

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-1

Генетические факторы и течение синдрома раздраженного кишечника: ассоциации и взаимосвязи

О.В. Гаус, М.А. Ливзан

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние взаимодействия факторов генетики и эпигенетики на формирование и персистенцию симптомов синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Материал и методы: в исследование включено 263 пациента с СРК (189 женщин, 74 мужчины, средний возраст 29 [25; 35] лет), в том числе: СРК с диареей (n=84), СРК с запором (n=92), СРК смешанного варианта (n=87); легкого течения (n=110), среднетяжелого течения (n=99), тяжелого течения (n=54). Группу контроля составили 40 лиц, сопоставимых по полу и возрасту. В каждой группе изучена распространенность полиморфизмов генов-кандидатов, ассоциированных с СРК (*COMT*, *DRD2*, *SLC6A4*, *LCT*, *FTO*, *TLR9*), особенности питания, уровень тревоги и депрессии, в том числе специфической гастроинтестинальной тревоги, качество жизни, содержание кортизола в слюне, серотонина в сыворотке крови, дофамина в плазме крови, зонулина в кале.

Результаты исследования: генотип val/val гена *COMT*, характеризующийся высокой активностью фермента, чаще встречался среди пациентов с СРК с диареей и смешанным вариантом ($\chi^2=55,75$, $p<0,001$), при тяжелом течении заболевания ($\chi^2=32,66$, $p<0,001$) и был связан с диареей ($\chi^2=53,39$, $p<0,001$), тревогой ($\chi^2=20,01$, $p<0,001$); генотип met/met ассоциировался с запорами ($\chi^2=16,09$, $p<0,001$), абдоминальной болью ($\chi^2=11,04$, $p=0,004$) и депрессией ($\chi^2=13,12$, $p=0,001$). Генотип T/T гена *DRD2*, ведущий к снижению плотности D_2 -рецепторов в головном мозге, чаще обнаруживался у пациентов с СРК с запорами ($\chi^2=13,05$, $p=0,042$) и с тяжелым течением заболевания ($\chi^2=30,37$, $p<0,001$), был связан с абдоминальной болью ($\chi^2=42,84$, $p<0,001$), эпизодами переедания ($\chi^2=29,05$, $p<0,001$), тягой к сладкому ($\chi^2=16,82$, $p=0,002$), депрессией ($\chi^2=39,63$, $p<0,001$). Генотип S/S гена *SLC6A4*, ведущий к снижению обратного захвата серотонина, чаще встречался у пациентов с СРК с диареей ($\chi^2=28,77$, $p<0,001$), ассоциировался с абдоминальной болью ($\chi^2=9,15$, $p<0,001$), диареей ($\chi^2=39,98$, $p<0,001$) и тревогой ($\chi^2=7,87$, $p=0,02$), генотип L/L — с запорами ($\chi^2=12,4$, $p=0,002$). Генотип A/A гена *FTO* был связан с избыточной массой тела ($\chi^2=41,33$, $p<0,001$), эпизодами переедания ($\chi^2=31,49$, $p<0,001$), повышенным потреблением добавленного сахара ($\chi^2=9,25$, $p=0,010$), тягой к сладкой пище ($\chi^2=26,19$, $p=0,001$), мучным и кондитерским изделиям ($\chi^2=7,85$, $p=0,019$). Генотип CC гена *TLR9*, ведущий к чрезмерной активации TLR9, чаще выявлялся у лиц с острой кишечной инфекцией в анамнезе ($\chi^2=8,45$, $p=0,038$).

Заключение: выявленные ассоциации предполагают влияние взаимодействия факторов генетики и окружающей среды на тяжесть и характер течения СРК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром раздраженного кишечника, факторы генетики, факторы эпигенетики, катехол-О-метилтрансфераза, рецепторы дофамина 2-го типа, транспортер обратного захвата серотонина, ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением, генетически детерминированная непереносимость лактозы, толл-подобные рецепторы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гаус О.В., Ливзан М.А. Генетические факторы и течение синдрома раздраженного кишечника: ассоциации и взаимосвязи. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):237–248. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-1.

Genetic factors and the course of irritable bowel syndrome: associations and interactions

O.V. Gaus, M.A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the effect of the interaction of genetic and epigenetic factors on the formation and persistence of signs concerning irritable bowel syndrome (IBS).

Patients and Methods: the study included 263 patients with IBS (189 female, 74 male, mean age — 29 [25; 35] years), including: IBS with diarrhea (n=84), IBS with constipation (n=92), mixed IBS (n=87); mild (n=110), moderate (n=99), severe (n=54) course. The control group consisted of 40 subjects comparable by gender and age. In each group, the polymorphism prevalence of candidate genes associated with IBS (*COMT*, *DRD2*, *SLC6A4*, *LCT*, *FTO*, *TLR9*), nutritional characteristics, the level of anxiety and depression, including specific gastrointestinal anxiety, life quality, cortisol content in saliva, blood serotonin, dopamine blood level, fecal zonulin.

Results: Val/Val genotype of the *COMT* gene, characterized by high enzyme activity, was more common among patients with IBS with diarrhea and mixed IBS ($\chi^2=55.75$, $p<0.001$), in severe course ($\chi^2=32.66$, $p<0.001$) and was associated with diarrhea ($\chi^2=53.39$, $p<0.001$), anxiety ($\chi^2=20.01$, $p<0.001$); Met/Met genotype was associated with constipation ($\chi^2=16.09$, $p<0.001$), abdominal pain ($\chi^2=11.04$, $p=0.004$) and depression ($\chi^2=13.12$, $p=0.001$). T/T genotype of the *DRD2* gene, leading to a decrease in the density of dopamine D_2 receptors, was more commonly found in patients with IBS with constipation ($\chi^2=13.05$, $p=0.042$) and severe course ($\chi^2=30.37$, $p<0.001$), and was associated with abdominal pain ($\chi^2=42.84$, $p<0.001$), episodes of overeating ($\chi^2=29.05$, $p<0.001$), sugar cravings ($\chi^2=16.82$, $p=0.002$) and depression ($\chi^2=39.63$, $p<0.001$). S/S genotype of the *SLC6A4* gene, leading to a decrease in serotonin reuptake, was more common in patients with IBS

with diarrhea ($\chi^2=28.77$, $p<0.001$), and was associated with abdominal pain ($\chi^2=9.15$, $p<0.001$), diarrhea ($\chi^2=39.98$, $p<0.001$) and anxiety ($\chi^2=7.87$, $p=0.02$), genotype L/L — with constipation ($\chi^2=12.4$, $p=0.002$). A/A genotype of the *FTO* gene was associated with overweight ($\chi^2=41.33$, $p<0.001$), episodes of overeating ($\chi^2=31.49$, $p<0.001$), increased consumption of added sugar ($\chi^2=9.25$, $p=0.010$), and cravings for sweet ($\chi^2=26.19$, $p=0.001$), farinaceous and confectionery products ($\chi^2=7.85$, $p=0.019$). CC genotype of the *TLR9* gene, leading to excessive activation of TLR9, was more commonly detected in individuals with a history of acute intestinal infection ($\chi^2=8.45$, $p=0.038$).

Conclusion: the identified associations suggest the impact of genetic and environmental factors on the severity and nature of the IBS course.

KEYWORDS: irritable bowel syndrome, genetic factors, epigenetic factors, catechol-O-methyltransferase, dopamine D2 receptors, serotonin reuptake transporter, fat mass and obesity-associated gene, LCT gene, toll-like receptors.

FOR CITATION: Gaus O.V., Livzan M.A. Genetic factors and the course of irritable bowel syndrome: associations and interactions. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(5):237–248 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-1.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является самым часто встречаемым функциональным расстройством пищеварительного тракта с глобальной распространенностью от 7 до 21% [1]. В настоящее время СРК рассматривается как многофакторное заболевание, возникающее в результате комплексного взаимодействия множественной генетической изменчивости, условий окружающей среды и образа жизни [2]. Общеизвестно, что наследственность играет важную роль в патогенезе заболевания, при этом СРК принято относить к сложным генетическим заболеваниям, которые имеют тенденцию накапливаться в семьях, но не таким предсказуемым образом, как классические менделевские расстройства [3]. Наследственный компонент удается установить у 33% пациентов [4]. Большинство ранних исследований, оценивающих семейную кластеризацию заболевания, были основаны преимущественно на сообщениях самих пациентов о том, что у другого члена семьи имеется СРК, а, как было показано, такая оценка достаточно субъективна и ее точность невысока [5]. В последующем для подтверждения роли генетики в развитии СРК был проведен ряд исследований типа «случай — контроль», в которых анализировались данные историй болезни непосредственно пациентов, лиц контрольной группы и их ближайших родственников. В частности, в исследовании Y.A. Saito et al. [6] с большим количеством участников (477 пациентов с СРК и 1492 родственника, 297 лиц группы контроля и 936 родственников) продемонстрировано, что 50% пациентов с СРК имеют по крайней мере еще одного больного родственника, и это оказалось в 2,75 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,01–3,76) раза чаще, чем среди лиц группы контроля ($p<0,05$). При этом степень семейной агрегации не зависела от пола, возраста, однако эпизоды острой кишечной инфекции, жестокое обращение, депрессия или тревога были более распространены среди пациентов с СРК и их больных родственников по сравнению с группой контроля и здоровыми родственниками. В заключение авторы делают вывод о том, что у члена семьи пациента с СРК шансы также иметь заболевание в 2–3 раза выше, но при условии воздействия известных факторов риска.

