинных клетках, которые высвобождают его под влиянием механических и химических стимулов, тем самым выполняя функцию сенсорных преобразователей данных стимулов в нейромедиаторный ответ [10]. Образование кинуренина происходит в кишечнике, печени и головном мозге с помощью ферментов триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) и индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) [11]. Активность TDO повышается в ответ на увеличение уровня циркулирующего в крови кортизола, в то время как активность IDO стимулируется провоспалительными цитокинами (например, интерфероном-гамма, интерлейкином-1 β , интерлейкином-6 и фактором некроза опухоли- α) [11]. Дальнейший метаболизм кинуренина происходит по двум путям — с образованием хинолиновой или кинурениновой кислот, которые оказывают разнонаправленные эффекты в отношении ЦНС [11]. Повышение уровня хинолиновой кислоты предрасполагает к развитию нейродегенеративных изменений головного мозга и психоэмоциональных нарушений (тревоги и депрессии) [11]. Кинуреновая кислота, напротив, обладает нейропротекторными свойствами и предупреждает нейротоксические эффекты хинолиновой кислоты [11].

Мы предположили, что нарушение состава кишечной микробиоты при ФЗ приводит не только к смещению метаболизма триптофана по кинурениновому пути, но также и к нарушению постоянства оси «кишечник — мозг», которое сопровождается повышением уровня циркулирующих в системном кровотоке провоспалительных цитокинов и кортизола. Как известно, кортизол дополнительно стимулирует образование кинуренина за счет повышения активности TDO, а также нарушает целостность кишечного слизисто-эпителиального барьера, что предрасполагает к бактериальной транслокации и тем самым дополнительно повышает уровень провоспалительных цитокинов [11, 12]. Кроме этого, кортизол угнетает активность нейронов энтеральной нервной системы (ЭНС) и снижает возбудимость энтерохромаффинных клеток и интерстициальных клеток Кахаля, выполняющих пейсмейкерную функцию и координирующих перистальтику толстой кишки [12]. Таким образом, кортизол замыкает нервные и гормональные пути взаимодействия между ЦНС и ЭНС, вовлеченные в замедление толстокишечной моторики.

Мы обнаружили, что у пациенток с ФЗ повышен уровень кинуренина и снижено содержание серотонина в плазме, а вместе с этим снижено

соотношение серотонина плазмы к кинуренину, что подтверждает нашу концепцию о смещении метаболизма триптофана в пользу кинуренинового пути в патогенезе ФЗ. Примечательно, что уровень тромбоцитарного серотонина, триптофана и кинурениновой кислоты в крови не различался между группами. Отсутствие значимых различий уровня кинурениновой кислоты позволяет предположить, что дальнейший метаболизм кинуренина у пациенток с ФЗ происходит с преимущественным образованием хинолиновой кислоты, однако данная гипотеза требует подтверждения. В пользу данного предположения свидетельствуют результаты исследования С. Chojnacki et al. (2023), в котором у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запором наблюдался высокий уровень экскретируемых с мочой кинуренина и хинолиновой кислоты, но не кинурениновой кислоты [13]. Корреляционный анализ не показал значимости триптофана, серотонина и кинуренина в развитии психоэмоциональных и когнитивных нарушений у обследованных нами лиц.

У пациенток с ФЗ также было выявлено повышение в крови кортизола и маркера системного воспаления IL-1 β . Примечательно, что кортизол повышал болевой порог, в то время как IL-1 β негативно влиял на показатель качества жизни по шкале телесной боли. Прямая корреляция между уровнем кортизола и повышением показателя качества жизни по шкале телесной боли объясняет вышеописанную обратную корреляцию уровня серотонина плазмы со шкалой телесной боли, поскольку кортизол ингибирует образование серотонина из триптофана. Также более высокий уровень кортизола в исследуемой группе может говорить о более высоком уровне эмоциональной лабильности и низкой стрессоустойчивости у пациенток. Учитывая прямую связь между уровнем кортизола и показателем качества жизни по шкале телесной боли, можно предположить, что показатель качества жизни по шкале боли является отражением развития процессов соматизации и снижения стрессоустойчивости.

