



УДК 616.34-002-056.7:616.441-008.61

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

**А.И. ФЕДИВ
И.И. МОСКАЛЮК**

*Бурковский
государственный
медицинский
университет*

e-mail: olivfed@mail.ru

В статье изложены данные о связи функционального полиморфизма гена SERT с разнообразием видов кишечной дисфункции при синдроме раздраженного кишечника на фоне тиреотоксикоза. В частности, среди больных диффузным токсическим зобом и синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи у 67% выявлен LL-вариант полиморфизма гена SERT. Пациенты с тиреотоксикозом и синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запоров были носителями SS-генотипа в 75% случаев и LS-генотипа – в 25%. При наличии у пациентов диффузного токсического зоба без нарушений функции кишечника выявлен LS-вариант генотипа у 79% больных, SS-генотип – у 21%. Это обуславливает необходимость коррекции лечебной тактики у таких больных в зависимости от полиморфизма гена SERT.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, синдром раздраженного кишечника, полиморфизм, ген.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) в последнее время привлекает все большее внимания многих исследователей, что обусловлено возрастанием частоты заболевания, сложностью диагностики и недостаточной эффективностью существующих методов лечения таких пациентов [3, 4, 5, 6]. Распространённость СРК в большинстве стран мира в среднем составляет 20%, варьируя по данным различных исследований от 9 до 48% [3, 5, 7]. Доказан весомый вклад в развитие данного заболевания инфекционных, психосоциальных и диетических факторов. [2, 4, 5]. Последнее время все чаще изучают полиморфизм генов-кандидатов, связанных с регуляцией различных функций пищеварительного тракта. Известно, что в регуляции моторики и секреции кишечника принимают участие различные нервные и гуморальные медиаторы [1, 2, 7]. Среди них важное место занимает серотонин, 95% которого синтезируется энтерохромаффинными клетками кишечника. Повышение уровня серотонина в кишечнике способствует возникновению таких клинических проявлений, как тошноты, рвоты и диареи. Причинами такого повышения может быть увеличенный синтез, чрезмерное использование или ненадлежащая инактивация серотонина. Белок-переносчик, который транспортирует избыток серотонина из синаптической щели в везикулы, является одним из регуляторов количества серотонина в синапсе, поэтому нарушение его функции может непосредственно влиять на моторно-эвакуаторную функцию кишечника. Недавние исследования [3, 4, 5, 6, 7] доказали связь полиморфизма в регионе промотора гена – переносчика серотонина в возникновении СРК. Ген SERT, кодирующий белок-переносчик серотонина, локализуется на 17 хромосоме в области 17q11.2-q1. Функциональный полиморфизм этого гена, который проявляется во вставке или делеции 44 пар азотистых оснований в 5-HTTLPR (серотонин-транспортер-связанная полиморфная область), впервые был описан Neils в 1996 г. [3].

В зависимости от вида полиморфизма гена, L (длинная аллель) и S (короткая аллель) формируют 3 варианта генотипа: LL, LS и SS. Некоторые авторы [4,7] утверждают, что 3 вида генотипических вариантов соответствуют 2-м фенотипическим, так как S-аллель является доминантным. Известно, что S-аллель способствует уменьшению обратного захвата серотонина через дефект ДНК, который редуцирует белок – переносчик серотонина [6, 7].

Вместе с тем, анализ литературных источников относительно особенностей дистрибуции генотипических вариантов полиморфизма гена SERT у больных с СРК различных популяционных групп показал существенные противоречия в интерпретации связи вариантов полиморфизма этого гена с распространенностью и клиническими проявлениями функциональных нарушений кишечника [3, 4, 5, 6, 7]. Выявленные факты, которые можно объяснить этническими особенностями распределения генотипов и малыми выборками исследований, требуют дальнейшего изучения и систематизации.

Кроме этого, в литературе недостаточно полно изучены особенности полиморфизма гена SERT при сочетанной патологии, в частности, при наличии СРК у больных с диффузным токсическим зобом, что обуславливает целесообразность проведения таких генетических исследований.



Цель исследования. Изучить полиморфизм гена SERT у больных с диффузным токсическим зобом, в т.ч. в сочетании с синдромом раздраженного кишечника и провести анализ особенностей клинического течения заболевания у лиц с разными вариантами его генотипа.

Материал и методы исследования. Обследовано 38 женщин с диффузным токсическим зобом II-III ст., в т.ч. с признаками СРК, которым после подписания информированного согласия пациента, проведен генетический анализ. У всех больных имел место тиреотоксикоз средней степени тяжести, субкомпенсированный. Возраст больных колебался от 22 до 45 лет, в среднем $32,5 \pm 1,6$ лет. Комплексное обследование больных включало сбор жалоб, анамнеза, объективное обследование, лабораторные и инструментальные исследования. Объективную оценку моторно-эвакуаторной функции кишечника проводили с помощью усовершенствованного нами метода фоноэнтерографии (ФЭГ) [2].

