

# Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня?

О.В. Гаус<sup>✉</sup>, М.А. Ливзан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия  
<sup>✉</sup>gaus\_olga@bk.ru

## Аннотация

В современной концепции патогенеза синдрома раздраженного кишечника (СРК) центральная роль отводится расстройству взаимодействия по оси «мозг–кишечник», что сопровождается развитием висцеральной гиперчувствительности – первичного механизма, лежащего в основе появления абдоминальной боли и моторной дисфункции кишки. В дополнение к этому важными звеньями признаны изменения, локализованные на уровне кишечной стенки: наличие воспаления «низкой степени активности», повышение проницаемости эпителиального барьера, нарушение качественного и количественного состава микробиоты. В данном обзоре обобщены и представлены современные сведения о патогенетических факторах формирования клинических проявлений СРК, понимание которых необходимо для разработки индивидуализированных терапевтических подходов, обеспечивающих эффективный контроль над заболеванием в зависимости от выраженности абдоминальной боли и типа моторных нарушений.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, висцеральная гиперчувствительность, абдоминальная боль, микробиота кишечника, повышенная кишечная проницаемость, эпителиальный барьер.

**Для цитирования:** Гаус О.В., Ливзан М.А. Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 42–48. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190512

## Review

# Irritable bowel syndrome: what do we know about symptoms today?

Olga V. Gaus<sup>✉</sup>, Maria A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia  
<sup>✉</sup>gaus\_olga@bk.ru

## Abstract

In the modern concept pathogenesis of irritable bowel syndrome, the central role is assigned to "brain-intestinal" interaction. Visceral hypersensitivity is the primary mechanism for the development of abdominal pain and motor dysfunction of the intestine. Important links are also "low degree" inflammation of the intestinal wall, increase in the permeability of the epithelial barrier, impaired microbiota composition. This review summarizes and presents current information on the pathogenetic factors formation of clinical manifestations irritable bowel syndrome. This is necessary to develop individualized therapeutic approaches that provide effective control over the disease, depending on the severity of abdominal pain and the type of motor disorders.

**Key words:** irritable bowel syndrome, functional disorders of the gastrointestinal tract, visceral hypersensitivity, abdominal pain, intestinal microbiota, increased intestinal permeability, epithelial barrier.

**For citation:** Gaus O.V., Livzan M.A. Irritable bowel syndrome: what do we know about symptoms today? Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 42–48. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190512

Синдром раздраженного кишечника (СРК) привлекает внимание как исследователей, так и клиницистов во всем мире в силу нескольких причин. Прежде всего широкая встречаемость симптомов – диагностических признаков СРК среди молодого населения со значительным снижением качества жизни и трудоспособности. Наряду с высокой распространенностью заболевания отмечаются существенные колебания в статистике заболеваемости разных стран Европы и США, а также отсутствие разработанных схем индивидуализированной терапии. В результате на практике встречаются случаи неоправданного чрезмерного и нередко повторного обследования пациентов с целью поиска органической патологии, а при ее отсутствии – игнорирование функционального заболевания как такового. Вероятно, для наиболее полного и рационального применения международных и российских клинических рекомендаций требуется накопление знаний о механизмах формирования симптомокомплекса СРК.

Настоящая публикация подготовлена с целью систематизации имеющихся данных о механизмах формирования основных клинических симптомов СРК.

Согласно Римским критериям IV пересмотра СРК определяется как функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующей абдоминальной болью, которая возникает не менее 1 раза в неделю и связана с двумя или более критериями: дефекацией, изменением частоты стула и/или формы кала. Эти симптомы должны отмечаться у больного последние 3 мес при общей продолжительности наблюдения не менее 6 мес [1, 2]. Помимо «кишечных» симптомов пациенты с СРК нередко предъ-

являют жалобы, относящиеся к другим отделам желудочно-кишечного тракта (изжога, тошнота, диспепсия) или негастроэнтерологические (мигрень, фибромиалгия, суставные боли, хроническая тазовая боль, никтурия, императивные позывы к мочеиспусканию, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, диспареуния, нарушения ночного сна) [1, 3, 4]. Наличие большого количества симптомов делает диагноз функционального расстройства более вероятным, при этом обращает на себя внимание несоответствие выраженной клинической картины и общего удовлетворительного состояния пациента. Кроме того, у 75–100% больных с СРК выявляются сопутствующие тревожные, депрессивные и ипохондрические расстройства, выраженность которых в ряде случаев определяет выраженность гастроэнтерологических симптомов [1, 2].

Ведущим симптомом, который отличает СРК от других функциональных расстройств кишечника, является абдоминальная боль. Как правило, боль локализована в подвздошных областях, преимущественно слева, но может носить диффузный характер и возникать в любых областях живота. Характер и интенсивность болевого синдрома значительно варьируют среди пациентов. Частота возникновения и продолжительность боли также весьма неспецифичны: от периодических с интервалом в несколько дней до постоянных ежедневных симптомов. Боль связана с дефекацией, изменением частоты стула и/или формы кала, нередко усиливается после еды, уменьшается после отхождения газов или приема спазмолитиков [5–7]. У женщин интенсивность боли выше во время менструального цикла. Кроме того, пациенты сами часто связывают ухуд-

Рис. 1. Бристольская шкала формы кала.  
Fig. 1. Bristol stool form scale.

