

ПРЕДИКТОРЫ КОНЦЕНТРАЦИИ СЫВОРОТОЧНОГО СЕРОТОНИНА ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ И ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Шкляев А.Е.¹, Казарин Д.Д.¹, Пантюхина А.С.¹, Максимов К.В.²

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации», Ижевск, e-mail: ddkazarin@mail.ru;

²БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск

Современные исследования серотонина касаются в основном медицинской коррекции различных проявлений метаболического синдрома, нарушений моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и тревожно-депрессивных расстройств. Серотонин выполняет функции нейротрансмиттера и играет важнейшую роль в поддержании внутреннего гомеостаза. Результаты исследований свидетельствуют о наличии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа дисфункции серотонина. Целью исследования стало определение влияния клинико-диагностических, клинических, психологических и антропометрических показателей (предикторов) на уровень сывороточного серотонина у пациентов с гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* (НР), на фоне СД 2-го типа и у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ без отягчения СД 2-го типа. В исследовании участвовали 32 пациента с СД 2-го типа, которым был поставлен диагноз «хронический НР-ассоциированный гастрит», и 30 студентов ФГБОУ ВО «ИГМА МЗ РФ» с диагностированными функциональными заболеваниями ЖКТ. Были проведены антропометрическое обследование пациентов, определение содержания серотонина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, оценка желудочной accommodation с помощью питьевого теста, анкетирование по опросникам GSRs, SF 36 и опроснику тревожности Спилберга. Для определения предикторов концентрации сывороточного серотонина был применен метод множественного регрессионного анализа с пошаговым включением независимых показателей. Полученные в исследовании уравнения множественной регрессии иллюстрируют модель влияния на концентрацию серотонина в крови у пациентов с СД 2-го типа на фоне НР-ассоциированного гастрита и пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ различных показателей, определяемых в ходе клинического обследования, и могут быть использованы для прогностического подсчета уровня серотонина без применения инвазивной диагностики.

Ключевые слова: сахарный диабет, гастрит, серотонин, нейромедиаторы, ИФА

PREDICTORS OF SERUM SEROTONIN CONCENTRATION IN FUNCTIONAL AND ORGANIC PATHOLOGY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Shklyayev A.E.¹, Kazarin D.D.¹, Pantyukhina A.S.¹, Maksimov K.V.²

¹FGBOU VO «Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation», Izhevsk, e-mail: ddkazarin@mail.ru;

²BUZ UR «First Republic Clinical Hospital Ministry of Health of the Udmurt Republic», Izhevsk

Modern studies of serotonin relate mainly to medical correction of various manifestations of the metabolic syndrome, gastrointestinal motility disorders and anxiety-depressive disorders. Serotonin acts as a neurotransmitter and plays a crucial role in maintaining internal homeostasis. The results of studies indicate the presence of serotonin dysfunction in patients with type 2 diabetes. The aim of the study was to determine the effect of clinical, diagnostic, clinical, psychological and anthropometric indicators (predictors) on the level of serum serotonin in patients with gastritis associated with *Helicobacter pylori* in patients with type 2 diabetes and in patients with functional gastrointestinal diseases without aggravation of type 2 diabetes. The study involved 32 patients with type 2 diabetes, who were diagnosed with chronic gastritis and 30 students of Izhevsk State Medical Academy with diagnosed functional gastrointestinal diseases. An anthropometric examination of patients was carried out, determination of serotonin content in blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay, assessment of gastric accommodation using a drinking test, questionnaires using GSRs, SF 36 questionnaires and Spielberger anxiety questionnaire. To determine the predictors of serum serotonin concentration, a multiple regression analysis method with step-by-step inclusion of independent indicators was used. The multiple regression equations obtained in the study illustrate the model of the effect on the concentration of serotonin in the blood in patients with type 2 diabetes against the background of *Helicobacter pylori*-associated gastritis and patients with functional gastrointestinal diseases of various parameters determined during the clinical

Интерес к исследованию свойств серотонина сегодня связан с тем, что данный амин обладает многогранным, часто разнонаправленным, не до конца изученным спектром биологического действия и является весьма перспективным в плане расширения применения его в арсенале средств современной медицины [1]. Современные исследования касаются медицинской коррекции метаболического синдрома, ожирения, нарушений толерантности к глюкозе, нарушений моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), пищевого поведения, тревожно-депрессивных расстройств и, в частности, таких заболеваний, как сахарный диабет (СД) и патология пищеварительной системы. Следует отметить, что распространенность заболеваний ЖКТ, особенно его верхних отделов, достоверно выше среди пациентов с СД 2-го типа, чем в общей популяции [2].