Проведенное в Швеции общенациональное исследование, включающее более 50 000 случаев, аналогично показало повышенный риск развития СРК среди родственников пациентов первой, второй и третьей степени родства [7].

Концепцию СРК как комплексного заболевания с вовлечением факторов генетики и окружающей среды подтверждают и исследования с участием близнецов. На сегодняшний день было проведено не менее пяти таких исследований, по данным которых генетическая предрасположенность при СРК и других функциональных расстройствах кишеч-

ника колеблется в пределах 22–57% [8–12]. Во всех случаях, кроме одного, уровень конкордантности для монозиготных близнецов (генетически идентичных) был выше, чем уровень конкордантности для дизиготных близнецов, что подчеркивает важную роль генетики в патогенезе заболевания. Тем не менее I. Mohammed et al. [11] обнаружили одинаковые показатели конкордантности для монозиготных и дизиготных близнецов, предположив, что не генетическая предрасположенность, а воздействие внешних факторов в конечном итоге определяет риск развития заболевания. К сожалению, отсутствуют исследования близнецов, воспитанных отдельно друг от друга, которые позволили бы оценить влияние различных условий окружающей среды на генетически идентичных лиц.

В настоящее время изучено более сотни вариантов нуклеотидной последовательности более чем в 60 генах-кандидатах, предположительно ассоциированных с развитием СРК, включая гены, участвующие в активации иммунных клеток и инициации воспаления в слизистой оболочке толстой кишки, процессах центральной и периферической нейротрансмиссии, ноцицепции, синтезе желчных кислот, кишечной секреции и экспрессии белков плотных контактов [13].

Предполагается, что взаимодействие факторов генетики с факторами окружающей среды, такими как диета, перенесенная острая кишечная инфекция, стресс и психологическая травма, определяют формирование общего фенотипа СРК. При этом различные комбинации генетических вариантов и факторов окружающей среды, вероятно, могут объяснить клиническую гетерогенность заболевания. Очевидно, что существуют гены, ответственные за формирование диареи, и они отличаются от тех, которые определяют развитие запора или абдоминальной боли, необходимой для постановки диагноза СРК и исключающей другие функциональные расстройства кишечника, такие как функциональный запор и функциональная диарея. С учетом того, что СРК является многофакторным, полигенным заболеванием, изучение взаимодействия генов и факторов окружающей среды представляется крайне важным для последующей разработки эффективных методов лечения и профилактики заболевания.

Цель исследования: оценить влияние взаимодействия факторов генетики и эпигенетики на формирование и персистенцию симптомов СРК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели проведено открытое исследование методом поперечного среза с включением 263 пациентов (189 женщин, 74 мужчины, средний возраст 29 [25; 35] лет) с диагнозом СРК, установленным

в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК [14]. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 01.12.2021). Все участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями не включения являлись любые органические заболевания пищеварительного тракта, других органов и систем, которые могут протекать с симптомами, характерными для СРК, а также тяжелое течение сопутствующих заболеваний, беременность или период лактации, психиатрические заболевания, отказ от участия.

Пациенты с СРК составили основную исследовательскую группу. В группу контроля вошли 40 здоровых лиц, по полу и возрасту сопоставимых с участниками основной группы.

В зависимости от характера нарушения кишечной моторики все пациенты с СРК были разделены на подгруппы: СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) — 84 (31,9%) пациента, СРК с преобладанием запора (СРК-З) — 92 (34,8%), СРК со смешанным вариантом нарушения моторики (СРК-См) — 71 (26,9%), неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н) — 16 (6,4%). Ввиду малой выборки пациентов с СРК-Н и отсутствием специфических характеристик группы данные пациенты были объединены в одну группу с пациентами с СРК-См.

Степень тяжести СРК определялась по опроснику IBS-SSS путем оценки частоты и интенсивности абдоминальной боли и вздутия живота, удовлетворенности работой кишечника, а также влияния симптомов СРК на повседневную активность пациента [15]. При итоговой сумме баллов от 75 до 175 течение СРК расценивалось как легкое, от 175 до 300 — как среднетяжелое, более 300 — как тяжелое. Среди включенных в исследование легкое течение заболевания отмечалось у 110 (41,9%) пациентов, среднетяжелое — у 99 (37,6%), тяжелое — у 54 (20,5%).

Структура рациона среди включенных в исследование изучалась по опроснику WHO CINDI program questionnaire, пищевые предпочтения и доступность различных продуктов питания — по опроснику «Информация о питании и пищевом поведении», разработанному на кафедре гигиены питания человека ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России [16].

Для анализа распространенности и выраженности тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), состоящая из двух подшкал — HADS-A и HADS-D для тревоги и депрессии соответственно, с суммой баллов по каждой от 0 до 21 [17]. При итоговой сумме баллов ≥ 11 по любой из подшкал диагностировалась клинически значимая тревога или депрессия. Проводилась также оценка индекса висцеральной чувствительности VSI (Visceral Sensitivity Index), который отражает уровень специфической гастроинтестинальной тревоги с учетом когнитивных, эмоциональных и поведенческих реакций в ответ на такие симптомы, как абдоминальная боль, нарушения стула, метеоризм и вздутие живота [18]. Итоговая сумма баллов по опроснику VSI колеблется от 0 до 75, большая сумма указывает на более выраженную тревогу, связанную с гастроинтестинальными симптомами. Качество жизни оценивалось по данным опросника IBS-QoL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life) в баллах от 0 до 100, при этом меньшее число соответствовало более низкому качеству жизни [19].

Дополнительно всем лицам основной группы и группы контроля на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (заведующий — к.м.н., доцент Д.Г. Новиков) проводилось лабораторное исследование по определению следующих вариантов нуклеотидной последовательности: rs4680 (катехол-О-метилтрансферазы Val158Met) гена *COMT* («Литех», Россия), играющего ключевую роль в деградации катехоламинов, 5-HTTLPR гена *SLC6A4* («Синтол», Россия), кодирующего синтез транспортера обратного захвата серотонина (SERT), rs4988235 (C-13910 T) гена *LCT* («Литех», Россия), ответственного за риск лактазной недостаточности, rs6277 (C-957 T) гена *DRD2* («Литех», Россия), регулирующего экспрессию рецептора дофамина 2-го типа, — методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, а также rs9939609 гена *FTO* («Литех», Россия), ассоциированного с жировой массой и ожирением, и rs5743836 (C-1237T>C) гена *TLR9* («Литех», Россия), опосредующего иммунный ответ на бактериальные антигены, — методом ПЦР с детекцией продуктов в электрофоретическом геле.

Кроме того, всем включенным в исследование проводилась оценка уровня кортизола в утренней и вечерней порциях слюны, серотонина в сыворотке крови, дофамина в плазме крови и зонулина в кале методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Cortisol Saliva ELISA (Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада), Serotonin ELISA (IBL, Германия), Dopamine ELISA (IBL, Германия) и IDK Zonulin ELISA (Immundiagnostik, Германия) соответственно.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica v.6.1 (русифицированная версия). В связи с наличием распределения, отличного от нормального, для всех количественных признаков описательная статистика представлена в виде медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей (P25 и P75 соответственно). Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна — Уитни (U), трех и более групп — критерий Краскела — Уоллиса (H). Для анализа качественных данных (номинальных, порядковых, ранговых) и анализа частот использовали критерий сопряженности χ^2 Пирсона. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных результатов по частоте встречаемости генотипов изучаемых генов между пациентами с СРК и лицами группы контроля статистически значимые различия получены для гена *COMT* и гена *DRD2* (табл. 1). Так, среди пациентов с СРК статистически значимо чаще встречались гомозиготы по аллелям val (41,8%) и met (31,9%), тогда как среди здоровых лиц — гетерозиготы val/met (50,0%). Полученные нами результаты согласуются с имеющимися данными о том, что генотипы val/val и met/met являются генотипами высокого риска в отношении СРК, тогда как генотип val/met ассоциирован с низким риском развития СРК [20].

Известно, что ген *COMT*, кодирующий синтез фермента катехол-О-метилтрансферазы, играет ключевую роль в деградации катехоламинов (дофамина, норадреналина и адреналина) в пресинаптической щели. Распространенным вариантом нуклеотидной последовательности гена *COMT*, расположенного на хромосоме 22q11.2, является val158met (rs4680), который вызывает замену валина (val)

Таблица 1. Распространенность генотипов генов *COMT*, *SLC6A4*, *FTO*, *LCT*, *TLR9*, *DRD2* среди пациентов с СРК и лиц группы контроля, n (%)

Table 1. Prevalence of genotypes of *COMT*, *SLC6A4*, *FTO*, *LCT*, *TLR9*, *DRD2* genes among patients with IBS and control group, n (%)

Генотип Genotype	СРК (n=263) IBS (n=263)	Контрольная группа (n=40) Control group (n=40)	Статистическая значимость раз- личий / Statistical significance of differences
<i>COMT</i>			
Met/Met	84 (31,9)	11 (27,5)	$\chi^2=10,16$, $p=0,006$
Val/Val	110 (41,8)	9 (22,5)	
Val/Met	69 (26,3)	20 (50,0)	
<i>DRD2</i>			
C/C	84 (31,9)	23 (57,5)	$\chi^2=9,94$, $p=0,007$
C/T	134 (51,0)	13 (32,5)	
T/T	45 (17,1)	4 (10,0)	
<i>SLC6A4</i>			
S/S	53 (20,2)	8 (20,0)	$\chi^2=1,47$, $p=0,478$
S/L	116 (44,1)	14 (35,0)	
L/L	94 (35,7)	18 (45,0)	
<i>FTO</i>			
A/A	88 (33,5)	8 (20,0)	$\chi^2=3,29$, $p=0,193$
A/T	129 (49,0)	22 (55,0)	
T/T	46 (17,1)	10 (25,0)	
<i>LCT</i>			
C/C	108 (41,1)	15 (37,5)	$\chi^2=0,21$, $p=0,900$
C/T	114 (43,3)	18 (45,0)	
T/T	41 (15,6)	7 (17,5)	
<i>TLR9</i>			
T/T	185 (70,3)	29 (72,5)	$\chi^2=0,754$, $p=0,686$
C/T	55 (20,9)	9 (22,5)	
C/C	23 (8,8)	2 (5,0)	

на метионин (met) и отвечает за изменение функции фермента. Генотип val/val приводит к повышению активности фермента COMT в 3–4 раза по сравнению с генотипом met/met, а генотип val/met проявляет промежуточную активность [21–23].