Тип кала	Описание внешнего вида кала	Форма
1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются	
2	В форме колбаски комковатой	
3	В форме колбаски с ребристой поверхностью	
4	В форме колбаски или змеи, гладкий, мягкий	
5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями	
6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул	
7	Водянистый без твердых частиц	

Большое время транзита, до 100 ч  
 Короткое время транзита, до 12 ч

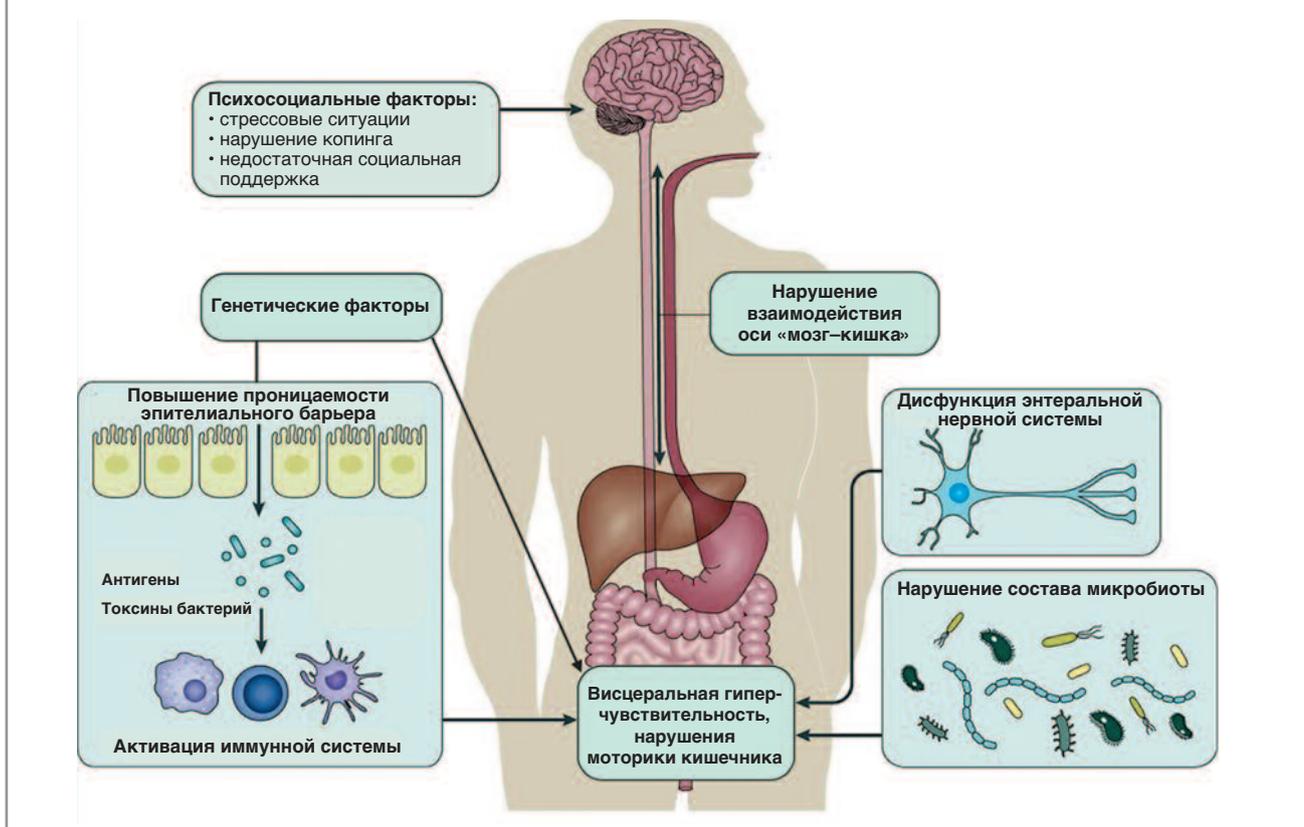
шение самочувствия с психоэмоциональным перенапряжением и стрессовыми ситуациями. Важной особенностью болевого синдрома при СРК считается его отсутствие в ночные часы [5, 6].

Определенную сложность в реальной клинической практике представляет вопрос оценки болевого синдрома у пациентов. Субъективные данные об интенсивности абдоминальной боли при СРК можно получить с помощью визуальной аналоговой шкалы. Однако детальное изучение психологических и личностных характеристик больных говорит о неспособности некоторых из них отличить

физическую боль от эмоциональных переживаний и возможном искажении болевых ощущений [8]. Для объективизации боли и определения уровня болевого порога в прямой кишке используется баллонно-дилатационный тест, предложенный W. Whitehead еще в 1980 г. [9]. Суть метода заключается во введении в прямую кишку баллона, который ступенчато заполняется воздухом. Минимальное давление, при котором у пациента возникает боль, соответствует болевому порогу прямой кишки. Помимо боли как таковой во время теста оцениваются и другие параметры, в частности ощущение первого наполнения баллончика и ощущение первого позыва на дефекацию, однако до сих пор не определены их значения в норме. Кроме того, как оказалось, на результаты измерения влияет не только материал надувающегося баллона, но и режим увеличения его объема. Учитывая это, метод не получил должного распространения и внедрения в практику, а поиск новых критериев и способов оценки интенсивности абдоминальной боли при СРК остается по-прежнему актуальным.

Нарушение функции кишечника при СРК может быть в виде запора, диареи или их чередования. При расспросе пациентов необходимо учитывать тот факт, что не все из них правильно понимают термины «запор» и «диарея», ориентируясь лишь на частоту стула или изменения самого акта дефекации. Так, например, некоторые больные с СРК императивные позывы на дефекацию и чувство неполного опорожнения кишечника, нередко сопровождающие диарею, расценивают как «запор». Для удобства интерпретации жалоб рекомендовано руководствоваться Бристольской шкалой формы кала, разработанной доктором К. Heaton из Бристольского университета (Великобритания) и впервые опубликованной в «Scandinavian Journal of Gastroenterology» в 1997 г. [10]. Форма кала в Бристольской шкале хорошо коррелирует со временем кишечного транзита, где 1 и 2-й типы свидетельствуют о наличии запора, а 6 и 7-й – диареи (рис. 1). В зависимости от

Рис. 2. Патогенетические факторы формирования висцеральной гиперчувствительности.  
Fig. 2. Pathogenetic factors in the development of visceral hypersensitivity.



