

© Коллектив авторов, 2020

## УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ

Р.В. Видикер<sup>1</sup>, Н.В. Трубина<sup>2</sup>, А.Р. Бабаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ Клиническая больница №11 г. Волгограда, Волгоград, Россия

**Цель:** определение уровня нейромедиаторов серотонина и мелатонина в крови пациентов с синдромом раздраженного кишечника, а также анализ роли нейрогуморального дисбаланса в развитии и манифестации клинических фенотипов синдрома раздраженного кишечника. **Материалы и методы:** в исследование было включено 60 больных с синдромом раздраженного кишечника в возрасте от 18 до 45 лет, соответствующих Римским критериям диагноза «синдром раздраженного кишечника» (2016). Группу сравнения составили 20 пациентов с верифицированным диагнозом язвенный колит (ЯК). Контрольная группа была представлена 45 практически здоровыми лицами (ЗЛ). В зависимости от преобладающего клинического синдрома больные с синдромом раздраженного кишечника были подразделены на подгруппы (с запорами, с диареей, смешанный вариант). У всех пациентов наряду с общепринятым клиническим, лабораторным и инструментальным обследованием проведено определение уровня эндогенного серотонина и мелатонина в крови методом иммуноферментного анализа. **Результаты:** при синдроме раздраженного кишечника выявлено статистически значимое уменьшение концентрации эндогенного серотонина и мелатонина по сравнению с пациентами с язвенным колитом и здоровыми лицами. Частота снижения серотонина составила 53,3 %, а мелатонина 65 % соответственно. Снижение концентрации мелатонина определялось как в группе пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи, так и при констипационном варианте. У 69,57 % пациентов с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника наблюдалось увеличение содержания серотонина относительно референсного значения, установленного у здоровых лиц. С помощью корреляционного анализа установлена тесная связь между интенсивностью метеоризма и абдоминального дискомфорта, с одной стороны, и снижением эндогенного серотонина и мелатонина, с другой стороны. **Заключение:** полученные результаты подтверждают патогенетическую роль нейромедиаторов серотонина и мелатонина в развитии и клинических проявлениях синдрома раздраженного кишечника.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, нейромедиаторы, серотонин, мелатонин.

**Для цитирования:** Видикер Р.В., Трубина Н.В., Бабаева А.Р. Уровень циркулирующих нейромедиаторов при синдроме раздраженного кишечника: клинико-лабораторные корреляции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2020;1(2):72-77.

**Контактное лицо:** Раиса Викторовна Видикер, rvidiker@rambler.ru.

## CIRCULATING NEUROTRANSMITTER LEVELS IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME: CORRELATION OF LABORATORY TESTS AND CLINICAL FINDINGS

R.V. Vidiker<sup>1</sup>, N.V. Trubina<sup>2</sup>, A.R. Babaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>2</sup>Clinical Hospital № 11, Volgograd, Russia

**Objective:** to estimate blood levels of serotonin and melatonin neurotransmitters in patients with irritable bowel syndrome and to evaluate the role of neurohumoral imbalance in the development and clinical manifestations of irritable bowel syndrome phenotypes. **Materials and methods:** the study included 60 patients (range, 18 – 45 years) diagnosed with irritable bowel syndrome according to the Roman IV criteria for irritable bowel syndrome (2016). 20 patients with a confirmed diagnosis of ulcerative colitis (UC) were assigned to a comparison group. The control group was composed of 45 apparently healthy subjects. All subjects were assigned to subgroups based on the prominent clinical presentation: irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C), irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) and mixed irritable bowel syndrome (IBS-M). In addition to all the necessary procedures (clinical, laboratory and instrumental), blood concentrations of endogenous serotonin and melatonin were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Results: the

concentrations of endogenous serotonin and melatonin were significantly lower in patients with irritable bowel syndrome as compared with those having ulcerative colitis or healthy individuals. The detection rates of lowering serotonin levels were 53.3 % and 65 % — for melatonin. Low levels of melatonin were detected both in IBS-D and IBS-C patients. 69.57 % of IBS-D patients had elevated levels of serotonin as compared with the reference values for healthy subjects. We found a strong correlation between the severity of bloating and abdominal pain on the one hand, and low levels of endogenous serotonin and melatonin, on the other hand. Conclusion: our findings suggest that serotonin and melatonin neurotransmitters play a significant role in the pathophysiology and clinical manifestations of estimate blood levels of serotonin and melatonin neurotransmitters in patients with irritable bowel syndrome.

