

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-34-44
УДК 616.34-009-02



Пищевые привычки, уровень тревоги и депрессии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника: клиничко-лабораторные сопоставления

О.В. Гаус*, М.А. Ливзан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

Цель исследования: оценить уровень гормонов стресса (кортизол в слюне), нейромедиаторов (серотонин в сыворотке крови, дофамин в плазме крови) во взаимосвязи с пищевыми привычками, уровнем тревоги и депрессии у пациентов с СРК.

Материалы и методы. Проведено открытое когортное проспективное исследование с включением 263 пациентов с установленным диагнозом СРК, среди них 189 (71,9 %) женщин и 74 (28,1 %) мужчины. Средний возраст пациентов с СРК составил 29 [25; 35] лет. В контрольную группу вошли 40 здоровых добровольцев. Всем включенным в исследование лицам проводилась оценка рациона питания и пищевых привычек по опроснику WHO CINDI program questionnaire, «Информация о питании и пищевом поведении», выраженности тревоги и депрессии по опроснику HADS, в том числе уровня специфической тревоги в отношении гастроинтестинальных симптомов по опроснику VSI, качества жизни по опроснику IBS-QoL. Кроме того, методом иммуноферментного анализа проводилась оценка уровней кортизола в утренней и вечерней порциях слюны, серотонина в сыворотке крови и дофамина в плазме крови.

Результаты. Среди пациентов с СРК, по сравнению с лицами группы контроля, отмечается статистически значимо более высокий уровень кортизола в утренней и вечерней порциях слюны ($U = 19,5, p < 0,001$ и $U = 111,5, p < 0,001$ соответственно), серотонина в сыворотке крови ($U = 269,0, p = 0,042$) и более низкий уровень дофамина в плазме крови ($U = 93,5, p = 0,0002$). Среднее значение уровня кортизола в слюне среди пациентов с СРК составило 45,39 [29,86; 70,10] нг/мл в утренние часы и 19,21 [13,98; 23,50] нг/мл в вечерние, тогда как в группе здоровых лиц — 19,00 [16,50; 21,70] и 9,70 [8,50; 10,50] нг/мл соответственно. Среднее значение уровня серотонина в сыворотке крови среди пациентов с СРК составило 188,78 [150,41; 230,32] нг/мл, дофамина в плазме — 28,83 [20,08; 41,54] нг/мл, среди здоровых лиц — 142,8 [130,52; 154,15] и 58,20 [48,15; 66,62] нг/мл соответственно.

Выводы. У пациентов с СРК секреция гормона стресса (кортизол) и нейромедиаторов (серотонин, дофамин) находится в тесной взаимосвязи с характером питания, уровнем тревоги и депрессии, а также ассоциирована с клиническим вариантом и степенью тяжести течения заболевания.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, кортизол, серотонин, дофамин, нейромедиаторы, гормон стресса, тревога, депрессия, пищевые привычки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А. Пищевые привычки, уровень тревоги и депрессии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника: клиничко-лабораторные сопоставления. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):34–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-34-44>

Eating Habits, Anxiety and Depression in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical and Laboratory Comparisons

Olga V. Gaus*, Maria A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Aim: to assess the level of stress hormones (cortisol in saliva), neurotransmitters (serotonin in blood serum, dopamine in blood plasma) in relation to eating habits, anxiety and depression levels 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, among them 189 (71.9 %) women and 74 (28.1 %) men. The average age of patients with IBS was 29 [25; 35] years. The control group included 40 healthy volunteers. All individuals included in the study were assessed for diet and eating habits using the WHO CINDI program questionnaire, "Information on Nutrition and

Eating Behavior”, the severity of anxiety and depression according to the HADS questionnaire, the level of specific anxiety in relation to gastrointestinal symptoms according to the VSI questionnaire, quality of life according to the IBS-QoL questionnaire. In addition, the enzyme immunoassay method was used to assess the levels of cortisol in the morning and evening portions of saliva, serotonin in the blood serum and dopamine in the blood plasma.

Results. Among patients with IBS there is a statistically significantly higher level of cortisol in the morning and evening portions of saliva ($U = 19.5, p < 0.001$ and $U = 111.5, p < 0.001$, respectively), serotonin in blood serum ($U = 269.0, p = 0.042$) and lower plasma dopamine levels ($U = 93.5, p = 0.0002$) compared with controls. The mean salivary cortisol level among patients with IBS was 45.39 [29.86; 70.10] ng/ml in the morning and 19.21 [13.98; 23.50] ng/ml in the evening, while in the group of healthy individuals it was 19.0 [16.5; 21.7] and 9.7 [8.5; 10.5] ng/ml, respectively. The average content of serotonin in blood serum in patients with IBS was 188.78 [150.41; 230.32] ng/ml, among healthy individuals — 142.80 [130.52; 154.15] ng/ml. The average content of dopamine in blood plasma in patients with IBS was 28.83 [20.08; 41.54] ng/ml, in healthy individuals — 58.20 [48.15; 66.62] ng/ml.

Conclusion. In patients with IBS the secretion of the stress hormone (cortisol) and neurotransmitters (serotonin, dopamine) is closely related to the nature of nutrition, the level of anxiety and depression, and is also associated with the clinical variant and severity of the course of the disease.

Keywords: irritable bowel syndrome, cortisol, serotonin, dopamine, neurotransmitters, stress hormone, anxiety, depression, eating habits

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

For citation: Gaus O.V., Livzan M.A. Eating Habits, Anxiety and Depression in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical and Laboratory Comparisons. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):34–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-34-44>

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР), которое характеризуется рецидивирующей абдоминальной болью, связанной с нарушением привычной деятельности кишечника, при исключении других причин, способных объяснить эти симптомы [1, 2]. Глобальная распространенность СРК оценивается примерно в 10–15 % с разбросом диапазона от 1,1 до 35,5 % в различных регионах мира [3]. Хорошо известно, что заболевание не влияет на продолжительность жизни, при этом значительно снижает качество жизни, трудовой потенциал и социальную активность пациентов [4].