По характеру нарушений со стороны органов пищеварения больных разделили на 3 группы. В 1-ю группу вошли 12 больных с диффузным токсическим зобом в сочетании с СРК с преобладанием поносов, что подтверждалось на ФЭГ наличием гипермоторики кишечника. Во 2-ю группу включены 12 пациентов с тиреотоксикозом и СРК с преобладанием запоров, что проявлялось снижением моторики кишечника на ФЭГ. 3-ю группу составили 14 человек с тиреотоксикозом без клинико-инструментальных признаков нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника.

Аллели полиморфного участка 5-HTTLPR гена SERT изучали путем выделения геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови, стабилизированной ЭДТА в качестве антикоагулянта ("Merk ®", Германия), с последующей амплификацией полиморфного участка с помощью полимеразной цепной реакции на программируемом амплификаторе «Amplify -4L» (Россия), с индивидуальной температурной программой для специфических праймеров: sense (5-GCCGCTCTGAATGCCAGCAC 3'), antisense (5-GGAGGAAGTACC-CCTGAAAAGT 3').

Продукты ПЦР анализировали с помощью электрофореза в 3% агарозном геле в присутствии трисборатного буфера, концентрированного с бромидом этидия. Фрагменты визуализировали с помощью УФ-излучателя в присутствии маркера молекулярных масс 100-1000 bp ("СибЭнзим", Россия).

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием электронных таблиц Microsoft Office Excel (build 11.5612.5703) и программы для статистической обработки Statgraphics Plus5.1 Enterprise edition (© Statistical Graphics corp. 2001). Статистическую зависимость между величинами проверяли путем определения критерия Фишера, в т.ч. соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате исследований установлено, что у пациентов с диффузным токсическим зобом в сочетании с СРК, полиморфизм гена SERT имеет свои особенности в зависимости от характера моторно-эвакуаторной функции кишечника.

Дистрибуция полиморфизма гена SERT у больных с различными вариантами СРК при диффузном токсическом зобе приведены в табл. 1.

В 1-й группе пациентов нами обнаружены все виды полиморфизма: 67% обследованных имели LL генотип, 25% – SS-генотип и только 1 пациент (8%) был гетерозиготным носителем LS-варианта гена SERT.

У лиц 2-й группы наблюдалась тенденция к превалированию носительства короткого аллеля, в частности: 75% пациентов были LS-гетерозиготами, тогда как 25% имели SS-вариант генотипа. В данной группе больных гомозиготного LL-генотипа не было.

При анализе группы лиц с тиреотоксикозом без клинико-инструментальных признаков нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника количество больных с SS-генотипом (79%) достоверно преобладало над количеством LS-гетерозигот (21%). Среди пациентов этой группы также не было гомозигот по длинному аллелю.

Поскольку ген SERT кодирует белок-переносчик серотонина, функция которого транспортировать избыточный серотонин из синапса к везикулам, нарушение обратного захвата серотонина зависит от вида аллеля. В частности, наличие длинного (L) аллеля способствует более быстрому транспорту серотонина, а короткого (S) – к замедлению этого процесса. Ряд авторов [4, 7] утверждают, что S-аллель является доминантным, поэтому LS и SS-генотипы будут клинически проявляться одинаково.

Серотонин, который синтезировался энтерохромаффинными клетками кишечника в синаптическую щель при отсутствии точки приложения быстро разрушается моноаминоксидазой, поэтому активность транспортера серотонина имеет большое клиническое значение. Усиленный обратный захват серотонина приводит к чрезмерному его откладыванию в везикулах, а, следовательно, и к избытку его высвобождения при появлении малейших стимулов, что клинически проявляется диареей. Проведенное нами исследование подтверждает наличие та-



кого механизма, поскольку у 67% больных диффузным токсическим зобом и СРК с преобладанием поносов обнаружено LL-вариант гена SERT.

Гомозиготные и гетерозиготные пациенты по короткому аллелю (SS и LS) имеют замедленную транскрипцию гена SERT, а это ведет к уменьшению экспрессии переносчика серотонина. При данных вариантах генотипа обратный захват серотонина из синаптической щели снижен, что проявляется у больных с тиреотоксикозом и СРК гипомоторными нарушениями с клиническими проявлениями в виде запора.

Поскольку SS и LS-генотипы нами выявлены в 2-х группах больных: с пониженной и сохраненной моторно-эвакуаторной функцией кишечника, можно утверждать о связи между недостаточным захватом серотонина и гипомоторными нарушениями кишечника. Возможно, наличие у больных с диффузным токсическим зобом без нарушения функции кишечника короткого аллеля гена SERT обусловил отсутствие проявлений гипермоторики у данной категории пациентов.

В когорте пациентов с диффузным токсическим зобом и СРК с преобладанием запоров количество LS-гетерозигот (75%) достоверно превышало количество больных с SS-генотипом (25%) ($p < 0,05$).

У больных с тиреотоксикозом без признаков нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника результат имел противоположную тенденцию: SS-вариант выявлен у 79% лиц, а LS-генотип – у 21% ($p < 0,05$). Таким образом, несмотря на доминантность короткого аллеля, гетерозиготный генотип имеет свои клинические различия.

