

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-62-77>
УДК 616.34-008.6-056.7:575.174.015.3



Однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с повышенным риском развития синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запора: метаанализ

Е.А. Труш*, А.Е. Карчевская, Р.В. Масленников, Е.А. Полуэктова, О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Введение. Сочетание генетической предрасположенности с факторами окружающей среды и психоэмоциональным состоянием пациента играет ключевую роль в развитии синдрома раздраженного кишечника (СРК). Изучение ассоциации полиморфизмов генов с СРК может помочь в понимании доминирующих патофизиологических механизмов. На сегодня по данной теме опубликовано 11 метаанализов, однако среди них нет ни одного, который исчерпывающе обобщил бы данные о распространенности генетических полиморфизмов среди пациентов с СРК с преобладанием запора (СРК-З).

Цель: обобщение опубликованных данных о влиянии полиморфизмов генов на риск развития СРК-З.

Материалы и методы. Поиск литературы проводился в электронных базах PubMed и Scopus. На основе найденных исследований проводился метаанализ в соответствии с международными рекомендациями «Предпочитаемые элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA). В анализ включались работы, в которых изучалась ассоциация генетических полиморфизмов у пациентов, страдающих СРК-З.

Результаты. Критериям включения соответствовали 34 исследования. Полученных данных оказалось достаточно для проведения метаанализа по полиморфизмам трех из перечисленных генов: *SLC6A4* (10 статей), *GNB3* (5 статей), *ADRA2A* (4 статьи). Не было выявлено статистически значимой ассоциации полиморфизма 5-НТТЛРР гена *SLC6A4* и полиморфизма С825Т (rs5443) гена *GNB3* как с СРК, так и с СРК-З. Была выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма 1291С>G гена *ADRA2A* как с СРК, так и с СРК-З.

Выводы. По данным проведенного нами метаанализа выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма 1291С>G гена *ADRA2A* как с СРК, так и с СРК-З в смешанной популяции. Ни гомозиготный, ни гетерозиготный варианты полиморфизма 5-НТТЛРР гена *SLC6A4*, а также полиморфизма С825Т гена *GNB3* не были ассоциированы ни с СРК-З, ни с СРК в целом.

Ключевые слова: генетическая предрасположенность, генные полиморфизмы, запор, синдром раздраженного кишечника, полиморфизм 5-НТТЛРР

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Труш Е.А., Карчевская А.Е., Масленников Р.В., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с повышенным риском развития синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запора: метаанализ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):62–77. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-62-77>

Single Nucleotide Polymorphisms, Associated with Increased Risk of Irritable Bowel Syndrome with Predominant Constipation: A Meta Analysis

Elizaveta A. Trush*, Anna E. Karchevskaya, Roman V. Maslennikov, Elena A. Poluektova, Oleg S. Shifrin, Vladimir T. Ivashkin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Introduction. Genetic predisposition in combination with environmental factors and the patient's psychological and emotional state play a key role in the development of irritable bowel syndrome (IBS). Studies of association between genetic polymorphisms and IBS can help in understanding the key pathophysiological mechanisms. To date, 11 meta-analyses on this issue have been published, however, none of them comprehensively summarize the data on the prevalence of genetic polymorphisms in IBS with predominant constipation (IBS-C).

Aim: to summarize the published data on the impact of genetic polymorphisms on the risk of IBS-C.

Materials and methods. A literature search was performed in the PubMed and Scopus databases. Identified studies were used for a meta-analysis according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. Publications investigating genetic polymorphisms in patients with IBS-C were included in this analysis.

Results. A total of 34 studies met the inclusion criteria. The collected data were sufficient to conduct a meta-analysis on polymorphisms of three of the listed genes: *SLC6A4* (10 articles), *GNB3* (5 articles), *ADRA2A* (4 articles). No significant association was found between the *SLC6A4* (5-HTTLPR) polymorphism, *GNB3* c.825C > T (rs5443) polymorphism and either IBS or IBS-C. It was found that *ADRA2A* 1291C>G polymorphism was significantly associated with both IBS and IBS-C.

Conclusions. Our meta-analysis revealed that *ADRA2A* 1291C>G polymorphism was significantly associated with both IBS and IBS-C in the mixed population. Neither homozygous nor heterozygous variants of the *SLC6A4* (5-HTTLPR) polymorphism and *GNB3* C825T polymorphism were associated with either IBS-C or IBS as a whole.

Keywords: genetic susceptibility, genetic polymorphisms, constipation, irritable bowel syndrome, 5-HTTLPR polymorphism

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Trush E.A., Karchevskaya A.E., Maslennikov R.V., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Ivashkin V.T. Single Nucleotide Polymorphisms, Associated with Increased Risk of Irritable Bowel Syndrome with Predominant Constipation: A Meta-Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):62–77. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-62-77>

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) определяется как функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере один раз в неделю, которая характеризуется следующими признаками (двумя или более): связана с дефекацией, изменением частоты и формы (внешнего вида) стула. В соответствии с Римскими критериями IV выделяют четыре подтипа СРК: с преобладанием диареи (СРК-Д), с преобладанием запоров (СРК-З), смешанный (СРК-М) и неклассифицируемый (СРК-Н) варианты [1].

Данное заболевание не сопровождается повышением уровня смертности, но приводит к значительному снижению качества жизни [2].

Современные методы лечения сосредоточены на купировании симптомов и имеют ограниченную эффективность. Патогенетическое и этиотропное лечение не разработано ввиду неполной ясности отдельных звеньев патогенеза и этиологии [3]. Предполагается, что ключевую роль в развитии заболевания имеет сочетание генетической предрасположенности с факторами окружающей среды и психоэмоциональным состоянием пациента [4]. Среди факторов окружающей среды можно отметить особенности рациона, а именно «западный» рацион, в котором преобладают рафинированные углеводы, высококалорийная пища; социальные факторы (любая перемена в социальном окружении, которая оказывает влияние на поведение, самочувствие и состояние здоровья индивида); прием антибиотиков и другие [4].

Под влиянием описанных выше факторов инициируются патофизиологические механизмы, такие как изменение состава кишечной микробиоты, нарушение проницаемости слизисто-эпителиального

барьера ЖКТ, воспаление слизистой оболочки низкой степени активности, нарушение двусторонней передачи нейрогуморальных сигналов по оси «микробиота — кишечник — головной мозг» и висцеральная гиперчувствительность, изменение моторики [1].

Генетический полиморфизм, или точечный одонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism, SNP), — это мутация, в результате которой происходит замена одного нуклеотида на другой. Изучение полиморфизмов генов может помочь в понимании доминирующих патофизиологических механизмов, инициированных воздействием на организм неблагоприятных факторов окружающей среды. В настоящее время наибольшее количество данных получено относительно ассоциации СРК с полиморфизмами генов, кодирующих нейротрансмиттеры и рецепторы к ним — гены транспортера серотонина (*SLC6A4*), ген катехол-0-метилтрансферазы (*COMT*), гуанин нуклеотидсвязывающего белка бета-3 (*GNB3*), альфа-2A-адренергического рецептора (*ADRA2A*), альфа-2C-адренергического рецептора (*ADRA2C*), альфа-2D-адренергического рецептора (*ADRA2D*); а также кодирующие белки, ответственные за регуляцию воспаления, — гены фактора некроза опухоли альфа (*TNF*), интерлейкина-10 (*IL10*), интерлейкина-6 (*IL6*), интерлейкина-23R (*IL23R*), трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGFB1*), белка 15-го семейства фактора некроза опухоли (*TNFSF15*), а именно цитокина 1A, подобного фактору некроза опухоли (*TL1A*) [5].

С 2007 по 2019 г. опубликовано 11 метаанализов. Из них метаанализ S. Zhu et al. (2019) является самым объемным, собранным из 28 исследований. В нем суммируются данные о полиморфизмах каждого из 8 наиболее изученных на сегодняшний день генов [5]. Было подтверждено, что полиморфизмы

rs4263839 и rs6478108 гена *TNFSF15* ассоциированы с повышенным риском развития СРК, тогда как полиморфизм rs1800896 гена *IL10* ассоциирован со сниженным риском развития данного заболевания в общей популяции. Полиморфизмы остальных шести генов (*SLC6A4*, *COMT*, *IL6*, *IL23R*, *GNB3*, *TNF*) не показали значимой ассоциации с риском развития СРК [5]. Еще два метаанализа включали анализ данных о генах, кодирующих провоспалительные и противовоспалительные цитокины. В метаанализе В. Czogalla et al. (2015) также отмечалась ассоциация полиморфизма rs4263839 гена *TNFSF15* с риском развития как СРК, так и СРК-З в популяциях США и Великобритании [6]. В метаанализе М. Bashashati et al. (2012), в который были включены работы, посвященные исследованию ассоциации СРК с полиморфизмом генов *IL10*, *TGFB1*, *TNF*, указывается на роль полиморфизма rs1800870 (-1082A/G) гена *IL10* в развитии СРК в общей популяции, и полиморфизма 308G/A гена *TNF* в развитии заболевания СРК в азиатской популяции [7].