Установлено, что СРК — многофакторное заболевание, в формировании которого участвуют генетическая предрасположенность, психологический статус, стресс и такие факторы окружающей среды, как диета, перенесенные острые кишечные инфекции, применение антибактериальных препаратов [5]. Указанные факторы способствуют изменению микробного пейзажа, активации иммунной системы и развитию воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке кишечника, повышению проницаемости эпителиального барьера, в результате чего нарушается функционирование оси «мозг — кишечник», что в конечном итоге приводит к возникновению висцеральной гиперчувствительности и моторной дисфункции, а как следствие, формированию СРК [6, 7]. Несмотря на достигнутые успехи в изучении СРК, эффективность терапии больных остается достаточно низкой, что требует разработки индивидуализированных программ курации пациентов на основании комплексного анализа взаимодействия основных факторов развития заболевания, прежде всего ключевых модифицируемых — пищевых привычек, а также уровня тревоги и депрессии.

Цель: оценить уровень гормонов стресса (кортизол в слюне), нейромедиаторов (серотонин в сыворотке крови, дофамин в плазме крови) во взаимосвязи с пищевыми привычками, уровнем тревоги и депрессии у пациентов с СРК.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели проведено открытое исследование методом поперечного среза, в которое были включены 263 пациента в возрасте старше 18 лет с установленным диагнозом СРК в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК [1]. Представленное исследование является продолжением ранее опубликованной работы [8]. Критериями исключения из исследования являлись органические заболевания пищеварительного тракта, а также других органов и систем, которые могут протекать «под маской» СРК, тяжелое течение сопутствующих заболеваний, беременность или период лактации, любые психиатрические заболевания, отказ от участия в исследовании. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Среди включенных в исследование пациентов 189 (71,9 %) женщин и 74 (28,1 %) мужчины. Средний возраст пациентов с СРК составил 29 [25; 35] лет, средняя длительность заболевания — 26 [15; 42] месяцев. У 84 (31,9 %) диагностирован СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), у 92 (34,8 %) — СРК с преобладанием запора (СРК-З), у 71 (26,9 %) — СРК со смешанным вариантом нарушения моторики (СРК-См), у 16 (6,4 %) — неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н). Ввиду малой выборки пациентов с СРК-Н и отсутствия

специфических характеристик группы данные пациенты были объединены в одну группу с пациентами с СРК-См. Легкое течение заболевания отмечалось у 110 пациентов (41,9 %), среднетяжелое — у 99 (37,6 %), тяжелое — у 54 (20,5 %). Пациенты с СРК составили основную исследовательскую группу. В группу сравнения вошли 40 здоровых лиц, сопоставимые по полу и возрасту с участниками основной группы.

Для оценки выраженности симптомов СРК (абдоминальная боль, запор, диарея, вздутие живота и метеоризм) за последние 4 недели использовалась цифровая версия визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Структура рациона среди анкетированных лиц оценивались по опроснику WHO CINDI program questionnaire [9], пищевые предпочтения и доступность различных продуктов питания — по опроснику «Информация о питании и пищевом поведении», разработанному на кафедре гигиены, питания человека ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России и рекомендованному для проведения социологических исследований здоровья населения для информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга [10]. Для оценки выраженности тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale), разработанная A.S. Zigmond, R.P. Snaith для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики [11]. Уровень специфической тревоги в отношении гастроинтестинальных симптомов при СРК определялся с помощью индекса висцеральной чувствительности VSI (Visceral Sensitivity Index), предложенного J. Labus et al. [12, 13]. Качество жизни пациентов оценивалось по данным опросника IBS-QoL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life) [14].

Кроме того, всем пациентам и лицам группы сравнения на базе ЦНИЛ ОмГМУ проводилось лабораторное исследование по определению уровня кортизола в слюне, серотонина в сыворотке крови и дофамина в плазме крови методом иммуноферментного анализа. Для оценки содержания кортизола в слюне использовались тест-системы Cortisol Saliva ELISA (Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада), серотонина в сыворотке крови — Serotonin ELISA (IBL, Германия), дофамина в плазме крови — Dорamine ELISA (IBL, Германия).

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA v.6.1 (русифицированная версия). Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и стандартных ошибок среднего, а также медианы (Me), 25 и 75 % перцентилей (P25 и P75 соответственно). В связи с наличием распределения, отличного от нормального, для сравнения независимых групп использовали критерий Манна — Уитни (U),

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

При анализе клинических симптомов заболевания наличие абдоминальной боли, связанной с нарушением частоты стула и/или формы кала, зафиксировано у всех пациентов, поскольку это является основным критерием постановки диагноза СРК. Средняя выраженность абдоминальной боли по ВАШ среди включенных в исследование пациентов составила 5 [3; 7] баллов. Нарушение моторики по типу запора было зафиксировано у 166 (63 %) пациентов, по типу диареи — у 157 (59,7 %), при этом изолированно синдром запора встречался у 92 (34,8 %) пациентов, синдром диареи — у 84 (31,9 %), чередование запора и диареи — у 87 (33,1 %). Средняя выраженность запора по ВАШ составила 3 [1; 6] балла, диареи — 4 [1; 6]. Кроме того, 221 (84,0 %) пациент с СРК при расспросе сообщил о наличии метеоризма или вздутия живота, средняя выраженность симптома по ВАШ составила 4,5 [3; 7] балла.

При анализе пищевых привычек и предпочтений установлено, что в большинстве случаев пациенты с СРК испытывают различного рода вкусовые пристрастия. К примеру, среди пациентов с СРК-Д выявлено пристрастие к соленой пище ($\chi^2 = 33,87$, $p < 0,001$), с СРК-З — к сладким ($\chi^2 = 23,41$, $p < 0,001$) и мучным продуктам ($\chi^2 = 36,85$, $p < 0,001$). Вместе с тем пациенты с СРК реже испытывали тягу к мясной пище ($\chi^2 = 43,89$, $p < 0,001$) и для них характерно низкое потребление мяса и мясных продуктов ($\chi^2 = 7,21$, $p = 0,0072$), по сравнению со здоровыми лицами. Так, 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.