**Key words:** irritable bowel syndrome, neurotransmitters, serotonin, melatonin.

**For citation:** Vidiker R.V., Trubina N.V., Babaeva A.R. Circulating neurotransmitter levels in irritable bowel syndrome: correlation of laboratory tests and clinical findings. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(2):72-77.

**Corresponding author:** Raisa V. Vidiker, rvidiker@rambler.ru.

## Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой наиболее частое функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта. Несмотря на активное изучение механизмов развития и поиск биологических маркеров, генез данной патологии до сих пор остается дискуссионным [1]. Согласно концепции, предложенной экспертами Римского консенсуса IV (2016), СРК определяется как расстройство взаимодействия оси «головной мозг – кишечник», которое реализуется на моторном, сенсорном и нейроэндокринном уровнях [1,2,3]. В последнее время в патогенезе СРК существенное значение отводится нарушению состояния нейрогуморальной регуляции функционального состояния толстой кишки [4,5]. Получены доказательства того, что нарушения синтеза мелатонина, серотонина или обратного захвата серотонина могут быть причиной возникновения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ассоциированы с клинической манифестацией этих расстройств [5,6]. Патогенетическая роль нейромедиаторов в генезе этой патологии подтверждается тем фактом, что лечение препаратами мелатонина улучшает состояние пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ [7,8]. Нейрогуморальному аспекту СРК были посвящены исследования, выполненные на кафедре факультетской терапии Волгоградского медицинского университета по анализу дисбаланса нейромедиаторов серотонина и мелатонина у пациентов с различными клиническими вариантами СРК.

**Цель исследования** — оценка нейрогуморального дисбаланса в развитии СРК, а также анализ ассоциации выявленных нарушений с основными клиническими проявлениями СРК.

## Материалы и методы

В исследование было включено 60 больных СРК в возрасте от 18 до 45 лет, соответствующих

Римским критериям диагноза СРК (2016). Группу сравнения составили 20 пациентов с верифицированным диагнозом язвенный колит (ЯК) в возрасте от 21 до 47 лет. Контрольная группа состояла из 45 практически здоровых лиц (ЗЛ). В зависимости от преобладающего клинического синдрома больные СРК были подразделены на подгруппы. Диагнозу СРК с запорами (СРК-З) соответствовали 35 (58,3 %) человек, СРК с диареей (СРК-Д) - 23 (38,7 %) человек, СРК по смешанному варианту (СРК-С) - 2 (3 %) человека. Все пациенты были обследованы по единой программе, включающей в себя обязательные инструментальные исследования, необходимые для исключения органической патологии толстой кишки. Количественное определение уровня серотонина и мелатонина в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью диагностических тест систем SerotoninELISA («IBLHamburg», Германия) и MelatoninELISA («IBLHamburg», Германия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением методов вариационной статистики и парной корреляции. Возможность применения параметрических статистических методов была обоснована предварительным анализом распределения вариантов в исследуемой выборке. Согласно критерию Шапиро-Уилка и на основании построенной кривой Гаусса распределение исследованных показателей носило нормальный характер. При анализе вариационного ряда определяли следующие показатели: среднюю арифметическую ( $M$ ), среднее квадратическое отклонение ( $\delta$ ), ошибку средней арифметической ( $m$ ). Достоверность различий между исследованными показателями оценивали на основании  $t$ -критерия Стьюдента. Для оценки взаимосвязи между изученными показателями применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ), по значению которого квалифицировали силу связи (слабая, средней силы, сильная).

### Результаты

В результате проведенного лабораторного исследования и последующего статистического анализа были получены следующие данные (табл. 1).