Кроме того, ряд метаанализов посвящен исследованию полиморфизмов отдельных генов. Например, пять работ посвящены ассоциации риска развития СРК с полиморфизмами 5-HTTLPR и VNTR гена транспортера серотонина (*SLC6A4*) [8–12]. Приведенные данные оказались противоречивыми. М. Bashashati et al. (2017) не выявили повышения риска развития СРК у пациентов с полиморфизмом rs1800795 (-G174C) гена *IL6*, а в работе Z.G. Pan et al. (2014) не было выявлено сопряжения с полиморфизмом C825T гена *GNB3* [13, 14]. Метаанализ S.Y. Qin et al. (2013) продемонстрировал ассоциацию полиморфизма rs1800870 (-1082A/G) гена *IL10* с повышенным риском развития СРК в европейской популяции, чего не наблюдалось в азиатской [15].

Однако, несмотря на значительное количество метаанализов, до настоящего времени не было опубликовано ни одного, который исчерпывающе обобщил бы данные о распространенности генетических полиморфизмов среди пациентов с СРК-З.

Целью данного метаанализа является критическая оценка опубликованных данных о влиянии полиморфизмов перечисленных выше генов на риск развития СРК-З.

Материалы и методы

Поиск литературы, посвященной СРК и генетическим полиморфизмам, проводился в электронных базах PubMed и Scopus по следующим алгоритмам поиска: «irritable bowel genetics» и «irritable» AND bowel AND syndrome AND genetics» соответственно. Поиск исследований состоялся 29 декабря 2022 г. и охватил промежуток времени от 1978 по 2023 г. включительно. Всего было найдено 1634 литературных источника в базе данных Pubmed и 829 — в базе данных Scopus.

На основе найденных исследований был осуществлен метаанализ в соответствии с международными рекомендациями «Предпочитаемые элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA).

В анализ включались исследования, в которых изучалась ассоциация генетических полиморфизмов у пациентов с СРК-З.

Критерии включения исследований в метаанализ были следующими: 1) исследование в группе людей; 2) наличие отдельной группы пациентов с СРК-З; 3) наличие информации о клинических диагнозах экспериментальных групп; 4) наличие информации о полиморфизмах генов, связанных с СРК-З; 5) доступ к полному тексту статьи.

Исследования исключались в том случае, если: 1) не было выделения отдельной группы пациентов с СРК-З; 2) найденный литературный источник не являлся оригинальной экспериментальной статьей (т.е. тезисы докладов, обзоры, комментарии и прочее).

Включение исследований в метаанализ выполнялось двумя независимыми исследователями. Разногласия разрешались путем совместного обсуждения и тщательного анализа полного текста статьи или при помощи третьего рецензента.

В метаанализ включались исследования независимо от даты проведения и языка оригинала. На первом этапе отбора исследований анализировались заголовки и аннотация, и, при соответствии критериям отбора, проводился анализ полнотекстовых статей, в ходе которого использовались следующие данные: 1) имя первого автора; 2) год публикации; 3) страна и этническая принадлежность участников; 4) количество участников группы контроля и экспериментальной группы; 5) состав экспериментальной группы; 6) анализ SNP определенного гена и его распределение по группам; 7) выводы о взаимосвязи SNP с СРК.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения CMA (Comprehensive Meta Analysis) [16]. Для анализа использовалась модель случайных эффектов [17]. Относительные риски развития СРК и, в частности, СРК-З оценивались с помощью расчета отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ). Неоднородность исследований оценивалась с помощью расчета Q-критерия Кохрена. Гетерогенность наблюдаемого эффекта оценивалась с помощью расчета значения I^2 , дисперсия размера эффекта оценивалась с помощью расчета значения тау-квадрата и тау.

Результаты

В процессе отбора двумя авторами в систематический обзор было включено 34 исследования, из них 14 — в количественный анализ и 20 — в качественный анализ (рис. 1). Все включенные

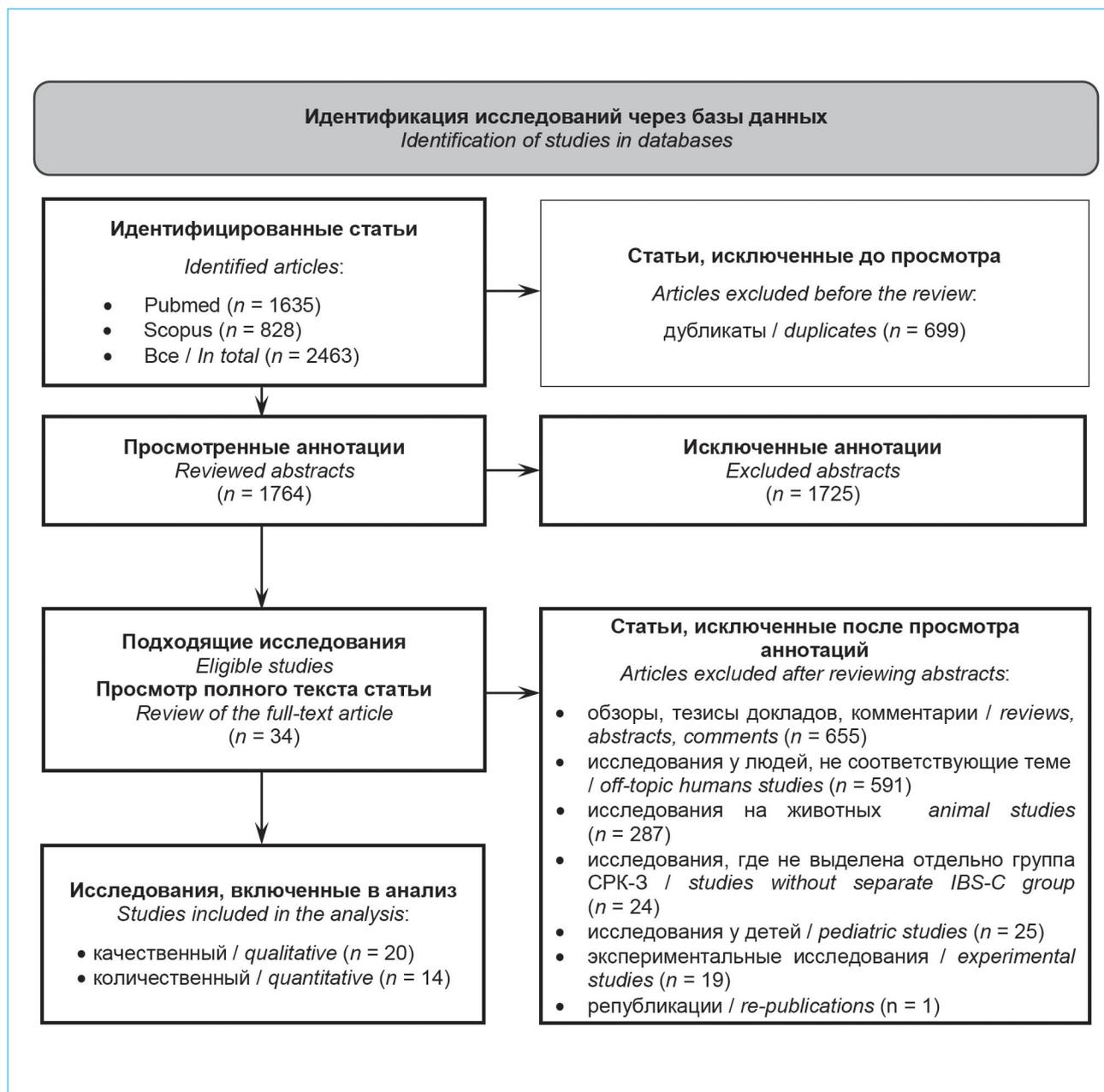


Рисунок 1. Блок-схема исследования

Figure 1. Study flowchart

источники литературы содержали данные об ассоциации 25 полиморфизмов 23 генов с СРК-3 (табл.). При просмотре списков литературы опубликованных ранее метаанализов вручную не было найдено статей, соответствующих условиям поиска. В большинстве исследований ДНК извлекалась из клеток крови, в 4 исследованиях — непосредственно из лейкоцитов, в 3 работах — из биоптатов слизистой оболочки прямой кишки, в 2 исследованиях — из слюны и в 1 исследовании — из эпителия внутренней поверхности щеки. Во всех включенных исследованиях полиморфизмы генов определялись методом ПЦР.