Еще одной особенностью питания пациентов с СРК, включенных в наше исследование, оказалось низкое потребление молока и кисломолочных продуктов ($U = 142,5$, $p < 0,001$). Так, 66 (25,1 %) пациентов 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 ($\chi^2 = 15,38$, $p < 0,001$). Также для пациентов с СРК характерно низкое потребление овощей ($U = 206,5$, $p < 0,008$)

и фруктов ($U = 247,0$, $p < 0,024$), по сравнению со здоровыми лицами. Ежедневное количество потребляемых свежих овощей и фруктов в основной группе составило 150 [100; 200] и 75 [40; 140] г/сут, а в группе контроля — 300 [250; 350] и 200 [200; 250] г/сут соответственно. Вместе с тем среди лиц основной группы обнаружено повышенное потребление соли ($\chi^2 = 16,237$, $p = 0,0002$). В частности, 30 (11,41 %) пациентов с СРК всегда досаливают приготовленную пищу, даже не пробуя ее, еще 151 (57,41 %) досаливают пищу в случае, если считают ее недостаточно соленой. Наибольшее потребление соли отмечено среди пациентов с СРК-Д ($\chi^2 = 19,74$, $p < 0,001$).

Кроме того, у пациентов с СРК чаще регистрировались нарушения режима питания. Так, 112 (42,6 %) пациентов с СРК принимают пищу лишь 1–2 раза в сутки, 161 (61,2 %) сообщил об эпизодах частого переедания в вечерние часы, 154 (58,6 %) — об ограничении времени на прием пищи, 57 (21,7 %) — об отсутствии возможности регулярного приема пищи. Опасаясь появления симптомов, пациенты с СРК реже посещают места общественного питания ($\chi^2 = 33,51$, $p < 0,001$), при этом только 20 (7,63 %) берут с собой еду из дома.

При анализе данных опросника HADS признаки тревоги и депрессии статистически значимо чаще встречались в группе пациентов с СРК ($\chi^2 = 14,82$, $p = 0,0006$ и $\chi^2 = 8,15$, $p = 0,0169$ соответственно). Признаки тревоги (8 и более баллов по субшкале HADS-A) были выявлены у 207 (78,7 %) пациентов с СРК, признаки депрессии (8 и более баллов по субшкале HADS-D) — у 128 (48,6 %). Суммарный балл по субшкале тревоги HADS-A среди пациентов с СРК составил 9 [8; 12], по субшкале депрессии 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 $U = 178,5$, $p = 0,0033$). Интересно, что достоверно более высокий балл по субшкале HADS-A имели пациенты с СРК-Д, а по субшкале HADS-D — СРК-З ($U = 291,5$, $p = 0,0009$ и $U = 342,5$, $p = 0,0043$ соответственно). К тому же распространенность признаков тревоги и депрессии нарастала по мере увеличения тяжести заболевания ($\chi^2 = 43,24$, $p < 0,001$ для тревоги и $\chi^2 = 40,63$, $p < 0,001$ для депрессии).

Показатель специфической гастроинтестинальной тревоги, оцениваемый по опроснику VSI, в группе пациентов с СРК 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.

Одновременно с этим у пациентов с СРК наблюдалось более низкое качество жизни ($U = 0,0$, $p = 0,0000$). Суммарный показатель IBS-QoL в основной группе составил 67,6 [54,4; 86,7], в группе

контроля — 100,0 [99,6; 100,0]. Самый низкий показатель IBS-QoL выявлен в группе СРК-Д — 61,8 [54,2; 81,1], в группе СРК-З показатель составил 66,2 [50,0; 87,5], в группе СРК-См — 68,0 [59,6; 86,8].

При исследовании уровня кортизола в слюне больных СРК выявлено статистически значимое его повышение как в утренней порции, так и в вечерней по сравнению с лицами контрольной группы ($U = 19,5$, $p < 0,001$ и $U = 111,5$, $p < 0,001$ соответственно). Среднее значение уровня кортизола в слюне среди пациентов с СРК составило 45,39 [29,86; 70,10] нг/мл в утренние часы и 19,21 [13,98; 23,50] нг/мл — в вечерние, тогда как в группе здоровых лиц — 19,00 [16,50; 21,70] и 9,70 [8,50; 10,50] нг/мл соответственно. Безусловно, более высокий уровень кортизола в утренние часы является физиологичным, вместе с тем следует отметить избыточную реактивность в отношении продукции утреннего (базального) кортизола у больных СРК, включенных в наше исследование.

В целом ряде работ показано, что стресс и дисфункция вегетативной нервной системы тесно связаны с развитием СРК посредством активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [15–18]. В условиях воздействия различных физических или психологических раздражителей усиливается секреция корой надпочечников гормона кортизола, регулирующего ответную реакцию организма на стресс, в том числе висцеральную чувствительность и моторику на уровне толстой кишки [16, 17]. Установлено, что кортизол стимулирует иммунный ответ по Th2-пути в слизистой оболочке толстой кишки, в результате чего в ней увеличивается количество тучных клеток [19, 20]. В свою очередь, высвобождающиеся в процессе дегрануляции тучных клеток гистамин, серотонин и протеазы вызывают возбуждение афферентных нейронов энтеральной нервной системы, вызывая развитие гастроинтестинальных симптомов [21, 22].

При анализе уровня кортизола среди пациентов с СРК в зависимости от тяжести течения заболевания установлено, что секреция кортизола как в утренние, так и в вечерние часы нарастает по мере увеличения тяжести заболевания (табл. 1).

Представляет особый интерес анализ соотношения уровня кортизола утром и вечером. Среди лиц контрольной группы оно составляет 1,96, что сопоставимо с соотношением показателей в подгруппе пациентов с легким течением СРК — 1,9. Вместе с тем по мере увеличения степени тяжести СРК наблюдается увеличение соотношения до 2,87 при среднетяжелом течении заболевания и до 3,45 при тяжелом течении СРК, что свидетельствует о нарушении регуляторных механизмов продукции гормонов стресса с максимальной реактивностью у лиц с тяжелым течением СРК.

При сравнении пациентов с СРК по группам в зависимости от подтипа заболевания оказалось, что наиболее высокий уровень утреннего

Таблица 1. Среднее содержание кортизола в утренней и вечерней порции слюны среди пациентов с СРК в зависимости от степени тяжести заболевания и у здоровых лиц

Table 1. The average content of cortisol in the morning and evening portion of saliva among patients with IBS depending on the severity of the disease and in healthy individuals

Группа Group	Кортизол утро, нг/мл Morning cortisol, ng/ml	Кортизол вечер, нг/мл Evening cortisol, ng/ml
Легкое течение Mild course	30,03 [25,45; 38,16]	15,80 [11,75; 19,29]
Среднетяжелое течение Moderate course	59,32 [40,57; 71,79]	20,67 [15,22; 25,31]
Тяжелое течение Severe course	84,09 [65,76; 94,10]	24,40 [19,31; 32,46]
Здоровые лица Healthy individuals	19,00 [16,50; 21,70]	9,70 [8,50; 10,50]

Примечание. Различия между группами статистически значимы. $H = 56,18$, $p < 0,001$ для утренней порции и $H = 28,95$, $p = 0,03$ для вечерней порции.