характера нарушения стула выделяют следующие клинические варианты СРК: СРК с запором (СРК-3), СРК с диареей (СРК-Д), смешанный вариант, неклассифицируемый вариант [1, 2].

На протяжении ряда лет первопричиной клинических проявлений СРК считались нарушения моторики. Однако впоследствии не удалось выявить специфичные для СРК изменения двигательной активности кишечника, в связи с чем исследование последней в настоящий момент самостоятельного значения не имеет. Все более актуальным сегодня представляется изучение феномена висцеральной гиперчувствительности и особенностей восприятия боли. С современных позиций именно висцеральная гиперчувствительность рассматривается в качестве первичного механизма, который обуславливает возникновение не только абдоминальной боли, но и дисфункции моторики кишечника при СРК [11]. Доказано, что пациенты с СРК имеют более низкий порог болевой чувствительности (висцеральная гипералгезия) [9] или имеют повышенную чувствительность при нормальном пороге восприятия (аллодиния) [12, 13].

В формировании висцеральной гиперчувствительности центральная роль отводится особенностям функционирования нервной системы, психосоциальным и генетическим факторам. В дополнение к этому важными звеньями признаны изменения, локализованные на уровне кишечной стенки: наличие воспаления «низкой степени активности», повышение проницаемости эпителиального барьера, нарушение качественного и количественного состава микробиоты (рис. 2) [12].

Известно, что болевой импульс проходит многоступенчатый путь следования от органа-мишени до центральной нервной системы. Информация, поступающая от рецепторов кишечной стенки, трансформируясь в электрический сигнал, по чувствительным нервным волокнам проводится к спинномозговому ганглию, а уже оттуда через задние корешки направляется в задние рога спинного мозга, что приводит к гиперактивации высших нервных центров (лимбической системы, ядер таламуса, ретикулярной формации) и усилению эфферентной иннервации кишечника [14].

Возникновение боли связывают не только с усилением восприятия боли в коре головного мозга за счет избыточной восходящей афферентной импульсации, но также с нарушением работы антиноцицептивной системы и недостаточным нисходящим ингибированием висцеральных болевых сигналов [15]. С помощью позитронно-эмиссионной томографии было показано, что в ответ на проведение баллонно-дилатационного теста у здоровых лиц отмечается активация той зоны лимбической системы (перешеек передней поясной извилины), в которой происходит синтез эндогенных опиатов, в частности Р-эндорфина, что, возможно, и обеспечивает снижение восприятия входящих болевых стимулов. При СРК активируются другие отделы – префронтальная кора, не связанная с опиатами [13]. Кроме того, у больных с СРК с высоким уровнем абдоминальной боли обнаруживаются и структурные изменения коры головного мозга в виде истощения серого вещества в венролатеральной префронтальной области, что также может приводить к угнетению нисходящей системы подавления боли [16].

Особую роль в регуляции основных функций кишечника, в частности ритмической моторной активности, играет энтеральная нервная система (ЭНС), которая является частью метасимпатической нервной системы. Работа ЭНС обеспечивается тремя типами нейронов – сенсорными, моторными и вставочными, расположенными в стенке кишечника [17]. Анатомически ЭНС представлена рядом нервных сплетений, из которых наибольшее значение в координации функций кишечника имеют межмышечное (ауэрбахово) и подслизистое (мейсснерово). Все звенья рефлекторных путей ЭНС начинаются и заканчиваются на

уровне кишечника, при этом выработка условных энтероэнтеральных рефлексов дает основания предполагать наличие своеобразных «механизмов памяти», лежащих в основе «хронизации» симптомов [12]. Эфферентные связи с центральными структурами опосредованы нейронами симпатической и парасимпатической нервной системы, образующими синаптические контакты на телах и отростках нейронов ЭНС [13].

Постоянный обмен данными между центральной нервной системой и ЭНС о состоянии кишечника также поддерживается работой энтерохромаффинных клеток, которые обеспечивают организм серотином на 90% [18, 19]. Регуляция двигательной функции кишечника серотонином реализуется через различные типы серотониновых рецепторов, в частности 5HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>4</sub>. Серотонин активирует сенсорные нейроны в подслизистой оболочке кишечника, действуя на 5-HT<sub>4</sub>-рецепторы, в результате чего происходит распространение возбуждения в проксимальном и дистальном от пищевого комка направлениях. Воздействии на 5-HT<sub>4</sub>-рецепторы проксимальнее кишечного содержимого приводит к высвобождению в нервно-мышечных синапсах возбуждающих моторику медиаторов (ацетилхолин), что вызывает сокращение кишки, тогда как дистальнее кишечного содержимого выделяются другие медиаторы (оксид азота – NO, вазоинтестинальный пептид – VIP), обуславливающие расслабление гладкой мускулатуры кишечной стенки. Такое разнонаправленное действие серотонина на моторику лежит в основе формирования эффективной перистальтики кишечника [20]. Показано, что для больных с СРК-Д характерно повышение концентрации серотонина в сыворотке крови, в то время как для больных СРК-3 – снижение [21]. Кроме того, при различных вариантах СРК отмечены и другие изменения нейроэндокринной системы кишечника. Так, при СРК-3 возрастает активность соматостатинпродуцирующих апудоцитов, при этом число и функциональная активность VIP- и мотилинпродуцирующих клеток уменьшается. При СРК-Д гиперплазия мотилин-, мелатонин-, VIP-продуцирующих клеток сочетается с гипоплазией клеток, продуцирующих соматостатин [22, 23].