Больше всего данных было посвящено полиморфизмам гена *SLC6A4* (*SERT*) — 10 статей; гена

GNB3 — 5 статей; *ADRA2A*, *IL10*, *TNF* — 4 статьи; также гена *CNR1* — 3 статьи; 2 статьи посвящены полиморфизмам генов *ADRA2C*, *TNFSF15*, *TPH1*; и по 1 статье — полиморфизмам генов *LCT* (*LPH*), *CASR*, *TGR5*, *FAAH*, *TPH2*, *5-HT2A*, *CRHR1*, *TRPV1*, *NXP1*, *CDC42*, *COMT*, *CRHR2*, *MCM6*.

Таким образом, полученных данных оказалось достаточно для проведения метаанализа по полиморфизмам трех из перечисленных генов — *SLC6A4*, *GNB3* и *ADRA2A*. Другие полиморфизмы и их связь с СРК и СРК-3 не анализировались в данном метаанализе ввиду малого количества исследований по каждому из них.

Таблица. Статьи, включенные в анализ
Table. Articles included in the analysis

Статья <i>Article</i>	Год <i>Year</i>	Страна <i>Country</i>	СРК <i>IBS</i>	СРК-3 <i>IBS-C</i>	КГ <i>CG</i>	Транспортер серотонина <i>Serotonin transporter</i>	Рецепторы к нейромедиаторам <i>Receptors for neu- rotransmitters</i>	Цитокины <i>Cytokines</i>	Прочие <i>Others</i>
Kim et al. [18]	2004	США <i>USA</i>	256	90	120	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR)	<i>ADRA2A</i> (1291C>G) <i>ADRA2C</i> (Del 322–325)	–	–
van der Veek et al. [19]	2005	Нидерланды <i>Netherlands</i>	111	24	162	–	–	<i>TNF</i> (G-308A) <i>IL10</i> (G-1082A)	–
Andresen et al. [20]	2006	США <i>USA</i>	233	82	152	–	–	–	<i>GNB3</i> (C825T)
Park et al. [21]	2006	Южная Корея <i>South Korea</i>	190	54	437	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR)	–	–	–
Li et al. [22]	2007	Китай <i>China</i>	87	44	96	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR; VNTR)	–	–	–
Saito et al. [23]	2007	США <i>USA</i>	50	5	53	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR)	–	–	<i>GNB3</i> (C825T)
Camilleri et al. [24]	2008	США <i>USA</i>	122	49	39	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR)	<i>ADRA2A</i> (1291C>G) <i>ADRA2C</i> (Del 322–325)	–	<i>GNB3</i> (C825T)
Truedsson et al. [25]	2009	Швеция <i>Sweden</i>	131	35	299	–	–	–	<i>OXT</i> (rs61333010) <i>OXTR</i> (rs3806675; rs1465386; rs1042778; rs968389)
Sikander et al. [26]	2009	Индия <i>India</i>	151	44	100	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR)	–	–	–
Niesler et al. [27]	2010	Германия <i>Germany</i>	196	99	92	<i>SLC6A4</i> (5HTTLPR; VNTR)	–	–	–
Markoutsaki et al. [28]	2010	Греция <i>Greece</i>	124	43	238	–	<i>5-HT2A</i> (–1438 (G/A); 102 (C/T))	–	–
Sikander et al. [29]	2010	Индия <i>India</i>	151	44	100	–	<i>ADRA2A</i> (1291C>G)	–	–

**Продолжение таблицы.
Table continuation.**

Lee et al. [30]	2010	Корея <i>Korea</i>	94	12	88	—	—	—	—	<i>IL10</i> (1082G/A) <i>TNF</i> (308 G/A)	<i>GNB3</i> (C825T)
Camilleri et al. [31]	2011	США <i>USA</i>	414	157	230	—	—	—	—	—	<i>TGR5</i> (rs11554825)
Jun et al. [32]	2011	США <i>USA</i>	199	41	79	—	—	—	—	—	<i>TRH1</i> (rs4537731; rs684302; rs211105; rs1800532) <i>TRH2</i> (rs4570625)
Park et al. [33]	2011	Корея <i>Korea</i>	162	42	423	—	—	<i>CNR1</i> (AAT)n	—	—	—
Zucchelli et al. [34]	2011	США Швеция <i>USA</i> <i>Sweden</i>	861	261	1131	—	—	—	—	<i>TNFSF15</i> (rs4263839; rs6478109)	—
Kumar et al. [35]	2012	Индия <i>India</i>	150	52	252	—	—	—	—	—	<i>LCT</i> (C/T-13910; G/A-22018)
Kumar et al. [36]	2012	Индия <i>India</i>	150	52	252	—	<i>SLC6A4</i> (5HTTLPR)	—	—	—	—
Sato et al. [37]	2012	Япония <i>Japan</i>	103	32	142	—	—	—	—	—	<i>CRHR1</i> (rs7209436; rs242924; rs110402)
Song et al. [38]	2012	Корея <i>Korea</i>	103	20	80	—	—	—	—	—	<i>TRPV1</i> (rs222749; rs9894618; rs222747)
Swan et al. [39]	2013	Велико- британия <i>Great Britain</i>	332	122	179	—	—	—	—	<i>TNFSF15</i> (rs6478108; rs6478109; rs7848647; rs1407308; rs10982412) <i>TNF</i> (rs1800629) <i>IL10</i> (rs1800896; rs1800872; rs1143634) <i>IL1B</i> (rs1143627)	<i>CCL11</i> (rs17809012; rs4795896; rs3744508) <i>CCL13</i> (rs81036; rs408121; rs1431991) <i>NR1D1</i> (rs12939700; rs3744805; rs2071427)

Окончание таблицы.
End of the table.

Kantar et al. [40]	2013	Турция <i>Turkey</i>	100	70	100	–	ADRA2A (1291C>G)	–	–
Schmulson et al. [41]	2013	Мексика <i>Mexico</i>	45	13	92	–	–	<i>IL10</i> (-1082G/A) <i>TNF</i> (-308G/A)	–
Camilleri et al. [42]	2013	США <i>USA</i>	455	154	228	–	<i>CNR1</i> (rs806378; (AAT)n)	–	–
Colucci et al. [43]	2013	Италия <i>Italy</i>	204	106	200	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR)	–	–	–
Farjadian et al. [44]	2013	Иран <i>Iran</i>	50	15	100	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR; VNTR)	–	–	–
Grasberger et al. [45]	2013	США <i>USA</i>	422	75	495	–	–	–	<i>TRP1</i> (rs7130929)
Wouters et al. [46]	2013	Велико- британия США Канада <i>Great Britain</i> <i>USA</i> <i>Canada</i>	1432	443	1526	–	–	–	<i>NXPH1</i> (rs2349775) <i>CDC42</i> (rs17837965)
Wang et al. [47]	2014	Китай <i>China</i>	66	7	115	–	–	–	<i>COMT</i> (rs4680) <i>GNB3</i> (C825T)
Jiang et al. [48]	2014	Китай <i>China</i>	292	99	298	–	<i>CNR1</i> (> 10/> 10)	–	<i>FAAH</i> (rs324420)
Romero et al. [49]	2015	Германия <i>Germany</i>	951	417	794	–	–	–	<i>CASR</i> (rs1801725)
Komuro et al. [50]	2016	Япония <i>Japan</i>	142	41	142	–	–	–	<i>CRHR2</i> (rs4722999; rs3779250; rs2240403; rs2267710; rs2190242; rs2284217; rs2284220)
Almazar et al. [51]	2019	США <i>USA</i>	538	58	317	–	–	–	<i>MCM6</i> (13910 C/T)

Примечание: СРК – синдром раздраженного кишечника, СРК-3 – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров, КГ – контрольная группа.

Note: IBS – irritable bowel syndrome, IBS-C – irritable bowel syndrome with a predominance of constipation, CG – control group.

Полиморфизм 5-HTTLPR гена SLC6A4, приводящий к снижению экспрессии переносчика серотонина (SERT) на пресинаптической мембране, как фактор риска развития СРК-3

В 10 исследований были включены 1456 пациентов с СРК, из них 558 пациентов с СРК-3, и 1489 здоровых добровольцев, включенных в группы контроля. Не было выявлено статистически значимой ассоциации изучаемого полиморфизма ни с СРК (ls/ss vs. ll; ОШ = 0,973; 95% ДИ: 0,734–1,289; $p = 0,846$) (рис. 2А), ни с СРК-3 (ls/ss vs. ll; ОШ = 0,814; 95% ДИ: 0,612–1,081; $p = 0,155$) (рис. 2В).