Поскольку биологические эффекты дофамина зависят также от плотности и активности специфических рецепторов, с которыми он связывается, среди генов-кандидатов, ассоциированных с развитием СРК, нами был изучен вариант нуклеотидной последовательности rs6277 (с.957C>T) гена *DRD2*, кодирующего экспрессию рецепторов D_2 на нейронах. В проведенном нами исследовании получены статистически значимые различия по частоте встречаемости генотипов указанного гена между пациентами с СРК и здоровыми лицами ($\chi^2=9,94$, $p=0,007$). В частности, в группе пациентов с СРК чаще встречались носители гетерозиготного генотипа C/T (51,0%), а в группе контроля — гомозиготного генотипа C/C (57,5%). Вместе с тем показано, что лица с гомозиготным генотипом C/C, ассоциированным с более высокой плотностью D_2 -рецепторов, характеризуются более эффективным связыванием дофамина [24, 25], в то время как наличие аллели T связано со снижением трансляции матричной РНК и снижением синтеза белка до 50% во всех участках полосатого тела (комплекс подкорковых базальных ганглиев, входящих в экстрапирамидную систему головного мозга) [26, 27].

В нашем исследовании носители аллели T встречались среди 68,1 (179 из 263) % пациентов с СРК по сравнению с 42,5 (17 из 40) % лиц в группе контроля.

При анализе распространенности различных генотипов изучаемых генов среди пациентов с СРК в зависимости от подтипа заболевания обнаружены статистически значимые различия для генов *COMT*, *DRD2* и *SLC6A4* (табл. 2).

В проведенном нами исследовании среди пациентов с СРК-Д и СРК-См преобладал генотип val/val гена *COMT*, а среди пациентов с СРК-З — генотип met/met. Имеющиеся в литературе сведения демонстрируют аналогичные результаты. К примеру, в исследовании P. Karling et al. [20] среди пациентов с СРК у носителей генотипа val/val наблюдалось значительное увеличение частоты стула (2,6 раза против 1,8 раза в день; $\chi^2=5,3$, $p=0,03$) по сравнению с носителями генотипов val/met и met/met. Интересными представляются данные о том, что генотип val/val гена *COMT* не только статистически значимо связан с развитием СРК-Д, но и предрасполагает к рефрактерному течению заболевания у женщин, тогда как генотип met/met, напротив, повышает вероятность развития рефрактерного СРК-З [28].

Кроме того, в проведенном нами исследовании достоверные различия между пациентами с СРК в зависимости от подтипа заболевания были выявлены по распространенности генотипов гена *DRD2* ($\chi^2=13,05$, $p=0,042$). Генотип T/T со сниженной плотностью рецепторов в головном мозге встречался у 19 (20,7%) пациентов с СРК-З, у 16 (18,3%) — с СРК-См, у 10 (11,9%) — с СРК-Д, тогда как генотип C/C с высокой плотностью рецепторов выявили у 31 (36,9%) пациента с СРК-Д, у 26 (29,9%) — с СРК-См, у 27 (29,3%) — с СРК-З. Таким образом, носители аллели T чаще (70,7% случаев) встречались среди пациентов с преобладанием запоров. Недавние исследования показали, что нисходящие пути торможения боли, опосредованные действием дофамина, контролируют не только ноцицепцию, но и рефлекс дефекации. В частности, в эксперименте интратекальное введение дофамина на уровне L6–S1, где расположен пояснично-крестцовый центр дефекации, вызывало пропульсивные сокращения толстой кишки через D_2 -подобные дофаминовые рецепторы [29].

При анализе частот распространенности генотипов гена *SLC6A4*, кодирующего синтез транспортера обратного захвата серотонина (SERT), нами установлено, что среди пациентов с СРК-Д наиболее часто встречаются носители генотипов S/S и S/L, а среди пациентов с СРК-З — генотипа L/L. Полиморфизм в промоторной области гена, кодирующего SERT, представлен длинной (L) и короткой (S) аллелями, где присутствие длинной аллели обеспечивает более высокий уровень экспрессии гена и большую интенсивность метаболизма серотонина, а наличие короткой аллели связано со снижением обратного захвата серотонина [30, 31]. В ряде работ также обнаружена ассоциация между генотипом S/S варианта нуклеотидной последовательности гена *SERT* и СРК-Д, которую объясняли пониженной скоростью поглощения серотонина, а следовательно, более продолжительной персистенцией серотонина, усилением нейронной стимуляции и двигательной функции кишечника [32–34]. Вместе с тем необходимо отметить некоторую разнородность данных, полученных в различных этнических группах. Так, в метаанализе 25 клинических исследований, проведенных в Восточной Азии, отмечен наибольший риск развития СРК-З у лиц с генотипом L/L и отсутствие корреляции варианта нуклеотидной после-

Таблица 2. Распространенность генотипов генов *COMT*, *SLC6A4*, *FTO*, *LCT*, *TLR9*, *DRD2* среди пациентов с СПК в зависимости от подтипа заболевания и лиц группы контроля, n (%)**Table 2.** Prevalence of genotypes of *COMT*, *SLC6A4*, *FTO*, *LCT*, *TLR9*, *DRD2* genes among patients with IBS, depending on the disease subtype and control group, n (%)

Генотип Genotype	СПК-Д (n=84) IBS-D (n=84)	СПК-3 (n=92) IBS-C (n=92)	СПК-См (n=87) IBS-M (n=87)	Контроль (n=40) Control (n=40)	Статистическая значимость различий Statistical significance of differences
<i>COMT</i>					
Met/Met	13 (15,5)	53 (57,6)	18 (20,7)	11 (27,5)	$\chi^2=55,75$, $p<0,001$
Val/Val	44 (52,4)	21 (22,8)	45 (51,7)	9 (22,5)	
Val/Met	27 (32,1)	18 (19,6)	24 (27,6)	20 (50,0)	
<i>DRD2</i>					
C/C	31 (36,9)	27 (29,3)	26 (29,9)	23 (57,5)	$\chi^2=13,05$, $p=0,042$
C/T	43 (51,2)	46 (50,0)	45 (51,7)	13 (32,5)	
T/T	10 (11,9)	19 (20,7)	16 (18,3)	4 (10,0)	
<i>SLC6A4</i>					
S/S	22 (26,1)	15 (16,3)	16 (18,4)	8 (20,0)	$\chi^2=28,77$, $p<0,001$
S/L	46 (54,8)	26 (28,3)	44 (50,6)	14 (35,0)	
L/L	16 (19,1)	51 (55,4)	27 (31,0)	18 (45,0)	
<i>FTO</i>					
A/A	27 (32,1)	31 (33,7)	30 (34,5)	8 (20,0)	$\chi^2=3,90$, $p=0,690$
A/T	41 (48,8)	44 (47,8)	44 (50,6)	22 (55,0)	
T/T	16 (19,1)	17 (18,5)	13 (14,9)	10 (25,0)	
<i>LCT</i>					
C/C	43 (51,2)	29 (31,5)	36 (41,4)	15 (37,5)	$\chi^2=10,82$, $p=0,094$
C/T	34 (40,5)	47 (51,1)	33 (37,9)	18 (45,0)	
T/T	7 (8,3)	16 (17,4)	18 (20,7)	7 (17,5)	
<i>TLR9</i>					
T/T	52 (61,9)	68 (73,9)	62 (71,3)	29 (72,5)	$\chi^2=8,33$, $p=0,215$
C/T	19 (22,6)	20 (21,8)	18 (20,7)	9 (22,5)	
C/C	13 (15,5)	4 (4,3)	7 (8,0)	2 (5,0)	

довательности *SLC6A4* с другими подтипами СПК [35]. Напротив, в исследованиях, проведенных в Юго-Восточном Иране и Северной Индии, фенотип СПК-3 значительно чаще встречался у пациентов с генотипами S/S и L/S гена *SLC6A4* по сравнению с СПК-Д и СПК-См [36, 37].

Закономерно, что среди пациентов с СПК, включенных в наше исследование, носители разных генотипов гена *SLC6A4* имели статистически значимо большую частоту стула за последнюю неделю ($N=45,63$, $p<0,001$). Так, среди носителей генотипа S/S средняя частота стула 12 [4; 18] раз в неделю, S/L — 9 [4; 17] раз в неделю, L/L — 3 [2; 5] раза в неделю. При попарном сравнении различия сохранялись между носителями генотипов S/S и L/L ($U=70,09$, $p<0,001$), а также S/L и L/L ($U=63,67$, $p<0,001$), при этом показатели частоты стула за последнюю неделю у лиц с генотипами S/S и S/L были сопоставимы ($U=6,43$, $p=0,092$). Данный факт подтверждает предположение о том, что именно мутантная аллель S связана со склонностью к диарее.

