© Коллектив авторов, 2021
УДК 616.34-008.1-07
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16063>
ISSN – 2073-8137

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Т. А. Тихонова¹, И. В. Козлова¹, И. М. Кветной², Э. А. Федотов³, Ю. С. Крылова²

¹ Саратовский государственный медицинский университет
им. В. И. Разумовского, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии,
Российская Федерация

³ ООО «Медицинский Di Центр», Энгельс, Российская Федерация

CLINICAL AND LABORATORY MARKERS FOR DIFFERENT VARIANTS OF THE COURSE OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Tikhonova T. A.¹, Kozlova I. V.¹, Kvetnoj I. M.², Fedotov E. A.³, Krylova Yu. S.²

¹ V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Federation

² Saint Petersburg Institute of Phthisiopulmonology, Russian Federation

³ «Medical Di Center» LLC, Engels, Russian Federation

Цель исследования – выявление маркеров различных вариантов течения синдрома раздраженного кишечника (СРК). У 148 пациентов с диагнозом СРК проведены фиброколоноскопия, биопсия, общеморфологические, иммуногистохимические, морфометрические исследования колобиоптатов с определением площади экспрессии и оптической плотности колоноцитов, иммунопозитивных к мотилину и сиртуину-1, определены генотипы полиморфных маркеров *rs5743836* и *rs352140* гена *TLR9* методом полимеразной цепной реакции. При рефрактерном варианте СРК выявлены хроническое неспецифическое воспаление в сочетании с признаками очаговой атрофии слизистой оболочки толстой кишки. Установлены изменения площади экспрессии и оптической плотности мотилин- и сиртуин-1-позитивных колоноцитов, наиболее значимые изменения – при рефрактерном варианте заболевания. Различные ва-

рианты течения СРК были ассоциированы с разной частотой генотипов полиморфных маркеров *rs352140*, *rs5743836* гена *TLR9*. При рефрактерном варианте СРК чаще встречались гомозиготные генотипы полиморфных маркеров.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, терапевтическая рефрактерность, колоноциты, иммунопозитивность к мотилину, сиртуину-1, полиморфизмы генов Toll-подобных рецепторов

The aim of the study was to identify markers of various variants of the course of irritable bowel syndrome (IBS). In 148 patients with a confirmed diagnosis of IBS, fibrocolonoscopy, biopsy, general morphological, immunohistochemical, and morphometric studies of colobiopsates were performed to determine the expression area and optical density of colonocytes immunopositive to motilin and sirtuin-1, and the genotypes of polymorphic markers *rs5743836* and *rs352140* of the *TLR9* gene were determined by polymerase chain reaction. In the refractory variant of IBS, chronic nonspecific mucosal inflammation was detected in combination with signs of focal atrophy of the colon mucosa. Changes in the area of expression and optical density of motilin- and sirtuin-1-positive colonocytes were found, the most significant changes were in the refractory variant of the disease. Different variants of the course of IBS were associated with different frequencies of genotypes of polymorphic markers *rs352140*, *rs5743836* of the *TLR9* gene. In refractory IBS, homozygous genotypes of polymorphic markers were more common.

Keywords: irritable bowel syndrome, refractoriness to treatment, colonocytes, immunopositivity to motilin, sirtuin-1, Toll-like receptor genes polymorphism

Для цитирования: Тихонова Т. А., Козлова И. В., Кветной И. М., Федотов Э. А., Крылова Ю. С. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(3):267-272. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16063>

For citation: Tikhonova T. A., Kozlova I. V., Kvetnoj I. M., Fedotov E. A., Krylova Yu. S. CLINICAL AND LABORATORY MARKERS FOR DIFFERENT VARIANTS OF THE COURSE OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(3):267-272. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16063> (In Russ.)

ДЭС – диффузная эндокринная система
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация
СОТК – слизистая оболочка толстой кишки
СРК – синдром раздраженного кишечника
СРК-д – синдром раздраженного кишечника с диареей
СРК-з – синдром раздраженного кишечника с запором

СРКн – нерефрактерный вариант
СРКр – рефрактерный вариант
Rs – полиморфизмы по референсному сиквенсу человека
SNP-Single Nucleotide Polymorphism – однонуклеотидный полиморфизм
TLR (TLRs) – Toll-подобные рецепторы

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – актуальная медицинская проблема, социально-экономическое бремя которой определяется растущей распространенностью заболевания в популяции, значительными затратами на лечение, низким качеством жизни пациентов [1, 2].