Более подробный анализ ассоциации СРК и, в частности, СРК-3 с гомозиготной и гетерозиготной мутациями изучаемого полиморфизма был проведен в 9 исследованиях. Поскольку в исследовании М. Samilleri et al. (2008) не были представлены данные распространенности отдельно гомозиготных и гетерозиготных мутаций, оно было исключено из дальнейшего анализа. Всего в анализ включены 1334 пациента с СРК, из них 509 пациентов с СРК-3, и 1450 человек группы контроля. Таким образом, наличие гомозиготной мутации не было ассоциировано с риском развития как СРК (ss vs. ll/l; ОШ = 1,115; 95% ДИ: 0,812–1,533; $p = 0,501$) (рис. 2С), так и СРК-3 (ss vs. ll/l; ОШ = 0,923; 95% ДИ: 0,648–1,315; $p = 0,657$) (рис. 2D). Наличие гетерозиготной мутации также не было ассоциировано ни с СРК (ls vs. ll/l; ОШ = 0,840; 95% ДИ: 0,684–1,032; $p = 0,096$) (рис. 2Е), ни с СРК-3 (ls vs. ll/l; ОШ = 0,922; 95% ДИ: 0,427–1,993; $p = 0,597$) (рис. 2F). Наличие гомозиготного варианта ll также не было ассоциировано ни с СРК (ll vs. ss/l; ОШ = 1,141; 95% ДИ: 0,785–1,659; $p = 0,489$) (рис. 2G), ни с СРК-3 (ll vs. ss/l; ОШ = 1,320; 95% ДИ: 0,897–1,943; $p = 0,159$) (рис. 2H).

Полиморфизм C825T (rs5443) гена GNB3, приводящий к увеличению экспрессии бета-полипептида 3 G-белка и усилению передачи нервных импульсов от связанных с G-белком рецепторов (адренергических, серотониновых, каннабиноидных), как фактор риска развития СРК-3

В 5 исследованиях были включены 537 пациентов с СРК, из них 155 пациентов с СРК-3, и 447 человек группы контроля. Не было выявлено статистически значимой ассоциации изучаемого полиморфизма как с СРК (TT/TC vs. CC; ОШ = 1,102; 95% ДИ: 0,832–1,460; $p = 0,498$) (рис. 3А), так и с СРК-3 (TT/TC vs. CC; ОШ = 0,955; 95% ДИ: 0,623–1,463; $p = 0,833$) (рис. 3В).

В дальнейший анализ включались 415 пациентов с СРК, из них 106 пациентов с СРК-3, и 408 здоровых добровольцев из 4 исследований. Наличие гомозиготной мутации не было ассоциировано с риском развития как СРК (TT vs.

CC/TC; ОШ = 1,468; 95% ДИ: 0,831–2,594; $p = 0,186$) (рис. 3С), так и СРК-3 (TT vs. CC/TC; ОШ = 1,894; 95% ДИ: 0,943–3,805; $p = 0,073$) (рис. 3D). Также наличие гетерозиготной мутации не было ассоциировано ни с СРК (TC vs. CC/TT; ОШ = 0,923; 95% ДИ: 0,688–1,238; $p = 0,593$) (рис. 3Е), ни с СРК-3 (TC vs. CC/TT; ОШ = 0,855; 95% ДИ: 0,533–1,370; $p = 0,514$) (рис. 3F).

Полиморфизм 1291C>G гена ADRA2A, приводящий к усилению экспрессии альфа-адренорецептора 2A, как фактор риска развития СРК-3

В 4 исследования было включено 629 пациентов с СРК, из них 253 пациента с СРК-3, и 359 здоровых добровольцев. Была выявлена статистически значимая ассоциация изучаемого полиморфизма как с СРК (GC/GG vs. CC; ОШ = 1,361; 95% ДИ: 1,036–1,789; $p = 0,027$), так и с СРК-3 (GC/GG vs. CC; ОШ = 1,510; 95% ДИ: 1,080–2,110; $p = 0,016$). В дальнейший анализ были включены 507 пациентов с СРК, из них 204 пациента с СРК-3, и 320 здоровых добровольцев из 3 исследований. Наличие гомозиготной мутации не было ассоциировано с риском развития как СРК (GG vs. GC/CC; ОШ = 1,025; 95% ДИ: 0,508–2,066; $p = 0,945$), так и СРК-3 (GG vs. GC/CC; ОШ = 1,298; 95% ДИ: 0,527–3,197; $p = 0,571$) (рис. 4С, 4D). Аналогично наличие гетерозиготной мутации не было ассоциировано ни с СРК (GC vs. GG/CC; ОШ = 1,266; 95% ДИ: 0,877–1,827; $p = 0,209$), ни с СРК-3 (GC vs. GG/CC; ОШ = 1,296; 95% ДИ: 0,907–1,853; $p = 0,155$) (рис. 4Е, 4F).

Обсуждение

В настоящее время накоплено большое количество данных различных исследований, формирующих и расширяющих наше представление о патогенезе СРК. Учитывая вовлеченность большого количества известных на сегодня патогенетических механизмов, затрагивающих нервную, эндокринную, иммунную системы, микробиоту кишечника, гипотеза о гетерогенности СРК остается неизбежной. Допустимо предположение о том, что СРК является группой сходных по клинической картине, но различных по патогенезу заболеваний [19]. В пользу данной гипотезы говорит разделение СРК на варианты на основании клинической картины (СРК-Д, СРК-3, СРК-М). Изучение генетических полиморфизмов при каждом из известных вариантов СРК может помочь выявить основополагающие патогенетические механизмы, реализующиеся при воздействии определенных факторов окружающей среды [7].

В проведенном нами метаанализе фокус внимания сконцентрирован на СРК-3.

Больше всего исследований посвящено рецепторам к нейромедиаторам и белкам, участвующим