При анализе распространенности различных генотипов изучаемых генов среди пациентов с СПК в зависимости от степени тяжести заболевания достоверные различия получены для генов *COMT* и *DRD2* (табл. 3). Так, среди пациентов с тяжелым течением заболевания число лиц с промежуточной активностью фермента (генотип val/met) было наименьшим, тогда как подавляющее большинство имели генотип val/val с высокой активностью фермента. Примечательно, что наличие генотипа met/met гена *COMT* было ассоциировано с наличием запоров ($\chi^2=16,09$,

$p<0,001$), выраженной абдоминальной боли ($\chi^2=11,04$, $p=0,004$), генотипа val/val — с диареей ($\chi^2=53,39$, $p<0,001$).

Установлено, что варианты нуклеотидной последовательности в гене *COMT* могут влиять на уровни катехоламинов и энкефалинов, которые связаны с регуляцией систем модуляции висцеральной боли [38]. Низкая активность фермента *COMT* (генотип met/met) приводит к более высокому уровню дофамина в синапсе и хронической активации дофаминергических нейронов, а следовательно, к более низкому содержанию энкефалина в нейронах и снижению уровня активности эндогенной системы торможения боли. Экспериментально показано, что инфузия гипертонического солевого раствора в жевательную мышцу у лиц с генотипом met/met приводит к снижению активности регионарных μ -опиоидных рецепторов и более высокой сенсорной оценке боли в ответ на раздражитель по сравнению с лицами, имеющими генотип val/val [21]. В ряде исследований низкая активность *COMT* была связана с такими хроническими болевыми состояниями, как лицевая боль [39], фибромиалгия [40], немигренозная головная боль [41]. Кроме того, по данным функциональной магнитно-резонансной томографии у носителей аллели met отмечается повышенная активация миндалины и гиппокампа после воздействия неприятных эмоциональных визуальных стимулов [42, 43]. Предполагается, что *COMT*-опосредованное изменение содержания дофамина в лимбических областях приводит к усилению возбуждения и преувеличенным аффективным реакциям на стрессоры окружающей среды [44].

Таблица 3. Распространенность генотипов генов *COMT*, *SLC6A4*, *FTO*, *LCT*, *TLR9*, *DRD2* среди пациентов с СРК в зависимости от степени тяжести заболевания и лиц группы контроля, n (%)**Table 3.** Prevalence of genotypes of *COMT*, *SLC6A4*, *FTO*, *LCT*, *TLR9*, *DRD2* genes among patients with IBS, depending on the disease severity and control group, n (%)

Генотип Genotype	Легкое течение (n=110) Mild course (n=110)	Среднетяжелое течение (n=12) Moderate course (n=99)	Тяжелое течение (n=54) Severe course (n=54)	Контроль (n=40) Control (n=40)	Статистическая значи- мость различий / Statistical significance of differences
<i>COMT</i>					
Met/Met	32 (29,0)	35 (35,4)	17 (31,5)	11 (27,5)	$\chi^2=32,66$, $p<0,001$
Val/Val	39 (35,5)	36 (36,4)	35 (64,8)	9 (22,5)	
Val/Met	39 (35,5)	28 (28,2)	2 (3,7)	20 (50,0)	
<i>DRD2</i>					
C/C	51 (46,3)	25 (25,3)	8 (14,8)	23 (57,5)	$\chi^2=30,37$, $p<0,001$
C/T	47 (42,8)	55 (55,6)	32 (59,3)	13 (32,5)	
T/T	12 (10,9)	19 (19,1)	14 (25,9)	4 (10,0)	
<i>SLC6A4</i>					
S/S	16 (14,5)	24 (24,2)	13 (24,1)	8 (20,0)	$\chi^2=8,21$, $p=0,223$
S/L	58 (52,7)	37 (37,4)	21 (38,9)	14 (35,0)	
L/L	36 (32,8)	38 (38,4)	20 (37,0)	18 (45,0)	
<i>FTO</i>					
A/A	39 (35,5)	31 (31,3)	18 (33,3)	8 (20,0)	$\chi^2=9,19$, $p=0,163$
A/T	51 (46,4)	46 (46,5)	32 (59,3)	22 (55,0)	
T/T	20 (18,1)	22 (22,2)	4 (7,4)	10 (25,0)	
<i>LCT</i>					
C/C	40 (36,4)	43 (43,4)	25 (46,3)	15 (37,5)	$\chi^2=2,99$, $p=0,809$
C/T	54 (49,1)	39 (39,4)	21 (38,9)	18 (45,0)	
T/T	16 (14,5)	17 (17,2)	8 (14,8)	7 (17,5)	
<i>TLR9</i>					
T/T	76 (69,1)	68 (68,7)	38 (70,4)	29 (72,5)	$\chi^2=1,75$, $p=0,941$
C/T	22 (20,0)	23 (23,2)	12 (22,2)	9 (22,5)	
C/C	12 (10,9)	8 (8,1)	4 (7,4)	2 (5,0)	

В проведенном нами исследовании в группе пациентов с СРК обнаружены значимые различия по содержанию дофамина в зависимости от выявленного генотипа гена *COMT* ($N=21,07$, $p<0,001$). При этом самое низкое содержание дофамина в плазме было отмечено у носителей гомозигот met/met — 23,74 [17,92; 32,56] нг/мл по сравнению с носителями val/val и val/met — 36,55 [25,76; 48,72] и 29,76 [21,04; 42,39] нг/мл соответственно. Полученные данные подчеркивают сложность дофаминергической передачи в центральной нервной системе и на периферии у пациентов исследуемой когорты. Хорошо известно, что для метаболизма дофамина принципиально важны два момента: пресинаптический синтез и постсинаптическая инактивация, последняя осуществляется либо путем обратного захвата в пресинаптические везикулы, либо посредством метилирования ферментом *COMT* [45]. Метилирование ферментом *COMT* по сути является единственным методом деградации дофамина в префронтальной коре — области мозга, отвечающей за формирование поведенческих реакций и входящей в так называемую мозговую модель «матрицы боли», которая, как было показано, активируется в ответ на колоректальную стимуляцию у больных с СРК [46]. Под влиянием физиологического или психологического стресса концентрация дофамина в синапсах увеличивается, что усиливает активность мозга, и если уровень дофамина оказывается избыточным (при низкой активности *COMT*), то развивается функциональный сбой в работе нейронов, что ведет к формированию боли и связанных с ней психологических расстройств.

Кроме того, в проведенном нами исследовании среди пациентов с тяжелым течением СРК значимо чаще встречались носители гомозиготного по аллели Т генотипа гена *DRD2* — 25,9%, по сравнению с 19,1 и 10,9% при среднетяжелом и легком течении соответственно ($\chi^2=30,37$, $p<0,001$). Закономерно, что у гомозиготных носителей генотипа Т/Т отмечались более выраженные симптомы заболевания, в частности абдоминальная боль ($\chi^2=42,84$, $p<0,001$). Скорее всего, это связано с тем, что сниженная плотность *DRD2* в головном мозге опосредует нарушение проведения сигналов нисходящей системы торможения боли и процессов эмоциональной обработки боли [47].

Генотип S/S гена *SLC6A4* оказался связан с абдоминальной болью ($\chi^2=9,15$, $p=0,029$) и диареей ($\chi^2=39,98$, $p<0,001$), генотип L/L — с запорами ($\chi^2=12,4$, $p=0,002$). Вместе с тем среди лиц с генотипом S/S отмечался более высокий уровень серотонина в сыворотке крови по сравнению с другими генотипами ($N=68,74$, $p=0,000$). У лиц с генотипом S/S среднее содержание серотонина составило 230,32 [209,7; 322,11] нг/мл, у лиц с генотипом S/L — 198,4 [146,85; 241,53] нг/мл, у лиц с генотипом L/L — 157,8 [115,56; 200,16] нг/мл. Ассоциация генотипа S/S с повышенным содержанием серотонина в сыворотке крови, выраженной абдоминальной болью и тревогой, установлена и в ряде других работ [34, 48]. S. Fukudo et al. [49] обнаружили у носителей гомозиготного генотипа по короткой аллели S повышенную висцеральную чувствительность в ответ на колоректальное растяжение. Имеются и другие данные, когда пациенты с СРК, имеющие генотип S/L гена

SLC6A4, сообщали о значительно более высоких уровнях абдоминальной боли, чем пациенты с СРК — гомозиготные по аллелям S или L [50, 51], однако механизм этой связи остается неясным. Вместе с тем, как отмечалось ранее, аллель S гена *SLC6A4*, снижая транскрипционную активность SERT, препятствует обратному захвату серотонина из синапса, в результате чего избыток нейромедиатора способствует повышенной стимуляции ноцицептивных рецепторов и усилению болевых ощущений [52].

Хорошо известно, что для реализации генетической предрасположенности требуется действие факторов эпигенетики, с этой целью мы провели анализ ассоциативных взаимосвязей между генотипами изучаемых генов и характером питания, уровнем тревоги и депрессии, а также наличием острой кишечной инфекции в анамнезе.