Возможно предположить, что IL-1 β является ключевым метаболитом, опосредованно снижающим степень удовлетворенности физическими аспектами жизнедеятельности у пациенток с ФЗ за счет усиления выраженности депрессии и соматизации. Взаимосвязь повышения уровня IL-1 β и снижения слухоречевой памяти у пациенток с ФЗ, напротив, может быть объяснена его прямым влиянием на ЦНС. Повышение IL-1 β ассоциировано с развитием воспалительных изменений в нейронах головного мозга, которые приводят к нарушению образования и снижению сложности дендритов, развитию аксональной гипомиелинизации нейронов, а также к угнетению глутаматергической и холинергической нейротрансмиссии

между нейронами головного мозга [14]. Развитие индуцированного IL-1 β воспаления в гиппокампе сопровождается нарушением формирования и консолидации памяти, проявление которых мы наблюдали у пациенток с ФЗ [14]. Нейротрофический фактор мозга (BDNF), напротив, стимулирует развитие нейронов, поддерживает их выживаемость, сохранность структуры и пластичность, а также контролирует межнейронное взаимодействие и долговременную потенцию нейронов, за счет чего формируется долговременная память [14]. Отсутствие достоверных различий BDNF между группами испытуемых позволяет предполагать, что ключевым звеном в снижении слухоречевой памяти при ФЗ является именно повышение уровня IL-1 β , а не снижение BDNF.

Анализ показателей эмоционального здоровья у пациенток с ФЗ указывает на различие выраженности депрессии — более высокий ее уровень (легкое расстройство) был выявлен с помощью интервью с применением шкалы Гамильтона (HDRS), но не при заполнении самоопросника 4DSQ, в котором обе испытуемые группы соответствовали нормальным значениям. Проведение интервью с помощью шкалы Гамильтона считается «золотым стандартом» для оценки депрессивного расстройства и более эффективно применяется в качестве инструмента скрининга данного нарушения при проведении научных исследований [15]. Следовательно, можно сделать заключение о том, что депрессия распространена среди пациенток с ФЗ, однако ее наличие и выраженность не могут быть выявлены с помощью самоопросников (включая 4DSQ). Также обнаружена взаимосвязь выраженности депрессии (HDRS) с низкими показателями качества жизни по шкалам физического функционирования и телесной боли, а также со снижением скорости обработки информации.

Важной составляющей данного исследования была оценка показателей когнитивного здоровья, которая показала снижение общих когнитивных возможностей у пациенток с ФЗ. Было установлено, что при ФЗ особенно снижаются слухоречевая память и скорость обработки информации, при этом исполнительные функции (планирование) и рабочая память не изменяются.

Несмотря на высокую оценку качества жизни по шкале жизнеспособности, наличие ФЗ значительно ограничивает качество жизни по шкалам физического функционирования и телесной боли у пациенток. Данные показатели относятся к качеству жизни по физическому компоненту здоровья, следовательно, повседневная деятельность таких больных ограничена негативным влиянием телесной боли. Примечательно, что у пациенток с ФЗ была выявлена более высокая приверженность к соматизации (по данным самоопросника 4DSQ), которая снижала степень удовлетворенности аспектами жизнедеятельности пациенток. Таким образом, оценка выраженности соматизации

и объективная оценка депрессии являются важными показателями при анализе интенсивности болевых ощущений в клинической практике.

Мы выявили достаточно большое количество бактериальных таксонов в составе кишечной микробиоты, содержание которых отличалось у пациенток с ФЗ от здоровых женщин. Выявленные изменения были обнаружены на уровнях класса, порядка, семейства, рода и вида. К наиболее значимым таксонам, сниженным у пациенток с ФЗ, следует отнести бактерии семейства *Ruminococcaceae*, рода *Faecalibacterium* и вида *Ruminococcus bicirculans*, которые известны своей способностью синтезировать короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), а также превращать первичные желчные кислоты (ЖК) во вторичные [16]. Данные молекулы микробного происхождения играют ключевую роль в поддержании адекватной моторики толстой кишки [6, 7, 16].