Среднее значение концентрации эндогенного серотонина в группе СРК оказалось достоверно меньше, чем в группе пациентов с ЯК и здоровых лиц ( $192,5 \pm 8,5$  пг/мл,  $323,7 \pm 11,76$  пг/мл и  $221,91 \pm 10,23$  пг/мл соответственно;  $p_1 < 0,05$ ,  $p_2$

$< 0,05$ ). Концентрация эндогенного мелатонина у больных СРК оказалась пониженной по сравнению с группой контроля более чем в 2 раза ( $10,6 \pm 1,28$  и  $24,1 \pm 2,11$  пг/мл соответственно;  $p_1 < 0,05$ ). При сравнении групп СРК и ЯК выявлены достоверные отличия в концентрации эндогенного мелатонина ( $t_2 = -3,08$ ;  $p_2 < 0,05$ ). Уровень эндогенного серотонина у пациентов в исследуемых группах в 10 раз превышал уровень эндогенного мелатонина. Эти результаты согласуются с доступными публикациями и отражают

Таблица 1

**Концентрация серотонина и мелатонина в сыворотке крови больных СРК, ЯК и лиц контрольной группы**

Клинические группы		Содержание серотонина, М±m, пг/л	Содержание мелатонина, М±m, пг/л
Больные СРК		192,5±8,5	10,6±1,28
	t <sub>1</sub>	-2,21	-5,47
	p <sub>1</sub>	<0,05	<0,05
	t <sub>2</sub>	-9,04	-3,08
	p <sub>2</sub>	<0,05	<0,05
Больные ЯК		323,7±11,76	18,4±1,78
	t <sub>1</sub>	6,53	-2,07
	p <sub>1</sub>	<0,05	<0,05
Контрольная группа		221,91±10,23	24,1±2,11

**Примечание:** p<sub>1</sub> — достоверность различий с контролем; p<sub>2</sub> — достоверность различий показателей с ЯК.

Таблица 2

**Концентрация серотонина и мелатонина в сыворотке крови больных СРК-3, СРК-Д ЯК и в контрольной группе, М±m, пг/мл**

Группы больных		Содержание серотонина, М±m, пг/л	Содержание мелатонина, М±m, пг/л
Больные СРК-3, n=34		178,9±6,46	12,4±0,20
	t <sub>1</sub>	-3,55	-5,52
	p <sub>1</sub>	<0,05	<0,05
	t <sub>2</sub>	-10,79	-3,35
	p <sub>2</sub>	<0,05	<0,05
Больные СРК-Д n=23		265,9 ± 8,27	13,5±0,60
	t <sub>1</sub>	3,34	-4,84
	p <sub>1</sub>	<0,05	<0,05
	t <sub>2</sub>	-4,02	3,99
	p <sub>2</sub>	<0,05	<0,05
	t <sub>3</sub>	8,29	-2,61
Больные ЯК n=20		323,7±11,76	18,4±1,78
	t <sub>1</sub>	6,53	-2,07
	p <sub>1</sub>	<0,05	<0,05
Контрольная группа, n=45		221,91±10,23	24,1±2,11

**Примечание.** p<sub>1</sub> — достоверность по сравнению с контролем; p<sub>2</sub> — достоверность различий показателей с ЯК; p<sub>3</sub> — достоверность различий показателей с СРК-3.

физиологическую секрецию указанных медиаторов, так как забор крови для их определения производился одномоментно в дневное время.

Таким образом, в группе СРК выявлен дисбаланс циркулирующих медиаторов, в виде достоверного снижения концентрации серотонина и мелатонина по сравнению с группой ЯК и здоровыми лицами.

Важным аспектом выполненного исследования был анализ зависимости уровня исследованных медиаторов от клинического фенотипа СРК (табл. 2).

Анализ показателей в подгруппах пациентов с различными клиническими вариантами СРК показал, что имело место достоверное снижение ( $178,9 \pm 6,46$  пг/мл) уровня серотонина в группе СРК-3, по сравнению с группой СРК-Д ( $265,9 \pm 8,27$  пг/мл;  $t_3=8,29$ ;  $p_3<0,05$ ). Следует подчеркнуть, что среднее значение концентрации серотонина в когорте пациентов с диарейным вариантом СРК оказалось достоверно выше, чем в группе здоровых лиц ( $265,9 \pm 8,27$  пг/мл и  $221,91 \pm 10,23$  пг/мл; соответственно,  $p_1 < 0,05$ ). Наряду с этим степень увеличения уровня серотонина у больных СРК-Д оказалась достоверно ниже, чем у больных ЯК ( $265,9 \pm 8,27$  пг/мл и  $323,7 \pm 11,76$  пг/мл; соответственно,  $p_2 < 0,05$ ).