Note. Differences between groups are statistically significant $H = 56.18$, $p < 0.001$ for the morning portion and $H = 28.95$, $p = 0.03$ for the evening portion.

(базального) и вечернего (стрессового) кортизола характерен для пациентов с СРК-Д (табл. 2).

При анализе пищевых привычек оказалось, что у лиц с высоким уровнем кортизола в слюне отмечается пристрастие к соленой пище ($\chi^2 = 4,10$, $p = 0,043$) и острым закускам ($\chi^2 = 4,65$, $p < 0,001$), также, как правило, содержащим избыточное количество соли. Одно из возможных объяснений этому заключается в том, что повышение содержания кортизола при активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях хронического стресса ассоциировано с увеличением экскреции Na с мочой, приводящей к гипонатриемии и появлению физиологической потребности в восполнении запасов данного электролита в организме [23].

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 субшкале тревоги HADS-A ($r_s = 0,697$, $p < 0,001$), более высоким уровнем

специфической гастроинтестинальной тревоги по опроснику VSI ($r_s = 0,708$, $p < 0,001$) и более низким качеством жизни по опроснику IBS-QoL ($r_s = -0,496$, $p < 0,05$).

При оценке уровня серотонина в сыворотке крови показатели в основной группе статистически значимо превышали таковые в группе контроля ($U = 269,0$, $p = 0,042$). Среднее значение среди пациентов с СРК составило 188,78 [150,41; 230,32] нг/мл, среди здоровых лиц — 142,80 [130,52; 154,15] нг/мл.

Серотонин (5-гидрокситриптамин, или 5-НТ), 90 % которого синтезируется в энтерохромаффинных клетках кишечника, сочетает в себе свойства гормона и нейротрансмиттера [24]. 5-НТ осуществляет связь между центральной нервной системой и энтеральной нервной системой кишечника, а также необходим для нормального функционирования пищеварительного тракта [25]. Показано, что нарушение синтеза 5-НТ ассоциировано с активацией иммунных клеток в слизистой оболочке,

Таблица 2. Среднее содержание кортизола в утренней и вечерней порции слюны среди пациентов с СРК в зависимости от подтипа заболевания и у здоровых лиц

Table 2. The average content of cortisol in the morning and evening portion of saliva among patients with IBS depending on subtype of the disease and in healthy individuals

Группа Group	Кортизол утро, нг/мл Morning cortisol, ng/ml	Кортизол вечер, нг/мл Evening cortisol, ng/ml
СРК-Д IBS-D	62,48 [36,49; 87,03]	21,30 [15,03; 29,40]
СРК-3 IBS-C	32,39 [26,03; 54,41]	15,70 [10,73; 19,36]
СРК-См IBS-M	53,84 [33,39; 69,62]	19,90 [16,87; 23,80]
Здоровые лица Healthy individuals	19,00 [16,50; 21,70]	9,70 [8,50; 10,50]

Примечание. Различия между группами статистически значимы. $H = 45,96$, $p < 0,001$ для утренней порции и $H = 38,42$, $p = 0,02$ для вечерней порции.

Note. Differences between all groups are statistically significant $H = 45.96$, $p < 0.001$ for the morning portion and $H = 38.42$, $p = 0.02$ for the evening portion.

повышением проницаемости эпителиального кишечного барьера, развитием висцеральной гиперчувствительности и изменений моторики толстой кишки [26, 27]. Интересно также, что 5-НТ играет важную роль в определении чувства кворума (QS) — сигнального механизма взаимодействия кишечных бактерий друг с другом, и дисфункция серотонинового пути может потенциально изменять состав кишечной микробиоты, а следовательно, определять характер и тяжесть течения СРК [28].

При анализе уровня серотонина по группам в зависимости от подтипа заболевания нами были выявлены статистически значимые различия ($H = 72,63$, $p < 0,001$): от самого высокого показателя в группе СРК-Д — 235,50 [205,47; 293,05] нг/мл, до самого низкого в группе СРК-З — 123,01 [109,02; 150,72] нг/мл. Среднее содержание серотонина в сыворотке крови у пациентов с СРК-См составило 200,35 [168,53; 230,32] нг/мл. Среднее содержание серотонина в сыворотке крови пациентов с СРК по группам в зависимости от подтипа заболевания и среди здоровых лиц представлено на рисунке 1.

Полученные нами результаты согласуются с данными других работ, в которых сообщалось, что повышенная выработка серотонина играет важную роль в патофизиологии СРК-Д [29]. Установлено, что серотонин увеличивает частоту и силу пропульсивных сокращений кишечника посредством стимуляции рецепторов 5НТЗ [30], поэтому одним из подтверждений роли избыточной секреции серотонина в развитии СРК-Д является доказанная

эффективность применения антагониста рецептора 5-НТЗ алосетрона у женщин с СРК-Д [31, 32].

При анализе показателей содержания серотонина в сыворотке крови среди пациентов с СРК в зависимости от степени тяжести заболевания статистически значимых различий между группами получено не было ($H = 6,29$, $p = 0,3049$). Однако повышение уровня серотонина по мере увеличения степени тяжести СРК оказалось статистически значимым в группе пациентов с СРК-Д ($H = 65,29$, $p < 0,001$). Напротив, в группе пациентов с СРК-З самое низкое содержание серотонина в сыворотке крови наблюдалось у пациентов с тяжелым течением заболевания — 96,88 [76,24; 105,80] нг/мл, и этот показатель был достоверно ниже не только по сравнению с пациентами с СРК-З с легким и среднетяжелым течением ($H = 20,38$, $p = 0,028$), но также по сравнению со здоровыми лицами ($U = 304,5$, $p = 0,002$).

