



Оригинальная статья

Функциональный полиморфизм транспортера обратного захвата серотонина гена *SLC6A4* при различных клинических вариантах синдрома раздраженного кишечника

Пушкина А.В.¹ • Авалуева Е.Б.¹ • Бакулин И.Г.¹ • Топанова А.А.² • Мурзина А.А.¹ • Ситкин С.И.^{1,2,3} • Лапинский И.В.¹ • Сказываева Е.В.¹

Пушкина Анна Васильевна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса¹

Авалуева Елена Борисовна – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6011-0998>

✉ 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47–24, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 303 50 00; доб. 86 56. E-mail: avaluева@mail.ru

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Топанова Александра Александровна – канд. мед. наук, заместитель директора Института медицинского образования по воспитательной и социальной работе²

Мурзина Алла Александровна – науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории¹

Ситкин Станислав Игоревич – Dr. med., канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса¹; заведующий научно-исследовательской группой эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии²; вед. науч. сотр. лаборатории микробиологии³; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0331-0963>

Лапинский Игорь Вадимович – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса¹

Сказываева Екатерина Васильевна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса¹

Актуальность. Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к многофакторным заболеваниям, генетический аспект которых находится в фокусе внимания исследователей.

Цель – изучить функциональный полиморфизм транспортера обратного захвата серотонина гена *SLC6A4* при разных формах СРК. **Материал и методы.** Проведено поперечное (одномоментное) одноцентровое исследование. Основную группу составили 79 пациентов европеоидной расы с диагнозом СРК (установлен в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра), которых распределили на 2 подгруппы: СРК с преобладанием диареи (СРК-Д, n=45) и СРК с преобладанием запоров (СРК-З, n=34). В контрольную группу вошли 59 пациентов европеоидной расы гастроэнтерологического профиля без СРК. Всем включенным в исследование пациентам проводился генетический анализ с целью оценки полиморфизма *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*. В основной группе также определяли уровень содержания серотонина в крови, проводили психологическое тестирование с оценкой реактивной и личностной тревожности с использованием опросника Спилбергера – Ханина, оценивали качество жизни с помощью опросников SF-36 и GSRS, выраженность астении с помощью шкалы астенического состояния, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале. **Результаты.** У пациентов с СРК-Д частота носительства мутантного аллеля *S* составила 77,8% (35 пациентов из 45), что оказалось статистически значимо выше, чем в группе СРК-З (p=0,002) и в контрольной группе (p=0,005). Между группой пациентов с СРК-З и контролем не получено статистически значимых различий (p=0,54) в частоте обнаружения гомозиготного генотипа по нормальному аллелю (*LL*) и гетеро- и гомозиготного генотипа с мутантным аллелем (*SL* и *SS*). В группе СРК-Д выявлено гендерное различие: гомозиготный генотип по мутантному аллелю (*SS*) *5-HTTLPR* статистически значимо чаще

определялся у женщин (p=0,0147); у пациентов с СРК-З и контрольной группы статистически значимых гендерных различий в распределении генотипа не было. Уровень серотонина в крови пациентов с СРК в зависимости от генотипа *5-HTTLPR* не различался (p=0,086) и был в пределах референсных значений, однако следует отметить тенденцию к снижению уровня серотонина у носителей *LL* по сравнению с носителями полиморфизмов *SS/SL*. Анализ гастроэнтерологического опросника GSRS показал статистически значимое (p=0,013) повышение суммарного балла констипационного синдрома у пациентов с гомозиготным *LL* полиморфизмом *5-HTTLPR* по сравнению с генотипом *SS/SL*. **Заключение.** Выявленные особенности могут быть обусловлены сниженной экспрессией гена *SLC6A4* у носителей мутантного аллеля в промоторе *5-HTTLPR* и как результат – замедленной скоростью поглощения серотонина, который оказывает стимулирующее влияние на желудочно-кишечный тракт. Полиморфизм транспортера обратного захвата серотонина гена *SLC6A4* заслуживает дальнейшего изучения как потенциальный ген-кандидат в патофизиологии СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, серотонин, транспортер обратного захвата серотонина, полиморфизм, генотип, аллели, *SERT*, *5-HTTLPR*, *SLC6A4*

Для цитирования: Пушкина АВ, Авалуева ЕБ, Бакулин ИГ, Топанова АА, Мурзина АА, Ситкин СИ, Лапинский ИВ, Сказываева ЕВ. Функциональный полиморфизм транспортера обратного захвата серотонина гена *SLC6A4* при различных клинических вариантах синдрома раздраженного кишечника. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):496–504. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-072.