Опубликованы данные о количественных изменениях показателей компонентов диффузной эндокринной системы (ДЭС) [3, 4]. Единичные наблюдения посвящены гастроэнтерологическим эффектам сиртуина-1, его способности регулировать колонизационную резистентность слизистой оболочки ЖКТ [5, 6], однако показатели оптической плотности и площади экспрессии сиртуин-1-позитивных колоноцитов при СРК не изучались. Отсутствуют данные о связи количественных показателей плотности мотилин- и сиртуин-позитивных колоноцитов с вариантами течения СРК.

Внимание клиницистов привлекают полиморфизмы генов Toll-подобных рецепторов (TLRs) при различных заболеваниях: аллергических, онкологических, аутоиммунных [7–10]. Отдельные публикации посвящены экспрессии TLR2 и TLR4 при СРК [7, 11].

Пациенты с СРК зачастую попадают в категорию «трудных больных», резистентных к лечению. О терапевтической рефрактерности СРК косвенно свидетельствуют рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России (2017), в которых отмечено, что эффект от терапии достигается в среднем у 30 % пациентов, а стойкая ремиссия – лишь у 10 %. В связи с этим клинические рекомендации указывают на невозможность прогнозирования варианта течения СРК [12]. Данные о клинико-лабораторных маркерах, показателях оптической плотности колоноцитов, им-

мунопозитивных к мотилину и сиртуину-1, полиморфных маркерах *rs352140*, *rs5743836* гена *TLR9* в сопоставлении с вариантами течения СРК отсутствуют.

Цель: определить клинические, лабораторные маркеры при разных вариантах течения СРК.

Материал и методы. Исследование проводилось в период с 2013 по 2018 г. на клинических базах кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Саратовского ГМУ им. В. И. Разумовского. Исследование было одобрено комитетом по этике Саратовского государственного медицинского университета.

СРК диагностировали с учетом рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России [12].

Критерии включения в исследование: подтвержденный диагноз СРК, возраст от 18 до 45 лет, письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, высокий уровень комплаентности по данным опросника Мориски – Грина [13].

Критерии исключения: пациенты в возрасте старше 45 лет, наличие «симптомов тревоги», сопутствующие острые и обострение хронических соматических заболеваний, опухоли, кишечные инфекции и инвазии, воспалительные заболевания, дивертикулярная болезнь кишечника, микроскопический колит, лактазодефицитная и глютенная энтеропатии, аномалии развития кишечника, прием антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, антипаразитарных средств за 12 недель до включения в исследование, беременность и лактация, воспалительные заболевания органов малого таза, недостаточная приверженность к терапии, указание на лечение и наблюдение у психиатра, употребление в прошлом психоактивных веществ, отказ пациента от сотрудничества.

В исследование были включены 148 пациентов: 47 мужчин и 101 женщина (соотношение женщин и мужчин 2,2:1). Средний возраст пациентов 29,89±8,43 года. Группу контроля составили 36 здоровых добровольцев (14 мужчин и 22 женщины), проходивших профилактическое обследование в рамках скрининга патологии ЖКТ. Средний возраст в группе контроля 25,75±4,02 года.

Выполнено одномоментное нерандомизированное исследование. Вариант течения СРК определялся клинически и ретроспективно с учетом анамнеза, а также по результатам анализа медицинской документации.

При нерефрактерном варианте СРК (СРКн) общая продолжительность симптомов в течение 12 месяцев до актуального обращения к врачу составила 78 (77; 89) дней, или 11,14 (11,00; 12,71) недели, наблюдался положительный эффект от терапии, назначенной в соответствии с клиническими рекомендациями РГА.

При рефрактерном СРК (СРКр) общая продолжительность симптомов в течение 12 месяцев до актуального обращения к врачу составила 187 (99; 196) дней, или 26,71 (14,14; 28,00) недели. Эффективность терапии, назначенной в соответствии с клиническими рекомендациями РГА, при достаточной приверженности пациентов к лечению была низкой [12, 14, 15].