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 пищевых привычек оказалось, что пациенты с низким уровнем серотонина в сыворотке крови чаще отдают предпочтение жирной пище ($\chi^2 = 9,89$, $p = 0,002$), реже употребляют мясо и мясные продукты ($\chi^2 = 11,25$, $p = 0,027$). Известно, что жиры ингибируют синтез серотонина, в то время как белки оказывают противоположный

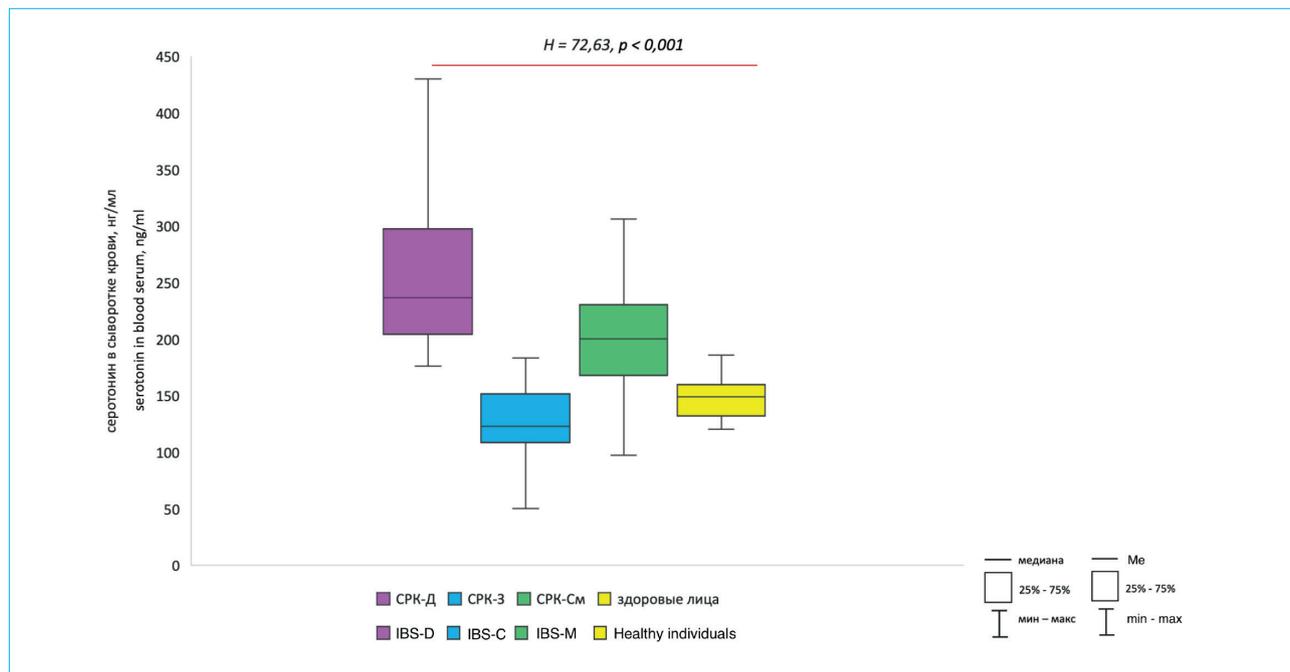


Рис. 1. Среднее содержание серотонина в сыворотке крови пациентов с СРК по группам в зависимости от подтипа заболевания и среди здоровых лиц

Fig. 1. The average content of serotonin in the blood serum of patients with IBS by groups depending on subtype of the disease and among healthy individuals

эффект, поскольку служат источником незаменимой аминокислоты L-триптофан — субстрата для синтеза 5-НТ в организме [33]. Кроме того, показано, что уменьшение поступления триптофана с пищей сопровождается сокращением численности утилизирующих его бактерий рода *Lactobacillus* в кишечнике [34]. Как известно, данные бактерии являются основными продуцентами короткоцепочечных жирных кислот, снижение содержания которых ассоциировано с развитием феномена висцеральной гиперчувствительности и нарушений моторики у пациентов с СРК [35].

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 — 58,20 [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 [36, 37], а введение леводопы и агонистов дофамина вызывает улучшение как гастроинтестинальных, так и внекишечных проявлений СРК [38]. Известно, что дофамин — предшественник норадреналина и адреналина, относится к возбуждающим нейромедиаторам центральной нервной системы, связанным с восприятием хронической боли и развитием депрессии [39, 40]. Исследования в области физиологии показывают, что дофаминергические механизмы важны и в регуляции моторики пищеварительного тракта [41]. У человека

дофамин подавляет перистальтику верхних отделов пищеварительного тракта, но стимулирует перистальтику толстой кишки. Эти противоположные эффекты на двигательную активность предполагают наличие гетерогенных популяций дофаминергических рецепторов по ходу пищеварительного тракта. Установлено, что ингибирующий эффект дофамина реализуется воздействием на рецепторы D1 гладкомышечных клеток, регулирующие расслабление мышц, и рецепторы дофамина на постганглионарных холинергических нейронах, где он препятствует высвобождению ацетилхолина, тогда как стимулирующий эффект опосредуется рецепторами D2 на пресинаптических постганглионарных симпатических нейронах, где дофамин тормозит высвобождение норадреналина [42].

В проведенном нами исследовании при сравнении показателей по группам в зависимости от подтипа заболевания статистически значимо более низкое содержание дофамина в плазме крови было получено в группе СРК-З — 19,55 [11,38; 25,88] нг/мл, в группе СРК-См средний показатель составил 30,10 [23,78; 39,98] нг/мл, в группе СРК-Д — 42,29 [30,63; 52,12] 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 на рисунке 2.