Что касается уровня мелатонина, то статистически значимое снижение среднего значения этого показателя имело место при обоих клинических вариантах СРК по сравнению с контрольной группой и группой ЯК (СРК-3 —  $12,4 \pm 0,20$  пг/мл, СРК-Д —  $13,5 \pm 0,60$  пг/мл, ЯК —  $18,4 \pm 1,78$  пг/мл, ЗЛ —  $24,1 \pm 2,11$  пг/мл, соответственно;  $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ). При этом фенотип СРК-3 характеризовался более выраженным снижением сывороточного мелатонина по сравнению с фенотипом СРК-Д: разница между средним уровнем мелатонина в подгруппах пациентов с СРК-3 и СРК-Д оказалась достоверной ( $t_3 = -2,61$ ;  $p_3 < 0,05$ ). Таким образом, при обоих клинических фенотипах СРК — констипационном и диарейном — наблюдалось статистически значимое снижение содержания серотонина и мелатонина по сравнению с пациентами ЯК. Степень снижения уровня серотонина и мелатонина в группе СРК-3 была достоверно больше, чем в группе СРК-Д. Сниженный уровень серотонина и мелатонина в группе пациентов СРК регистрировался достоверно чаще, чем в группе здоровых лиц и группе ЯК (53,33 %, 6,67 %, 5,0 % соответственно). У 36,67 % больных СРК выявлено повышение среднего уровня серотонина по сравнению с группой здоровых лиц. Повышенное содержание мелатонина у больных СРК составило 8,33 % и достоверно не отличалось от частоты выявления в группе здоровых лиц и ЯК. Необходимо подчеркнуть, что в группе ЯК значительно чаще выявлялось повышенное содержание серото-

нина по сравнению с группой здоровых лиц и пациентами с СРК (80 %, 17,78 %, 36,67 % соответственно), что в полной мере согласуется с данными отечественных и зарубежных исследователей, отмечавших повышение концентрации эндогенного серотонина при воспалительных заболеваниях кишечника.

При сравнительном анализе частоты обнаружения измененного уровня серотонина и мелатонина при различных клинических вариантах СРК выявлено снижение уровня серотонина у 82,35 % больных СРК-3 и у 17,39 % пациентов с СРК-Д. Повышение содержания серотонина определялось у 69,57 % в группе СРК-Д и у 14,71 % в группе СРК-3. У большинства пациентов с СРК, независимо от клинического фенотипа заболевания, наблюдалось снижение уровня мелатонина. В группе СРК с преобладанием диареи, несмотря на повышенное содержание серотонина, уровень мелатонина был снижен (у 78,26 % пациентов).

При анализе взаимосвязи клинических проявлений заболевания и содержанием нейромедиаторов в крови было установлено следующее. В группе больных СРК выявлена обратная корреляционная связь между уровнем серотонина и мелатонина и основными клиническими проявлениями СРК. Между интенсивностью метеоризма и концентрацией серотонина и мелатонина имела место сильная обратная корреляционная связь ( $r = -0,82$ ,  $r = -0,81$  соответственно). Обратная корреляционная связь средней силы установлена между уровнем серотонина и мелатонина и выраженностью абдоминального дискомфорта ( $r = -0,63$ ,  $r = -0,72$  соответственно).

### Обсуждение

Проведенное исследование было вполне обосновано с позиции современной концепции патогенеза функциональных расстройств ЖКТ, которая рассматривает нарушение центральной регуляции функции пищеварительного тракта как ключевое звено. Полученные в ходе настоящего исследования данные согласуются с этой концепцией и в значительной степени дополняют ее новыми доказательствами участия нейротрансмиттеров в клинической манифестации СРК. Как следует из представленных результатов, у пациентов с СРК имеет место дисбаланс эндогенных нейромедиаторов, характеризующийся достоверным снижением концентрации серотонина и мелатонина по сравнению с группой с органическим поражением толстой кишки (ЯК) и здоровыми лицами. Частота обнаружения феномена сниженного уровня серотонина и мелатонина в группе пациентов с СРК составила 53,3 % и 65,0 % соответственно. Изменение уровня серотонина и мелатонина в крови на-

блюдалось при разных клинических вариантах СРК, однако степень и характер дисбаланса исследованных медиаторов при диарейном и констипационном фенотипах были неодинаковыми. Наиболее выраженное снижение уровня серотонина и мелатонина обнаружено при констипационном варианте СРК. В то же время более чем у трети пациентов общей группы определялось повышение уровня серотонина по сравнению с группой здоровых лиц. Наиболее часто (в 69,57 % случаев) повышенный уровень серотонина определялся при диарейном варианте СРК, однако степень повышения этого медиатора оказалась достоверно ниже, чем у пациентов с ЯК. Взаимосвязь между уровнем исследованных медиаторов и клинической манифестацией СРК подтверждена с помощью корреляционного анализа: обратная сильная корреляция обнаружена между интенсивностью метеоризма, с одной стороны, и концентрацией серотонина и мелатонина, с другой стороны. Полученные результаты подтверждают роль серотонина и мелатонина в патогенезе функциональных расстройств ЖКТ, а также позволяют обсуждать значение нейроморального дисбаланса в манифестации отдельных клинических фенотипов СРК.