Включенным в исследование выполнена колоноскопия с биопсией из ректосигмоидного соединения с использованием колоноскопов «Olympus CF, type EL» и «Pentax FG-24V» (Япония) и набора инструментов к ним. Наряду с общеморфологическим анализом (окраска гематоксилином, эозином, световая микроскопия по общепринятой методике) проведены иммуногистохимические, морфометрические исследования колобиоптатов. Топография колобиопсии определена с учетом опубликованных данных о значительной концентрации соответствующих колоноцитов в данном участке толстой кишки [3].

Анализ площади экспрессии и оптической плотности колоноцитов, иммунопозитивных к мотилину и сиртуину-1, иммуногистохимическим и морфометрическими методами был проведен у 101 пациента. Использованы наборы Anti-motilin (PA5-76926) Th.Fi. Sc. 1:100, 4 Anti-SIRT1 antibody [E104] (ab32441) abcam 1:150 (Великобритания). Морфометрические и иммуногистохимические исследования выполнены на базе Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта» (Санкт-Петербург).

Генотипы полиморфных маркеров *rs5743836* и *rs352140* гена *TLR9* определены методом полимеразной цепной реакции с использованием реактивов из наборов «SNP-экспресс» производства ООО НПФ «Литех» (Россия) в лаборатории ООО «Медицинский Ди Центр». Применяли наборы реактивов для выявления полиморфизма *rs5743836* (T-1237C) в гене *TLR9* (кат. № 01267-50); полиморфизма *rs352140* (G2848A) в гене *TLR9* (кат. № 01306-50) [16].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 2013, Statistica 6.0 (США). Для сравнения средних значений в независимых группах с нормальным распределением использовался непарный критерий Стьюдента. Если распределение данных хотя бы в одной группе отличалось от нормального, то для сравнения медиан использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. При сравнении трех и более независимых групп с асимметричным распределением данных применяли критерий Краскела – Уоллиса.

При сравнении независимых групп номинальных данных использовался критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. При малом числе наблюдений (менее 5) использовался точный критерий Фишера. Для выявления взаимосвязи между количественными факторами использовался коэффициент корреляции Спирмена. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным вариантам генов проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Порогом статистической значимости принималась вероятность 0,05 и 0,01 [16].

Результаты и обсуждение. СРКн был диагностирован у 41 (27,7 %) пациента. 18 (43,9 %) пациентов имели СРКн с диареей (СРКн-д): 6 (33,3 %) мужчин, 12 (66,7 %) женщин. У 23 (56,1 %) пациентов диагностировали СРКн с запором (СРКн-з): 7 (30,4 %) мужчин, 16 (69,6 %) женщин. Общая продолжительность болезни при СРКн составила 5 (5; 6) лет.

Рефрактерный вариант течения СРК (СРКр) был диагностирован у 107 (72,3 %) пациентов. Из них 29 (27,1 %) пациентов имели СРКр с диареей (СРКр-д): 10 (34,5 %) мужчин, 19 (65,5 %) женщин. У 78 (72,9 %) пациентов диагностировали СРКр с запорами (СРКр-з): 24 (30,8 %) мужчины, 54 (69,2 %) женщины. Общая продолжительность болезни при СРКр составила 7 (7; 9) лет и была больше, чем при СРКн ($p=0,0001$).

При СРК-н возраст дебюта заболевания составил 25,88±4,23 года. При СРК-р отмечен более ранний дебют заболевания – в возрасте 21,72±6,48 года ($p<0,05$).

Хроническое неспецифическое воспаление СOTK (отек слизистой оболочки, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, очаговая лимфоплазматическая, нейтрофильная инфильтрация) было выявлено в биоптатах у 14 (34,1 %) пациентов с СРКн и 65 (60,7 %) пациентов с СРКр, очаговая атрофия – у 2 (4,9 %) пациентов с СРКн и 23 (21,5 %) пациентов с СРКр.

Частота воспалительных изменений при СРКн-д (10 пациентов – 55,6 %) и СРКр-д (18 пациентов – 62,1 %) была сходной ($\chi^2=0,20$, $p=0,6583$). Атрофические изменения при СРКр-д (16 пациентов – 55,2 %) встречались чаще в сравнении с СРКн-д (1 пациент – 5,6 %) ($p=0,0005$).