Наличие генотипа met/met гена *COMT* было ассоциировано с признаками депрессии по подшкале HADS-D ($\chi^2=13,12$, $p=0,001$) и показателем индекса висцеральной гиперчувствительности по опроснику VSI ($\chi^2=16,49$, $p=0,018$), наличие генотипа val/val — с более высокими баллами тревоги по подшкале HADS-A ($\chi^2=20,01$, $p<0,001$), в том числе специфической гастроинтестинальной тревоги ($\chi^2=24,82$, $p<0,001$). В проведенных ранее исследованиях генотип val/val был связан с тревожностью у европеоидных женщин [20, 53] и снижением способности испытывать радость в ответ на вознаграждение [54]. Поскольку тревога и отрицательные эмоции усиливают передачу ноцицептивных сигналов из пищеварительного тракта [55, 56], можно сделать предположение о том, что генотип val/val приводит к аномальному восприятию физиологических событий в кишечнике и формированию специфической тревоги по поводу наличия гастроинтестинальных симптомов.

Было высказано предположение, что ген *COMT* влияет на риск аффективных расстройств в зависимости от вида стрессора окружающей среды и степени его воздействия [44], поскольку обе аллели, met и val, были связаны с депрессией [57–59], в других работах [60, 61] такая связь отсутствовала. Установлено, что ген *COMT* тесно связан с активацией оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» и повышенным высвобождением гормона стресса кортизола в ответ на физические и психологические стрессоры, а следовательно, определяет уязвимость к стрессу, а также влияет на риск развития тревоги [62, 63]. В проведенном нами исследовании статистически значимые различия получены среди пациентов с СРК с различными генотипами гена *COMT* по уровню кортизола в утренней ($N=6,085$, $p=0,048$) и вечерней ($N=18,42$, $p<0,001$) порциях слюны. Так, средний уровень утреннего (базального) кортизола в слюне у пациентов с генотипом met/met составил 32,22 [25,5; 49,05] нг/мл, с генотипом val/val — 50,28 [26,15; 79,62] нг/мл, с генотипом val/met — 39,2 [26,10; 67,6] нг/мл. Средний уровень вечернего кортизола в слюне у пациентов с генотипом met/met составил 16,45 [11,43; 21,34] нг/мл, с генотипом val/val — 20,99 [16,09; 28,18] нг/мл, с генотипом val/met — 17,88 [13,9; 22,01] нг/мл.

При анализе пищевых привычек включенных в наше исследование пациентов с СРК оказалось, что для носителей генотипа met/met гена *COMT* характерны эпизоды частого переедания ($\chi^2=33,26$, $p=0,001$). В подтверждение этому целесообразно привести результаты исследования S.D. Donofry et al. [64] с участием более 1000 человек, где изучалась ассоциация варианта нуклеотидной последо-

вательности rs4680 гена *COMT* с вероятностью симптомов компульсивного переедания и были получены данные о том, что лица с аллелью met подвергаются более высокому риску расстройства по сравнению с носителями гомозиготного генотипа val/val.

Генотип S/S гена *SLC6A4* оказался связан с тревогой ($\chi^2=7,87$, $p=0,026$). На биологическом уровне изменение функционального полиморфизма в промоторной области гена *SLC6A4* рассматривается в качестве предполагаемого модулятора реакции на стресс. В своей работе A. Caspi et al. [65] отметили, что S-аллель *SLC6A4* связана с нарушением процессов адаптации и патологической реакцией на стресс, тогда как гомозиготы L/L являются более устойчивыми к стрессовым жизненным событиям, однако позже сообщалось о противоположных результатах [66, 67].

Генотип T/T гена *DRD2* чаще встречался среди пациентов с СРК, имеющих избыточную массу тела и ожирение ($\chi^2=8,34$, $p=0,026$). Так, из 63 пациентов с СРК, имеющих ИМТ ≥ 25 кг/м², 15 (23,8%) были гомозиготы T/T по сравнению с 12,5% (25 из 200), имеющими ИМТ ≤ 25 кг/м². Интересно, что в группе пациентов с СРК, имеющих генотип T/T, чаще отмечались эпизоды переедания ($\chi^2=29,05$, $p<0,001$), тяга к сладкому ($\chi^2=16,82$, $p=0,002$) и признаки депрессии ($\chi^2=39,63$, $p<0,001$).

Показано, что плотность *DRD2* в головном мозге может влиять на риск развития депрессии и определять пищевое поведение [68, 69]. В частности, у подростков, на которых оказывалось психологическое влияние (контроль) со стороны их родителей, потребность в еде повышалась, если они были носителями как минимум одной аллели T [70]. Другие исследования показывают, что люди, страдающие ожирением, также проявляют больший интерес к еде и сильнее стремятся ее добыть, если в их генотипе присутствует аллель T [71]. Объясняется это тем, что снижение плотности рецепторов дофамина связано с медленной активацией центра вознаграждения в мозге и приводит к необходимости поиска человеком событий, способных вызвать повышение уровня дофамина для хорошего самочувствия [72]. В настоящее время в целом ряде исследований подтверждена ассоциация аллели T с повышенным риском аддиктивного поведения на примере курения, игромании и алкоголизма [73–75].

В проведенном нами исследовании между пациентами с СРК и здоровыми лицами не было получено статистически значимых различий по распространенности генотипов гена *FTO*, ассоциированного с жировой массой и ожирением, что, возможно, связано с неравномерностью выборки, однако установлено, что лица с генотипом A/A гена *FTO* имеют более высокий ИМТ ($\chi^2=41,33$, $p<0,001$). Так, среди пациентов с СРК, имеющих ИМТ ≥ 25 кг/м² ($n=63$), 37 (58,7%) имели генотип A/A, тогда как среди имеющих нормальный показатель ИМТ ($n=200$) — всего лишь 51 (25,5%).

Ранее обнаружено, что вариант нуклеотидной последовательности rs9939609 гена *FTO* связан с наличием ожирения в популяциях европейского происхождения [76, 77]. Окружность талии у лиц с генотипом A/A примерно на 7,1 см больше, чем у лиц с генотипом T/T ($p=0,005$). Однако самая сильная ассоциация минорной аллели A была обнаружена с ИМТ (отношение шансов 1,55, 95% ДИ 1,129–2,128, $p=0,007$), даже после поправки на возраст, пол и статус курения [78].

Кроме того, для пациентов с СРК, включенных в наше исследование и имеющих генотип A/A гена *FTO*, харак-

терны эпизоды частого переедания ($\chi^2=31,49$, $p<0,001$), избыточное потребление добавленного сахара ($\chi^2=9,25$, $p=0,010$), тяга к сладкой пище ($\chi^2=26,19$, $p<0,001$), мучным и кондитерским изделиям ($\chi^2=7,85$, $p=0,019$), что подтверждает имеющиеся сведения о том, что наличие аллели риска А гена *FTO* связано с увеличением потребления пищи с высокой энергетической ценностью [79] и снижением чувства сытости [80].

Необходимо отметить, что имеются работы по изучению эффектов варианта нуклеотидной последовательности rs9939609 гена *FTO* на организм человека при различных условиях окружающей среды, которые подтверждают постулат о важности внешних факторов в реализации генетического риска. Так, в работе Q. Qi et al. [81] показано, что генотип А/А гена *FTO* был связан с более высоким ИМТ, но этот эффект также модулировался потреблением сладких напитков. Риск дополнительного увеличения ИМТ для тех, кто употреблял >1 порции в день, составил 1,78, по сравнению с 1,0 для тех, кто употреблял <1 порции в месяц, т. е. относительный риск был больше на 78% при избыточном потреблении сладких напитков. Интересными с практической точки зрения представляются также данные о том, что у людей с генотипом А/А снижены риски развития ожирения, если они физически активны [82].

В литературе имеются сведения о том, что ген *FTO* играет роль в развитии депрессии, а также контролирует дофаминергическую передачу в головном мозге, которая является ключевым механизмом не только для контроля чувства вознаграждения и пищевого поведения, но и для регуляции моторики пищеварительного тракта [83–86]. В нашем исследовании ассоциаций генотипов гена *FTO* с уровнем депрессии, уровнем дофамина или типом нарушения кишечной моторики обнаружено не было.

Поскольку одним из факторов, способствующих развитию и персистенции симптомов СРК, принято считать пищевую intolerантность [87] и многие пациенты связывают появление своих симптомов с употреблением молока или молочных продуктов, в числе других генов нами изучен вариант нуклеотидной последовательности с.-13910С>Т гена *LCT*, который кодирует синтез фермента лактазы в тонкой кишке. Данный фермент участвует в расщеплении дисахарида лактозы или молочного сахара до глюкозы и галактозы. Аллель С гена *LCT* связана со снижением синтеза лактазы, а мутантная аллель Т — с сохранением способности расщеплять лактозу во взрослом возрасте. Таким образом, гомозиготные носители аллели С не способны к усвоению лактозы, в то время как гомозиготные носители варианта Т хорошо переносят молочные продукты [88].

В проведенном нами исследовании частота выявления генотипа С/С гена *LCT* среди лиц с СРК, независимо от подтипа заболевания и степени тяжести, оказалась сопоставимой с таковой среди здоровых лиц. Это согласуется с результатами эпидемиологических исследований, где установлено, что распространенность дефицита лактазы у пациентов с СРК не отличается от таковой в общей популяции [89] и что непереносимость лактозы, о которой сообщают сами больные, зачастую не подтверждается результатами объективных методов исследований [90]. Вместе с тем в ряде клинических исследований отмечено уменьшение выраженности симптомов СРК при назначении безлактозной диеты, однако все они не были слепыми и плацебо-контролируемыми, что затрудняет трактовку

полученных результатов [91]. Возможно, это объясняется выраженным эффектом ноцебо, когда клинические проявления заболевания возникают при употреблении тех или иных продуктов, которые, по мнению самих пациентов, они не переносят [89].