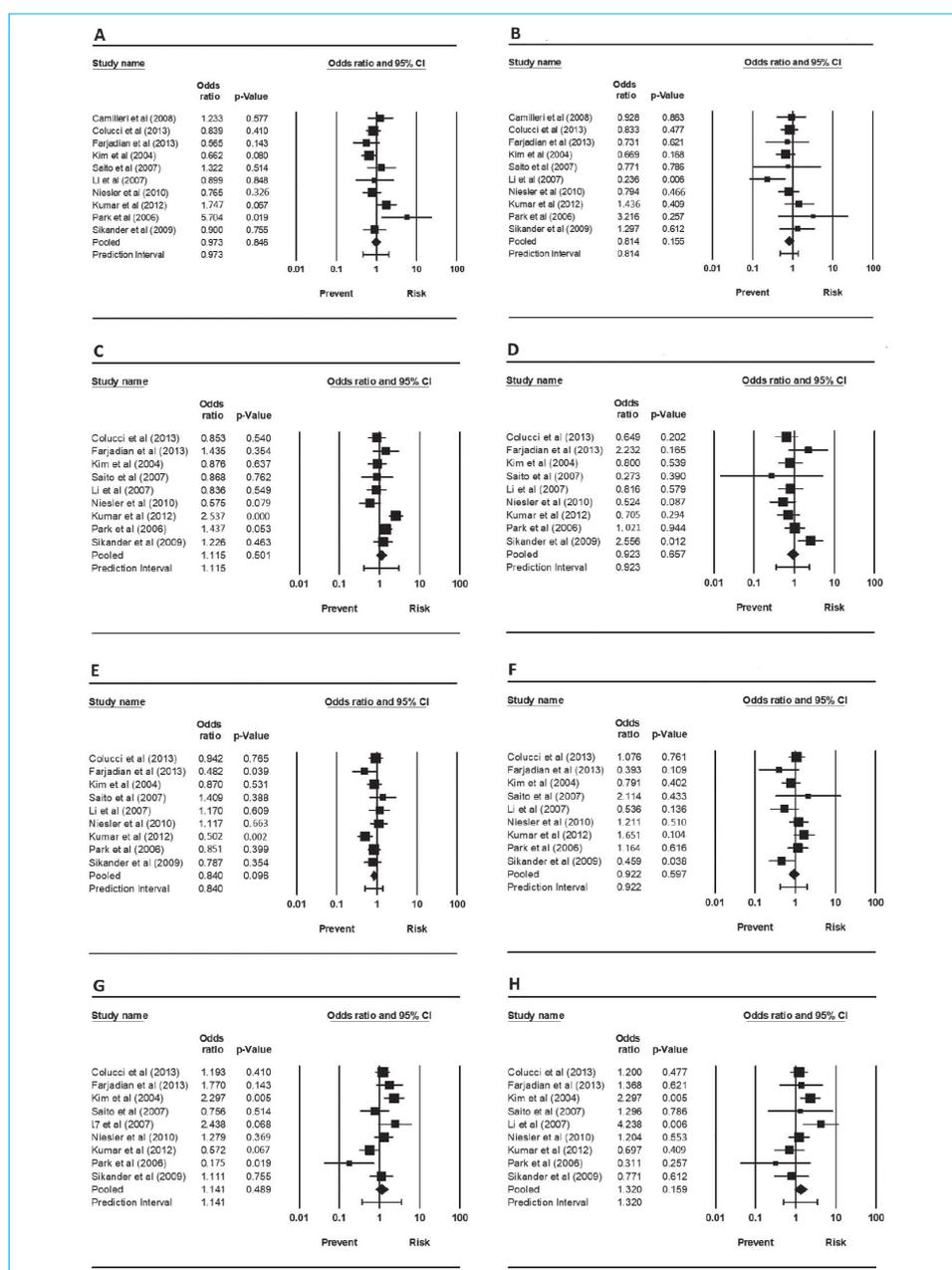


Рисунок 2. Риск развития СРК и СРК-3 у пациентов с полиморфизмом 5-HTTLPR гена *SLC6A4*; лесовидные графики демонстрируют ассоциацию риска развития: А – СРК с полиморфизмом 5-HTTLPR без разделения на варианты (ls/ss) ($I^2 = 13,38\%$); В – СРК-3 с полиморфизмом 5-HTTLPR без разделения на варианты (ls/ss) ($I^2 = 4,63\%$); С – СРК с гомозиготным вариантом (ss) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 0\%$); D – СРК-3 с гомозиготным вариантом (ss) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 4,63\%$); E – СРК с гетерозиготным вариантом (ls) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 5,02\%$); F – СРК-3 с гетерозиготным вариантом (ls) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 0\%$); G – СРК с гомозиготным вариантом (ll) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 24,1\%$); H – СРК-3 с гомозиготным вариантом (ll) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 4,35\%$); во всех графиках гетерогенность не превышает 25 %

Figure 2. Risk of developing IBS and IBS-C in patients with the 5-HTTLPR polymorphism of the *SLC6A4* gene; forest plots demonstrate the association of the risk of developing: A – IBS with 5-HTTLPR polymorphism without division into variants (ls/ss) ($I^2 = 13.38\%$); B – IBS-C with 5-HTTLPR polymorphism without division into variants (ls/ss) ($I^2 = 4.63\%$); C – IBS with a homozygous variant (ss) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 0\%$); D – IBS-C with a homozygous variant (ss) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 4.63\%$); E – IBS with a heterozygous variant (ls) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 5.02\%$); F – IBS-C with a heterozygous variant (ls) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 0\%$); G – IBS with homozygous variant (ll) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 24.1\%$); H – IBS-C with homozygous variant (ll) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 4.35\%$); in all graphs, heterogeneity does not exceed 25 %

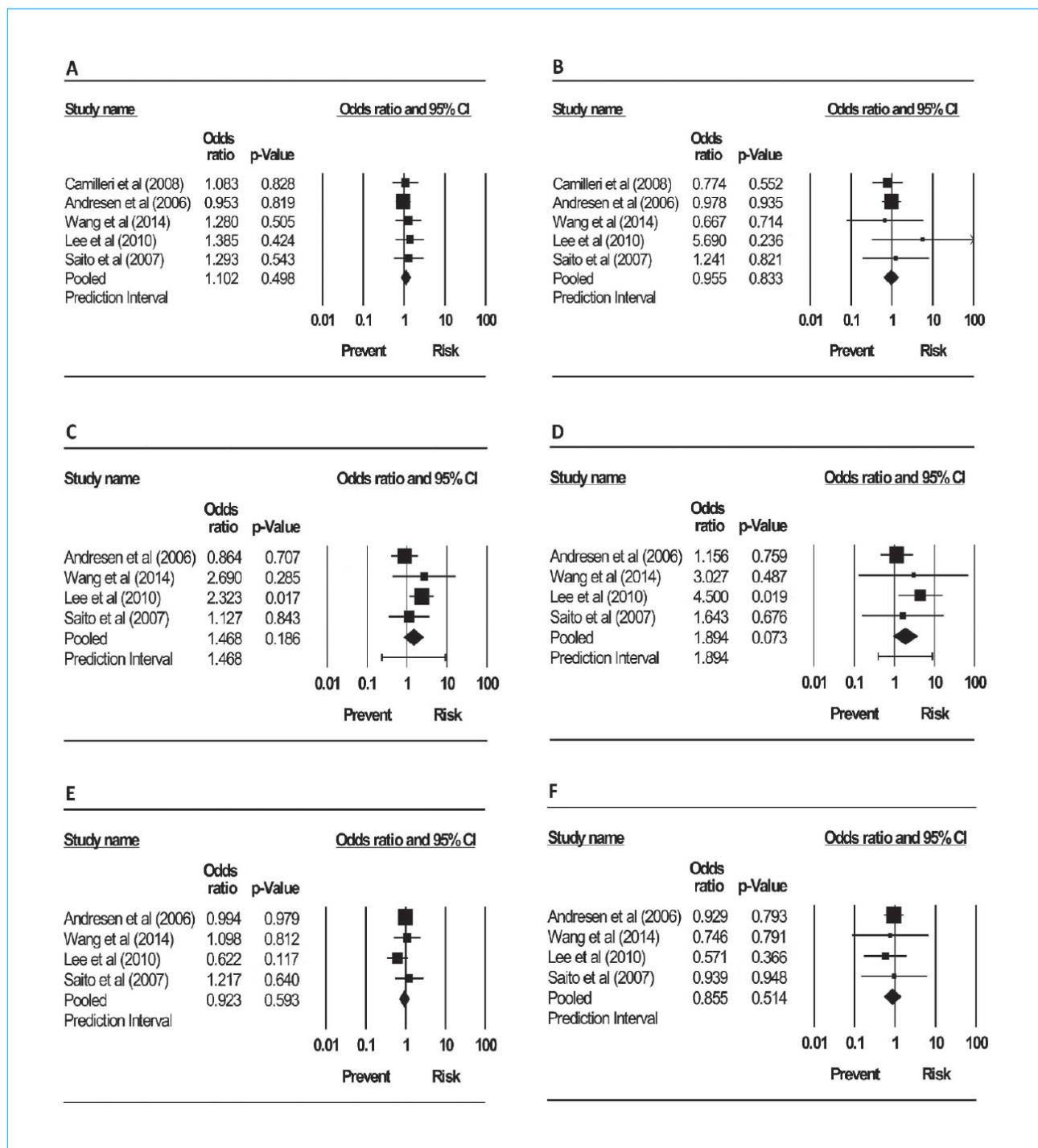


Рисунок 3. Риск развития СРК и СРК-3 у пациентов с полиморфизмом С825Т гена *GNB3*; лесовидные графики демонстрируют ассоциацию полиморфизма С825Т гена *GNB3* и риска развития: А – СРК без разделения на варианты полиморфизма (ТТ/ТС; $I^2 = 0\%$); В – СРК-3 без разделения на варианты полиморфизма (ТТ/ТС; $I^2 = 0\%$); С – СРК с гомозиготным вариантом (ТТ; $I^2 = 0\%$); D – СРК-3 с гомозиготным вариантом (ТТ; $I^2 = 0\%$); E – СРК с гетерозиготным вариантом (ТС; $I^2 = 0\%$); F – СРК-3 с гетерозиготным вариантом (ТС; $I^2 = 0\%$); во всех графиках гетерогенность не превышает 25 %

Figure 3. Risk of developing IBS and IBS-C in patients with the C825T polymorphism of the *GNB3* gene; forest plots demonstrate the association of the C825T polymorphism of the *GNB3* gene and the risk of developing: A – IBS without division into polymorphism variants (TT/TC; $I^2 = 0\%$); B – IBS-C without division into polymorphism variants (TT/TC; $I^2 = 0\%$); C – IBS with homozygous variant (TT; $I^2 = 0\%$); D – IBS-C with homozygous variant (TT; $I^2 = 0\%$); E – IBS with heterozygous variant (TC; $I^2 = 0\%$); F – IBS-C with heterozygous variant (TC; $I^2 = 0\%$); in all graphs, heterogeneity does not exceed 25 %