Имеющиеся в литературе данные об изменениях содержания дофамина при различных клинических вариантах СРК достаточно противоречивы. Есть исследования, демонстрирующие снижение

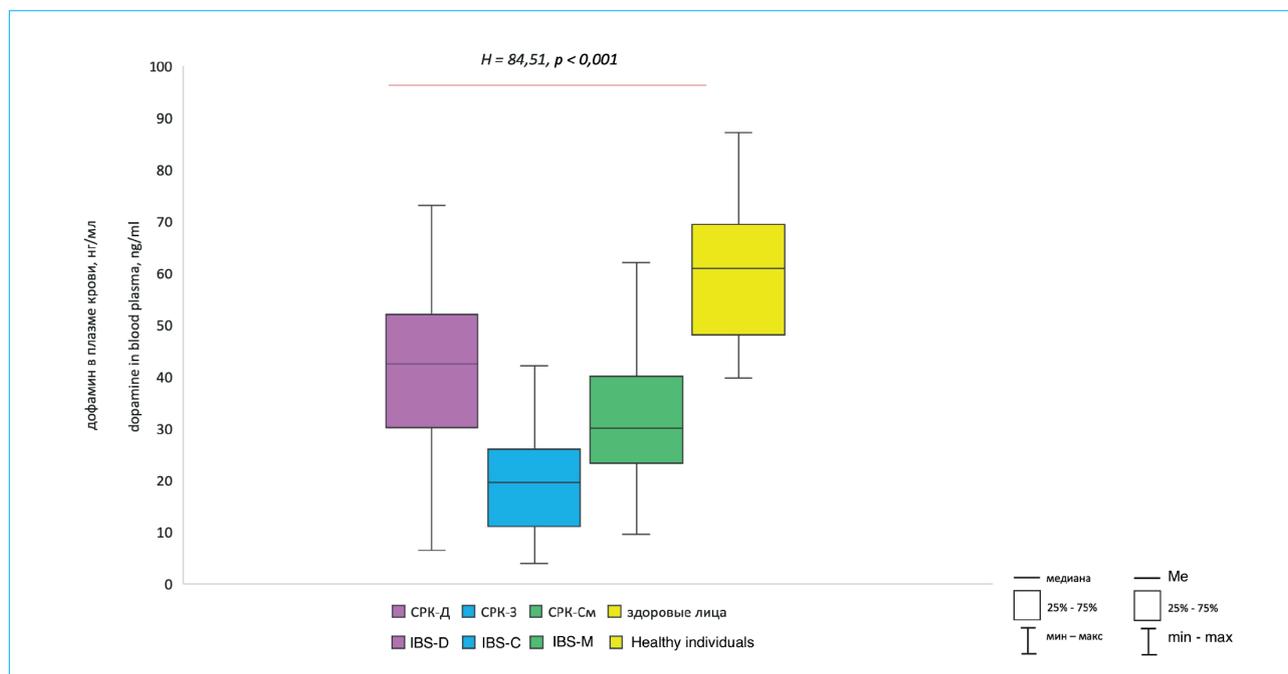


Рис. 2. Среднее содержание дофамина в плазме крови пациентов с СРК по группам в зависимости от подтипа заболевания и среди здоровых лиц

Fig. 2. The average content of dopamine in the blood plasma of patients with IBS by groups depending on subtype of the disease and among healthy individuals

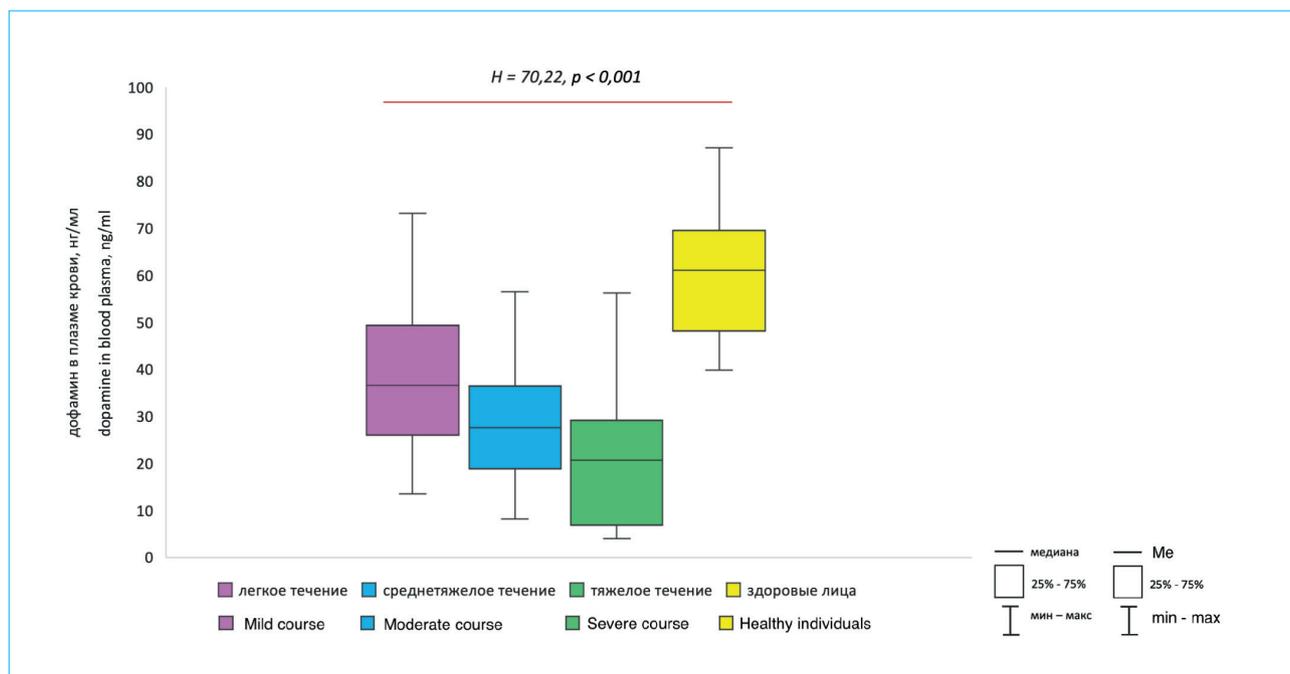


Рис. 3. Среднее содержание дофамина в плазме крови пациентов с СРК по группам в зависимости от степени тяжести заболевания и среди здоровых лиц

Fig. 3. The average content of dopamine in the blood plasma of patients with IBS by groups depending on severity of the disease and among healthy individuals

содержания дофамина среди пациентов с СРК-3 [37], есть исследования, в которых, напротив, сообщается о значительном повышении уровня дофамина у пациентов с СРК-3 [43].

Вместе с тем в проведенном нами исследовании уровень дофамина в плазме 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 тяжести течения заболевания и среди здоровых лиц представлено на рисунке 3.

При этом 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 [11,20; 20,20] нг/мл, тяжелым течением — 5,00 [4,06; 6,00] нг/мл.