Ген *TLR9* был выбран нами в качестве мишени для исследования как ген, регулирующий иммунный ответ при изменении состава кишечной микробиоты и потенциально участвующий в развитии воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке толстой кишки при СРК. Толл-подобные рецепторы (TLR) относятся к семейству рецепторов распознавания образов (PRR) и присутствуют на макрофагах собственной пластинки, дендритных клетках, клетках Панета и эпителиальных клетках кишечника [92]. К настоящему времени у людей выявлено 10 типов TLR, среди них TLR9 специфично связывает цитозин-фосфат-гуанин (СрG) ДНК бактерий и вирусов [93]. Активация TLR9 инициирует передачу сигнала и экспрессию генов, которые контролируют врожденный иммунный ответ и антиген-специфический приобретенный иммунитет [94]. Кроме того, TLR9 участвуют в поддержании функционального состояния эпителиального кишечного барьера [95, 96], способствуют пролиферации эпителиальных клеток, секреции иммуноглобулина А и экспрессии антимикробных пептидов [97]. Нарушение регуляции этих процессов или чрезмерная активация TLR9 может привести к хроническому воспалению и развитию различных заболеваний. Показано, что у носителей минорной аллели С варианта нуклеотидной последовательности rs5743836 (с.-1237Т>С) гена *TLR9* наблюдается увеличение базовой транскрипции TLR9, индуцированной воздействием провоспалительного интерлейкина-6, примерно в 2,4 раза по сравнению с гомозиготами Т/Т ($p=0,008$) [98]. Демонстрировано, что аллель С предрасполагает к развитию неходжкинской лимфомы [99], лимфомы Ходжкина [100], а также некоторых аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний, включая бронхиальную астму [101] и болезнь Крона [102].

В проведенном нами исследовании различий по частоте встречаемости аллели С между пациентами с СРК и лицами группы контроля обнаружено не было ($\chi^2=0,754$, $p=0,686$). Частота генотипов TLR9 среди пациентов с СРК составила 20,9% для гетеромутантного генотипа (Т/С) и 8,8% — для гомомутантного генотипа (С/С), среди здоровых лиц — 22,5 и 5,0% соответственно.

С учетом имеющихся данных об ассоциации варианта нуклеотидной последовательности rs5743836 (с.-1237Т>С) гена *TLR9* с развитием постинфекционного СРК, продемонстрированных на большой когорте лиц — 2300 жителей г. Уокертона (провинция Онтарио в центральной части Канады), которые перенесли острый гастроэнтерит из-за загрязнения муниципального водоснабжения [103], мы провели дальнейший анализ среди включенных в наше исследование пациентов в зависимости от наличия эпизода острой кишечной инфекции (ОКИ), перенесенного до появления первых симптомов СРК. Оказалось, что у тех, кто связывал развитие своего заболевания с перенесенной ОКИ ($n=68$), частота выявления гомозиготного генотипа С/С, связанного с чрезмерной активацией *TLR9*, была значительно выше — 26,5% против 2,6% среди тех, у кого отсутствовали указания на ОКИ в анамнезе ($n=194$), и эти различия были статистически значимы ($\chi^2=8,45$, $p=0,038$).

Интересно, что среди пациентов с СРК, кто перенес ОКИ, генотип С/С гена *TLR9* ассоциировался с высоким уровнем кортизола в слюне как в утренней порции ($\chi^2=11,37$, $p=0,016$), так и в вечерней ($\chi^2=9,22$, $p=0,029$). Данный феномен подтверждает сформулированные ранее выводы о том, что активация TLRs может быть опосредована действием кортикотропин-рилизинг-фактора и гормона стресса кортизола через путь протеинкиназы А, который стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов [104], и что тревога является независимым фактором риска развития постинфекционного СРК [105].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на то, что во многих исследованиях установлены наследственный компонент и ассоциация СРК с вариантами нуклеотидной последовательности отдельных генов-кандидатов, регулирующих основные патогенетические механизмы развития заболевания — висцеральную гиперчувствительность, моторику кишечника, процессы нейротрансмиссии, воспаления, функцию иммунной системы и проницаемость эпителиального барьера, в нашем исследовании статистически значимые различия между пациентами с СРК и здоровыми лицами получены для генов, регулирующих дофаминергическую нейротрансмиссию — *COMT* и *DRD2*. Вместе с тем детальный анализ внутри когорты пациентов с СРК показал достоверные различия и для других генов-кандидатов в зависимости от подтипа и степени тяжести заболевания. Кроме того, были установлены ассоциативные взаимодействия, обеспечивающие реализацию генетической предрасположенности под влиянием таких факторов окружающей среды, как характер питания, уровень тревоги и депрессии, наличие ОКИ в анамнезе. Полученные результаты подчеркивают многофакторность и комплексность СРК, а также важность изучения взаимодействия факторов генетики и эпигенетики в развитии и персистенции симптомов заболевания с целью разработки эффективных схем курации пациентов.

Литература / References

1. Chey W.D., Kurlander J., Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015;313(9):949–958. DOI: 10.1001/jama.2015.0954.
2. Waehrens R., Zöller B., Sundquist J. et al. Swedish national adoption study of risk of irritable bowel syndrome (IBS). *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000156. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000156.
3. Saito Y.A. The role of genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40(1):45–67. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.011.
4. Whorwell P.J., McCallum M., Creed F.H., Roberts C.T. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut*. 1986;27(1):37–40. DOI: 10.1136/gut.27.1.37.
5. Saito Y.A., Zimmerman J.M., Harmsen W.S. et al. Irritable bowel syndrome aggregates strongly in families: a family-based case-control study. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(7):790–797. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.10777.x.
6. Saito Y.A., Petersen G.M., Larson J.J. et al. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a family case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):833–841. DOI: 10.1038/ajg.2010.116.
7. Waehrens R., Ohlsson H., Sundquist J. et al. Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut*. 2015;64(2):215–221. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305705.
8. Morris-Yates A., Talley N.J., Boyce P.M. et al. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(8):1311–1317. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.440_j.x.

9. Levy R.L., Jones K.R., Whitehead W.E. et al. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology*. 2001;121(4):799–804. DOI: 10.1053/gast.2001.27995.
10. Lembo A., Zaman M., Jones M., Talley N.J. Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(11):1343–1350. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03326.x.
11. Mohammed I., Cherkas L.F., Riley S.A. et al. Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1340–1344. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41700.x.
12. Svedberg P., Johansson S., Wallander M.A. et al. Extra-intestinal manifestations associated with irritable bowel syndrome: a twin study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(5):975–983. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01254.x.
13. Henström M., D'Amato M. Genetics of irritable bowel syndrome. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):7. DOI: 10.1186/s40348-016-0038-6.
14. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
- [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A. et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74–95 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
15. Francis C.Y., Morris J., Whorwell P.J. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(2):395–402. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.142318000.x.
16. Ерофеев Ю.В., Болдырева М.С., Турчанинов Д.В. и др. Организация и методика проведения социологических исследований здоровья сельского населения для информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга: Метод. рекомендации. Омск: ФГУ ЦГСЭН Омской области; 2004.
- [Erofeev Ju.V., Boldyreva M.S., Turchaninov D.V. et al. Organization and methods of conducting sociological studies of the health of the rural population for information support of the system of social and hygienic monitoring: Method. recommendations. Омск: FGU CGSJeN Omsk region; 2004 (in Russ.)].
17. Zigmund A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
18. Labus J.S., Bolus R., Chang L. et al. The Visceral Sensitivity Index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(1):89–97. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02007.x.
19. Drossman D.A., Patrick D.L., Whitehead W.E. et al. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):999–1007. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01941.x.
20. Karling P., Danielsson Å., Wikgren M. et al. The relationship between the val158met catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2011;6(3):e18035. DOI: 10.1371/journal.pone.0018035.
21. Zubieta J.K., Heitzeg M.M., Smith Y.R. et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003;299(5610):1240–1243. DOI: 10.1126/science.1078546.
22. Lachman H.M., Morrow B., Shprintzen R. et al. Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;67(5):468–472. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960920)67:5<468::AID-AJMG5>3.0.CO;2-G.
23. Hagen K., Stovner L.J., Skorpen F. et al. The impact of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on survival in the general population — the HUNT study. *BMC Med Genet*. 2007;8:34. DOI: 10.1186/1471-2350-8-34.
24. Colzato L.S., van den Wildenberg W.P., van der Does A.J., Hommel B. Genetic markers of striatal dopamine predict individual differences in dysfunctional, but not functional impulsivity. *Neuroscience*. 2010;170(3):782–788. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.07.050.