У пациентов с СРКр-з неспецифическое воспаление СOTK (47 пациентов – 60,3 %) регистрировалось чаще, чем при с СРКн-з (4 пациентов – 17,4 %) ($p=0,0017$). Частота атрофических изменений была сопоставима в группах с СРКн-з (1 пациент – 4,3 %), СРКр-з (7 пациентов – 9,0 %) ($p=0,6785$) и в группе контроля ($p=0,4162$).

Полученные результаты подтверждают опубликованные данные о наличии при СРК воспаления СOTK [1, 2, 12, 17], которое в нашем исследовании чаще отмечалось при рефрактерном варианте течения болезни с диареей.

Результаты иммуногистохимического и морфометрического исследования компонентов ДЭС толстой кишки при различных вариантах СРК представлены в таблице 1.

Показатели площади экспрессии мотилин-позитивных колоноцитов были снижены при СРК-з, повышены – при СРК-д. Максимальные изменения наблюдались при рефрактерном варианте течения заболевания. Выявленные особенности компонентов ДЭС во многом определяются биологическими эффектами мотилина, его участием в регуляции моторики и висцеральной чувствительности [18–20].

Нами впервые при СРК проведено исследование площади экспрессии сиртуин-1-позитивных колоноцитов. Показатели площади экспрессии и оптической плотности сиртуин-1-позитивных колоноцитов при

СРК-д были снижены в сравнении с СРК-з и с группой контроля. Минимальные значения указанных показателей обнаружены при СРКр-д.

Таблица 1

Площадь экспрессии и оптическая плотность колоноцитов, иммунопозитивных к мотилину и сиртуину-1, при разных вариантах течения синдрома раздраженного кишечника

Вариант течения СРК	Мотилин-позитивные колоноциты		Сиртуин-1-позитивные колоноциты	
	Площадь экспрессии $M \pm sd$	Оптическая плотность $M \pm sd$ или $Me (P_{25}; P_{75})$	Площадь экспрессии $M \pm sd$	Оптическая плотность $M \pm sd$ или $Me (P_{25}; P_{75})$
СРКн-з (n=16)	7,40±1,46 [#]	0,2263±0,0120 [#]	9,85±1,15	0,25 (0,24; 0,26) [#]
СРКр-з (n=53)	5,34±1,46 ^{#,*,**}	0,18 (0,17; 0,19) ^{#,*,**}	10,86±2,37 ^{**}	0,25 (0,23; 0,26) ^{#,**}
СРКн-д (n=12)	11,67±1,21 [#]	0,3508±0,0090 [#]	7,60±0,73 [#]	0,1808±0,0131 [#]
СРКр-д (n=20)	13,28±1,68 ^{#,*}	0,3885±0,0109 ^{#,*}	6,36±0,90 ^{#,*}	0,14 (0,12; 0,15) ^{#,*}
Группа контроля (n=10)	9,14±0,92	0,2918±0,0146	9,15±1,28	0,23±0,0108

Примечание: СРКн-д – нерефрактерный СРК с диареей; СРКн-з – нерефрактерный СРК с запором; СРКр-д – рефрактерный СРК с диареей; СРКр-з – рефрактерный СРК с запором;

[#] – различия с показателями группы контроля ($p < 0,05$);

^{*} – различия с показателем в группе нерефрактерных пациентов с тем же клиническим вариантом СРК ($p < 0,05$);

^{**} – различия с показателем в группе рефрактерных пациентов с другим клиническим вариантом СРК ($p < 0,05$).

Выявлены отрицательные корреляционные связи площади экспрессии сиртуин-1-позитивных клеток с признаками хронического воспаления СOTK (полнокровие сосудов микроциркуляторного русла $r = -0,4736$, $p = 0,0000$, очаговая лимфоцитарная инфильтрация $r = -0,4367$, $p = 0,0000$, очаговая нейтрофильная инфильтрация $r = -0,5765$, $p = 0,0000$), атрофией (атрофия крипт $r = -0,4864$, $p = 0,0000$) СOTK.