Поступила 26.08.2019; доработана 28.11.2019; принята к публикации 03.12.2019; опубликована онлайн 16.12.2019

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2А, Российская Федерация

³ ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России; 197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пудожская, 7, Российская Федерация



Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), распространенность которого в мире оценивается в 11,2% [1]. Согласно Римским критериям IV пересмотра, СРК характеризуется абдоминальной болью, связанной с дефекацией, изменением частоты и консистенции стула, возникающей не менее 1 раза в неделю на протяжении последних 3 месяцев при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев [2].

СРК считается гетерогенным расстройством, в развитии которого рассматривается взаимосвязь следующих факторов: генетической предрасположенности [3, 4], изменений в нейроэндокринной системе, микробиоме [5–7], слабо выраженного (англ. low-grade) воспаления [8, 9], иммунной активации слизистой оболочки толстой кишки [10, 11], висцеральной гиперчувствительности [12–14], нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖКТ [15], а также диетических [16, 17], экологических и психогенных факторов [18–20]. Ключевым механизмом в патофизиологии данного заболевания признаны нарушения двигательной, чувствительной, секреторной функции кишечника, реализующиеся по оси «головной мозг – кишечник» [21–22]. Регулирование измененной оси осуществляется посредством многочисленных нейроиммуноэндокринных медиаторов и гормонов. В частности, интерес вызывает роль серотонинергической системы, включающей в себя серотонин (5-гидрокситриптофан – 5-НТ), серотониновые рецепторы и транспортер обратного захвата серотонина (англ. SERotonin Transporter – SERT, или HydroxyTryptamine Transporter – 5-НТТ).

Серотонин представляет собой моноаминовый нейротрансмиттер и паракринную сигнальную молекулу. Его основная часть синтезируется в энтерохромаффинных клетках (ЭК) слизистой оболочки ЖКТ (около 90%). В меньшем количестве серотонин высвобождается в интрамуральных ганглиях ЖКТ, тучных клетках, базофилах, тромбоцитах, головном мозге. Гормон инициирует перистальтические, секреторные, сосудорасширяющие, вагусные и ноцицептивные рефлексы [23–27].

В исследованиях показано увеличение уровня серотонина в слизистой ЖКТ при кишечном воспалении, целиакии, избыточном бактериальном росте вследствие повышения количества ЭК на фоне активации иммунной системы и снижения активности его переносчика [28–32]. В ряде работ отмечено повышение уровня серотонина в плазме крови больных СРК с преобладанием диареи

(СРК-Д) и постинфекционным вариантом СРК и, наоборот, его снижение у больных СРК с преобладанием запора (СРК-З) [33–35]. Однако следует помнить, что уровень серотонина зависит от множества факторов: регуляции синтеза и секреции гормона, многообразия клеток-мишеней, многочисленных рецепторов к серотонину [26].

Особое значение имеет инактивация высвобожденного 5-НТ, где ведущая роль принадлежит транспортеру обратного захвата серотонина – 5-НТТ. Локализованный на пресинаптической мембране серотонинергических нейронов, он выступает регулятором серотонинергической нейротрансдачи во всем организме, и механизм его действия заключается в поглощении нейротрансмиттера в синапсе [36].

Интерес к переносчикам нейромедиаторов поддерживается широким применением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, эффект которых связан с ингибированием 5-НТТ, что усиливает его действие на мишени как в центральной нервной системе, так и в ЖКТ [26].

5-НТТ кодируется геном *SLC6A4* (англ. solute carrier family 6 member 4), расположенным на 17-й хромосоме в области q11.1-q12. А. Neils и соавт. идентифицировали полиморфизм в промоторной области гена, кодирующего 5-НТТ, называемый *5-HTTLPR* (англ. HTT gene-linked promoter region) [37]. *5-HTTLPR* представлен длинным (*L*) и коротким (*S*) аллелями, различающимися наличием/отсутствием участка из 44 нуклеотидных оснований. Данный полиморфизм (полиморфизм типа «вставка/отсутствие вставки») является функциональным: присутствие длинного аллеля обеспечивает более высокий уровень экспрессии гена и большую интенсивность метаболизма серотонина по сравнению с коротким аллелем, а наличие короткого аллеля локуса *5-HTTLPR* связано со снижением обратного захвата серотонина, что пролонгирует длительность действия освобожденного серотонина [36–39].

