В. И. Симаненков

Ожирение и синдром раздраженного кишечника. Есть ли связь?

В. И. Симаненков, д.м.н., проф.
С. В. Тихонов, к.м.н. доцент кафедры
В. Д. Декканова, клинический ординатор

С. В. Тихонов

Кафедра терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Irritable bowel syndrome in a patient with obesity: accident or regularity?

V. I. Simanenko, S. V. Tikhonov, V. D. Dekkanova

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

В. Д. Декканова

Резюме

В обзорной статье изучаются механизмы коморбидности синдрома раздраженного кишечника и ожирения. Особое внимание уделяется генетическим, гормональным механизмам коморбидности, роли расстройств тревожного и депрессивного спектра, влиянию микробиоты. Изучение механизмов коморбидности может быть целесообразным в плане более детального изучения патофизиологии и оптимизации терапии СРК и ожирения.

Ключевые слова: ожирение, синдром раздраженного кишечника, микробиота, генетика, серотонин, глюкокортикоиды, тревожное расстройство, депрессивное расстройство.

Summary

The review article is about the mechanisms of comorbidity of irritable bowel syndrome and obesity. Special attention is paid to the genetic, hormonal mechanisms of comorbidity, the role of anxiety and depressive disorders, the influence of microbiota. Studying the mechanisms of comorbidity may be appropriate in terms of a more detailed study of the pathophysiology and optimization of the treatment of irritable bowel syndrome and obesity and obesity.

Key words: obesity, irritable bowel syndrome, microbiota, genetics, serotonin, glucocorticoids, anxiety disorder, depressive disorder.

Введение

Пандемия ожирения и рост заболеваемости функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются одними из основных проблем современной медицины.

Ожирение — хроническое заболевание обмена веществ, развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии и проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг осложнений, повышающее риск развития различных заболеваний и обладающее высокой вероятностью рецидива после окончания лечения [1]. Согласно эпидемиологическим данным частота встречаемости ожирения в мире с 1975 по 2014 год утроилась, морбидное ожирение диагностируется у 2,3 % мужчин и 5,0 % женщин, а по прогнозу Всемирной организации здравоохранения к 2025 году 6 % мужчин и 9 % женщин будут иметь индекс массы тела (ИМТ) более 40 кг/м² [2].

Согласно Римским критериям IV под синдромом раздраженного

кишечника (СРК) понимают функциональное расстройство, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере раз в неделю и характеризующейся следующими двумя или более признаками: связь с дефекацией, связь с частотой стула, связь с формой стула. Патофизиология данного расстройства не до конца известна, хотя была показана значимая роль генетических и социальных факторов, особенностей диеты, состава кишечной микрофлоры, особенностей функционирования эндокринных клеток ЖКТ, наличия невыраженного воспаления в кишечной стенке [3]. Распространенность СРК в Европе и Российской Федерации оценивается в 10–15 % [4].

Высокая частота и рост встречаемости СРК и ожирения, их ассоциация с западным образом жизни, значимая роль в этиопатогенезе социальных и психологических факторов могут свидетельствовать о возможной коморбидности данных заболеваний. Исследование механизмов коморбид-

ности целесообразно в плане более детального изучения патофизиологии и оптимизации терапии ожирения и СРК.

Эпидемиологические данные о связи СРК и ожирения

Эпидемиологические данные о взаимосвязи СРК и ожирения являются неоднозначными. Так, в ряде работ приводится информация о более частой, в других исследованиях о более редкой встречаемости СРК у пациентов с ожирением [5–6].

Например, в исследовании R. Sadik *et al.* было обследовано 96 больных с СРК. При увеличении ИМТ у пациентов отмечались увеличение скорости транзита по ободочной и прямой кишке, частоты жидкого стула, усиление позывов к дефекации [7].

В другой популяционной работе, включившей 777 австралийских пациентов, было продемонстрировано, что у пациентов с ИМТ более 30 кг/м² в 1,4 раза увеличивается риск присутствия частого стула и в 1,5 раза жидкого стула [8].