С клиническими проявлениями СРК ассоциирована также дисфункция вегетативной нервной системы. Низкая активность блуждающего нерва может привести к угнетению перистальтики кишечника и запору, в то время как высокая активность – к увеличению сокращений гладкой мускулатуры и диарее [24, 25]. Повышение симпатического тонуса при СРК тесно связано с увеличением высвобождения в гипоталамусе кортикотропин-релизинг-фактора (КРФ) – важного регулятора реакций организма на стресс [26]. КРФ активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему в ответ на действие различных физических или психологических раздражителей, что приводит к повышению уровней адренкортикотропного гормона и кортизола [27].

КРФ оказывает свои биологические эффекты посредством активации специфических рецепторов CRFR1 и CRFR2, экспрессия которых обнаружена в областях мозга, отвечающих за ноцицепцию, и непосредственно в толстой кишке [28]. Стимуляция как CRFR1, так и CRFR2 сопровождается увеличением интенсивности абдоминальной боли, а также ускорением или замедлением моторики толстой кишки, соответственно [29].

Важное значение в формировании висцеральной гиперчувствительности играет нарушение межклеточной проницаемости слизистой оболочки кишки, изучению молекулярных механизмов которой посвящено большое количество исследований последних лет. Эпителиальный кишечный барьер можно рассматривать как динамическую систему поддержания гомеостаза, целостность которого обеспечивается взаимодействием белков плотных контак-

тов TJ (от англ. – tight junctions) [30]. К основным компонентам TJ относятся как внутриклеточные белки (зонула окклюденс ZO, цингулин), так и мембранные белки (окклюдин, клаудины и молекулы адгезии JAM) [31].

В физиологических условиях плотные контакты «сшивают» соседние клетки кишечного эпителия и препятствуют внеклеточному транспорту крупных молекул, прежде всего аминокислот, сахаров, жирных кислот, иммуноглобулинов, а также иммуногенных компонентов пищи, бактериальных липополисахаридов. Расширение межклеточных контактов приводит к снижению эффективности эпителиального барьера, что способствует чрезмерной антигенной стимуляции и развитию иммуноопосредованного воспалительного ответа в стенке кишки [31, 32].

Нарушение целостности эпителиального кишечного барьера было показано в основном при СРК-Д, хотя в отдельных сообщениях данный феномен описан и среди пациентов с СРК-3, смешанным вариантом СРК [33, 34]. Морфологически повышение проницаемости эпителиального кишечного барьера характеризуется расширением промежутков между эпителиоцитами, что подтверждено данными электронной микроскопии [35].

Впервые повышение проницаемости кишечного барьера описали R. Spiller и соавт. в 2000 г., применив так называемый двойной сахарный тест – показатель экскреции лактулозы и маннитола с мочой. Авторы обнаружили увеличение соотношения лактулоза/маннитол в моче больных с СРК после перенесенной кишечной инфекции [36]. Однако «двойной сахарный тест» отражает лишь проницаемость эпителия тонкой кишки, поскольку лактулоза ферментируется бактериями толстой кишки. Для оценки толстокишечной проницаемости в настоящее время используется «тройной сахарный тест» с добавлением сукралозы, которая остается неизменной в толстой кишке. К сожалению, содержание лактулозы, маннитола и сукралозы в моче, а также определение их соотношения сложно назвать специфичными маркерами кишечной проницаемости ввиду наличия достаточно противоречивых сведений, имеющих в литературе [37]. В качестве потенциальных биомаркеров изучаются специфичный для зрелых энтероцитов тонкой кишки цитозольный белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP) и внутриклеточный фермент с высоким уровнем активности в верхнем слое кишечных ворсинок диаминооксидаза [38, 39].

Известно, что кишечная проницаемость изменяется в ответ на стресс. В проспективном исследовании у мужчин после боевой подготовки показано усиление желудочно-кишечных симптомов и изменение проницаемости эпителиального кишечного барьера [40]. В 2009 г. Q. Zhou и соавт. отметили, что у 39% обследованных пациентов с СРК-Д имеет место повышенная кишечная проницаемость, которая ассоциирована с увеличением индекса тяжести функционального расстройства кишечника и степени выраженности висцеральной чувствительности к термическим болевым стимулам [41]. Позже J. Li и соавт. продемонстрировали, что 47% больных СРК-Д с повышенной кишечной проницаемостью, как правило, имеют более серьезные психологические нарушения и значительное снижение качества жизни [42]. Было выдвинуто предположение, что повышение проницаемости эпителиального барьера в условиях стресса необходимо для удовлетворения возросшей метаболической потребности организма в воде, электролитах и энергетически активных веществах. В то же время вызванное стрессом увеличение кишечной проницаемости связано с вероятностью бактериальной транслокации, которая, в свою очередь, может инициировать воспаление слизистой оболочки и активацию иммунокомпетентных клеток [43].

Для СРК характерно воспаление «низкой степени активности», при котором макроскопически кишка интактна [44–47], а изменения заключаются в морфологических из-

менениях эпителия – умеренно выраженный отек слизистой, увеличение диаметра капилляров, укорочение и расширение крипт, повышенное содержание слизи в них, появление инфильтрата, состоящего преимущественно из макрофагов, лимфоцитов, моноцитов, плазматических и тучных клеток, редко эозинофилов [18, 23].