Значение полиморфизма *5-HTTLPR* в патофизиологии СРК активно обсуждается [40–43]. S. Fukudo и соавт. обнаружили у носителей гомозиготного генотипа по короткому аллелю *SS* повышенную висцеральную чувствительность в ответ на колоректальное растяжение в результате усиления церебрального кровотока в участках мозга, ответственных за эмоциональную сферу [44]. M. Camilleri и соавт. установили значимую взаимосвязь между наличием генотипа *L/S* и повышенной висцеральной чувствительностью у пациентов с СРК, а при наличии генотипа *SS* отметили отсутствие симптомов СРК [45]. У носителей

генотипа *LL* и *L/S* повышен риск развития СРК-3, что подтверждено в работе Y.J. Choi и соавт. [46]. Вместе с тем в исследованиях, проведенных в популяциях Юго-Восточного Ирана, Северной Индии, фенотип СРК-3 значительно чаще встречался у пациентов с генотипами *SS* и *L/S* гена *SLC6A4* по сравнению с СРК-Д и смешанной формой СРК [47, 48]. В ряде работ обнаружена ассоциация между *SS* генотипом полиморфизма гена *SERT* и СРК-Д, которую объясняли пониженной скоростью поглощения серотонина и тем самым более продолжительной стимуляцией серотонина, приводящей к нейронной сенсibilизации, усилению двигательной функции [49–51]. Несколько метаанализов посвящено обзору исследований по изучению транспортера обратного захвата серотонина в качестве потенциального гена-кандидата в формировании СРК. В последнем из них, проведенном Z.F. Zhang и соавт. в 2014 г. [52], отмечен наибольший риск развития СРК-3 у людей с генотипом *LL* в Восточной Азии и отсутствие корреляции полиморфизма *SERT* с другими клиническими вариантами СРК. Авторы связывают противоречивость результатов исследований относительно выявленных генетических ассоциаций с разным дизайном самих исследований, малым объемом выборки, популяционной и этнической гетерогенностью участников, а также с трудностями в определении подтипов СРК и различиями в подходах к формированию групп больных СРК в зависимости от фенотипа. Обращает на себя внимание опыт изучения функционального полиморфизма *SERT* в исследованиях генетических ассоциаций в сфере психиатрии для различных сложных поведенческих признаков и расстройств, таких как биполярное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, депрессия [53, 54]. По данным ряда исследований, подтвержденных масштабным метаанализом, установлено: носительство короткого аллеля (*S*) ассоциировано с формированием черт тревожного ряда и симптомов депрессии, особенно в ответ на неблагоприятные средовые воздействия в детстве, повышенной чувствительностью к стрессу [55, 56].

Учитывая вышеизложенное, представляется целесообразным изучить возможную ассоциацию функционального полиморфизма 5-НТТ с предрасположенностью к СРК, что и послужило целью нашей работы.

Материал и методы

Проведено поперечное (одномоментное) исследование, в котором приняли участие пациенты, находившиеся в период с 2017 по 2018 год

на лечении в гастроэнтерологическом отделении клиники имени Петра Великого ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Основную группу исследования составили 79 пациентов с диагнозом СРК, установленным в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра. В зависимости от клинического варианта СРК были сформированы 2 подгруппы: СРК-Д – 45 пациентов (25 женщин и 20 мужчин, средний возраст $43,7 \pm 13,6$ года) и СРК-3 – 34 пациента (29 женщин и 5 мужчин, средний возраст $44,7 \pm 16,5$ года). В контрольную группу вошли 59 пациентов гастроэнтерологического профиля, у которых не было выявлено СРК (30 женщин и 29 мужчин, средний возраст $46,6 \pm 15,3$ года).

В исследование не включали пациентов неевропеоидной расы, старше 80 лет, с тяжелой коморбидной патологией, недееспособных; критериями исключения были органические заболевания ЖКТ (онкологические заболевания, язвенная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, дивертикулярная болезнь толстой кишки).