В работе F. Cremonini *et al.* у пациентов с ожирением, вне зависимости от варианта пищевого поведения, чаще встречались диарейный синдром, констипация, боли в животе и вздутие. При этом данные симптомы носили более выраженный характер по сравнению с пациентами с нормальным весом [9].

В других работах авторы, напротив, указывали, что на фоне абдоминального болевого синдрома, часто провоцируемого приемами пищи, для пациентов с СРК в большей степени будет характерна недостаточная масса тела вследствие снижения калорийности суточного рациона [5, 10, 11].

Неоднозначные данные о связи СРК и ожирения могут быть обусловлены высокой гетерогенностью данных заболеваний. Так, пациент с ожирением может иметь различную степень ожирения, в том числе морбидную; геноидный или андронидный, метаболически здоровый или метаболически нездоровый фенотип. Кроме того, ожирение может быть ассоциировано с психологическими проблемами и различными вариантами нарушения пищевого поведения. Пациенты могут страдать СРК с запором, диареей, иметь смешанный или неклассифицируемый тип, у них могут присутствовать личностные расстройства разной степени выраженности. Таким образом, при сочетании ожирения и СРК может иметь место как коморбидность (патогенетическая сцепленность нарушений), так и мультиморбидность (одновременное независимое существование двух расстройств).

Гипотезы коморбидности СРК и ожирения

Как отмечено выше, коморбидность — сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени возникновения вне зависимости от активности каждого из них [12].

Основные причины коморбидности заболеваний можно разделить на две группы:

- внутренние — генетическая предрасположенность, сходный этиопатогенез, роль одной болезни как фактора риска другой и причины патоморфоза сопутствующей патологии, единые инволютивные изменения в органах и тканях);
- внешние — состояние экологии, сходный образ жизни и социально-психологический статус, схожий антигенный состав микробиома пациента, лекарственная коморбидность [13].

Генетическая предрасположенность

Генетическая предрасположенность к развитию ожирения и СРК активно изучается в настоящее время.

СРК чаще встречается среди близнецов, а также у ближайших родственников. В исследовании P. Whorwell *et al.* было показано, что в 33 % случаев у пациентов с установленным диагнозом СРК имеется родственник первого и (или) второго порядка, страдающий СРК, по сравнению с контрольной группой, где СРК у родственников встречался лишь в 2 % случаев [14]. В другом исследовании было установлено, что дети родителей с СРК обращаются к интернистам на 20 % активнее, чем дети родителей без СРК, причем жалобы на желудочно-кишечные симптомы предъявляются на 50 % чаще по сравнению с контрольной группой [15].

Ожирение нельзя признать классическим генетическим заболеванием, поскольку лишь в незначительном проценте случаев развитие ожирения обуславливается моногенными причинами, как правило, связанными с мутациями в генах, кодирующих белки сигнальной системы, ответственной за регуляцию энергетического гомеостаза. Так, мутации генов, кодирующих синтез любого из компонентов лептин-меланокортинового пути, могут приводить к развитию стойкого морбидного ожирения на фоне полифагии — ген лептина (LEP, 7q31.1), ген рецептора лептина (LEPR, 1p31-p32), ген проопиомеланокортина (POMC, 2p23.3), ген рецепторов меланокортинов 3-го и 4-го [1]. Чаще ожирение

является полигенным заболеванием, при котором развитие болезни обуславливается взаимодействием определенных комбинаций аллелей разных локусов с факторами внешней среды.

Генетическая предрасположенность к развитию коморбидности СРК и ожирения может реализовываться на уровне серотонинэргической системы. Серотонин является одним из основных нейротрансмиттеров в ЦНС и ЖКТ, при этом 95 % серотонина синтезируется в ЕС-клетках ЖКТ. Серотонин относится к веществам, не способным преодолевать гематоэнцефалический барьер и проникать в ЦНС. Существует семь семейств рецепторов серотонина, идентифицированных к настоящему времени, из этих семи рецепторов 5HT_{3,4} играют ключевую роль в опосредовании кишечных реакций. Дефицит серотонина в ЦНС также играет важную роль в патогенезе расстройств депрессивного спектра, часто встречающихся при ожирении и СРК [16].