Учитывая полученные данные, правомерно считать, что одной из причин развития определенного вида кишечной дисфункции при тиреотоксикозе является полиморфизм гена SERT. Наличие двух длинных аллелей способствует усиленному обратному захвату серотонина, что клинически проявляется СРК с преобладанием поносов. Напротив, генотип с коротким аллелем приводит к уменьшению уровня серотонина у больных, что способствует снижению моторики кишечника при тиреотоксикозе.

Дальнейшее изучение полиморфизма гена SERT у больных с диффузным токсическим зобом и СРК, а также исследования его влияния на характер течения заболевания составило основу для разработанных нами новых подходов к оптимизации лечебной тактики у таких лиц.

Выводы.

1. Вид кишечной дисфункции при диффузном токсическом зобе связан с полиморфизмом гена SERT: LL-генотип ассоциируется с ускоренной моторикой кишечника, а S – аллель – с замедленной.

2. Среди больных с диффузным токсическим зобом и СРК с преобладанием поносов чаще встречается носительство LL-варианта гена SERT (67%) при меньшем количестве SS – гомозигот (25%) и LS-гетерозигот (8%).

3. При диффузном токсическом зобе с преобладанием запоров достоверно чаще встречается LS-вариант гена SERT (75%), тогда как SS-гомозиготами являются только 25% таких пациентов.

4. У больных с тиреотоксикозом без нарушения функции кишечника SS-генотип имели 79% лиц, а LS-вариант – 21%. 5. Повышение эффективности лечения больных с диффузным токсическим зобом в сочетании с СРК возможно с учетом полиморфизма гена SERT.

Таблица

Фенотипическая характеристика больных с диффузным токсическим зобом в сочетании с синдромом раздраженного кишечника в зависимости от полиморфизма гена SERT, n=38

№	Группа больных	Генотип SERT		
		LL, % (n)	LS, % (n)	SS, % (n)
1.	ДТЗ и СРК с преобладанием поносов, n=12	67% (8)	8% (1)*	25% (3)
2.	ДТЗ и СРК с преобладанием запоров, n=12	0	75% (9) *	25% (3)
3.	ДТЗ без дисфункции кишечника, n=14	0	21% (3) *	79% (11)

Примечание: * – достоверность различий показателей относительно гомозигот, $p < 0,05$.

Литература

1. Зимницкая Т.В. Влияние содержания серотонина и гистамина в крови у детей с синдромом раздраженного кишечника на показатели биоэлектрической активности толстой кишки/Т.В. Зимницкая // Современная педиатрия. – 2009. №1(23). – С. 114-116.



2. Москалюк І.І. Корекція нейро-гуморальних порушень при синдромі подразненого кишечника у хворих на токсичні форми зобу/ І.І. Москалюк // Клін. та експерим. патологія.- 2012.т.XI. №3(41), Ч. 2. – С.58-61.
3. Bengtson M.B. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment / M.B.Bengtson, T.Ronning, M.H. Vatn [et al.] // Gut. – 2006. №55. – P.1754–1759.
4. Jarrett M.E. Relationship of SERT polymorphisms to depressive and anxiety symptoms in irritable bowel syndrome / M.E. Jarrett, R. Kohen, K.C. Cain [et al.] //Biol. Res. Nurs. – 2007. №9. – P.161–169.
5. Saito Y.A. The genetics of irritable bowel syndrome / Y.A. Saito, G.M.Petersen, G.R. III Locke [et al.] //Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. №3. – P.1057-1065.
6. Sikander A. Serotonin transporter promoter variant: analysis in Indian IBS patients and control population / A.Sikander, S.Rana, V.Sinha [et al.] // J. Clin. Gastro. – 2009. №43. – P.957-961.
7. Yeo A. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women / A.Yeo, P.Boyd, S.Lumsden [et al.] //Gut. – 2004. №53. – P.1452–1458.

GENETIC FEATURES OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME AMONG THYROTOXICOSIS PATIENTS

The review provides data on the correlation of functional SERT gene polymorphism and diversity of intestinal dysfunction in irritable bowel syndrome on the background of thyrotoxicosis. LL-variant SERT gene polymorphism was observed among patients with diffuse toxic goiter and irritable bowel syndrome with diarrhea predominance of 67%. Patients with thyrotoxicosis and irritable bowel syndrome with constipation predominance were carriers of SS-genotype in 75% of cases and LS-genotype in 25% ones. The presence of diffuse toxic goiter in patients without bowel disorders helped to diagnose LS-variant genotype in 79% of patients, and the SS-genotype in 21% ones. This requires correction treatment strategy in these patients, depending on the polymorphism of SERT gene.

O.I. FEDIV
I.I. MOSKALIUK

*Bukovina State Medical
University*

e-mail: olivfed@mail.ru

Keywords: thyrotoxicosis, irritable bowel syndrome, polymorphism, gene.