Всем включенным в исследование пациентам проводился генетический анализ с целью оценки полиморфизма 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4*.

Пациентам основной группы также выполняли следующие виды обследований: количественное определение серотонина в крови методом иммуноферментного анализа, психологическое тестирование с оценкой реактивной и личностной тревожности с использованием опросника Спилбергера – Ханина, оценку качества жизни с помощью опросников SF-36 и GSRs, выраженности астении с помощью шкалы астенического состояния (ШАС), интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Генетические исследования проводили на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (заведующая лабораторией канд. мед. наук, доцент К.А. Загородникова). Полиморфизм гена транспортера серотонина определяли в образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов крови с помощью наборов «ГС-Генетика» («ДНК-технология»). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили с помощью двухпраймерной системы (праймеры синтезированы в НПФ «Бигль»). Использовали праймеры: прямой 5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATGC-3' и обратный 5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACCAC-3'.

Реакционная смесь для ПЦР состояла из следующих компонентов: деионизированная вода 5,2 мкл, буфер 10-кратный («СибЭнзим») 1,0 мкл, dNTP (5 мМ) 1,0 мкл, праймеры по 4 пМ,



Таблица 1. Распределение частот генотипов полиморфизма 5-HTTLPR гена SLC6A4 у пациентов с различными клиническими вариантами синдрома раздраженного кишечника и у пациентов без синдрома раздраженного кишечника, абс. (%)

Аллель	СРК-Д (n=45)	СРК-3 (n=34)	Контроль (n=59)
	1	2	3
LL*	10 (22,2)	19 (55,9)	29 (49,2)
SL + SS*	35 (77,8)	15 (44,1)	30 (51,8)
SL	27 (60,0)	10 (29,4)	19 (32,2)
SS	8 (17,8)	5 (14,7)	11 (18,6)

СРК-Д – группа пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи, СРК-3 – группа пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запоров

* Статистическая значимость различий при сравнении носителей LL-полиморфизма с носителями полиморфизмов SL и SS: $p_{1-2}=0,002$, $p_{2-3}=0,54$, $p_{1-3}=0,005$

Тaq-полимераза («СибЭнзим») 1 ед. Для амплификации специфических фрагментов в реакционную смесь добавляли ≈ 100 нг (2–3 мкл) ДНК и использовали следующий температурный режим ПЦР на термоциклере: 1) 5 мин $T=95^\circ\text{C}$ – 1 цикл; 2) 30 с $T=94^\circ\text{C}$, 30 с $T=56^\circ\text{C}$, 45 с $T=72^\circ\text{C}$ – 40 циклов; 3) 5 мин $T=72^\circ\text{C}$ – 1 цикл.

Наличие полиморфизма, обусловливающего выпадение 44 п.о., визуализируется в проходящем ультрафиолетовом свете как фрагменты ПЦР разной длины: 529 («L» аллель) и 485 («S» аллель) п.о. (рисунок).

По полиморфизму 5-HTTLPR гена SLC6A4 определяли следующие генотипы: гомозиготный генотип по нормальному («длинному») аллелю (LL), гомозиготный генотип по мутантному («короткому») аллелю (SS) и гетерозиготный генотип (L/S).

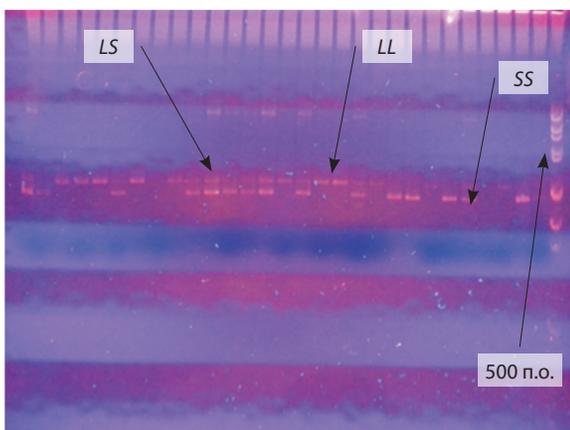
Этическая экспертиза. Проведение исследования было одобрено локальным этическим

комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол № 15 от 19.11.2013). Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, а также на обработку персональных данных.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10. Сравнение двух групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Манна – Уитни, сравнение трех и более групп по количественным шкалам – на основе непараметрического критерия Краскела – Уоллиса. Статистическая значимость различий для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Количественные показатели представлены как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным генетического анализа в группе СРК-Д выявлено носительство мутантного аллеля S у 35 (77,8%) пациентов. При этом в этой группе отмечена большая частота гетерозиготного генотипа (SL) 5-HTTLPR по сравнению с пациентами из группы СРК-3 ($p=0,002$) и пациентами без СРК ($p=0,005$). Не обнаружено статистически значимых межгрупповых различий у пациентов с СРК-3 и без СРК ($p=0,54$) в частотах выявления гомозиготного генотипа по нормальному аллелю (LL) и гетеро- и гомозиготного генотипа с мутантным аллелем (SL и SS) (табл. 1).



Аллели 5-HTTLPR (SS, LS и LL) гена SLC6A4 (гена транспортера обратного захвата серотонина)

**Таблица 2.** Гендерное распределение частот полиморфных вариантов *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* у пациентов с различными клиническими вариантами синдрома раздраженного кишечника и у пациентов без синдрома раздраженного кишечника, абс. (%)

Группа	Пол	<i>SL</i>	<i>SS</i>	<i>LL</i>	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
		1	2	3			
Контроль	Женский	8 (42,1)	6 (54,5)	16 (55,2)	0,5104	0,3759	0,9716
	Мужской	11 (57,9)	5 (45,5)	13 (44,8)			
СРК-Д	Женский	15 (55,6)	7 (87,5)	3 (30,0)	0,1005	0,1672	0,0147
	Мужской	12 (44,4)	1 (12,5)	7 (70,0)			
СРК-З	Женский	8 (80,0)	5 (100,0)	16 (84,2)	0,2827	0,7754	0,3422
	Мужской	2 (20,0)	0	3 (15,8)			

СРК-Д – группа пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи, СРК-З – группа пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запоров

Таблица 3. Показатели тестирования при различных генотипах по полиморфному маркеру *5-HTTLPR* у пациентов с синдромом раздраженного кишечника ($M \pm SD$)

Диагностический тест	Показатель	<i>SL + SS</i> (n = 50)	<i>LL</i> (n = 29)	Значение <i>p</i>
Опросник Спилберга – Ханина, баллы	Реактивная тревожность	49,4 ± 7,1	49,0 ± 7,7	0,4059
	Личностная тревожность	51,2 ± 10,1	53,4 ± 9,7	0,3270
Шкала астенического состояния, баллы	Астения	60,2 ± 16,5	55,5 ± 12,5	0,2294
Опросник SF-36, баллы	GH (общее состояние здоровья)	44,0 ± 13,0	44,2 ± 16,5	0,3430
	PF (физическое функционирование)	64,7 ± 26,1	79,5 ± 19,5	0,0073
	RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	34,5 ± 36,6	45,7 ± 42,3	0,2426
	RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	28,3 ± 34,7	40,4 ± 42,2	0,2864
	SF (социальное функционирование)	50,8 ± 9,9	50,7 ± 10,3	0,9436
	BP (интенсивность боли)	49,8 ± 20,0	52,0 ± 25,1	0,6643
	MH (психическое здоровье)	51,7 ± 17,9	53,1 ± 18,7	0,9024
Опросник GSRS, баллы	Абдоминальная боль	5,9 ± 3,0	5,3 ± 2,5	0,4872
	Рефлюкс-синдром	7,2 ± 3,6	7,6 ± 5,4	0,6225
	Диарейный синдром	9,6 ± 4,3	8,2 ± 4,7	0,1631
	Диспепсический синдром	14,0 ± 5,6	16,4 ± 5,4	0,0625
	Синдром запоров	7,2 ± 5,4	11,0 ± 6,4	0,0130
	Шкала суммарного значения	43,7 ± 15,6	48,4 ± 17,4	0,3254
Визуальная аналоговая шкала, см		4,9 ± 1,7	5,0 ± 1,9	0,8433



Ранее другими исследователями установлено, что распределение генотипа гена *SERT* по гендерному признаку различается у пациентов в зависимости от формы СРК. Так, А. Уео и соавт. выявили наличие сильной генотипической связи между гомозиготным генотипом *SS 5-HTTLPR* и фенотипом СРК-Д у женщин [49]. В нашем исследовании при анализе гендерного распределения генотипов по полиморфизму *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* гомозиготный генотип по мутантному аллелю *SS* также статистически значимо чаще встречался у женщин с СРК-Д ($p=0,0147$), но не у пациентов с СРК-З и в контрольной группе (табл. 2).