Около 50 лет назад в исследовании Kyösola K. *et al.* было продемонстрировано изменение физиологии серотониновой регуляции у пациентов с СРК, в частности увеличение количества энтерохромаффинных клеток в стенке кишечника [17].

В серии работ было продемонстрировано повышение концентрации серотонина у пациентов с диарейным вариантом СРК по сравнению с пациентами с обстипационным вариантом [18, 19, 20]. Для объяснения этих различий был изучен полиморфизм гена SERT, картированного в хромосоме 17q11.2. Ген SERT (SERotonin Transporter) кодирует трансмембранный белок — транспортер моноаминов, его физиологической функцией является обратный захват (реаптейк) и транспорт серотонина из синаптической щели обратно в выделивший его пресинаптический нейрон [21]. K. Lesch *et al.* продемонстрировали, что генотип с двумя короткими аллелями (S/S) по сравнению с другими генотипами с двумя длинными (L/L) и одним длинным и коротким аллелем (L/S) имеет меньшую способ-

ность к обратному нейрональному захвату серотонина, что приводит к его повышенной концентрации в синаптической щели и более продолжительному воздействию на рецепторы кишечника у пациентов с СРК-Д [22]. Крупный мета-анализ 2013 года также обнаружил генетические отличия на уровне SERT-гена у пациентов с различными вариантами СРК [23].

Две основные нейротрансмиттерные теории указывают на важную роль серотонина и дофамина в патогенезе ожирения:

- гипотеза дефицита вознаграждения утверждает, что избыточное потребление пищи возникает вследствие недостаточности допаминергической стимуляции, определяющей чувство удовольствия от потребления пищи [24].
- гомеостатическая гипотеза указывает на недостаточную активность серотонинового звена в гипоталамусе, что приводит к чрезмерному потреблению пищи из-за нарушения гомеостатической регуляции [25].

В ЦНС мишенью серотонина является меланокортиновая система, в которой под воздействием серотонина синтезируется и высвобождается альфа-меланоцитостимулирующий гормон, обуславливающий уменьшение количества принимаемой пищи [26].

В исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с избыточным весом и умеренным ожирением, а также у близнецов с ожирением отмечается повышенная активность SERT, что может обуславливать недостаточную концентрацию серотонина в синаптической щели в ЦНС и приводить к увеличению потребления пищи [27].

Социально-психологические факторы

Рост заболеваемости СРК и ожирением может являться следствием урбанизации, современного высокоскоростного ритма жизни, хронического воздействия стрессовых факторов.

Постоянная работа за компьютером, малоподвижный образ жизни,

общедоступность высококалорийной пищи, воздействие искусственного освещения, в том числе от экранов сотовых телефонов, приводит к развитию хронического нейротрансмиттерного истощения и нарушениям циркадных ритмов у современного городского жителя. Следствием этого является развитие синдрома хронической усталости, различных психологических расстройств тревожного и депрессивного спектра, а также нарушений пищевого поведения.

Депрессивные и тревожные расстройства невротического уровня в настоящее время встречаются у 10–30% населения [28]. Большое депрессивное расстройство является одной из основных причин инвалидности во всем мире, причем женщины имеют вдвое больший риск развития депрессии в течение жизни по сравнению с мужчинами [29].

Влияние расстройств тревожного и депрессивного спектра на риск развития ожирения может быть связано с хронической активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у таких пациентов.

В норме концентрация кортизола в крови повышается при депривации питания и дефиците энергии, что вызывает повышение аппетита [30]. У пациентов с тревожно-депрессивными нарушениями отмечается хроническое повышение базального уровня кортизола, что может приводить к повышению аппетита, нарушению пищевого поведения и постепенному увеличению индекса массы тела [31]. Глюкокортикоиды также регулируют дифференцировку и пролиферацию адипоцитов, причем в большей степени висцеральных клеток [32].

Депрессивный синдром может увеличивать риск развития ожирения не только у женщины, но и у ее потомства, что также опосредуется через действие гормонов стресса, в частности глюкокортикоидов. В доклинических и клинических исследованиях было продемонстрировано, что стресс, сопровождающийся повышением концентрации кортизола в плазме крови будущей матери в период закладки и дифференцировки

головного мозга плода, увеличивает риск развития ожирения у ребенка в будущем [33].