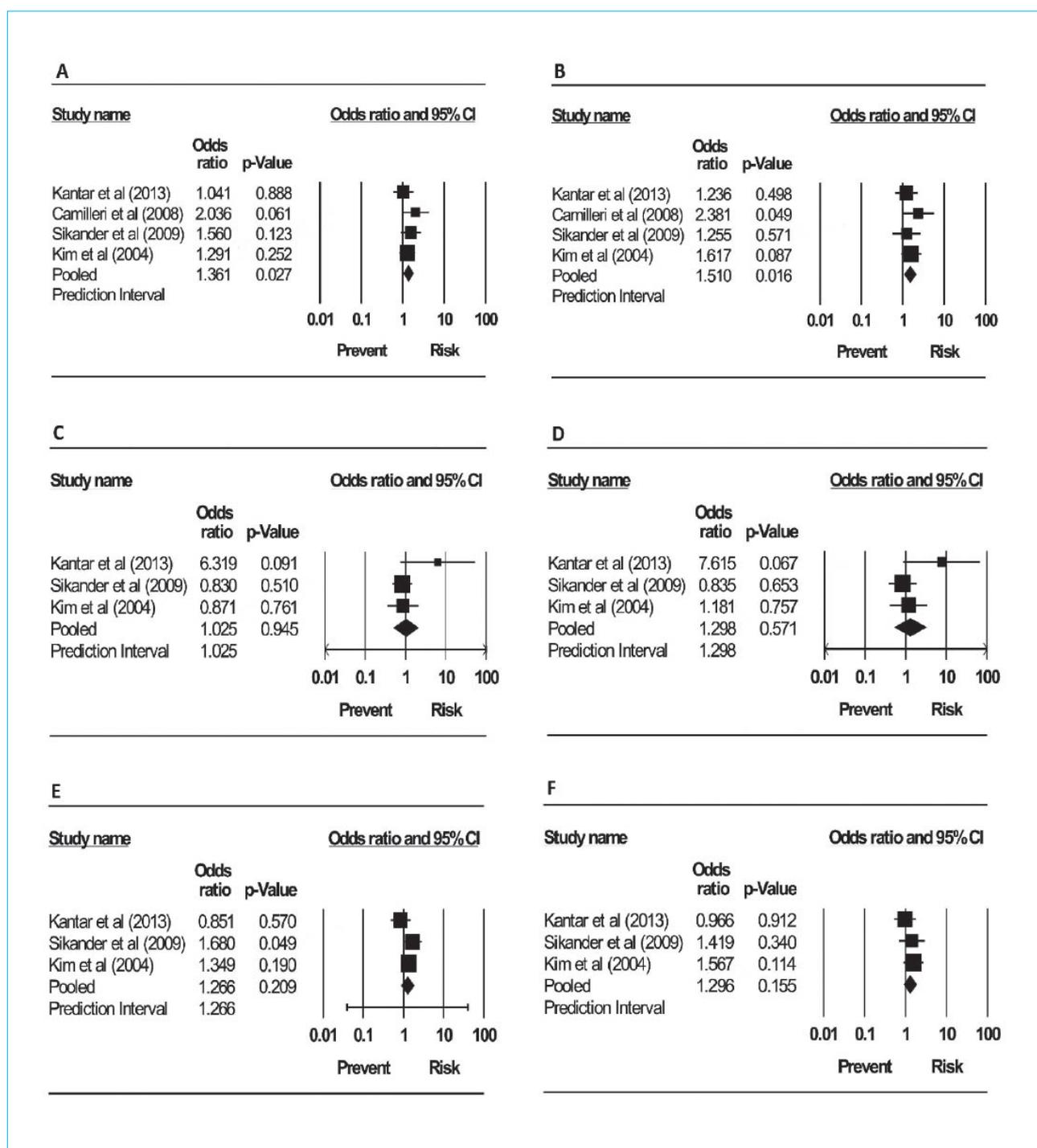


Рисунок 4. Риск развития СРК и СРК-3 у пациентов с полиморфизмом 1291C>G гена *ADRA2A*; лесовидные графики демонстрируют ассоциацию полиморфизма 1291C>G гена *ADRA2A* и риска развития: А – СРК без разделения на варианты полиморфизма (GG/GC; $I^2 = 0\%$); В – СРК-3 без разделения на варианты полиморфизма (GG/GC; $I^2 = 0\%$); С – СРК с гомозиготным вариантом (GG; $I^2 = 26,79\%$); D – СРК-3 с гомозиготным вариантом (GG; $I^2 = 21,50\%$); E – СРК с гетерозиготным вариантом (GC; $I^2 = 0\%$); F – СРК-3 с гетерозиготным вариантом (GC; $I^2 = 0\%$); во всех графиках гетерогенность не превышает 25 %

Figure 4. Risk of developing IBS and IBS-C in patients with the 1291C>G polymorphism of the *ADRA2A* gene; forest plots demonstrate the association of the 1291C>G polymorphism of the *ADRA2A* gene and the risk of developing: A – IBS without division into polymorphism variants (GG/GC; $I^2 = 0\%$); B – IBS-C without division into polymorphism variants (GG/GC; $I^2 = 0\%$); C – IBS with homozygous variant (GG; $I^2 = 26.79\%$); D – IBS-C with homozygous variant (GG; $I^2 = 21.50\%$); E – IBS with heterozygous variant (GC; $I^2 = 0\%$); F – IBS-C with heterozygous variant (GC; $I^2 = 0\%$); in all graphs, heterogeneity does not exceed 25 %

в синтезе и метаболизме нейромедиаторов, а также белкам, осуществляющим передачу нервного импульса. Предполагается, что нарушение названных процессов может играть ключевую роль в нарушении моторики толстой кишки и формировании гиперчувствительности.

Множество работ посвящено ассоциации СРК и полиморфизма гена *SLC6A4*. Замена «длинного» аллеля «l» на «короткий» аллель «s» в локусе 5-HTTLPR гена *SLC6A4* приводит к снижению экспрессии переносчика серотонина (*SERT*). Таким образом, генотип s/s может быть причиной снижения обратного захвата серотонина, увеличению его концентрации на поверхности эпителия толстой кишки и, как следствие, ускорению моторики и секреции толстой кишки, приводящему к диарее.

Генотип l/l ассоциирован с более интенсивным обратным захватом серотонина, что может приводить к запорам вследствие замедления секреции и моторики [24, 36]. В исследовании H.J. Kim et al. (2004) пациентов из США и Y. Li et al. (2007) пациентов из Китая отмечалась статистически значимая ассоциация генотипа l/l с СРК-3. В исследовании H.J. Kim et al. наблюдалась также статистически значимая ассоциация данного генотипа с СРК, в то время как в исследовании Y. Li et al. такой ассоциации выявлено не было [18, 22]. В исследовании A. Sikander et al. (2009), напротив, генотип s/s был ассоциирован с СРК-3 при отсутствии достоверной ассоциации с СРК [26]. В ходе проведенного нами метаанализа 10 исследований не было найдено значимой ассоциации как СРК-3, так и СРК ни с одним вариантом генотипа 5-HTTLPR.

Полученные нами данные согласуются с метаанализами S. Zhu et al. (2019), Z.F. Zhang et al. (2014), а также L.A. Van Kerkhoven et al. (2007) [5, 10, 12]. Тем не менее, в метаанализах Z. Jia et al. (2019) и Z.F. Zhang et al. (2014) была выявлена ассоциация генотипа l/l с СРК-3 в популяциях Восточной Азии и Китая соответственно [8, 10]. Возможно, данная ассоциация не была подтверждена в метаанализе S. Zhu et al. (2019) по причине того, что авторы не провели анализ по подгруппам СРК, и в нашем метаанализе — по причине отсутствия анализа по этнической принадлежности популяции. В метаанализе M.Y. Areeshi et al. (2013) оценивалась ассоциация полиморфизма со сниженным риском СРК и были получены данные о статистически значимой ассоциации генотипа l/s со сниженным риском развития данного заболевания [11].

Серотониновые рецепторы также участвуют в регуляции моторики и формировании висцеральной чувствительности. В ЖКТ представлены серотониновые рецепторы 6 классов из 13 обнаруженных (*5-HT_{2A}*, *5-HT_{2B}*, *5-HT_{2C}*, *5-HT₃*, *5-HT₄* и *5-HT₇*). В исследовании T. Markoutsaki et al. (2010) выявлено, что генотип AA или аллель A полиморфизма -1438 (G/A) гена *5-HT_{2A}* чаще

наблюдается у пациентов с СРК, чем у здоровых лиц, однако значимой ассоциации среди подгрупп, в том числе с СРК-3, найдено не было [28].