В исследовании на стерильных мышках было показано, что непосредственное введение КЦЖК (ацетата и бутирата) в толстую кишку грызунов приводит к усилению активности TRH-1, что сопровождается повышением уровня серотонина в толстой кишке и восстановлением толстокишечного транзита у животных [17]. Кроме этого, КЦЖК способны оказывать противовоспалительный эффект за счет угнетения хемотаксиса нейтрофилов и стимуляции синтеза противовоспалительных цитокинов (например, IL-4 и IL-10) макрофагами, дендритными клетками и лимфоцитами в толстой кишке [18]. Также КЦЖК ингибируют активность нуклеарного фактора каппа В (NF- κ B), индуцирующего синтез провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-6 макрофагами толстой кишки и головного мозга [18]. Немаловажной функцией КЦЖК (преимущественно бутирата) является поддержание целостности слизисто-эпителиального барьера за счет повышения экспрессии белков плотных контактов в колоноцитах и обеспечения их трофологической поддержки [17–19]. КЦЖК способны поступать из толстой кишки в системный кровоток и проникать через гематоэнцефалический барьер, оказывая непосредственное влияние на нейроны и микроглию головного мозга за счет аналогичных механизмов [19, 20]. В экспериментах на грызунах было показано, что низкий пул КЦЖК в различных структурах головного мозга (включая гиппокамп) сопряжен с более высокой выраженностью воспаления нейронов (в том числе за счет повышения уровня IL-1 β и активности NF- κ B), а также с развитием депрессивных расстройств и когнитивных нарушений [20].

Вторичные ЖК (преимущественно дезоксиколевая и литохолевая) способны ускорять транзит содержимого по толстой кишке за счет усиления синтеза и высвобождения серотонина при взаимодействии с мембранным рецептором желчных кислот 5-го типа (TGR5) на нейронах энтеральной нервной системы и энтерохромаффинных клетках

[21]. Вторичные ЖК также способны стимулировать противовоспалительный иммунный ответ при взаимодействии с TGR5 и фарнезоидным x-рецептором (FXR) на поверхности дендритных клеток, макрофагов и регуляторных Т-клеток в слизистой оболочке толстой кишки [16, 21].

Приводятся данные о том, что уменьшение числа *Ruminococcaceae* в составе кишечной микробиоты сопряжено со снижением общей когнитивной функции и с повышением выраженности системного воспаления [22], а уменьшение количества представителей рода *Faecalibacterium* — с повышением уровня маркеров системного воспаления, ухудшением физического здоровья и развитием депрессии [23]. Полученные в экспериментах на грызунах данные отдельных исследований показывают, что снижение числа бактерий рода *Alistipes*, наблюдаемое также у наших пациенток, негативно влияет на сократимость толстой кишки, однако механизмы данного эффекта не установлены [10].

Среди повышенных представителей кишечной микробиоты у пациенток с ФЗ обращают на себя внимание таксоны классов *Erysipelotrichia* и *Bacilli*, порядков *Erysipelotrichales* и *Lactobacillales*, семейств *Erysipelotrichaceae* и *Streptococcaceae*, а также бактерии родов *Streptococcus* и *Oscillospira*. Бактерии семейства *Erysipelotrichaceae* (которые составляют класс *Erysipelotrichia* и порядок *Erysipelotrichales*) известны своей способностью повышать провоспалительный иммунный ответ, однако

накопленные данные о них весьма ограничены [19, 24]. Например, в исследовании с участием пациентов с ВИЧ-инфекцией было показано, что преобладание бактерий *Erysipelotrichia* в составе кишечной микробиоты прямо коррелировало с выраженностью системного воспаления, биомаркером которого выступал сывороточный уровень IL-1 β [24].

Представители порядка *Lactobacillaceae* традиционно считаются полезными, так как некоторые бактерии рода *Lactobacillus* входят в состав различных пробиотических препаратов [19]. Однако высокое содержание представителей данного семейства также наблюдается при синдроме раздраженного кишечника, депрессии, болезни Паркинсона, расстройствах аутистического спектра, ревматоидном артрите и язвенном колите [19]. Отдельно отмечена способность *Lactobacillaceae*, а также представителей семейства *Streptococcaceae* и рода *Streptococcus* к бактериальной транслокации при нарушении кишечного барьера [19]. Представители рода *Oscillospira* (входящего в класс *Clostridia* типа *Firmicutes*) способны поддерживать рост метаногенных археев, наличие которых тесно ассоциировано с избыточным образованием метана, замедляющего моторику толстой кишки [25]. Примечательно, что данные бактерии чаще встречаются в составе кишечной микробиоты у женщин, а их количество напрямую связано с длительностью отсутствия дефекации и плотностью каловых масс [25].