При синдроме хронической усталости и тревожно-депрессивных расстройствах отмечается повышенное выделение кортикотропин-релизинг-гормона и гормонов передней доли гипофиза, в частности укортинов. Действие этих гормонов напрямую реализуется через два вида рецепторов CRHR (corticotropin-releasing hormone receptor) — CRHR 1 и CRHR 2. CRHR 2 располагается преимущественно в дорсальном ядре блуждающего нерва, паравентрикулярном ядре гипоталамуса и других отделах ЦНС. CRF1 — в желудке и кишечнике до селезеночного изгиба толстой кишки. В экспериментальных работах на животных и людях было продемонстрировано выраженное стимулирующее влияние укортинов на пропульсивную перистальтику толстой кишки, что приводит к учащению дефекации и появлению более спастического характера [34].

Микробиота

Микрофлора кишечника признается одним из основных регуляторов работы кишечного-мозговой оси, что опосредуется нервными, иммунными и эндокринными механизмами. Данный факт нашел отражение в том, что некоторые авторы называют эту ось brain — gut — microbiota axis, то есть «кишечно-мозговая микробиотическая ось». Кишечная микрофлора непосредственно участвует в переваривании поступающих нутриентов, регуляции моторики ЖКТ, модуляции болевых импульсов и иммунных реакций [35].

Хронический стресс, часто лежащий в основе ожирения, и СРК, может индуцировать ускоренную перистальтику ЖКТ за счет повышения концентрации в крови укортинов, что в свою очередь ведет к количественно-качественным изменениям в микробиоме. Экспериментально данное предположение было подтверждено в работах M. Bailey *et al.*, в которых было выявлено снижение количества лактобацилл на фоне ускоренного кишечного транзита, наблюдаемого при стрессе [36].

Ускорение или замедление перистальтических волн обуславливает изменение pH в просвете кишечника, влияет на выработку слизи и доставку пребиотиков к микроорганизмам. Эти изменения провоцируют нарушения в кишечном микробиоценозе, негативно влияют на нормальную микрофлору [37]. У находящихся в неблагоприятной среде микроорганизмов изменяется метаболическая активность, что нарушает баланс короткоцепочечных жирных кислот и различных пептидов в просвете кишки. В свою очередь, это еще в большей степени изменяет моторику кишечника [38–40].

Другой механизм модулирующего влияния психопатологических состояний на течение ожирения и СРК может быть связан с непосредственным воздействием основных гормонов стресса — катехоламинов на бактериальные клетки. Бактерии в микробиоценозе способны общаться между собой и с организмом хозяина, секретируя различные биологически активные вещества в просвет кишки. Под чувством кворума (англ. *quorum sensing*) понимают способность некоторых бактерий общаться и координировать свое поведение за счет передачи молекулярных сигналов [41]. N-ацильные гомосериновые лактоны являются основными аутоиндукторами грамотрицательных бактерий, тогда как в передаче межклеточных сигналов у грамположительных бактерий ключевую роль играют олигопептиды [42]. На сегодняшний день наиболее изученным индуктором бактериальных клеток является аутоиндуктор 3- α , относящийся к эукариотической норадренергической сигнальной системе. Аутоиндуктор 3- α взаимодействует с рецептором QseC на поверхности бактериальной клетки, что приводит к экспрессии ключевых генов, связанных с вирулентностью и подвижностью, включая ген, контролирующий развитие жгутика [43]. Норадреналин является гомологом 3 α -QseC-системы, что обуславливает изменение активности ряда условно патогенных кишечных бактерий на фоне стресса. Данный механизм хорошо изучен на модели развития энтероколита, вызванно-

го энтерогеморрагической *E. coli*, на фоне сильного эмоционального потрясения [44]. Таким образом, основные медиаторы симпатической нервной системы способны оказывать прямое модулирующее влияние на микробиом за счет взаимодействия с рецепторами, расположенными на поверхности бактериальных клеток.