Альфа-адренорецепторы (*ADRA*) относятся к рецепторам, связанным с G-белком, и включают в себя три подтипа (2A, 2B, 2C) [24]. *ADRA_{2A}* рецепторы распространены наиболее широко и располагаются на пресинаптической мембране, регулируя высвобождение норадреналина по механизму отрицательной обратной связи [29]. Полиморфизм 1291C>G характеризуется заменой, полной или частичной, аллеля C на G. Этот полиморфизм приводит к усилению функции рецептора, активируемого агонистом (норадреналином). *ADRA_{2A}* являются рецепторами афферентных висцеральных нейронов, следовательно, изменение их функции может изменять передачу импульсов от рецепторов ЖКТ, в том числе от рецепторов толстой кишки, в головной мозг [18]. В исследовании M. Camilleri et al. (2008) была выявлена статистически значимая ассоциация изучаемого полиморфизма с СРК-3, но не СРК, в американской популяции [24]. В исследовании A. Sikander et al. (2009) [29] определена статистически значимая ассоциация с СРК в американской популяции, но не с СРК-3 в индийской популяции. В проведенном нами метаанализе была выявлена статистически значимая ассоциация изучаемого полиморфизма (сумма генотипов GG и GC) как с СРК, так и с СРК-3. Вместе с тем отдельный анализ по каждому генотипу не выявил значимой ассоциации ни GG ни GC у пациентов с СРК или СРК-3. Не исключено, что это связано с меньшим количеством исследований, включенных в дальнейший анализ (3 из 4). Исследование M. Camilleri et al. (2008) не было включено нами в дальнейший анализ из-за отсутствия данных об ассоциации генотипов GG и GC с СРК и СРК-3 по отдельности [24]. Ранее метаанализов исследований данного полиморфизма не проводилось.

Каннабиноидные рецепторы 1-го и 2-го типов (*CNR1*, *CNR2*) также располагаются в слизистой оболочке толстой кишки и желудка, их активация способствует замедлению моторики кишки и эвакуации из желудка, также приводятся данные об их участии в регуляции висцеральной чувствительности. По данным отдельных исследований, проведенных в Китае, Корее и США, выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма (*AAT*)*n* гена *CNR1* с СРК, при этом значимых различий в частоте обнаружения данного полиморфизма в разных подгруппах обнаружено не было [33, 42, 48]. Метаанализы по данному полиморфизму не проводились ввиду малого количества исследований.

Некоторые рецепторы нейротрансмиттеров (серотониновые, каннабиноидные и адренергические), участвующие в регуляции моторики ЖКТ, связаны с G-белком. Одна из субъединиц G-белка, бета-полипептид 3 G-белка (*GNB3*), служит компонентом

нескольких комплексов G-белка, и, таким образом, полиморфизмы в гене *GNB3* влияют на передачу сигнала от названных выше рецепторов [20]. Полиморфизм С825Т представляет собой замену 1 нуклеотида С (цитозин) на Т (тимин) в положении 825-го экзона 10-го гена *GNB3* и приводит к повышению активности G-белка и усилению передачи нервных импульсов от связанных с ним рецепторов [24]. Сообщалось, что данный полиморфизм может быть ассоциирован с СРК. В исследовании Н.Ж. Lee et al. (2010) сообщалось о статистически значимой ассоциации генотипа Т/Т данного полиморфизма с СРК и СРК-З в корейской популяции [30]. По данным проведенного нами метаанализа 5 исследований значимой ассоциации как гомозиготного, так и гетерозиготного полиморфизма С825Т с СРК и СРК-З не выявлено. Наши данные согласуются с результатами метаанализа Z.G. Pan et al. (2014) [14].

Еще один важный процесс, участвующий в патогенезе СРК, — это воспаление низкой степени активности. В двух метаанализах была выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизмов гена *TNFSF15*, кодирующего провоспалительный цитокин 1А, подобный фактору некроза опухоли (*TL1A*). *TL1A* синтезируется дендритными клетками и стимулирует Т-лимфоциты в выработке IL-22 и IL-17, а также IFN- γ [5, 6]. Полиморфизм rs1800896 гена *IL10* ассоциирован со сниженным риском развития СРК в смешанной популяции,

вместе с тем полиморфизм rs1800870 этого же гена, наоборот, повышает риск возникновения СРК [5, 7, 15]. Имеются также данные метаанализа об ассоциации полиморфизма гена *TNF* с СРК в азиатской популяции [7].

Ограничением данного систематического обзора следует считать относительно малое количество включенных в него исследований, так как анализировались только те исследования, в которых, помимо СРК, оценивалась ассоциация полиморфизмов генов с СРК-З. Ввиду этого объем включенных исследований оказался несколько меньшим, чем в метаанализах, посвященных ассоциации генетических полиморфизмов с СРК. Это затруднило проведение анализа внутри каждой этнической группы. Некоторые гены, потенциально ассоциированные с СРК, не были представлены в данной статье по той же причине. В анализ не включались исследования у детей.

Заключение

По данным проведенного нами метаанализа выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма 1291C>G гена *ADRA2A* как с СРК, так и с СРК-З в смешанной популяции. Ни гомозиготный, ни гетерозиготный варианты полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4*, а также полиморфизма С825Т гена *GNB3* не были ассоциированы ни с СРК-З, ни с СРК в целом.

Литература / References

- Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–407.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
- Mönnikes H. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45 Suppl:S98–101. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31821fbf44
- Mishima Y., Ishihara S. Enteric microbiota-mediated serotonergic signaling in pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10235. DOI: 10.3390/ijms221910235
- Ford A.C., Sperber A.D., Corsetti M., Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8
- Zhu S., Wang B., Jia Q., Duan L. Candidate single nucleotide polymorphisms of irritable bowel syndrome: A systemic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):165. DOI: 10.1186/s12876-019-1084-z
- Czogalla B., Schmitteckert S., Houghton L.A., Sayuk G.S., Camilleri M., Olivo-Diaz A., et al. A meta-analysis of immunogenetic Case-Control Association Studies in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(5):717–27. DOI: 10.1111/nmo.12548
- Bashashati M., Rezaei N., Bashashati H., Shafieyou A., Daryani N.E., Sharkey K.A., et al. Cytokine gene polymorphisms are associated with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(12):1102–e566. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01990.x
- Jia Z., Wang L., Yu B., Li Q., Dong X. Association between polymorphisms in the serotonin transporter gene-linked polymorphic region and risk for irritable bowel syndrome in China: Evidence based on a meta-analysis. *J Int Med Res*. 2019;47(7):2810–8. DOI: 10.1177/0300060519859144
- Zhu Y., Zheng G., Hu Z. Association between SERT insertion/deletion polymorphism and the risk of irritable bowel syndrome: A meta-analysis based on 7039 subjects. *Gene*. 2018;679:133–7. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.059
- Zhang Z.F., Duan Z.J., Wang L.X., Yang D., Zhao G., Zhang L. 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
- Areeshi M.Y., Haque S., Panda A.K., Mandal R.K. A serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism is associated with reduced risk of irritable bowel syndrome in American and Asian population: A meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(9):e75567. DOI: 10.1371/journal.pone.0075567
- Van Kerkhoven L.A., Laheij R.J., Jansen J.B. Meta-analysis: A functional polymorphism in the gene encoding for activity of the serotonin transporter protein is not associated with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(7):979–86. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03453.x
- Bashashati M., Moradi M., Sarosiek I. Interleukin-6 in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of IL-6 (-G174C) and circulating IL-6 levels. *Cytokine*. 2017;99:132–8. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.08.017
- Pan Z.G., Xiao C., Su D.X. No association of G-protein beta polypeptide 3 polymorphism with irritable bowel syndrome: Evidence from a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6345–52. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6345
- Qin S.Y., Jiang H.X., Lu D.H., Zhou Y. Association of interleukin-10 polymorphisms with risk of irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(48):9472–80. DOI: 10.3748/wjg.v19.i48.9472