Рисунок 2. Ключевые патогенетические механизмы развития хронического (функционального) запора при нарушении состава кишечной микробиоты

Figure 2. Key pathogenetic mechanisms of development of chronic (functional) constipation with disturbance of the intestinal microbiota composition

Мы выявили корреляционные связи между некоторыми бактериальными представителями и уровнями биомаркеров, участвующих в патогенезе ФЗ. Однако ни один из бактериальных таксонов достоверно не коррелировал с исследованными биомаркерами. Предположительно связь между микробными представителями и данными показателями имеет более сложный характер. Тем не менее у пациенток с ФЗ повышение в составе кишечной микробиоты доли бактерий класса *Bacilli*, порядков *Pasteurellales* и *Lactobacillales*, семейств *Pasteurellaceae* и *Streptococcaceae*, родов *Haemophilus* и *Streptococcus* коррелировало с ухудшением скорости обработки информации, а повышение числа бактерий рода *Alistipes* — с более выраженной депрессией (4DSQ). Содержание в кишечной микробиоте пациенток с ФЗ бактерий рода *Lachnospiraceae* NK4B4 было снижено, но при этом коррелировало с показателем качества жизни по шкале физического функционирования.

Таким образом, в составе кишечной микробиоты у пациенток с ФЗ снижен пул бактерий, ответственных за синтез КЦЖК и вторичных ЖК, а также повышено число бактерий, которые обладают способностью угнетать моторику толстой кишки, поддерживать воспалительный иммунный ответ и нарушать целостность слизисто-эпителиального кишечного барьера. Данные изменения микробного состава предрасполагают к изменению метаболизма триптофана в пользу кинуренинового пути и приводят к повышению уровня IL-1 β в крови, который не только усугубляет нарушение метаболизма триптофана, но и приводит к возникновению депрессии и когнитивных нарушений. Развитие психоэмоциональных расстройств приводит к повышению в кровотоке уровня кортизола, который дополнительно нарушает метаболизм триптофана. В исходе данных событий формируется порочный круг, который усиливает выраженность ФЗ,

психоэмоциональных и когнитивных расстройств (рис. 2).

К сильной стороне исследования следует отнести то, что в нем впервые одновременно проведена оценка ключевых звеньев нарушения оси «микробиота — кишечник — мозг» у пациенток с ФЗ: анализ состава кишечной микробиоты, исследование уровня ключевых метаболитов и медиаторов, оценка выраженности психоэмоциональных нарушений и когнитивных функций, показателей качества жизни. Также впервые показаны изменения метаболизма триптофана с анализом ключевых его метаболитов в крови при ФЗ. Мы также установили, что пациентки с ФЗ характеризуются наличием депрессии, которую нельзя оценить с помощью самоопросника 4DSQ. Кроме этого, мы продемонстрировали значимость депрессии и соматизации в снижении качества жизни у женщин пациенток с ФЗ, а также свойственный им характер когнитивных нарушений.

К ограничениям в работе следует отнести небольшую выборку испытуемых из группы контроля, ограниченный выбор анализируемых цитокинов в крови, отсутствие оценки хинолиновой кислоты в крови. Будущие подобные исследования должны также оценивать наличие синдрома избыточного бактериального роста (в том числе за счет метаногенных представителей) у испытуемых для лучшего понимания роли микробиоты в нарушении метаболизма триптофана.

Закключение

Согласно полученным результатам у пациенток с ФЗ изменен метаболизм триптофана и нарушен состав кишечной микробиоты, что сопровождается развитием депрессии и соматизации, снижением качества жизни, связанного со здоровьем, и нарушением когнитивной функции.

Литература / References

- Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; S0016-5085(16)00222-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
- Tomita T., Kazumori K., Baba K., Zhao X., Chen Y., Miwa H. Impact of chronic constipation on health-related quality of life and work productivity in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(6):1529–37. DOI: 10.1111/jgh.15295
- Liang J., Zhao Y., Xi Y., Xiang C., Yong C., Huo J., et al. Association between depression, anxiety symptoms and gut microbiota in Chinese elderly with functional constipation. *Nutrients*. 2022;14(23):5013. DOI: 10.3390/nu14235013
- Salvadori M., Rosso G. Update on the gut microbiome in health and diseases. *World J Methodol*. 2024;14(1):89196. DOI: 10.5662/wjm.v14.i1.89196
- Hou K., Wu Z.X., Chen X.Y., Wang J.Q., Zhang D., Xiao C., et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135. DOI: 10.1038/s41392-022-00974-4
- Cao H., Liu X., An Y., Zhou G., Liu Y., Xu M., et al. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Sci Rep*. 2017;7(1):10322. DOI: 10.1038/s41598-017-10835-8
- Yang C., Hu T., Xue X., Su X., Zhang X., Fan Y., et al. Multi-omics analysis of fecal microbiota transplantation's impact on functional constipation and comorbid depression and anxiety. *BMC Microbiol*. 2023;23(1):389. DOI: 10.1186/s12866-023-03123-1
- Kolobaric A., Andreescu C., Jašarević E., Hong C.H., Roh H.W., Cheong J.Y., et al. Gut microbiome predicts cognitive function and depressive symptoms in late life. *Mol Psychiatry*. 2024;29(10):3064–75. DOI: 10.1038/s41380-024-02551-3
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Маев И.В., Шенгуплин А.А., Алешин Д.В., Ачкасов С.И. и др. 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. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Maev I.V., Sheptulin A.A., Aleshin D.V., Achkasov S.I., et al. 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. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85