Взаимодействие между бактериями и ЦНС макроорганизма также опосредуется энтерохромаффинными клетками. Данные клетки располагаются в слизистой оболочке кишечника таким образом, что являются промежуточным звеном между энтеральной микробиотой и афферентными и эфферентными нервными волокнами, что способствует возникновению двунаправленной связи. При этом ряд веществ, выделяемых энтерохромаффинными клетками, в частности инкретины, обладают выраженным влиянием на пищевое поведение человека [45].

Известно, что у людей с ожирением и метаболическим синдромом степень выраженности микробиотических нарушений коррелирует с ИМТ, а на фоне увеличения ИМТ отмечается снижение метаболической активности молочнокислых бактерий и численность популяции *Bacteroides* на фоне увеличения популяции *Firmicutes* [46, 47]. Недавние исследования ученых из Наньчанского университета выявили способность лактобактерий синтезировать гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) в организме человека в больших количествах [48]. Так, были выделены штаммы, способные продуцировать ГАМК в количествах, превышающих 100 г/л [49]. Кроме того, в экспериментальной модели на мышах у бактерий рода *L. rhamnosus* была обнаружена способность повышать экспрессию ГАМК-рецепторов в головном мозге, причем данный эффект не развивался у ваготомированных животных [50]. Известно, что кроме функции ключевого тормозного медиатора, ГАМК обладает иммуномодулирующим влиянием, а также стимулирует синтез инсулина в поджелудочной железе [51]. С реализацией данного механизма может быть связана коморбидность

функциональных заболеваний кишечника, ожирения и метаболического синдрома.

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) также может играть значительную роль в коморбидности ожирения и СРК [52, 53]. Так, в случае наличия выраженного СИБР пациент имеет более низкий ИМТ по сравнению с пациентами без СИБР [54]. Данная закономерность может быть обусловлена тем, что при СИБР нередко отмечается мальдигестия и мальадсорбция нутриентов [55, 56]. Так, водородпродуцирующие штаммы *Bacteroides fragilis* синтезируют гидролитические ферменты (сульфатазы, β -гидроксилазы), которые могут вызывать избыточную деконъюгацию желчных кислот [57–59]. Деконъюгированные желчные кислоты являются агрессивными веществами, вызывающими развитие воспалительных изменений в слизистой оболочке кишечника. Для защиты слизистой оболочки кишечника организм начинает увеличивать моторную активность ЖКТ для скорейшего выведения токсичных агрессивных веществ из организма. На этом фоне возникает мальадсорбция питательных субстратов, в том числе и жиров, что может защищать пациента от увеличения ИМТ [60, 61].

В ряде работ было продемонстрировано, что у пациентов с ожирением отмечается пролиферация метанпродуцирующей микрофлоры в кишечнике, что ассоциировано с констипационным вариантом СРК, тогда как пролиферация водородпродуцирующей флоры ассоциирована с диарейным вариантом СРК [62, 63].

Заключение

Гетерогенность патогенеза и клинических проявлений ожирения и СРК обуславливает объективные трудности выявления механизмов коморбидности. В ряде исследований была продемонстрирована связь определенных форм данных заболеваний за счет генетических, нервных, гормональных и микробиотических механизмов.

Важную роль в более детальном понимании связи между СРК и ожирением может дать анализ последова-

тельности развития рассматриваемых расстройств: СРК, предшествующий ожирению; ожирение, предшествующее СРК; параллельное развитие СРК и ожирения. Вариант параллельного развития СРК и ожирения может быть связан с общностью звеньев патогенеза, в частности хронической стрессированностью, нарушением способности адекватно реагировать на стрессовые ситуации, склонностью к социальной изоляции, развитием психопатологических расстройств.

Вариант предшествования СРК ожирению, с нашей точки зрения, является более трудно выполнимым, поскольку для пациентов с гастроэнтерологическими жалобами чаще характерно ограничительное поведение в плане приема пищи, в особенности в случае наличия диарейного варианта СРК.