В формировании висцеральной гиперчувствительности значимая роль принадлежит тучным клеткам, которые по своей биологической сути являются эффекторной частью иммунной системы. Клинические исследования демонстрируют наличие ассоциативной связи между количеством и активностью тучных клеток в области кишечных нервов, а также интенсивностью абдоминальной боли [48]. Предполагается, что во время дегрануляции тучных клеток высвобождается большое количество биологически активных веществ – гепарина, лейкотриенов, протеаз, фактора роста нервов, приводящих к снижению порога чувствительности нервных окончаний [43]. Кроме того, под действием указанных медиаторов происходят дифференцировка «наивных» Т-клеток в функциональные CD8+ и CD4+ клетки, а также изменение цитокинового профиля [49]. Получены данные о повышении экспрессии провоспалительных и снижении экспрессии противовоспалительных цитокинов в биоптатах кишечной стенки, что может способствовать длительному персистированию воспалительных изменений в ней [49, 50]. В то же время результаты изучения уровней цитокинов в крови больных с СРК весьма противоречивы: ряд исследований указывает на увеличение сыровоточного интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли  $\alpha$  при уменьшении уровня ИЛ-10, другие исследования демонстрируют отсутствие изменений цитокинового профиля [51, 52]. При этом корреляции между содержанием цитокинов в кишечной стенке и сыровотке крови не прослеживается [4].

Распознавание структур микроорганизмов и индивидуальный иммунный ответ также опосредованы изменением экспрессии сигнальных Toll-подобных рецепторов клеточной мембраны и Nod-подобных рецепторов цитоплазмы колоноцитов [4, 12]. Установлено, что у пациентов с СРК повышена экспрессия указанных рецепторов, при этом описана взаимосвязь экспрессии Toll-подобных рецепторов с развитием депрессии при СРК [53].

Среди других причин, лежащих в основе развития и сохранения симптомов при СРК, огромное значение имеют нарушения качественного и/или количественного состава микробиоты кишечника [18, 54]. Влияние микробиоты на возникновение СРК косвенно подтверждается данными о повышении распространенности заболевания на фоне широкого применения антибиотиков в популяции и умеренно выраженном терапевтическом эффекте пробиотиков [53]. К тому же выявлены видовые различия в микробиоме здоровых добровольцев и пациентов с различными клиническими вариантами СРК [4]. Изменения микробиоты толстой кишки выражаются в преобладании условно-патогенных микробов и их ассоциаций (стафилококки, протей, дрожжеподобные грибы, эшерихии, клебсиеллы, синегнойная палочка и др.), возрастании количества анаэробных организмов, увеличении количества бактерий типа *Firmicutes*, главным образом *Clostridium* группы XIVa и *Ruminococcaceae* [54]. Также у пациентов с СРК достоверно чаще выявляют снижение микробного разнообразия, уменьшение количества *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и NO [55]. NO-опосредованная активация винилоидных рецепторов (TRPV4) приводит к замедлению моторики и изменению порога висцеральной чувствительности [56].

КЦЖК являются конечными продуктами ферментативного гидролиза углеводов в толстой кишке, они обладают иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, а также играют важную роль в поддержании

целостности эпителиального барьера и регуляции двигательной функции кишечника [53, 54]. Среди всех КЦЖК наибольшее значение имеют уксусная, пропионовая, масляная и их соли – ацетат, пропионат и бутират [53]. КЦЖК всасываются эпителием толстой кишки, далее уксусная и пропионовая кислоты по системе воротной вены достигают печени, где участвуют в глюконеогенезе и липогенезе соответственно. Масляная кислота является основным источником энергии для колоноцитов и контролирует многие физиологические процессы в кишечнике [57]. В метаанализе, опубликованном в 2019 г., показано, что содержание бутирата в кале у пациентов с СРК-3 значительно снижено, тогда как у пациентов с СРК-Д – повышено [58]. Установлено, что в проксимальных отделах толстой кишки КЦЖК индуцируют выработку L-клетками панкреатического YY-пептида, замедляющего моторику кишечника [51, 58]. В дистальных же отделах КЦЖК оказывают противоположный эффект – стимулируют продукцию энтерохромаффиноподобными клетками гистамина, который, действуя на 5-HT<sub>4</sub>-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, стимулирует двигательную активность кишечника [58].

В процессе жизнедеятельности условно-патогенных и патогенных бактерий в кишечнике могут накапливаться свободные желчные кислоты (ЖК), в результате чего нарушаются процессы гидролиза и всасывания питательных веществ, а кишечный химус приобретает агрессивные свойства, что ассоциировано с возникновением симптомов СРК. Избыток ЖК также может быть результатом дефицита фактора роста фибробластов-19 – гормона, синтезируемого энтероцитами подвздошной кишки, который подавляет синтез ЖК в гепатоцитах [59]. Повышенное содержание ЖК в кишечнике обнаруживается у 25–40% пациентов с СРК-Д, а назначение им секвестранта ЖК холестерина способствует замедлению кишечного транзита [59].

Имеются данные о том, что при СРК увеличено количество бактерий – продуцентов водорода, метана, углекислого газа, провоцирующих возникновение метеоризма и как следствие – абдоминальной боли в ответ на повышение внутрипросветного давления в кишке [58].