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ), выполняя функции нейротрансмиттера и тканевого гормона, участвует в формировании и регуляции различных физиологических параметров организма как в норме, так и при патологии, играет важную роль в поддержании гомеостаза, в том числе уровня глюкозы. Серотонин, секретирующийся в центральной нервной системе, выполняет функции нейротрансмиттера, принимающего участие в регуляции настроения, сна, полового и пищевого поведения, формировании чувства боли и некоторых других функций нервной системы. Помимо способности модулировать процессы высшей нервной деятельности, 5-НТ оказывает и ряд периферических эффектов. Синтезированный в ЖКТ и поступивший в кровь серотонин адсорбируется тромбоцитами, которые транспортируют его к широкому ряду тканей, где амин принимает участие во многих физиологических процессах, в том числе в пролиферации и регенерации. Он вызывает сокращение гладкой мускулатуры кишечника, сосудов, оказывает выраженное влияние на функциональное состояние ряда органов и систем организма [3, 4].

Результаты исследований свидетельствуют о наличии у пациентов с СД 2-го типа дисфункции некоторых нейромедиаторов, таких как серотонин, дофамин. Нарушения в гормональных сигнальных системах выявляются уже на стадии ожирения, преддиабета и раннего СД 2-го типа. Это изменяет саму концепцию СД 2-го типа: ранее центральное место в развитии патологии отводилось гипергликемии, сейчас – дисфункции β -клеток поджелудочной железы [5]. Кишечный дисбиоз нарушает передачу инкретинового сигнала от рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), что приводит к изменению функционирования нейронов слизистой оболочки кишечника. Микробиота кишечника регулирует обмен аминокислот, а также уровень нейротрансмиттеров, в частности

серотонина и оксида азота. Поскольку передача инкретинового сигнала опосредована оксидом азота, изменения в работе нейрональной синтазы оксида азота из-за недостатка аминокислот приводят к поломке оси «кишечник – центральная нервная система – β -клетка» [5, 6].

Известно негативное влияние экзотоксинов (цитотоксинов) *Helicobacter pylori* (НР) на моторную функцию ЖКТ, а также развитие дисбиоза кишечника в результате антагонистических взаимоотношений НР с представителями нормальной кишечной микрофлоры. Дисбиоз в последующем приводит к нарушениям основных функций кишечной микрофлоры, в том числе к изменению синтеза бактериальных метаболитов, гормонов и нейротрансмиттеров, в результате качественного и количественного изменения состава микрофлоры биотопов желудка и кишечника, в том числе отвечающих за моторно-эвакуаторную функцию (например, серотонина). В патогенезе нарушений гастродуоденальной моторики и рефлюкс-гастрита ведущее место отводится количественному и качественному снижению ЕС-клеток гастроэнтериневой системы и структур клеток слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, синтезирующих серотонин [7].

Все вышесказанное свидетельствует об актуальности анализа уровня серотонина и его предикторов при сахарном диабете и заболеваниях ЖКТ, в том числе при НР-ассоциированном гастрите.

Поскольку референсные значения сывороточного серотонина имеют крайне большой разброс (70–279 нг/мл), то в фокусе эмпирического исследования могут быть разные группы пациентов, которые не сопоставляются по полу, возрасту, длительности заболевания. Референсные значения должны быть получены при обследовании здоровых взрослых, поэтому представляется перспективным исследовать уровень серотонина в крови и его предикторы в зависимости от категории заболевания пациентов.

Целью исследования стало определение влияния клинико-диагностических, клинических, психологических и антропометрических показателей (предикторов) на уровень сывороточного серотонина у пациентов с гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, на фоне СД 2-го типа и у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ без отягчения СД 2-го типа.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось на базе эндокринологического и гастроэнтерологического отделений БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР». В исследовании участвовали 32 пациента с СД 2-го типа, которым был поставлен диагноз «хронический НР-ассоциированный гастрит» (I группа). Средний возраст в этой группе составил $58,4 \pm 1,7$ года. Во II группу вошли 30

студентов ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации» с диагностированными функциональными заболеваниями ЖКТ. Средний возраст в этой группе составил $21,3 \pm 0,7$ года.