Более частым вариантом коморбидности СРК и ожирения, с теоретической точки зрения, представляется ситуация, когда развитие ожирения предшествует появлению кишечных жалоб. Ожирение, в особенности его морбидная форма, как правило, сопровождается субклиническим генерализованным воспалением, при котором на уровне кишечной стенки возникают изменения, предрасполагающие к развитию СРК — изменение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, изменение экспрессии сигнальных рецепторов и белков плотных контактов, нарушение цитокинового профиля.

Следует признать, что при рассмотрении гипотезы о более частом временном предшествовании ожирения по отношению к СРК неизбежно возникает ряд методологических сложностей. В случае длительного протекания ожирения, в особенности сопровождающегося метаболическими нарушениями, у пациентов неизбежно возникают структурно-функциональные изменения в органах ЖКТ, которые сами по себе могут проявляться абдоминальным болевым синдромом и нарушениями стула. Так, у пациента с неалкогольной жировой болезнью печени, нарушениями кинетики желчи, ли-

поматозом поджелудочной железы может присутствовать подобная СРК симптоматика. В случае развития у пациента с ожирением сахарного диабета второго типа нарушения частоты и консистенции стула могут быть обусловлены развившейся автономной диабетической нейропатией, а также прогрессирующей макроангиопатией.

Имеющиеся в настоящее время гипотезы и теории, объясняющие взаимосвязь СРК и ожирения, не являются окончательно сложившимися и требуют дальнейшей экспериментально-клинической разработки. Более детальное понимание механизмов коморбидности СРК и ожирения будет способствовать оптимизации терапии этих широко распространенных и социально значимых расстройств.

Список литературы

1. Морбидное ожирение под редакцией академиков РАН И. И. Дедова, 2014, ISBN: 978-5-9986-0171-2, 608 стр. МИА.
2. The Lancet. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014 Apr 2; 387 (10026): 1377–1396. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
3. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome, *World J Gastroenterol* 2015 Jul 7; 21 (25): 7621–36. DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7621.
4. WGO Global Guidelines IBS.
5. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome — etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 667–672. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602367.
6. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U, Björnsson ES. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001; 63: 108–115. doi.org/10.1159/000051878.
7. Riadh Sadik, Einar Björnsson, Magnus Simren. The relationship between symptoms, body mass index, gastrointestinal transit and stool-frequency in patients with irritable bowel syndrome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 22 (1): 102–108, JAN2010. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32832f9db.
8. Talley NJ, Quan C, Jones MP, Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2004 Aug; 16 (4): 413–9. DOI.org/10.1111/j.1365-2982.2004.00530.x
9. Cremonini F, Camilleri M, Clark MM, Beebe TJ, Locke GR, Zinsmeister AR, Herrick LM, Talley NJ. Associations among binge eating behavior patterns and gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 342–353. DOI: 10.1038/ijo.2008.272.
10. Ostgaard H, Hausken T, Gundersen D, El-Salhy M. Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1382–1390. DOI: 10.3892/mmr.2012.843.

11. Kubo M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe K, Watanabe T, Tominaga K, Arakawa T. Differences between risk factors among irritable bowel syndrome subtypes in Japanese adults. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 249–254. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01640.x.
12. Oganov R.G. Simanenkov V.I. Bakulina N.A. Comorbidities in practice. *Clinical guidelines*.
13. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct; 34 (38): 2949–3003. DOI:10.1093/eurheartj/ehf296.
14. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut*. 1986; 27: 37–40. DOI: PMC 1433171.
15. Levy RL, Whitehead WE, Von Korff MR, Feld AD. Intergenerational transmission of gastrointestinal illness behavior. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 451–456. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01766.x.
16. Sikander A, Rana SV, Prasad KK. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clin Chim Acta*. 2009; 403: 47–55. DOI: 10.1016/j.ccca.2009.01.028.
17. Ahonen A, Kyösola K, Penttillä O. Enterochromaffin cells in macrophages in ulcerative colitis and irritable colon. *Ann Clin Res*. 1976; 8: 1–7. DOI: 10.3748 / wjg.v19.i23.3602.
18. Bearcroft CP, Perrett D, Farthing MJ. Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *Gut*. 1998; 42: 42–46. PMID: 9505884.
19. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, Spiller RC. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3: 349–357. DOI: 10.1016 / j.cgh.2006.04.017.
20. Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2006; 130: 34–43. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.031.
21. Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, Ganapathy V, Blakely RD. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 2542–2546. doi.org/10.1073/pnas.90.6.2542.
22. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996; 274: 1527–1531. DOI: 10.1126/science.274.5292.1527.
23. Eisenstein SA, Bischoff AN, Gredysa DM, Antenor-Dorsey JA, Koller JM, Al-Lozi A, et al. Emotional Eating Phenotype is Associated with Central Dopamine D2 Receptor Binding Independent of Body Mass Index. *Sci Rep*. 2015; 5: 11283.
24. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet*. 2001; 357: 354–7.
25. Hesse S, van de Giessen E, Zientek F, Petroff D, Winter K, Dickson JC, et al. Association of central serotonin transporter availability and body mass index in healthy Europeans. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014; 24: 1240–7.
26. Sikander A, Rana SV, Prasad KK. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clin Chim Acta*. 2009; 403: 47–55. [PubMed]].