Описанные изменения во многом отражают роль сиртуина-1 в нарушениях барьерной функции толстой кишки [6, 20].

Нами впервые исследована частота однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) *rs352140*, *rs5743836* гена *TLR9* при СРК (табл. 2). Для всех изученных генетических полиморфизмов распределение частот генотипов и аллелей в группах пациентов с СРК и группе контроля соответствовало равновесию Харди – Вайнберга [9, 21].

Таблица 2

Генотипы однонуклеотидных полиморфизмов *rs352140* (G2848A), *rs5743836* (T-1237C) гена Toll-подобного рецептора 9 при различных вариантах синдрома раздраженного кишечника

SNP	Генотипы	СРКн-д абс. число (%) n=18	$\chi^2 (p)$ (df=1)	СРКн-з абс. число (%) n=23	$\chi^2 (p)$ (df=1)	СРКр-д абс. число (%) n=29	$\chi^2 (p)$ (df=1)	СРКр-з абс. число (%) n=78	$\chi^2 (p)$ (df=1)	Группа контроля абс. число (%) n=36
<i>rs352140</i>	TLR9 G2848A									
	G/G	5 (27,8)	1,53 (0,2155)	4 (17,4)	0,13 (0,7152)	13 (44,8) [#]	7,68 (0,0056)	11 (14,1)	0,00 (0,9756)	5 (13,9)
	A/A	4 (22,2) [#]	4,58 (0,0323)	11 (47,8)	0,14 (0,7106)	5 (17,2) [#]	8,71 (0,0032)	34 (43,6)	0,84 (0,3606)	19 (52,8)
	G/A	9 (50,0)	1,40 (0,2363)	8 (34,8)	0,01 (0,9087)	11 (37,9)	0,15 (0,7000)	33 (42,3)	0,83 (0,3622)	12 (33,3)
<i>rs5743836</i>	TLR9 T-1237C									
	T/T	3 (16,7)	0,33 (0,6328)	8 (34,8)	1,12 (0,2899)	4 (13,8)	0,76 (0,3839)	38 (48,7) [#]	7,18 (0,0074)	8 (22,2)
	C/C	8 (44,4)	1,50 (0,2207)	6 (26,1)	0,02 (0,8867)	14 (48,3) [#]	2,90 (0,0487)	9 (11,6) [#]	4,68 (0,0306)	10 (27,8)
	T/C	7 (38,9)	0,60 (0,4402)	9 (39,1)	0,67 (0,4137)	11 (37,9)	0,95 (0,3305)	31 (39,7)	1,06 (0,3038)	18 (50)

Примечание. [#] – различия с показателями группы контроля ($p < 0,05$).

При изучении частоты полиморфного маркера *rs352140* гена *TLR9* наибольшая статистическая значимость результатов наблюдалась у пациентов с рефрактерным течением СРК. Была выявлена ассоциация гомозиготного генотипа G/G с СРКр-д ($p < 0,05$) и (при меньшей статистической значимости) с СРКн-д ($p < 0,5$). Генотип A/A при СРКн-д и СРКр-д встречался реже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Известно, что *TLR9* взаимодействует с нуклеиновыми кислотами бактерий и вирусов; гиперактивация его провоцирует развитие чрезмерного воспалительного ответа [7, 21, 22]. Вероятно, аллель G полиморфизма *rs352140* гена *TLR9* ассоциирована с высокой активностью рецептора, у гомозиготных носителей предрасполагает к рефрактерному течению СРК с диареей.

При изучении частоты полиморфного маркера *rs5743836* гена *TLR9* наиболее значимые результаты получены при СРКр. Генотип C/C встречался чаще

при СРКр-д ($p < 0,05$) и СРКн-д ($p < 0,5$), чем в группе контроля. Генотип T/T был ассоциирован с СРКр-з ($p < 0,05$) и СРКн-з ($p < 0,5$). Возможно, у носителей гомозиготного генотипа C/C экзогенные факторы (дисбактериоз, пищевые аллергены) провоцируют персистенцию воспалительного ответа, приводя к рефрактерному течению СРК-д.