25. White M.J., Lawford B.R., Morris C.P., Young R.M. Interaction between DRD2 C957T polymorphism and an acute psychosocial stressor on reward-related behavioral impulsivity. *Behav Genet.* 2009;39(3):285–295. DOI: 10.1007/s10519-008-9255-7.
26. Hirvonen M., Laakso A., Nägren K. et al. C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability in vivo [published correction appears in *Mol Psychiatry.* 2005;10(9):889]. *Mol Psychiatry.* 2004;9(12):1060–1061. DOI: 10.1038/sj.mp.4001561.
27. Hänninen K., Katila H., Kampman O. et al. Association between the C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2006;407(3):195–198. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.08.041.
28. Тихонова Т.А., Козлова И.В., Федотов Э.А. Генетические и психологические предпосылки к возникновению рефрактерного варианта синдрома раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;162(2):68–74. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-68-74.
- [Tikhonova T.A., Kozlova I.V., Fedotov E.A. Genetic and psychological prerequisites for development of refractory variant of irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;162(2):68–74 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-68-74.
29. Naitou K., Nakamori H., Shiina T. et al. Stimulation of dopamine D2-like receptors in the lumbosacral defaecation centre causes propulsive colorectal contractions in rats. *J Physiol.* 2016;594(15):4339–4350. DOI: 10.1113/JP272073.
30. Lesch K.P., Mössner R. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biol Psychiatry.* 1998;44(3):179–192. DOI: 10.1016/S0006-3223(98)00121-8.
31. Stoltenberg S.F., Twitchell G.R., Hanna G.L. et al. Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. *Am J Med Genet.* 2002;114(2):230–234. DOI: 10.1002/ajmg.10187.
32. Yeo A., Boyd P., Lumsden S. et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut.* 2004;53(10):1452–1458. DOI: 10.1136/gut.2003.035451.
33. Park J.M., Choi M.G., Park J.A. et al. Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(11):995–1000. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00829.x.
34. Kumar S., Ranjan P., Mittal B., Ghoshal U.C. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21(1):31–38.
35. Zhang Z.F., Duan Z.J., Wang L.X. et al. The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of 25 studies. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:23. DOI: 10.1186/1471-230X-14-23.
36. Mohammadi M., Tahmasebi Abdar H., Mollaei H.R. et al. Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) Polymorphism and Mucosal Serotonin Levels in Southeastern Iranian Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Middle East J Dig Dis.* 2017;9(1):26–32. DOI: 10.15171/mejdd.2016.48.
37. Sikander A., Rana S.V., Sinha S.K. et al. Serotonin transporter promoter variant: Analysis in Indian IBS patients and control population. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(10):957–961. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b37e8c.
38. Berman S., Suyenobu B., Naliboff B.D. et al. Evidence for alterations in central noradrenergic signaling in irritable bowel syndrome. *Neuroimage.* 2012;63(4):1854–1863. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.08.028.
39. Diatchenko L., Slade G.D., Nackley A.G. et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet.* 2005;14(1):135–143. DOI: 10.1093/hmg/ddi013.
40. Gürsoy S., Erdal E., Herken H. et al. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2003;23(3):104–107. DOI: 10.1007/s00296-002-0260-5.
41. Hagen K., Pettersen E., Stovner L.J. et al. The association between headache and Val158Met polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: the HUNT Study. *J Headache Pain.* 2006;7(2):70–74. DOI: 10.1007/s10194-006-0281-7.
42. Smolka M.N., Bühler M., Schumann G. et al. Gene-gene effects on central processing of aversive stimuli. *Mol Psychiatry.* 2007;12(3):307–317. DOI: 10.1038/sj.mp.4001946.
43. Kienast T., Hariri A.R., Schlagenhaut F. et al. Dopamine in amygdala gates limbic processing of aversive stimuli in humans. *Nat Neurosci.* 2008;11(12):1381–1382. DOI: 10.1038/nn.2222.
44. Drabant E.M., Hariri A.R., Meyer-Lindenberg A. et al. Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(12):1396–1406. DOI: 10.1001/archpsyc.63.12.1396.
45. Sesack S.R., Hawrylak V.A., Matus C. et al. Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *J Neurosci.* 1998;18(7):2697–2708. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-07-02697.1998.
46. Sharma A., Lelic D., Brock C. et al. New technologies to investigate the brain-gut axis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(2):182–191. DOI: 10.3748/wjg.15.182.
47. Mittal R., Debs L.H., Patel A.P. et al. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J Cell Physiol.* 2017;232(9):2359–2372. DOI: 10.1002/jcp.25518.
48. Choi Y.J., Hwang S.W., Kim N. et al. Association Between SLC6A4 Serotonin Transporter Gene Lanked Polymorphic Region and ADRA2A -1291C>G and Irritable Bowel Syndrome in Korea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(3):388–399. DOI: 10.5056/jnm14020.
49. Fukudo S., Kanazawa M., Mizuno T. et al. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. *Neuroimage.* 2009;47(3):946–951. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.04.083.
50. Zhao T., Zhang Y., Lee J. et al. The Associations of Single Nucleotide Polymorphisms with Risk and Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *J Pers Med.* 2022;12(2):142. DOI: 10.3390/jpm12020142.
51. Camilleri M., Busciglio I., Carlson P. et al. Candidate genes and sensory functions in health and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;295(2):G219–G225. DOI: 10.1152/ajpgi.90202.2008.
52. Kunz M., Hennig J., Karmann A.J., Lautenbacher S. Relationship of 5-HTTLPR Polymorphism with Various Factors of Pain Processing: Subjective Experience, Motor Responsiveness and Catastrophizing. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153089. DOI: 10.1371/journal.pone.0153089.
53. Domschke K., Deckert J., O'donovan M.C., Glatt S.J. Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: ethnic heterogeneity and gender specificity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(5):667–673. DOI: 10.1002/ajmg.b.30494.
54. Wichers M., Aguilera M., Kenis G. et al. The catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and experience of reward in the flow of daily life. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(13):3030–3036. DOI: 10.1038/sj.npp.1301520.
55. Keogh E., Ellery D., Hunt C., Hannent I. Selective attentional bias for pain-related stimuli amongst pain fearful individuals. *Pain.* 2001;91(1–2):91–100. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00422-x.
56. Geeraerts B., Vandenberghe J., Van Oudenhove L. et al. Influence of experimentally induced anxiety on gastric sensorimotor function in humans. *Gastroenterology.* 2005;129(5):1437–1444. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.020.
57. Ohara K., Nagai M., Suzuki Y., Ohara K. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression. *Neuroreport.* 1998;9(7):1305–1308. DOI: 10.1097/00001756-199805110-00009.
58. Hetttema J.M., An S.S., Bukszar J. et al. Catechol-O-methyltransferase contributes to genetic susceptibility shared among anxiety spectrum phenotypes. *Biol Psychiatry.* 2008;64(4):302–310. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.03.014.
59. Massat I., Souery D., Del-Favero J. et al. Association between COMT (Val158Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study. *Mol Psychiatry.* 2005;10(6):598–605. DOI: 10.1038/sj.mp.4001615.
60. Cusin C., Serretti A., Lattuada E. et al. Association study of MAO-A, COMT, 5-HT2A, DRD2, and DRD4 polymorphisms with illness time course in mood disorders. *Am J Med Genet.* 2002;114(4):380–390. DOI: 10.1002/ajmg.10358.
61. Wray N.R., James M.R., Dumenil T. et al. Association study of candidate variants of COMT with neuroticism, anxiety and depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B(7):1314–1318. DOI: 10.1002/ajmg.b.30744.
62. Oswald L.M., McCaul M., Choi L. et al. Catechol-O-methyltransferase polymorphism alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to naloxone: a preliminary report. *Biol Psychiatry.* 2004;55(1):102–105. DOI: 10.1016/j.biopsych.2003.07.003.