27. Koskela AK, Kaurijoki S, Pietilainen KH, Karhunen L, Pesonen U, Kuikka JT, et al. Serotonin transporter binding and acquired obesity — an imaging study of monozygotic twin pairs. *Physiol Behav.* 2008; 93: 724–32.
28. Смулевич А. Б., Сыркин А. А. Психокardiология 2005; SBN-13 (EAN): 9785894813356, 784 стр., МИА.
29. World Health Organization. Global health estimates 2014 summary tables: YLD by cause, age, and sex, 2000–2012. Published June 2014.
30. Goldstein JM, Holsen L, Huang G, Hammond BD, James-Todd T, Cherkerzian S, Hale TM, Handa RJ. Prenatal stress-immune programming of sex differences in comorbidity of depression and obesity / metabolic syndrome. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016 Dec; 18 (4): 425–436.
31. Vicennati V., Ceroni L., Genghini S., Patton L., Pagotto U., Pasquali R. Sex difference in the relationship between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex hormones in obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14 (2):235–243 [PubMed].
32. Bujalska IJ., Kumar S., Hewison M., Stewart PM. Differentiation of adipose stromal cells: the roles of glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology.* 1999; 140 (7): 3188–3196.
33. Goldstein JM., Handa RJ., Tobet SA. Disruption of fetal hormonal programming (prenatal stress) implicates shared risk for sex differences in depression and cardiovascular disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014; 35 (1): 140–158.
34. Hazuki Komuro, Naoko Sato, Ayaka Sasaki, Naoki Suzuki, Michiko Kano et al. Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 2 Gene Variants in Irritable Bowel Syndrome. January 25, PLOS ONE 2016. doi.org/10.1371/journal.pone.0147817.
35. Sang H.R., Emeran A.M. Principles and clinical implications of the brain–gut enteric microbiota axis. *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 6 (5): 14–16.
36. Bailey M.T., Coe C.L. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev. Psychobiol.* 1999; 35: 146–155.
37. Macfarlane S, Dillon J.F. Microbial biofilms in the human gastrointestinal tract. *J. Appl. Microbiol.* 2007; 102: 1187–1196.
38. Barbara G, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2560–2568.
39. Dass N.B, et al. The relationship between the effects of short-chain fatty acids on intestinal motility in vitro and GPR43 receptor activation. *Neurogastroenterol. Motil.* 2007; 19: 66–74.
40. Malbert C.H. The ileocolonic sphincter. *Neurogastroenterol. Motil.* 2005; 17 (1): 41–49.
41. Nealson K.H., Platt T., Hastings J.W. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system. *J. Bacteriol.* 1970; 104: 313–322.
42. Roth J., et al. Molecules of intercellular communication in vertebrates, invertebrates and microbes: do they share common origins? *Prog. Brain Res.* 1986; 68: 71–79.
43. Hughes D.T., Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nat. Rev. Microbiol.* 2008; 6: 111–120.
44. Sperandio V., Torres A.G., Nataro J.P. Bacteria-host communication: the language of hormones. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* 2003; 100: 8951–8956.
45. Walsh J.H., Mayer E.A. Gastrointestinal peptide hormones and signal transduction. *J. Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 1993; 11: 18–44.
46. Курмангулов А. А., Дороганова Е. Ф., Исакова Д. Н. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме. *Ожирение и метаболизм.* 2016; 13 (1): 16–19.
47. Захаренко С. М., Фоминых Ю. А., Мехтиев С. Н. Микробиота кишечника человека и метаболический синдром. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология.* 2011; 3: 14–22.
48. Li H., Qiu T., Huang G., et al. Production of gamma-aminobutyric acid by *Lactobacillus brevis* NCL912 using fed-batch fermentation. *Microbiol cell factories.* 2010; 9: 85–86.