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 субшкале HADS-D ($r_s = -0,548$, $p = 0,0004$). Кроме того, низкий уровень дофамина коррелировал с более низким качеством жизни по опроснику IBS-QoL ($r_s = 0,348$, $p < 0,05$).

При анализе пищевых привычек оказалось, что для пациентов с низким уровнем дофамина в плазме крови характерны тяга к сладкому ($\chi^2 = 7,32$, $p = 0,012$) и кондитерским изделиям ($\chi^2 = 8,35$, $p = 0,006$), низкое потребление овощей

и фруктов ($\chi^2 = 17,28$, $p < 0,001$), рыбы и морепродуктов ($\chi^2 = 14,49$, $p = 0,002$). Более того, они чаще отмечали наличие эпизодов переедания ($\chi^2 = 22,51$, $p < 0,001$) и обильных приемов пищи в вечерние часы ($\chi^2 = 19,04$, $p < 0,001$).

В литературе имеются сведения, что дефицит дофамина может способствовать компенсаторному патологическому перееданию для активации системы вознаграждения [44], и что пища, богатая углеводами, стимулирует выработку дофамина [45]. Интересным представляется также описанный факт, что содержащиеся в рыбе и морепродуктах омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК) могут модулировать ключевые свойства клеточных мембран и функцию трансмембранных белков [46], и уменьшение содержания ω -3 ПНЖК в клеточной мембране сопряжено со снижением образования и скорости олигомеризации рецепторов дофамина D2 [47], которые играют роль не только в развитии депрессивных расстройств, но и, как упоминалось ранее, участвуют в регуляции моторики пищеварительного тракта.

Выводы:

1. У пациентов с СРК выявлено значимое повышение уровня кортизола в слюне как в утренней, так и в вечерней порции, при этом секреция кортизола нарастала по мере увеличения тяжести заболевания и была максимально выражена в группе СРК-Д, где коррелировала с выраженностью тревоги по шкале HADS, высоким уровнем

специфической гастроинтестинальной тревоги по опроснику VSI и низким качеством жизни по опроснику IBS-QoL. Кроме того, у лиц с высоким уровнем кортизола в слюне выявлено пристрастие к соленой пище и острым закускам.

2. У пациентов с СРК установлено повышение уровня серотонина в сыворотке крови, наиболее значимое в группе СРК-Д. Уровень серотонина коррелировал с частотой стула и выраженностью абдоминальной боли, а среди пациентов с СРК-Д также со степенью тяжести заболевания. В группе СРК-З статистически значимо более низкое содержание серотонина, напротив, отмечалось у пациентов с тяжелым течением заболевания. Вместе с тем пациенты с низким содержанием серотонина в сыворотке крови чаще отдавали предпочтение жирной пище, реже употребляли мясо и мясные продукты.

3. У пациентов с СРК выявлено снижение уровня дофамина в плазме крови, наиболее выраженное

в группе СРК-З и по мере увеличения тяжести заболевания. Низкий уровень дофамина был связан с выраженностью абдоминальной боли и депрессии по шкале HADS, а также низким качеством жизни по опроснику IBS-QoL. Для пациентов с низким уровнем дофамина в плазме крови характерны тяга к сладкому и кондитерским изделиям, низкое потребление овощей и фруктов, рыбы и морепродуктов, наличие частых эпизодов перекармливания и обильных приемов пищи в вечерние часы.

Таким образом, полученные нами результаты указывают на нарушение нейрогуморальной регуляции у пациентов с СРК. При этом секреция гормона стресса (кортизол) и нейромедиаторов (серотонин, дофамин) находится в тесной взаимосвязи с характером питания, уровнем тревоги и депрессии, а также определяет клинический вариант и степень тяжести течения заболевания.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2021;31(5):74–95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S., Belousova E.A., et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2021;31(5):74–95 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
- Schmulson M.J., Drossman D.A. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(2):151–63. DOI: 10.5056/jnm16214
- Sperber A.D., Dumitrascu D., Fukudo S., Gerson, C., Ghoshal U.C., Gwee K.A., et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut.* 2017;66(6):1075–82. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311240
- Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(26):2566–78. DOI: 10.1056/NEJMra1607547
- Костенко М.Б., Ливзан М.А. Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника. *Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.* 2000;10:32–5. [Kostenko M.B., Livzan M.A. Mechanisms of development of irritable bowel syndrome. *Sibir journal gastroenterol and Hepatol.* 2000;10:32–5 (In Russ.)].
- Mishima Y., Ishihara S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8664. DOI: 10.3390/ijms21228664
- Gaus O.V., Livzan M.A. Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum.* 2019;21(8):42–8. [Gaus O.V., Livzan M.A. Irritable bowel syndrome: what do we know about symptoms today? *Consilium Medicum.* 2019;21(8):42–8. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190512
- Gaus O.V., Livzan M.A. Влияние социодемографических факторов, пищевых привычек и психологического статуса на развитие синдрома раздраженного кишечника. *Профилактическая медицина.* 2022;25(11):84–91. [Gaus O.V., Livzan M.A. Social and demographic factors, eating habits, and psychological status in de-
- veloping irritable bowel syndrome. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2022;25(11):84–91. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20222511184
- WHO Europe. CINDI Health Monitor: A Study of feasibility of a health behaviour monitoring survey across CINDI countries. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/240236/e79396.pdf
- 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 ЦГСЭН Омской области, 2004. [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. Омск: FGU CGSJeN Omsk region, 2004. (In Russ.)].
- Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
- Labus J.S., Mayer E.A., Chang L., Bolus R., Naliboff B.D. The central role of gastrointestinal-specific anxiety in irritable bowel syndrome: further validation of the visceral sensitivity index. *Psychosom Med.* 2007;69(1):89–98. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31802e2f24
- Мнацаканян М.Г., Погромов А.П., Тащян О.В., Колосова К.Ю. «Индекс висцеральной чувствительности» у больных СРК разного возраста. *Экспертная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;174(2):65–70. [Mnatsakanyan M.G., Pogromov A.P., Taschyan O.V., Kolosova K.Yu. “Visceral sensitivity index” in patients with IBS of different ages. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;174(2):65–70. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-65-70
- Drossman D.A., Patrick D.L., Whitehead W.E., Tonner B.B., Diamant N.E., Hu Y., 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
- Chang L., Sundaresh S., Elliott J., Anton P.A., Bal-di P., Licudine A., et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(2):149–59. DOI:10.1111/j.1365-2982.2008.01171.x
- Eriksson E.M., Andrén K.I., Eriksson H.T., Kurlberg G.K. Irritable bowel syndrome subtypes differ in body