Было проведено антропометрическое обследование пациентов обеих групп с определением следующих показателей: масса тела (М, кг), рост (L, м), окружность талии (ОТ, см), окружность бедер (ОБ, см), окружность груди (ОГ, см), сагиттальный диаметр (СД, см), рассчитывали отношение $ОТ/ОБ$, индекс массы тела ($ИМТ = M/L^2$, кг/м²), объем общей жировой ткани ($ООЖТ = 1,36M/L - 42$, л), объем висцеральной жировой ткани ($ОВЖТ = 0,731СД - 11,5$, л), объем подкожной жировой ткани ($ОПЖТ = ООЖТ - ОВЖТ$, л), массу объема общей жировой ткани ($мООЖТ = 0,923ООЖТ$, кг) и массу безжировой ткани ($мБЖТ = M - мООЖТ$, кг).

Содержание серотонина в сыворотке венозной крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов для определения серотонина в сыворотке крови, моче и тромбоцитах Serotonin ELISA Fast Track (производитель Labor Diagnostika Nord GmbH & Co, Германия). Согласно прилагаемой к набору инструкции референсные значения серотонина в сыворотке крови составили 70–279 нг/мл.

Желудочную аккомодацию (рефлекторное расслабление проксимального отдела желудка после приема пищи под действием нарастающего давления содержимого на его стенки) оценивали с помощью питьевого теста, который осуществлялся натошак: обследуемые пили негазированную питьевую воду комнатной температуры до достижения полного насыщения, после чего фиксировался объем выпитой жидкости (ВЖ). Также фиксировались время и скорость достижения полного насыщения [8].

Для объективизации выявления симптомов поражения желудочно-кишечного тракта использовалась русскоязычная версия опросника GSRS. Опросник состоит из 15 пунктов, которые объединены в 6 шкал: абдоминальная боль (AP), рефлюкс-синдром (RS), диарейный синдром (DS), диспепсический синдром (IS), синдром запора (CS), шкала суммарного измерения.

Психологическое состояние пациентов определяли с помощью шкалы «психическое здоровье» (Mental Health – МН) русскоязычного опросника SF-36. Шкала МН характеризует эмоциональный фон, наличие гипотимии, тревоги, а также общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели по шкале Mental Health свидетельствуют о наличии тревожно-депрессивных переживаний и психологическом неблагополучии.

Личностную и ситуативную тревожность определяли по шкале тревоги Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В исследовании были использованы: метод определения нормальности распределения по критерию Колмогорова–Смирнова, метод выявления достоверности различий в уровне исследуемого признака для независимых групп по t-критерию Стьюдента, методы множественного дисперсионного и регрессионного анализа для выявления предикторов уровня серотонина. Проверка на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова выявила нормальное распределение показателей ($p=0,21$). Результаты анализа по t-критерию Стьюдента, множественного дисперсионного и регрессионного анализов считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Сопоставление полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных в обследованных группах позволило выявить следующие различия (табл. 1).

Таблица 1

Основные различия между группами ($M \pm SD$)

№	Показатель	Среднее значение		Критерии достоверности	
		I группа $M \pm SD$	II группа $M \pm SD$	t-критерий Стьюдента	p
1	Серотонин, нг/мл	174,47±26,8	226,58±85,6	125,0	0,002
2	ИМТ, кг/м ²	33,4±6,8	19,86±3,3	11,1	0,000
4	Психологический компонент здоровья	49,7±8,0	61±11,5	55,0	0,50
5	Личностная тревожность	39±6,9	22±5,4	55,0	0,50
6	Рефлюкс-синдром	4,8±1,2	1,8±1,96	20,5	0,03
8	Суммарный показатель GSRs	11,4 ±1,2	5±6,1	12,0	0,03