16. Borenstein M., Hedges L.E., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. Comprehensive meta-analysis Version 4. Biostat, Inc.; Atlanta, USA: 2022.
17. Borenstein M., Hedges L.E., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. Introduction to Meta-Analysis. 2nd ed. Wiley; Hoboken, NJ, USA: 2021.
18. Kim H.J., Camilleri M., Carlson P.J., Cremonini F., Ferber I., Stephens D., et al. Association of distinct alpha(2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 2004;53(6):829–37. DOI: 10.1136/gut.2003.030882
19. van der Veek P.P., van den Berg M., de Kroon Y.E., Verspaget H.W., Masclee A.A. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2510–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00257.x
20. Andresen V., Camilleri M., Kim H.J., Stephens D.A., Carlson P.J., Talley N.J., et al. Is there an association between GNBeta3-C825T genotype and lower functional gastrointestinal disorders? *Gastroenterology*. 2006;130(7):1985–94. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.017
21. Park J.M., Choi M.G., Park J.A., Oh J.H., Cho Y.K., Lee I.S., 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
22. Li Y., Nie Y., Xie J., Tang W., Liang P., Sha W., et al. The association of serotonin transporter genetic polymorphisms and irritable bowel syndrome and its influence on tegaserod treatment in Chinese patients. *Dig Dis Sci*. 2007;52(11):2942–9. DOI: 10.1007/s10620-006-9679-y
23. Saito Y.A., Locke G.R. 3rd., Zimmerman J.M., Holtmann G., Slusser J.P., de Andrade M., et al. A genetic association study of 5-HTT LPR and GNBeta3 C825T polymorphisms with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(6):465–70. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.00905.x
24. Camilleri M., Busciglio I., Carlson P., McKinzie S., Burton D., Baxter K., et al. Candidate genes and sensory functions in health and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295(2):G219–25. DOI: 10.1152/ajpgi.90202.2008
25. Truedsson M., Carlson J., Simrén M., Ohlsson B. Polymorphism in the oxytocin promoter region in patients with lactase non-persistence is not related to symptoms. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:90. DOI: 10.1186/1471-230X-9-90
26. Sikander A., Rana S.V., Sinha S.K., Prasad K.K., Aroora S.K., Sharma S.K., et al. Serotonin transporter promoter variant: Analysis in Indian IBS patients and control population. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(10):957–61. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b37e8c
27. Niesler B., Kapeller J., Fell C., Atkinson W., Möller D., Fischer C., et al. 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin transporter gene and irritable bowel syndrome: Effect of bowel habit and sex. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(7):856–61. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32832e9d6b
28. Markoutsaki T., Karantanos T., Gazouli M., Anagnostou N.P., Ladas S.D., Karamanolis D.G. Serotonin transporter and G protein beta 3 subunit gene polymorphisms in Greeks with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2011;56(11):3276–80. DOI: 10.1007/s10620-011-1726-7
29. Sikander A., Rana S.V., Sharma S.K., Sinha S.K., Aroora S.K., Prasad K.K., et al. Association of alpha 2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) polymorphism with irritable bowel syndrome, microscopic and ulcerative colitis. *Clin Chim Acta*. 2010;411(1–2):59–63. DOI: 10.1016/j.cca.2009.10.003
30. Lee H.J., Lee S.Y., Choi J.E., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., et al. G protein beta3 subunit, interleukin-10, and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in Koreans with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(7):758–63. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01496.x
31. Camilleri M., Vazquez-Roque M.I., Carlson P., Burton D., Wong B.S., Zinsmeister A.R. Association of bile acid receptor TGR5 variation and transit in health and lower functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(11):995–9, e458. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01772.x
32. Jun S., Kohen R., Cain K.C., Jarrett M.E., Heitkemper M.M. Associations of tryptophan hydroxylase gene polymorphisms with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(3):233–9, e116. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01623.x
33. Park J.M., Choi M.G., Cho Y.K., Lee I.S., Kim S.W., Choi K.Y., et al. Cannabinoid receptor 1 gene polymorphism and irritable bowel syndrome in the Korean population: A hypothesis-generating study. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(1):45–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181dd1573
34. Zucchelli M., Camilleri M., Andraesson A.N., Bresso F., Dlugosz A., Halfvarson J., et al. Association of TNFSF15 polymorphism with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2011;60(12):1671–7. DOI: 10.1136/gut.2011.241877
35. Kumar S., Ranjan P., Mittal B., Singh R., Ghoshal U.C. Lactase persistence/non-persistence genetic variants in irritable bowel syndrome in an endemic area for lactose malabsorption. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(12):1825–30. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07259.x
36. 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):31–8.
37. Sato N., Suzuki N., Sasaki A., Aizawa E., Obayashi T., Kanazawa M., et al. Corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene variants in irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2012;7(9):e42450. DOI: 10.1371/journal.pone.0042450
38. Song Y.A., Park S.Y., Park Y.L., Chung C.Y., Lee G.H., Cho D.H., et al. Association between single nucleotide polymorphisms of the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV-1) gene and patients with irritable bowel syndrome in Korean populations. *Acta Gastroenterol Belg*. 2012;75(2):222–7.
39. Swan C., Duroudier N.P., Campbell E., Zaitoun A., Hastings M., Dukes G.E., et al. Identifying and testing candidate genetic polymorphisms in the irritable bowel syndrome (IBS): Association with TNFSF15 and TNFA. *Gut*. 2013;62(7):985–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301213
40. Uğur Kantar F., Simşek İ., Ercal D., Ülgenalp A., Bora E. Alpha-2-adrenergic receptor gene polymorphism in Turkish population with irritable bowel syndrome. *Turk J Gastroenterol*. 2013;24(6):483–8.
41. Schmulson M., Pulido-London D., Rodriguez Ó., Morales-Rochlin N., Martinez-Garcia R., Gutiérrez-Ruiz M.C., et al. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms in subjects with irritable bowel syndrome in Mexico. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(7):392–9. DOI: 10.4321/s1130-01082013000700004
42. Camilleri M., Kolar G.J., Vazquez-Roque M.I., Carlson P., Burton D.D., Zinsmeister A.R. Cannabinoid receptor 1 gene and irritable bowel syndrome: Phenotype and quantitative traits. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;304(5):G553–60. DOI: 10.1152/ajpgi.00376.2012
43. Colucci R., Gambaccini D., Ghisu N., Rossi G., Costa F., Tuccori M., De Bortoli N., Fornai M., Antonilli L., Ricchiuti A., Mumolo M.G., Marchi S., Blandizzi C., Bellini M. Influence of the serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism on symptom severity in irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2013;8(2):e54831. DOI: 10.1371/journal.pone.0054831.
44. Farjadian S., Fakhraei B., Moeini M., Nasiri M., Fattahi M.R. Serotonin transporter gene polymorphisms in Southwestern Iranian patients with irritable bowel syndrome. *Arab J Gastroenterol*. 2013;14(2):59–62. DOI: 10.1016/j.ajg.2013.03.001
45. Grasberger H., Chang L., Shih W., Presson A.P., Sayuk G.S., Newberry R.D., et al. Identification

- of a functional TPH1 polymorphism associated with irritable bowel syndrome bowel habit subtypes. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(11):1766–74. DOI: 10.1038/ajg.2013.304
46. Wouters M.M., Lambrechts D., Knapp M., Cleynen I., Whorwell P., Agréus L., et al. Genetic variants in CDC42 and NXP1 as susceptibility factors for constipation and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut.* 2014;63(7):1103–11. DOI: 10.1136/gut.jnl-2013-304570
47. Wang Y., Wu Z., Qiao H., Zhang Y. A genetic association study of single nucleotide polymorphisms in GN β 3 and COMT in elderly patients with irritable bowel syndrome. *Med Sci Monit.* 2014;20:1246–54. DOI: 10.12659/MSM.890315
48. Jiang Y., Nie Y., Li Y., Zhang L. Association of cannabinoid type 1 receptor and fatty acid amide hydrolase genetic polymorphisms in Chinese patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(6):1186–91. DOI: 10.1111/jgh.12513
49. Romero P., Schmitteckert S., Wouters M.M., Houghton L.A., Czogalla B., Sayuk G.S., et al. No association between the common calcium-sensing receptor polymorphism rs1801725 and irritable bowel syndrome. *BMC Med Genet.* 2015;16:110. DOI: 10.1186/s12881-015-0256-0
50. Komuro H., Sato N., Sasaki A., Suzuki N., Kano M., Tanaka Y., et al. Corticotropin-releasing hormone receptor 2 gene variants in irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147817. DOI: 10.1371/journal.pone.0147817
51. Almazar A.E., Chang J.Y., Larson J.J., Atkinson E.J., Locke G.R., Talley N.J., et al. Comparison of lactase variant MCM6-13910 C > T testing and self-report of dairy sensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(6):e227–31. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001065

Сведения об авторах

Труш Елизавета Александровна* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: trush_e_a@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2449-6912>

Карчевская Анна Евгеньевна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: karchevskaya_a_e@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9038-3732>

Information about the authors

Elizaveta A. Trush* — Postgraduate, Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: trush_e_a@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2449-6912>

Anna E. Karchevskaya — Student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: karchevskaya_a_e@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeudics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9038-3732>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 28.01.2024 Принята: 15.03.2024 Опубликовано: 30.06.2024
Submitted: 28.01.2024 Accepted: 15.03.2024 Published: 30.06.2024