- markers. *World J Gastroenterol.* 2008;14(31):4889–96. DOI: 10.3748/wjg.14.4889
17. Sugaya N., Izawa S., Saito K., Shiotsuki K., Nomura S., Shimada H. Effect of prolonged stress on the adrenal hormones of individuals with irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc Med.* 2015;9(1):4. DOI: 10.1186/s13030-015-0031-7
 18. Ливзан М.А., Гаус О.В., Турчанинов Д.В., Попелло Д.В. Синдром абдоминальной боли в молодежной среде: распространенность и факторы риска. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;170(10):12–7. [Livzan M.A., Gaus O.V., Turchaninov D.V., Popello D.V. Abdominal Pain Syndrome in Youth: Prevalence and Risk Factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;170(10):12–7. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-12-17
 19. Chrousos G.P. Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5 Suppl):S275–91. DOI: 10.1067/mai.2000.110163
 20. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 1999;10(9):359–68. DOI: 10.1016/s1043-2760(99)00188-5
 21. Barbara G., Wang B., Stanghellini V., de Giorgio R., Cremon C., Di Nardo G., 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
 22. Buhner S., Li Q., Vignali S., Barbara G., De Giorgio R., Stanghellini V., et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009;137(4):1425–34. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.005
 23. Harshfield G.A., Pulliam D.A., Alpert B.S. Patterns of sodium excretion during sympathetic nervous system arousal. *Hypertension.* 1991;17(6 Pt 2):1156–60. DOI: 10.1161/01.hyp.17.6.1156
 24. Kim D.Y., Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2698–709. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03177.x
 25. Gershon M.D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(1):14–21. DOI: 10.1097/MED.0b013e32835bc703
 26. Sander L.E., Lorentz A., Sellge G., Coëffier M., Neipp M., Veres T., et al. Selective expression of histamine receptors H1R, H2R, and H4R, but not H3R, in the human intestinal tract. *Gut.* 2006;55(4):498–504. DOI: 10.1136/gut.2004.061762
 27. 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):G130–43. DOI: 10.1152/ajpgi.00173.2019
 28. Knecht L.D., O'Connor G., Mittal R., Liu X.Z., Daftarian P., Deo S.K., et al. Serotonin Activates Bacterial Quorum Sensing and Enhances the Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in the Host EBioMedicine. 2016;9:161–9. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.05.037
 29. Padhy S.K., Sahoo S., Mahajan S., Sinha S.K. Irritable bowel syndrome: Is it “irritable brain” or “irritable bowel”? *J Neurosci Rural Pract.* 2015;6(4):568–77. DOI: 10.4103/0976-3147.169802
 30. Terry N., Margolis K.G. Serotonergic Mechanisms Regulating the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:319–42. DOI: 10.1007/164_2016_103
 31. Houghton L.A., Foster J.M., Whorwell P.J. Alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, delays colonic transit in patients with irritable bowel syndrome and healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(6):775–82. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00762.x
 32. Camilleri M., Northcutt A.R., Kong S., Dukes G.E., McSorley D., Mangel A.W. Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2000;355(9209):1035–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02033-X
 33. 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
 34. Bosi A., Banfi D., Bistoletti M., Giaroni C., Baj A. 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
 35. 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
 36. Gunn D., Garsed K., Lam C., Singh G., Lingaya M., Wahl V., 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):538–46. DOI: 10.1111/apt.15420
 37. Keshteli A.H., Madsen K.L., Mandal R., Boeckxstaens G.E., Bercik P., De Palma G., 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):723–32. DOI: 10.1111/apt.15141
 38. Prakash S., Prakash A. Dopa responsive irritable bowel syndrome: restless bowel syndrome or a gastrointestinal variant of restless legs syndrome? *BMJ Case Rep.* 2021;14(3):e240686. DOI: 10.1136/bcr-2020-240686
 39. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693(Pt B):128–33. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015
 40. 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
 41. Kirschstein T., Dammann F., Klostermann J., Rehberg M., Tokay T., Schubert R., et al. Dopamine induces contraction in the proximal, but relaxation in the distal rat isolated small intestine. *Neurosci Lett.* 2009;465(1):21–6. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.08.080
 42. Nozu T., Miyagishi S., Kumei S., Nozu R., Takakusaki K., Okumura T. Metformin inhibits visceral allodynia and increased gut permeability induced by stress in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(1):186–93. DOI: 10.1111/jgh.14367
 43. Chojnacki C., Błońska A., Kaczka A., Chojnacki J., Stepień A., Gąsiorowska A. Evaluation of serotonin and dopamine secretion and metabolism in patients with irritable bowel syndrome. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(11):711–3. DOI: 10.20452/pamw.4364
 44. 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
 45. Blum K., Braverman E.R., Holder J.M., Lubar J.F., Monastra V.J., Miller D., 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
 46. Bremner J.D., Moazzami K., Wittbrodt M.T., Nye J.A., Lima B.B., Gillespie C.F., et al. Diet, Stress and Mental Health. *Nutrients.* 2020;12(8):2428. DOI: 10.3390/nu12082428
 47. Guixà-González R., Javanainen M., Gómez-Soler M., Soler M., Cordobilla B., Domingo J.C., et al. Membrane omega-3 fatty acids modulate the oligomerisation kinetics of adenosine A_{2A} and dopamine D₂ receptors. *Sci Rep.* 2016;6:19839. DOI: 10.1038/srep19839

Сведения об авторах

Гаус Ольга Владимировна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: gaus_olga@bk.ru;
644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mlivzan@yandex.ru;
644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Information about the authors

Olga V. Gaus* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University.

Contact information: gaus_olga@bk.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector of the Omsk State Medical University.

Contact information: mlivzan@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12/
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Поступила: 08.12.2022 Принята: 01.02.2023 Опубликовано: 28.04.2023
Submitted: 08.12.2022 Accepted: 01.02.2023 Published: 28.04.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author