Полученные данные свидетельствуют о возможных генетических предпосылках вариантов течения СРК. Вместе с тем очевидно, что вероятность проявления эффектов гена зависит от разнообразных межгенных и ген-средовых взаимодействий [8, 9, 11, 21, 22].

Нами изучены показатели площади экспрессии и оптической плотности мотилин- и сиртуин-1-позитивных колоноцитов у пациентов с СРК, имеющих различные генотипы полиморфного маркера *rs352140* гена *TLR* (табл. 3).

Таблица 3

Показатели компонентов диффузной эндокринной системы у пациентов с СРК, имеющих различные генотипы однонуклеотидного полиморфизма *rs352140* (G2848A) гена Toll-подобного рецептора 9

Показатели компонентов диффузной эндокринной системы	Генотипы полиморфного маркера <i>rs352140</i> гена <i>TLR9</i>			Критерий Краскела – Уоллиса	
	G/G	A/A	G/A	H (2; 101)	p
Площадь экспрессии мотилин-позитивных колоноцитов (M±sd)	10,05±3,7278	6,385 (2,190; 14,550)	7,941 (3,250; 15,220)	14,52*	0,0007
Оптическая плотность мотилин-позитивных колоноцитов (M±sd)	0,293 (0,170; 0,400)	0,222 (0,170; 0,390)	0,251 (0,170; 0,400)	7,49*	0,0236
Площадь экспрессии сиртуин-1-позитивных колоноцитов (M±sd)	7,947 (5,380; 14,890)	10,738 (5,380; 15,210)	10,122 (5,380; 15,210)	12,98*	0,0015
Оптическая плотность сиртуин-1-позитивных колоноцитов (M±sd)	0,199 (0,130; 0,270)	0,240 (0,130; 0,280)	0,224 (0,130; 0,280)	6,33*	0,0422

* Значимость различий $p < 0,05$.

Были обнаружены различия морфометрических параметров мотилин- и сиртуин-1-позитивных колоноцитов у носителей различных генотипов полиморфного маркера *rs352140* (G2848A) гена *TLR9*.

Вероятно, количественная плотность определенных компонентов ДЭС при СРК может быть детерминирована генетически.

Заключение. Результаты исследования позволили отнести к предикторам рефрактерного течения СРК: возраст дебюта болезни до 22 лет, женский пол, длительность анамнеза в течение года до актуального обращения к врачу – 187 (99; 196) дней, или 26,71 (14,14; 28,00) недели, хроническое неспецифическое воспаление (СРКр-д, СРКр-з) и очаговую атрофию слизистой оболочки толстой кишки (преимущественно СРКр-д), разнонаправленные

изменения площади экспрессии и оптической плотности колоноцитов, иммунопозитивных к мотилину (повышение при СРКр-д, снижение при СРКр-з) и сиртуину-1 (снижение при СРКр-д). Рефрактерный вариант течения СРК ассоциирован с генотипами полиморфных маркеров *rs352140*, *rs5743836* гена *TLR9*. Выявлены различия количественных показателей мотилин- и сиртуин-1-позитивных колоноцитов у пациентов с СРК, имеющих разные генотипы SNP *rs352140* (G2848A) гена *TLR9*, что позволяет предполагать генетическую предрасположенность к формированию стойких регуляторных нарушений кишечника с последующим развитием рефрактерного варианта течения заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Holtmann G., Shah A., Morrison M. Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: a holistic overview. *Dig. Dis.* 2017;35(1):5-13. <https://doi.org/10.1159/000485409>
- Holtmann G. J., Ford A. C., Talley N. J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2016;1:133-146. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30023-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30023-1)
- Bellono N. W., Bayrer J. R., Leitch D. B., Castro J., Zhang C. [et al.]. Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways. *Cell.* 2017;170(1):185-198.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.034>

- Hardeland R. Melatonin and inflammation-Story of a double-edged blade. *J. Pineal Res.* 2018;65(4):e12525. <https://doi.org/10.1111/jpi.12525>
- Yao X., Chen W., Liu J., Liu H., Zhan J. Y. [et al.]. Deep vein thrombosis is modulated by inflammation regulated via Sirtuin 1/NF-κB signalling pathway in a rat model. *Thromb. Haemost.* 2019;119(3):421-430. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676987>
- Hwang J. W., Yao H., Caito S., Sundar I. K., Rahman I. Redox regulation of SIRT1 in inflammation and cellular senescence. *Free Radic. Biol. Med.* 2013;61:95-110. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.015>

7. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors. *Curr. Protoc. Immunol.* 2015;109:14.12.1-14.12.10. <https://doi.org/10.1002/0471142735.im1412s109>
8. Mukherjee S., Huda S., Sinha Babu S. P. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: a review. *Scand. J. Immunol.* 2019;90(1):e12771. <https://doi.org/10.1111/sji.12771>
9. de la Fuente S., Citores M. J., Lucena J. L., Muñoz P., Cuervas-Mons V. TLR9-1486C/T polymorphism is associated with hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Biomark. Med.* 2019;13(12):995-1004. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0030>
10. Liu C., Han C., Liu J. The role of Toll-like receptors in oncotherapy. *Oncol. Res.* 2019;27(8):965-978. <https://doi.org/10.3727/096504019X15498329881440>
11. Kordjazy N., Haj-Mirzaian A., Rohani M. M., Gelfand E. W., Rezaei N. [et al.]. Role of toll-like receptors in inflammatory bowel disease. *Pharmacol. Res.* 2018;129:204-215. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.017>
12. Ивашкин В. Т., Шельгин Ю. А., Баранская Е. К., Белоусова Е. А., Бениашвили А. Г. [и др.]. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2017;27(5):76-93. [Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Baranskaya Ye. K., Belousova Ye. A., Beniashvili A. G. [et al.]. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(5):76-93. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93>
13. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care.* 1986;24(1):67-74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>
14. Masuy I., Pannemans J., Tack J. Irritable bowel syndrome: diagnosis and management. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2020;66(2):136-150. <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.19.02640-0>
15. Lackner J. M., Jaccard J., Keefer L., Brenner D. M., Firth R. S. [et al.]. Improvement in gastrointestinal symptoms after cognitive behavior therapy for refractory irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2018;155(1):47-57. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.063>
16. Xue H., Peng H., Li J., Li M., Lu S. TLR9 rs352140 polymorphism contributes to a decreased risk of bacterial meningitis: evidence from a meta-analysis. *Epidemiol. Infect.* 2020;148:e294. <https://doi.org/10.1017/S0950268820002666>
17. Ng Q. X., Soh A. Y. S., Loke W., Lim D. Y., Yeo W. S. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J. Inflamm. Res.* 2018;11:345-349. <https://doi.org/10.2147/JIR.S174982>
18. Deloose E., Verbeure W., Depoortere I., Tack J. Motilin: from gastric motility stimulation to hunger signalling. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15(4):238-250. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0155-0>
19. Sanger G. J., Broad J., Callaghan B., Furness J. B. Ghrelin and motilin control systems in gi physiology and therapeutics. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017;239:379-416. https://doi.org/10.1007/164_2016_104
20. Козлова И. В., Тихонова Т. А., Крылова Ю. С. Рефрактерный вариант синдрома раздраженного кишечника: психологические характеристики пациентов и морфометрические особенности компонентов диффузного эндокринной системы. *Терапия.* 2019;3(29):26-31. [Kozlova I. V., Tikhonova T. A., Krylova Yu. S. Refractory irritable bowel syndrome in adults: psychological characteristics, morphometric aspects of the diffuse endocrine system. *Terapija. – Therapy.* 2019;3(29):26-31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.3.26-31>
21. 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;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. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastroenterologija. – Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;2:68-74. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-68-74>
22. Vijay K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: past, present, and future. *Int. Immunopharmacol.* 2018;59:391-412. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.03.002>

Сведения об авторах:

Тихонова Татьяна Андреевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии; тел.: 89271575271; e-mail: jdpisma@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0981-1083>

Козлова Ирина Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой; тел.: 89272770901; e-mail: kozlova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>

Кветной Игорь Моисеевич, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра молекулярной биомедицины; тел.: 89119278414; e-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7302-5581>

Федотов Эдуард Анатольевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией; тел.: 89053848437; e-mail: eduard_fedotov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3563-5535>

Крылова Юлия Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Центра молекулярной биомедицины; тел.: 89213029570; e-mail: emerald2008@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8698-7904>