#### Выводы:

1. В группе СРК выявлен дисбаланс циркулирующих медиаторов в виде статистически значимого снижения концентрации серотонина и мелатонина по сравнению с группой ЯК и здоровыми лицами.
2. Сниженный уровень серотонина и мелатонина в группе пациентов с СРК регистриро-

вался достоверно чаще, чем в группе здоровых лиц и группе ЯК.

3. У 36,67 % больных СРК выявлено повышение среднего уровня серотонина по сравнению с группой здоровых лиц. Повышенное содержание мелатонина у больных СРК наблюдалось в единичных случаях (8,33 %) и достоверно не отличалось от аналогичного показателя в группах ЯК и здоровых лиц.
4. Достоверное снижение содержания серотонина и мелатонина по сравнению с пациентами ЯК имело место при обоих клинических фенотипах СРК: диарейном и констипационном. Однако степень снижения этих нейромедиаторов оказалась более выраженной при констипационном варианте СРК.
5. Снижение уровня серотонина чаще наблюдалось при констипационном варианте заболевания, тогда как диарейный вариант чаще сопровождался повышением эндогенного серотонина. У подавляющего большинства пациентов с констипационным и диарейным вариантом СРК имело место снижение уровня мелатонина в крови.
6. В группе больных СРК выявлена обратная корреляционная связь между уровнем серотонина и мелатонина, с одной стороны, и основными клиническими проявлениями СРК метеоризмом и абдоминальным дискомфортом, с другой.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бабаева А.Р., Осадчук М.А., Видикер Р.В., Калинина Е.В., Солоденкова К.С. Маркеры системного воспаления в патогенезе и оптимизации фармакотерапии синдрома раздраженного кишечника. *Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология*. г. Москва. 2017;3(139):44-55. eLIBRARY ID: 30507293
2. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белусова Е.А., Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017;27(5):76-93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93>
3. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV - Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
4. Родионова О.Н., Видикер Р.В., Реутова Э.Ю., Бабаева А.Р., Гальченко О.Е. Клиническое значение оценки нейромедиаторов и цитокинового статуса у больных функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2008;3(27):44-47. eLIBRARY ID: 11533695
5. Esteban-Zubero E, López-Pingarrón L, Alatorre-Jiménez MA, Ochoa-Moneo P, Buisac-Ramón C, Rivas-Jiménez M, et al. Melatonin's role as a co-adjutant treatment in colonic diseases: A review. *Life Sci*. 2017;170:72-81. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.11.031>.
6. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2015;277:32-48. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.0001>
7. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Мелатонин и перспективы применения препаратов мелатонина в гастроэнтерологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(5):6-12. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-6-12>.
8. Osadchuk AM, Osadchuk MA, Balashov AV, Kvetnoĭ IM. The role of diffuse endocrine system and colonocytes cellular renovation in formation of clinical variants of irritable colon syndrome in young persons. *Klinical Medicine*. 2008;86(3):33-7. <https://doi.org/10.18441/701/1134-4163-2008-86-3-33-12>.

## Информация об авторах

**Видикер Раиса Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-6150-2093. E-mail: rvidiker@rambler.ru.

**Трубина Наталья Витальевна**, к.м.н., главный врач клинической больницы № 11, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-7867-3487. E-mail: ntrubina@mail.ru.

**Бабаева Аида Руфатовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-7588-8089. E-mail: arbabaeva@list.ru.

## Information about the authors

**Raisa V. Vidiker**, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Internal Diseases Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-6150-2093 E-mail: rvidiker@rambler.ru.

**Natalia V. Trubina**, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician of the Clinical Hospital № 11. Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-7867-3487. E-mail: ntrubina@mail.ru.

**Aida R. Babaeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Internal Diseases Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-7588-8089. E-mail: arbabaeva@list.ru.