63. Jabbi M., Kema I.P., van der Pompe G. et al. Catechol-o-methyltransferase polymorphism and susceptibility to major depressive disorder modulates psychological stress response. *Psychiatr Genet.* 2007;17(3):183–193. DOI: 10.1097/YPG.0b013e32808374df.
64. Donofry S.D., Roeklein K.A., Wildes J.E. et al. COMT met allele differentially predicts risk versus severity of aberrant eating in a large community sample. *Psychiatry Res.* 2014;220(1–2):513–518. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.08.037.
65. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301(5631):386–389. DOI: 10.1126/science.1083968.
66. Laucht M., Treutlein J., Blomeyer D. et al. Interaction between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and environmental adversity for mood and anxiety psychopathology: evidence from a high-risk community sample of young adults. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(6):737–747. DOI: 10.1017/S1461145708009875.
67. Chorbov V.M., Lobos E.A., Todorov A.A. et al. Relationship of 5-HTTLPR genotypes and depression risk in the presence of trauma in a female twin sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(6):830–833. DOI: 10.1002/ajmg.b.30534.
68. Levey D.F., Stein M.B., Wendt F.R. et al. Bi-ancestral depression GWAS in the Million Veteran Program and meta-analysis in >1.2 million individuals highlight new therapeutic directions. *Nat Neurosci.* 2021;24(7):954–963. DOI: 10.1038/s41593-021-00860-2.
69. Lek F.Y., Ong H.H., Say Y.H. Association of dopamine receptor D2 gene (DRD2) Taq1 polymorphisms with eating behaviors and obesity among Chinese and Indian Malaysian university students. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(3):707–717. DOI: 10.6133/apjcn.092017.09.
70. van Strien T., Snoek H.M., van der Zwaluw C.S., Engels R.C. Parental control and the dopamine D2 receptor gene (DRD2) interaction on emotional eating in adolescence. *Appetite.* 2010;54(2):255–261. DOI: 10.1016/j.appet.2009.11.006.
71. Amin M., Wu R., Postolache T.T., Gragnoli C. Linkage and association of novel DRD2 variants to the comorbidity of type 2 diabetes and depression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(22):8370–8375. DOI: 10.26355/eurrev_202211_30372.
72. Klein T.A., Neumann J., Reuter M. et al. Genetically determined differences in learning from errors. *Science.* 2007;318(5856):1642–1645. DOI: 10.1126/science.1145044.
73. Li M.D., Ma J.Z., Beuten J. Progress in searching for susceptibility loci and genes for smoking-related behaviour. *Clin Genet.* 2004;66(5):382–392. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2004.00302.x.
74. Kim J., Park A. A systematic review: Candidate gene and environment interaction on alcohol use and misuse among adolescents and young adults. *Am J Addict.* 2018;10.1111/ajad.12755. DOI: 10.1111/ajad.12755. Epub ahead of print.
75. Blum K., Baron D., Lott L. et al. In Search of Reward Deficiency Syndrome (RDS)-free Controls: The "Holy Grail" in Genetic Addiction Risk Testing. *Curr Psychopharmacol.* 2020;9(1):7–21. PMID: 32432025.
76. Dina C., Meyre D., Gallina S. et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet.* 2007;39(6):724–726. DOI: 10.1038/ng2048.
77. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316(5826):889–894. DOI: 10.1126/science.1141634.
78. Mačeková S., Bernasovský I., Gabriková D. et al. Association of the FTO rs9939609 polymorphism with obesity in Roma/Gypsy population. *Am J Phys Anthropol.* 2012;147(1):30–34. DOI: 10.1002/ajpa.21604.
79. Cecil J.E., Tavendale R., Watt P. et al. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med.* 2008;359(24):2558–2566. DOI: 10.1056/NEJMoa0803839.
80. Wardle J., Carnell S., Haworth C.M. et al. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3640–3643. DOI: 10.1210/jc.2008-0472.
81. Qi Q., Chu A.Y., Kang J.H. et al. Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. *BMJ.* 2014;348:g1610. DOI: 10.1136/bmj.g1610.
82. Kilpeläinen T.O., Qi L., Brage S. et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med.* 2011;8(11):e1001116. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001116.
83. Sibley D.R. New insights into dopaminergic receptor function using antisense and genetically altered animals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999;39:313–341. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.39.1.313.
84. Hope B.T., Nye H.E., Kelz M.B. et al. Induction of a long-lasting AP-1 complex composed of altered Fos-like proteins in brain by chronic cocaine and other chronic treatments. *Neuron.* 1994;13(5):1235–1244. DOI: 10.1016/0896-6273(94)90061-2.
85. Di Chiara G., Bassareo V. Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do [published correction appears in *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(2):233]. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(1):69–76. DOI: 10.1016/j.coph.2006.11.003.
86. Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А. и др. Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их лечения (Резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(6):7–14. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-7-14.
- [Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A. et al. The role of motility impairment in the pathogenesis of functional disorders of the gastrointestinal tract and modern possibilities for their treatment (Resolution of an Expert Council and literature review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(6):7–14 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-7-14.
87. Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А., Ивашкин В.Т. Диетотерапия при синдроме раздраженного кишечника: спорные и нерешенные вопросы. *Вопросы детской диетологии.* 2020;18(4):29–35. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-4-29-35.
- [Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A., Ivashkin V.T. Diet therapy for irritable bowel syndrome: controversial and unresolved issues. *Pediatric Nutrition.* 2020;18(4):29–35 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-4-29-35.
88. Mattar R., Monteiro Mdo S., Villares C.A. et al. Single nucleotide polymorphism C/T(-13910), located upstream of the lactase gene, associated with adult-type hypolactasia: validation for clinical practice. *Clin Biochem.* 2008;41(7–8):628–630. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.01.006.
89. Fassio F., Facioni M.S., Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients.* 2018;10(11):1599. DOI: 10.3390/nu10111599.
90. O'Keeffe M., Jansen C., Martin L. et al. Long-term impact of the low-FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, dietary intake, patient acceptability, and healthcare utilization in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(1):10.1111/nmo.13154. DOI: 10.1111/nmo.13154.
91. Dionne J., Ford A.C., Yuan Y. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(9):1290–1300. DOI: 10.1038/s41395-018-0195-4.
92. Taniguchi Y., Yoshioka N., Nakata K. et al. Mechanism for maintaining homeostasis in the immune system of the intestine. *Anticancer Res.* 2009;29(11):4855–4860. PMID: 20032447.
93. McCusker R.H., Kelley K.W. Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior. *J Exp Biol.* 2013;216(Pt 1):84–98. DOI: 10.1242/jeb.073411.
94. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(7):499–511. DOI: 10.1038/nri1391.
95. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F. et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell.* 2004;118(2):229–241. DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.002.
96. Cario E., Gerken G., Podolsky D.K. Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function. *Gastroenterology.* 2007;132(4):1359–1374. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.056.
97. Abreu M.T. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(2):131–144. DOI: 10.1038/nri2707.
98. Carvalho A., Osório N.S., Saraiva M. et al. The C allele of rs5743836 polymorphism in the human TLR9 promoter links IL-6 and TLR9 up-regulation and confers increased B-cell proliferation. *PLoS One.* 2011;6(11):e28256. DOI: 10.1371/journal.pone.0028256.
99. Carvalho A., Cunha C., Almeida A.J. et al. The rs5743836 polymorphism in TLR9 confers a population-based increased risk of non-Hodgkin lymphoma. *Genes Immun.* 2012;13(2):197–201. DOI: 10.1038/gene.2011.59.

100. Mollaki V., Georgiadis T., Tassidou A. et al. Polymorphisms and haplotypes in TLR9 and MYD88 are associated with the development of Hodgkin's lymphoma: a candidate-gene association study. *J Hum Genet.* 2009;54(11):655–659. DOI: 10.1038/jhg.2009.90.
101. Lazarus R., Klimecki W.T., Raby B.A. et al. Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor 9 gene (TLR9): frequencies, pairwise linkage disequilibrium, and haplotypes in three U.S. ethnic groups and exploratory case-control disease association studies. *Genomics.* 2003;81(1):85–91. DOI: 10.1016/s0888-7543(02)00022-8.
102. Török H.P., Glas J., Tonenchi L. et al. Crohn's disease is associated with a toll-like receptor-9 polymorphism. *Gastroenterology.* 2004;127(1):365–366. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.05.051.
103. Villani A.C., Lemire M., Thabane M. et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology.* 2010;138(4):1502–1513. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.049.
104. Jizhong S., Qiaomin W., Chao W., Yanqing L. Corticotropin-Releasing Factor and Toll-Like Receptor Gene Expression Is Associated with Low-Grade Inflammation in Irritable Bowel Syndrome Patients with Depression. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:7394924. DOI: 10.1155/2016/7394924.
105. Gwee K.A., Leong Y.L., Graham C. et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut.* 1999;44:400–406. DOI: 10.1136/gut.44.3.400.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гаус Ольга Владимировна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Контактная информация: Гаус Ольга Владимировна, e-mail: gaus_olga@bk.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 16.02.2023.

Поступила после рецензирования 13.03.2023.

Принята в печать 03.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Olga V. Gaus — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

Maria A. Livzan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, rector, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Contact information: Olga V. Gaus, e-mail: gaus_olga@bk.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 16.02.2023.

Revised 13.03.2023.

Accepted 03.04.2023.

КАКИЕ ЗАДАЧИ РЕШАЕТ ПРОКИНЕТИК У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ?

ОСНОВНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ГЭРБ – КИСЛЫЙ РЕФЛЮКС!

КАК УСТРАНИТЬ РЕФЛЮКС ПРИ ГЭРБ?



Рефлюкс возникает за счет низкого тонуса кардиального сфинктера¹



ГЭРБ

Оригинальный итоприд помогает устранить причину рефлюкса, улучшая тонус кардиального сфинктера²



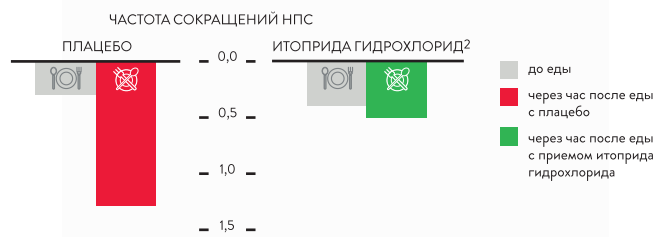
ЛЕЧЕНИЕ



ПОМОГАЕТ УСТРАНИТЬ ПРИЧИНУ РЕФЛЮКСА, СОКРАЩАЯ ЧИСЛО РАССЛАБЛЕНИЙ НПС²

Количество расслаблений НПС в течении 1-го часа после еды увеличивается в 4,3 раза²

Сокращает количество расслаблений НПС после приема пищи, тем самым поддерживая тонус кардии²



Недостаточность кардии на эндоскопии



Оригинальный итоприд для устранения моторных нарушений^{1,2}



1 таблетка 3 раза в сутки до еды³



Курс приёма 2 месяца³

ИСТОЧНИКИ:

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Труманов А.С., Платин Т.Л., Стрельцов С.А., Зейрацкий О.В., Дронцов О.Б., Кучеравый Ю.А., Перогов С.С., Сайфутдинов Р.Г., Успенский Ю.П., Шелтухин А.А., Андреев Д.Н., Румишвили Д.Е. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>. 2. Scarpellini E, Voi R, Blandeau, Voetschaen V, Farre R, Gasbarrini A, Tack J. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jun; 33(1): 99–105/ doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04487.x. Epub 2010 Oct 18. PMID: 21083582. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Гантрон®; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, ПС-002513. ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, НПС – нижний пищеводный сфинктер.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лабораториз»

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