10. Wacławiková B., Codutti A., Alim K., El Aidy S. Gut microbiota-motility interregulation: Insights from in vivo, ex vivo and in silico studies. *Gut Microbes*. 2022;14(1):1997296. DOI: 10.1080/19490976.2021.1997296
11. Ивашкин В.Т., Фомин В.В., Ткачева О.Н., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Абдулганиева Д.И. и др. Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):14–34. [Ivashkin V.T., Fomin V.V., Tkacheva O.N., Medvedev O.S., Poluektova E.A., Abdulganieva D.I., et al. Small intestinal bacterial overgrowth in various specialties of medical practice (literature review and Expert Council resolution). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):14–34. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-954
12. Browning K.N., Travagli R.A. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Compr Physiol*. 2014;4(4):1339–68. DOI: 10.1002/cphy.c130055
13. Chojnacki C., Blońska A., Konrad P., Chojnacki M., Podogrocki M., Popławski T. Changes in tryptophan metabolism on serotonin and kynurenine pathways in patients with irritable bowel syndrome. *Nutrients*. 2023;15(5):1262. DOI: 10.3390/nu15051262
14. Zhu Q., Wan L., Huang H., Liao Z. IL-1 β , the first piece to the puzzle of sepsis-related cognitive impairment? *Front Neurosci*. 2024;18:1370406. DOI: 10.3389/fnins.2024.1370406
15. Santi N.S., Biswal S.B., Naik B.N., Sahoo J.P., Rath B. Comparison of Hamilton Depression Rating Scale and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: Baked straight from a randomized study. *Cureus*. 2023;15(9):e45098. DOI: 10.7759/cureus.45098
16. Zhang Y.L., Li Z.J., Gou H.Z., Song X.J., Zhang L. The gut microbiota-bile acid axis: A potential therapeutic target for liver fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:945368. DOI: 10.3389/fcimb.2022.945368
17. Vincent A.D., Wang X.Y., Parsons S.P., Khan W.I., Huizinga J.D. Abnormal absorptive colonic motor activity in germ-free mice is rectified by butyrate, an effect possibly mediated by mucosal serotonin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(5):G896–907. DOI: 10.1152/ajpgi.00237.2017
18. Losol P., Wolska M., Wypych T.P., Yao L., O'Mahony L., Sokolowska M. A cross talk between microbial metabolites and host immunity: Its relevance for allergic diseases. *Clin Transl Allergy*. 2024;14(2):e12339. DOI: 10.1002/ctt2.12339
19. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Alieva A., Kashuh E., Tsvetaeva E., et al. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis. *World J Hepatol*. 2021;13(5):557–70. DOI: 10.4254/wjh.v13.i5.557
20. Cheng J., Hu H., Ju Y., Liu J., Wang M., Liu B., et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and depression: Deep insight into biological mechanisms and potential applications. *Gen Psychiatr*. 2024;37(1):e101374. DOI: 10.1136/gpsych-2023-101374
21. Alemi F., Poole D.P., Chiu J., Schoonjans K., Cattaruzza F., Grider J.R., et al. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice. *Gastroenterology*. 2013;144(1):145–54. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.055
22. Oluwagbemigun K., Schnermann M.E., Schmid M., Cryan J.F., Nöthlings U. A prospective investigation into the association between the gut microbiome composition and cognitive performance among healthy young adults. *Gut Pathog*. 2022;14(1):15. DOI: 10.1186/s13099-022-00487-z
23. Martin R., Rios-Covian D., Huillet E., Auger S., Khazaaal S., Bermúdez-Humarán L.G., et al. Faecalibacterium: A bacterial genus with promising human health applications. *FEMS Microbiol Rev*. 2023;47(4):fuad039. DOI: 10.1093/femsre/fuad039
24. Dinh D.M., Volpe G.E., Duffalo C., Bhalchandra S., Tai A.K., Kane A.V., et al. Intestinal microbiota, microbial translocation, and systemic inflammation in chronic HIV infection. *J Infect Dis*. 2015;211(1):19–27. DOI: 10.1093/infdis/jiu409
25. Chen Y.R., Zheng H.M., Zhang G.X., Chen F.L., Chen L.D., Yang Z.C. High Oscillospira abundance indicates constipation and low BMI in the Guangdong Gut Microbiome Project. *Sci Rep*. 2020;10(1):9364. DOI: 10.1038/s41598-020-66369-z