Изменение кишечной микробиоты может способствовать формированию эмоциональных расстройств у пациентов с СРК [60]. Взаимодействие условно-патогенных и патогенных бактерий с клетками иммунной системы приводит к гиперпродукции ИЛ-2, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , нарушающих целостность гематоэнцефалического барьера [61]. Кроме того, известно, что  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК) является основным нейромедиатором, участвующим в процессах центрального торможения и играющим важную роль в предупреждении возникновения тревожно-депрессивных расстройств. В организме человека ГАМК образуется из глутамата под действием фермента глутаматдекарбоксилазы, содержащейся в ГАМКергических нейронах головного мозга, а также синтезируется представителями нормальной микробиоты кишечника (лакто- и бифидобактериями, энтерококками) [60]. Установлено, что у больных с СРК выявляется снижение экспрессии глутаминсинтетазы и количества сахаролитических бактерий [61].

Уменьшение синтеза ГАМК и поступления ее в нервную ткань кишки при СРК способствует облегчению проведения нервных импульсов, что, возможно, объясняет низкий порог болевой чувствительности, а также склонность к повышенной возбудимости и тревожности у пациентов [60].

Немаловажным звеном патогенеза СРК является генетическая предрасположенность. Показано, что у 1/3 пациентов с клиническими проявлениями СРК ближайшие родственники имеют схожую симптоматику. У однояйцевых близнецов конкордантность в развитии СРК достигает 33% [62]. В качестве возможных генов-кандидатов, связанных с СРК, изучаются полиморфизмы генов, кодирующих

экспрессию цитокинов, синтез белков плотных межэпителиальных контактов и ферментов обратного захвата серотонина. Показано, что генетически детерминированный низкий уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у некоторых больных ассоциирован с повышенной висцеральной чувствительностью [63]. Недавние исследования доказали связь полиморфизма гена-переносчика серотонина SERT с развитием СРК [64, 65]. Белок-переносчик регулирует количество серотонина в синапсе путем обратного захвата его из синаптической щели, посредством чего оказывает влияние на моторную функцию кишечника [64]. Кроме того, нарушение функции белка-переносчика серотонина может приводить к непредсказуемым эффектам применения серотонинергических лекарственных препаратов [65]. Установлено также, что полиморфизм гена, кодирующего экспрессию 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов, может быть связан с повышенным уровнем тревоги и более выраженным восприятием абдоминальной боли у пациентов с СРК [66].

## Заключение

Накопленные в настоящее время данные об этиопатогенезе СРК достаточно противоречивы и требуют дальнейшего изучения. Очевидно, что в основе развития клинических проявлений заболевания лежит многофакторность, с чем связана низкая эффективность существующих терапевтических подходов, которые в основном направлены на коррекцию отдельных симптомов, тогда как назначение симптоматической терапии неизбежно ведет к полипрагмазии со всеми ее последствиями – суммацией нежелательных побочных реакций, низкой приверженностью лечению и снижением качества жизни пациентов. Поэтому с практической точки зрения крайне важным представляется понимание механизмов, лежащих в основе формирования абдоминальной боли и нарушений двигательной функции кишечника, что позволит индивидуализировать тактику ведения больных с СРК.

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

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

## Литература/References

- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2017; 27 (5): 76–93.  
[Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaia E.K. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj gastroenterologicheskoi assotsiatsii, Assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniiu bol'nykh s sindromom razdrzhennoho kishchnika. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2017; 27 (5): 76–93 (in Russian).]
- Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. J Neurogastroenterol Motil 2017; 23 (2): 151–63.
- Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта. РМЖ. 2012; 20 (15): 768–70.  
[Livzan M.A., Osipenko M.F. Sindrom perekresta funktsional'nykh zabolovaniy pishchevaritel'nogo trakta. RMZh. 2012; 20 (15): 768–70 (in Russian).]
- Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2015; 1: 4–16.  
[Ivashkin V.T., Poluektova E.A. Sindrom razdrzhennoho kishchnika: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty problemy. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2015; 1: 4–16 (in Russian).]
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Резолюция экспертного совета по созданию алгоритма диагностики и лечения абдоминальной боли. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2015; 25 (3): 104–6.  
[Ivashkin V.T., Maev I.V., Kucheravyy Yu.A. et al. Rezoliutsiya ekspertnogo soveta po sozdaniyu algoritma diagnostiki i lecheniya abdominal'noi boli. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2015; 25 (3): 104–6 (in Russian).]