Анализ представленных данных свидетельствует, что пациенты с сахарным диабетом и НР-ассоциированным хроническим гастритом имеют склонность к избыточной массе тела ($33,4 \pm 6,8$ кг/м²), а также достаточно низкое качество жизни согласно опроснику GSRs ($11,4 \pm 1,2$) по сравнению с лицами, не страдающими СД 2-го типа и органическими поражениями ЖКТ ($19,86 \pm 3,3$ кг/м² и $5 \pm 6,1$ при $p=0,000$ и $p=0,03$ соответственно). Уровень серотонина в сыворотке крови в обеих группах в среднем находится в пределах референсных значений ($174,47 \pm 26,8$ нг/мл и $226,58 \pm 85,6$ нг/мл соответственно), однако у пациентов, страдающих СД 2-го типа и НР-ассоциированным гастритом, его концентрация достоверно ниже по сравнению с лицами, не страдающими СД 2-го типа и органической патологией

ЖКТ ($p=0,002$) (рис. 1). Значимых различий по психологическому компоненту здоровья и личностной тревожности выявлено не было, при этом значения шкалы МН опросника SF-36 соответствуют среднему ($49,7\pm 8,0$) и повышенному ($61,0\pm 11,5$) уровню показателя, а личностная тревожность по тесту Спилбергера характеризуется как низкая ($22,0\pm 5,4$) либо умеренная ($39,0\pm 6,9$).

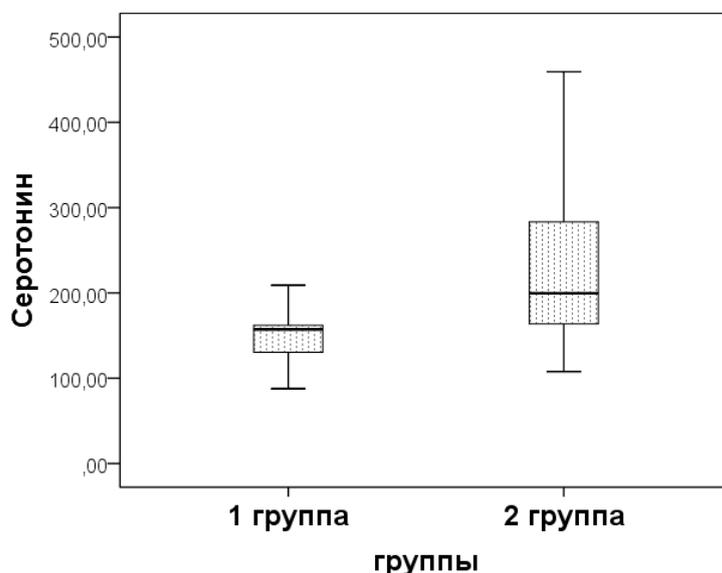


Рис. 1. Диаграмма размаха уровней концентрации серотонина в сыворотке крови у обследованных (нг/мл)

В соответствии с целями нашего исследования для определения влияния на уровень серотонина клинических и психологических показателей у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ был применен метод множественного регрессионного анализа с пошаговым включением независимых показателей в качестве предикторов.

Результаты множественного регрессионного анализа во II группе представлены в таблице 2.

Коэффициент R-квадрат составляет 0,657, то есть данные предикторы на 65,7% детерминируют уровень серотонина в группе пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ. Результаты дисперсионного анализа подтверждают влияние системы показателей на уровень серотонина с высокой достоверностью ($F=6,43$, $p<0,002$).

Таблица 2

Результаты множественного регрессионного анализа методом пошагового отбора во II группе (лица с функциональными заболеваниями ЖКТ без эндокринологических нарушений)

Коэффициенты^а

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
	B	Стд. Ошибка	β		
Константа	223,963	0,000		22213506,433	$\leq 0,001$
Абдоминальная боль, баллы	-45,243	0,000	-0,866	-67772280,822	$\leq 0,001$
Личностная тревожность, баллы	-7,921	0,000	1,136	37904025,406	$\leq 0,001$
Объем выпитой жидкости, л	0,660	0,000	0,884	51088849,368	$\leq 0,001$
ОТ/ОБ	-937,460	0,000	-1,375	-28429160,427	$\leq 0,001$
МБЖТ, кг	5,361	0,000	,513	13089239,663	$\leq 0,001$

^азависимая переменная – серотонин

Как видно из таблицы, предиктор ОБ/ОТ (соотношение объем талии / объем бедер) вносит наибольший вклад в прогноз зависимой переменной ($\beta = -1,375$).