49. Cho Y.R., Cho J.Y., Chang H.C. Production of gamma-aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus buchneri* isolated from kimchi and its neuroprotective effect on neuronal cells. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2007; 17 (1): 104–109.
50. Luo J. et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Sci. China. Life. Sci.* 2014; 57 (3): 32–33.
51. Kalveff A.V., Nutt D.J. Role of GABA in anxiety and depression. *Depression and Anxiety.* 2007; 7: 495–517.
52. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U, Gwee KA, Ng SC, Quigley EM. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? *Int J Inflam* 2012; 2012: 151085.
53. Aguirre M, Venema K. Does the gut microbiota contribute to obesity? Going beyond the gut feeling. *Microorganisms* 2015; 3: 213–35.
54. Seung-Eun Jung, Nam-SeokJoo, Kyung-Sun Han, and Kyu-Nam Kim. Obesity Is Inversely Related to Hydrogen-Producing Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Non-Constipation Irritable Bowel Syndrome. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 948–953.
55. Fan X, Sellin JH. Review article: small intestinal bacterial overgrowth, bile acid malabsorption and gluten intolerance as possible causes of chronic watery diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1069–77.
56. Saltzman JR, Russell RM. Nutritional consequences of intestinal bacterial overgrowth. *Compr Ther* 1994; 20: 523–30.
57. Park YS, Kim JS. Obesity phenotype and coronary heart disease risk as estimated by the Framingham risk score. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 243–9.
58. Conterno L, Fava F, Viola R, Tuohy KM. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? *Genes Nutr* 2011; 6: 241–60.
59. Nieuwdorp M, Gilljamse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology* 2014; 146: 1525–33.
60. Shindo K, Machida M, Koide K, Fukumura M, Yamazaki R. Deconjugation ability of bacteria isolated from the jejunal fluid of patients with progressive systemic sclerosis and its gastric pH. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1643–50.
61. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2007; 3: 112–22.
62. Basseri RJ, Basseri B, Pimentel M, Chong K, Youdim A, Low K, Hwang L, Soffer E, Chang C, Mathur R. Intestinal methane production in obese individuals is associated with a higher body mass index. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2012; 8: 22–8.
63. Ghoshal UC, Kumar S, Mehrotra M, Lakshmi C, Misra A. Frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome and chronic non-specific diarrhea. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 40–6.

Для цитирования. Симаненков В. И., Тихонов С. В., Декканова В. Д. Ожирение и синдром раздраженного кишечника. Есть ли связь? // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 2. — 13 (388). — С. 14–19.

«Прибалтийская весна — 2019» в Калининграде

24–25 мая 2019 года в г. Калининграде состоится I Российский медицинский конгресс с международным участием «Прибалтийская весна — 2019», который соберет врачей-терапевтов, врачей — акушеров-гинекологов, врачей-педиатров, гастроэнтерологов, диетологов, пульмонологов, аллергологов, врачей-инфекционистов, врачей скорой неотложной помощи, врачей общей практики и иных специалистов Северо-Западного федерального округа, а также других регионов России и стран СНГ.

Конгресс входит в список приоритетных мероприятий Министерства здравоохранения Калининградской области и направлен на реализацию приоритетных проектов в области здравоохранения. Тезисы докладов будут опубликованы в электронной версии сборника материалов конференции на сайте smed.spb.ru, а также в электронной научной библиотеке E-library и Российском индексе научного цитирования (РИНЦ).