6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2015; 25 (4): 71–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Kucheryavyy Iu.A. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po vedeniyu patsientov s abdominal'noi bol'yu. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2015; 25 (4): 71–80 (in Russian).]
7. Ливзан М.А. Болевой синдром в гастроэнтерологии – алгоритм терапии. Мед. совет. 2010; 3–4: 69–71. [Livzan M.A. Bolevoi sindrom v gastroenterologii – algoritm terapii. Med. sovet. 2010; 3–4: 69–71 (in Russian).]
8. Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2013; 23 (1): 57–65. [Poluektova E.A., Kuchumova S.Ju., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Lechenie sindroma razdrzhen-nogo kishchecnika s pozitsii sovremennykh predstavlenii o patogeneze zabolevaniia. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2013; 23 (1): 57–65 (in Russian).]
9. Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P et al. Tolerance for rectosigmoid distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98: 1187–92.
10. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*; 32 (9): 920–4.
11. O'Malley D. Neuroimmune Cross Talk in the Gut. Neuroendocrine and neuroimmune pathways contribute to the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 311 (5): 934–41.
12. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Синдром раздраженного кишечника: Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. М.: Прима Принт, 2016. [Maev I.V., Chermushkin S.V., Kucheryavyy Iu.A. Irritable Bowel Syndrome: Roman Criteria IV. On the role of visceral hypersensitivity and methods for its correction. Moscow: Prima Print, 2016 (in Russian).]
13. Буторова Л.И., Токмулина Г.М., Плавник Т.Э. и др. Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение. Лечащий врач. 2017; 3: 61–7. [Butorova L.I., Tokmulina G.M., Plavnik T.E. et al. Rimskie kriterii IV sindroma razdrzhen-nogo kishchecnika: evoliutsiia vzgliadov na patogenez, diagnostiku i lechenie. Lechashchii vrach. 2017; 3: 61–7 (in Russian).]
14. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Нервные механизмы болевой чувствительности. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002; 12 (4): 16–21. [Ivashkin V.T., Shul'pekova Ju.O. Nervnye mekhanizmy bolevoi chuvstvitel'nosti. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2002; 12 (4): 16–21 (in Russian).]
15. Костенко М.Б., Ливзан М.А. Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника. Сиб. журн. гастроэнтерол. и гепатол. 2000; 10: 32. [Kostenko M.B., Livzan M.A. Mekhanizmy razvitiia sindroma razdrzhen-nogo kishchecnika. Sib. zhurn. gastroenterol. i gepatol. 2000; 10: 32 (in Russian).]
16. Seminowicz DA, Labus JS, Bueller JA et al. Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2010; 139: 48–57.
17. Wood JD. Physiology of the enteric nervous system. New York: Raven Press, 1994; p. 423–82.
18. Ахмедов В.А., Орлов И.Н., Гаус О.В. Современные методы реабилитации пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Терапия. 2017; 3 (13): 49–55. [Akhmedov V.A., Orlov I.N., Gaus O.V. Sovremennye metody reabilitatsii patsientov s sindromom razdrzhen-nogo kishchecnika. Terapiia. 2017; 3 (13): 49–55 (in Russian).]
19. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. Фарматека. 2014; 18: 7–14. [Samsonov A.A., Andreev D.N., Dicheva D.T. Sindrom razdrzhen-nogo kishchecnika s pozitsii so-vremennoi gastroenterologii. Farmateka. 2014; 18: 7–14 (in Russian).]
20. Katsui R, Kojima Y, Kuniyasu H et al. A new possibility for repairing the anal dysfunction by promoting regeneration of the reflex pathways in the enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: 1084–93.
21. Jin DC, Cao HL, Xu MQ et al. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (36): 8137–48.
22. Козлова И.В., Малина Ю.Н., Бадиева О.Е. Клинико-диагностическое значение содержания тканевых нейротрансмиттеров при функциональных и воспалительных заболеваниях кишечника. Молекулярная медицина. 2015; 3: 8–13. [Kozlova I.V., Malina Ju.N., Badiyeva O.E. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie sodержaniia tkanevykh neurotransmitterov pri funktsional'nykh i vospalitel'nykh zabolevaniakh kishchecnika. Molekuliarnaia meditsina. 2015; 3: 8–13 (in Russian).]
23. Осадчук М.А., Бурдина В.О. Новые патогенетические подходы к терапии синдрома раздраженного кишечника, основанные на морфофункциональных особенностях данной патологии. Практич. медицина. 2014; 1 (77): 12–20. [Osadchuk M.A., Burdina V.O. Noveye patogenecheskie podkhody k terapii sindroma razdrzhen-nogo kishchecnika, osnovannye na morfofunktsional'nykh osobennostiakh dannoi patologii. Praktich. meditsina. 2014; 1 (77): 12–20 (in Russian).]
24. Lomax AE, Sharkey KA, Furness JB. The participation of the sympathetic innervation of the gastrointestinal tract in disease states. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 7–18.
25. Pellissier S, Dantzer C, Canini F et al. Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35: 653–62.
26. Stasi C, Rosselli M, Bellini M et al. Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1177–85.
27. Chang L, Sundares S, Elliott J et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 149–59.
28. Chatzaki E, Crowe PD, Wang L et al. CRF receptor type 1 and 2 expression and anatomical distribution in the rat colon. *J Neurochem* 2004; 90: 309–16.
29. Teitelbaum AA, Gareau MG, Jury J et al. Chronic peripheral administration of corticotropin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G452–G459.
30. Öhman L, Törnblom H, Simrén M. Crosstalk at the mucosal border: importance of the gut microenvironment in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 36–49.
31. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799–809.
32. Günzel D, Yu AS. Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev* 2013; 93: 525–569.
33. Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Gerardi V et al. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 (Suppl.): S12–S17.
34. Camilleri M, Gorman H. Intestinal permeability and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 545–52.
35. Martinez C, Lobo B, Pigrau M et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut* 2013; 62: 1160–8.
36. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804–11.
37. Sinagra E, Morreale GE, Mohammadian G et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immune-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (36): 6593–627.
38. Wadhwa A, Camilleri M, Grover M. New and Investigational Agents for Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17: 46.
39. Matricon J, Meleine M, Gelot A et al. Review article: Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 1009–31.
40. Phua LC, Wilder-Smith CH, Tan YM et al. Gastrointestinal Symptoms and Altered Intestinal Permeability Induced by Combat Training Are Associated with Distinct Metabotypic Changes. *J Proteome Res* 2015; 14: 4734–42.
41. Zhou QQ, Fillingim RB, Riley JL, Nicholas G. Verne Thermal hypersensitivity in a subset of irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (26): 3254–60.
42. Li J, Zhu W, Liu W et al. Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (4): e2534.
43. Lazaridis N, Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol* 2018; 31 (2): 171–87.
44. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Скалинская М.И., Лялюкова Е.А. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника. Терапевтический архив. 2015; 87 (2): 30–3. [Osipenko M.F., Livzan M.A., Skalinskaya M.I., Lialukova E.A. Kонтсентрациa fekal'nogo kal'protektina v differentsial'noi diagnostike zabolevanii kishchecnika. Terapevticheskii arkhiv. 2015; 87 (2): 30–3 (in Russian).]
45. Шархун О.О. Морфологические эквиваленты синдрома раздраженной толстой кишки. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000; 3: 42–4. [Sharkhun, O.O. Morfologicheskie ekvivalenty sindroma razdrzhennoi tolstoi kishki. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2000; 3: 42–4 (in Russian).]
46. Кононов А.В. Местный иммунитет и регенерация слизистых оболочек при хроническом воспалении (биопсийное исследование). Омск, 1993. [Kononov A.V. Mestnyi immunitet i regeneratsiia slizistykh obolochek pri khronicheskom vospalenii (biopsiinoe issledovanie). Omsk, 1993 (in Russian).]
47. Кононов А.В., Ливзан М.А. Медицина, основанная на доказательствах, в практике клинического патолога. Сиб. консилдум. 2012; 2: 18–22. [Kononov A.V., Livzan M.A. Meditsina, osnovannaia na dokazatel'stvakh, v praktike klinicheskogo patologa. Sib. konsilium. 2012; 2: 18–22 (in Russian).]
48. Sinagra E, Pompei G, Tomasello G et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol* 2016; 22 (7): 2242–55.
49. Kurbatova A., Poluektova E., Demura T. et al. Cytokines and tight junction proteins expression changes in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2013; 142 (5, Suppl. 1): 807.
50. Romero-Valdivinos M, Gudiño-Ramírez A, Reyes-Gordillo J. Interleukin-8 and -10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Biol Rep* 2012; 39: 8837–43.