Уравнение множественной регрессии имеет следующий вид:

уровень серотонина в сыворотке венозной крови = 223,963 – 45,243*(абдоминальная боль) – 7,921*(личностная тревожность) + 0,660*(объем выпитой жидкости) – 937,460*(ОБ/ОТ) + 5,361*(МБЖТ).

Из уравнения множественной регрессии следует, что, чем меньше выражен болевой синдром (нестандартизованный коэффициент -45,2) и чем ниже личностная тревожность как черта личности (нестандартизованный коэффициент -7,21), а также чем меньше соотношение объем талии / объем бедер (ОБ/ОТ) (нестандартизованный коэффициент - 937,4), тем выше концентрация серотонина в сыворотке периферической крови. Однако, чем больше в организме масса безжировой ткани (МБЖТ) (нестандартизованный коэффициент 5,36) и больше объем выпитой жидкости (а значит, выше способность желудка к релаксационной аккомодации (нестандартизованный коэффициент 0,66)), тем выше уровень серотонина. Таким образом, перечисленные показатели соответствующим образом влияют на концентрацию серотонина в крови и могут быть использованы для ее прогностического подсчета без применения инвазивной диагностики.

Аналогично нами был выполнен регрессионный анализ в I группе пациентов (пациенты с СД 2-го типа и НР-ассоциированным гастритом). Результаты множественного регрессионного анализа в I группе представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты множественного регрессионного анализа методом пошагового отбора в I группе (лица с СД 2-го типа и гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*)

Коэффициенты^a

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	Значение
	B	Стд. ошибка	β		
Константа	2484,363	792,256		3,136	0,006
Суммарный показатель опросника GSRS, баллы	-13,154	4,564	-4,974	-2,882	0,011
Рост, см	14,392	4,216	2,325	3,413	0,004
Гликированный гемоглобин, %	12,279	2,663	0,602	4,612	0,000
Психологический компонент здоровья, баллы	1,943	0,820	0,552	2,369	0,031

^aзависимая переменная – серотонин

В данной группе пациентов коэффициент R-квадрат составил 0,602, то есть предикторы объясняют изменчивость переменной «серотонин» на 60%. Результаты дисперсионного анализа подтверждают влияние системы показателей на уровень серотонина с высокой достоверностью ($F=4,38$, $p<0,003$).

Показатель «рост» как предиктор вносит наибольший вклад в прогноз зависимой переменной ($\beta=2,325$).

Уравнение множественной регрессии имеет следующий вид:

уровень серотонина в сыворотке венозной крови = $2484,363 - 13,154*$ (суммарный показатель опросника GSRS) + $14,392*(\text{рост}) + 12,279*(\text{гликированный гемоглобин}) + 1,943*(\text{психологический компонент здоровья})$.

Из уравнения множественной регрессии следует, что, чем меньше выражен суммарный показатель гастроэнтерологической симптоматики по опроснику GSRS (нестандартизованный коэффициент $-13,154$) и чем выше эмоциональный фон настроения, спокойствие, что иллюстрирует показатель психологического компонента здоровья (нестандартизованный коэффициент $1,943$), тем выше показатель «серотонин». Сниженный эмоциональный фон ухудшает приверженность пациентов к лечению, они реже проводят

самоконтроль гликемии, отказываются от здорового образа жизни и мало соблюдают рекомендации по рациональному питанию, что также объясняет снижение уровня серотонина. Из антропометрических показателей в уравнение вошел рост (нестандартизованный коэффициент 14,392), который, вероятно, имеет отношение к проблеме избыточного веса и соотношению рост/вес. Отметим также, что параметр «вес», не вошедший в уравнение множественной регрессии, имеет коэффициент достоверности $p=0,07$, что может рассматриваться как тенденция в смысле влияния данного параметра на уровень серотонина. Кроме того, неоднозначным является предиктор «гликированный гемоглобин» (нестандартизованный коэффициент 12,279 при $p<0,001$). В литературе описаны взаимосвязи концентрации серотонина и уровня глюкозы крови через альтернативный путь утилизации триптофана, связанный с катаболизмом белка в тканях через стимуляцию инсулина и повышением уровня триптофана в крови посредством катаболизма белка в клетках [9]. Избыток поступления углеводов с пищей, приводящий к снижению контроля СД и повышению концентрации гликированного гемоглобина, одновременно стимулирует и выброс инсулина, что и может объяснить влияние гликированного гемоглобина на уровень серотонина в крови.