Сведения об авторах

Ульянин Анатолий Игоревич* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: uyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, руководитель Координационно-аналитического центра по микробиоте, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Information about the authors

Anatoly I. Ulyanin* — Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Expert of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: uyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Head of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Кудрявцева Анна Викторовна — доктор биологических наук, заведующий лабораторией постгеномных исследований, заместитель директора по научной работе, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН».

Контактная информация: rhizamoeba@mail.ru;
119334, г. Москва, ул. Вавилова, 32, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Морозова Маргарита Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Контактная информация: margmorozova@gmail.com; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Алексеев Андрей Андреевич — кандидат психологических наук, старший преподаватель кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии Института психологии им. Л.С. Выготского, ФГАОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет». Контактная информация: alekseev.a.a@list.ru; 125047, г. Москва, ул. Чаянова, 15.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8662>

Бениашвили Аллан Герович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Контактная информация: beniashevilia@yandex.ru; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Казей Василий Игоревич — кандидат биологических наук, советник генерального директора, ООО «Экзакт Лабс». Контактная информация: vasily.kazey@exactelabs.com; 117246, г. Москва, Научный пр., 20, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>

Краснов Георгий Сергеевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук. Контактная информация: gskrasnov@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Маслеников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский

Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Anna V. Kudryavtseva — Dr. Sci. (Biol.), Head of Post-genomic Research Laboratory, Deputy Director for Research, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences.

Contact information: risamoeba@rambler.ru;
119991, Moscow, Vavilova str., 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Margarita A. Morozova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre.

Contact information: margmorozova@gmail.com;
115522, Moscow, Kashirskoye Highroad, 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Andrey A. Alekseev — Cand. Sci. (Psychol.), Senior Lecturer at the Department of Neuro- and Pathopsychology, Faculty of Psychology, Vygotsky Institute of Psychology, Russian State University for the Humanities.

Contact information: alekseev.a.a@list.ru;
125047, Moscow, Chayanova str., 15.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8662>

Allan G. Beniashvili — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre.

Contact information: beniashevilia@yandex.ru;
115522, Moscow, Kashirskoye Highroad, 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Vasily I. Kazey — Cand. Sci. (Med.), Advisor to the General Director, ООО Exacte Labs.

Contact information: vasily.kazey@exactelabs.com;
117246, Moscow, Nauchny Drive, 20, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>

Georgiy S. Krasnov — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences.

Contact information: gskrasnov@mail.ru;
119991, Moscow, Vavilova str., 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Expert of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Рупчев Георгий Евгеньевич — кандидат психологических наук, научный сотрудник лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Контактная информация: rupchevgeorg@mail.ru; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1948-6090>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ульянин А.И., Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А.

Сбор и обработка материалов: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Казей В.И., Краснов Г.С., Маслеников Р.В., Рупчев Г.Е.

Статистическая обработка: Ульянин А.И., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Маслеников Р.В., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А.

Написание текста: Ульянин А.И.

Редактирование: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Казей В.И., Краснов Г.С., Маслеников Р.В., Рупчев Г.Е., Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Ульянин А.И.

Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Georgiy E. Rupchev — Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre.

Contact information: rupchevgeorg@mail.ru; 115522, Moscow, Kashirskoye Highroad, 34. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1948-6090>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Ulyanin A.I., Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A.

Collection and processing of the material: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Beniashvili A.G., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Rupchev G.E.

Statistical processing: Ulyanin A.I., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Rupchev G.E., Alekseev A.A.

Writing of the text: Ulyanin A.I.

Editing: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Beniashvili A.G., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Rupchev G.E., Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Ulyanin A.I.

Поступила: 13.04.2025 Принята: 05.05.2025 Опубликовано: 29.08.2025
Submitted: 13.04.2025 Accepted: 05.05.2025 Published: 29.08.2025