51. Тихонова Т.А., Козлова И.В. Синдром раздраженного кишечника: эпидемиологические и патогенетические аспекты (обзор). Саратовский науч.-мед. журн. 2018; 14 (1): 53–60. [Tikhonova T.A., Kozlova I.V. Sindrom razdrzhenного kischechnika: epidemiologicheskie i patogene-ticheskie aspekty (obzor). Saratovskii nauch.-med. zhurn. 2018; 14 (1): 53–60 (in Russian).]
52. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Участие аллергических механизмов в формировании синдрома раздраженного кишечника. Мед. алфавит. 2018; 30 (367): 5–8. [Akhmedov V.A., Gaus O.V. Uchastie allergicheskikh mekhanizmov v formirovaniі sindroma razdrzhenного kischechnika. Med. alfavit. 2018; 30 (367): 5–8 (in Russian).]
53. Маев И.В., Силивончик Н.Н., Пиманов С.И. Синдром раздраженного кишечника (по материалам Римского IV консенсуса по функциональным пищеварительным расстройствам). Лечебное дело. 2017; 3 (55): 23–9. [Maev I.V., Silivonchik N.N., Pimanov S.I. Sindrom razdrzhenного kischechnika (po materialam Rimskogo IV konsensusa po funktsional'nyim pishchevaritel'nyim rasstroistvam). Lechebnoe delo. 2017; 3 (55): 23–9 (in Russian).]
54. Шептулина А.Ф., Ивашкин В.Т. Синдром раздраженного кишечника через призму кишечного микробиома. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2016; 26 (6): 120–3. [Sheptulina A.F., Ivashkin V.T. Sindrom razdrzhenного kischechnika cherez prizmu kischechnogo mikrobioma. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2016; 26 (6): 120–3 (in Russian).]
55. Chong PP, Chin VK, Looi CY et al. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. Front Microbiol 2019; 10: 1136.
56. Fichna J, Poole D, Veldhuis N. Transient receptor potential vanilloid 4 inhibits mouse colonic motility by activating NO-dependent enteric neurotransmission. J Mol Med 2015; 93 (12): 1297–309.
57. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease. Adv Immunol 2014; 121: 91–119.
58. 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 2019; 98: 7(e14513).
59. Camilleri M. Bile Acid Diarrhea: Prevalence, Pathogenesis, and Therapy. Gut Liver 2015; 9 (3): 332–9.
60. Ульянин А.И., Полуектова Е.А., Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Потенциальные возможности применения нутрицевтических продуктов с целью пролонгирования ремиссии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2018; 28 (2): 101–8. [Ulianin A.I., Poluektova E.A., Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Potentsial'nye vozmozhnosti primeneniіa nutritsevticheskikh produktov s tsel'iu prolonoirovaniіa remissii u patsientov s sindromom razdrzhenного kischechnika. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2018; 28 (2): 101–8 (in Russian).]
61. Sarkar A, Lehto SM, Harty S et al. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. Trends Neurosci 2016; 39 (11): 763–81.
62. Gazouli M, Wouters MM, Kapur-Pojskić L et al. Lessons learned – resolving the enigma of genetic factors in IBS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 13: 77–87.
63. Mayer EA, Labus JS, Tillisch K et al. Towards a systems view of IBS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12: 592–605.
64. Kohen R, Tracy JH, Haugen E et al. Rare Variants of the Serotonin Transporter Are Associated With Psychiatric Comorbidity in Irritable Bowel Syndrome. Biol Res Nurs 2016; 18: 394–400.
65. Xie C, Tang Y, Wang Y et al. Efficacy and Safety of Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. PLoS One 2015; 10: e012781.
66. Zhang ZF, Duan ZJ, Wang LX et al. The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of 25 studies. BMC Gastroenterol 2014; 14: 23.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Гаус Ольга Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: gaus\_olga@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>

**Ливзан Мария Анатольевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

**Olga V. Gaus** – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: gaus\_olga@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>

**Maria A. Livzan** – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019