Таким образом, выведенные в уравнении множественной регрессии показатели соответствующим образом влияют на концентрацию серотонина в крови у пациентов с СД 2-го типа на фоне НР-ассоциированного гастрита и пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ, а значит, могут быть использованы для ее прогностического подсчета без применения инвазивной диагностики.

Выводы

1. Концентрация серотонина в сыворотке крови имеет множественную детерминацию, зависящую от особенностей заболевания каждой конкретной группы пациентов.
2. У пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ уровень серотонина достоверно выше, чем у пациентов с коморбидной патологией, хотя средние значения уровня серотонина в каждой группе остаются в пределах референсных значений.
3. Пациенты с коморбидной органической патологией имеют достоверно более низкие показатели психологического здоровья и более высокие – личностной тревожности, а также индекс массы тела и суммарный показатель гастроэнтерологической симптоматики, в частности рефлюкс-синдрома.
4. Предикторами уровня серотонина в группе пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ являются: скорость наполнения желудка в питьевом тесте, личностная тревожность, абдоминальная боль, соотношение объем талии / объем бедер и масса

безжировой ткани. Данные предикторы объясняют изменчивость переменной в этой группе на 65%.

5. Предикторами уровня серотонина в группе пациентов с СД 2-го типа и гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, являются: суммарный показатель гастроэнтерологической симптоматики опросника GSRS, рост пациента, гликированный гемоглобин и психологический компонент здоровья. Данные предикторы объясняют изменчивость переменной «серотонин» в этой группе на 60%.

6. Учитывая большой разброс референсных значений сыровоточного серотонина и тот факт, что они получены на выборке условно здоровых пациентов, представляется перспективным исследование нормальных значений данного показателя в группах пациентов с разными заболеваниями.

7. Серотонин играет весьма многогранную роль в контроле функционирования, реализации компенсаторно-приспособительных процессов и поддержании гомеостаза внутренней среды организма как в ЖКТ, так и вне его, что, безусловно, требует пристального изучения реализуемых им эффектов у различных групп пациентов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-415-183006/18-19.

Список литературы

1. Шур В.Ю., Самокруева М.А., Мажитова М.В., Тризно Н.Н., Файзиев Р.М., Петренко Л.В., Шур Ю.В. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 7-3. С. 621-629.
2. Осипенко М. Ф., Воронцова Е. С., Жук Е. А. Гастроэнтерологические симптомы при сахарном диабете 2 типа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015. № 3 (115). С. 84-88.
3. Шур В.Ю., Самокруева М.А., Мажитова М.В., Тризно Н.Н., Беднов И.А., Шур Ю.В. некоторые аспекты влияния серотонина на морфофункциональное состояние печени и процессы её регенерации // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20591> (дата обращения: 25.09.2019).
4. Bennet H., Mollet I.G., Balhuizen A., Medina A., Nagorny C., Bagge A., Fadista J., Ottosson-Laakso E., Vikman P., Dekker-Nitert M., Eliasson L., Wierup N., Artner I., Fex M. Serotonin (5-HT) receptor 2b activation augments glucose-stimulated insulin secretion in human and mouse islets of Langerhans. *Diabetologia*. 2016. Vol. 59. No. 4. P. 744–754.

5. Nam N.C. et al. Atlas International Diabetes Federation, 8th edition. International Diabetes Federation, 2017. 150 P.
6. Grasset E., Puel A., Charpentier J., Collet X., Christensen J.E., Tercé F., Burcelin R.. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces GLP-1 resistance through an enteric no-dependent and gut-brain axis mechanism. *Cell Metabolism*. 2017. Vol. 25. no. 5. P. 1075–1090.
7. Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У., Омаров О.М., Керимова А.М., Абдулманапова Д.Н., Ахмедова П.Н. Роль *Helicobacter pylori* в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и его дыхательных проявлений // *Современные наукоемкие технологии*. 2010. № 1. С. 40-42.
8. Шкляев А.Е., Бендерская Е.Ю., Максимов К.В., Гасанов А.М. Аккомодация желудка: влияние антропометрических факторов. *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26790> (дата обращения: 28.10.2019).
9. Плотникова Е.Ю., Краснов О.А. Роль серотониновых рецепторов в моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта // *Фарматека*. 2014. №14. С. 12-16.