Уровень серотонина в крови пациентов с СРК не различался в зависимости от генотипа ($p=0,086$) и определялся в пределах референсных значений. Отсутствие значимых отличий можно объяснить тем, что высвобождение серотонина и его метаболизм – сложный процесс, происходящий не только в органах ЖКТ. Вместе с тем следует отметить тенденцию к снижению уровня серотонина у пациентов в группе с генотипом *LL 5-HTTLPR* по сравнению с пациентами с генотипом *SS* и *SL* ($110,1 \pm 43,3$ против $134,9 \pm 30,7$ нг/мл, $p=0,0867$). Предположительно, это может быть следствием сниженного обратного захвата серотонина у носителей генотипа с присутствием мутантного аллеля (*SS/SL*) по сравнению с гомозиготным генотипом *LL 5-HTTLPR*.

В нашем исследовании не обнаружено различий по показателям шкал реактивной и личностной тревожности, астении, интенсивности боли в зависимости от генотипа *SERT*. Однако у большинства пациентов, включенных в исследование, регистрировали высокую или умеренную тревожность и слабо выраженную астению (табл. 3).

Что касается оценки качества жизни с помощью опросника SF-36, отмечено снижение баллов по всем шкалам психического и физического

компонентов здоровья и статистически значимое снижение показателя PF (физическая активность) у носителей «короткого» *S* аллеля в генотипе по сравнению с носителями полиморфизма *LL* ($p=0,007$).

При анализе данных гастроэнтерологического опросника GSRS интересным оказалось статистически значимое ($p=0,013$) повышение суммарного балла констипационного синдрома у пациентов с гомозиготным *LL* полиморфизмом *5-HTTLPR*, частота которого выше в группе СРК-З по сравнению с таковой при СРК-Д.

Заключение

В нашем исследовании мы выявили, что у пациентов с СРК-Д статистически значимо чаще встречается полиморфизм *5-HTT* с присутствием короткого аллеля *S* в его промоторной области. По-видимому, у пациентов с СРК-Д – носителей аллеля *S* имеет место снижение транскрипции *SLC6A4*, ослабление экспрессии белка *SERT* в промоторе *5-HTTLPR* и в связи с этим замедление скорости поглощения серотонина и его более продолжительное стимулирующее влияние на моторную активность ЖКТ.

У носителей гомозиготного генотипа *LL 5-HTTLPR* мы отметили повышенный риск развития СРК с преобладанием запоров и тенденцию к снижению уровня серотонина в крови по сравнению с носителями короткого аллеля *S*.

СРК представляет собой многофакторное функциональное расстройство, возникающее в результате сложного взаимодействия генов, окружающей среды и психосоциальных факторов. Во всем мире ведется непрерывный поиск генов-кандидатов, участвующих в формировании наследственной предрасположенности к данной патологии, разрабатываются ген-специфические лекарственные средства. Функциональный полиморфизм *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* у пациентов с СРК заслуживает дальнейшего изучения. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.В. Пушкина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Е.Б. Авалуева – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи;

И.Г. Бакулин – анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование рукописи; А.А. Топанова – разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование текста статьи; А.А. Мурзина – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; С.И. Ситкин – анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование рукописи; И.В. Лапинский – сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи; Е.В. Сказываева – формирование групп пациентов, анализ и интерпретация результатов, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712–21.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
2. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257–61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
3. Waehrens R, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K, Zöller B. Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut.* 2015;64(2):215–21. doi: 10.1136/gut.jnl-2013-305705.
4. Gazouli M, Wouters MM, Kapur-Pojskić L, Bengtson MB, Friedman E, Nikčević G, Demetriou CA, Mulak A, Santos J, Niesler B. Lessons learned – resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(2):77–87. doi: 10.1038/nrgastro.2015.206.
5. Ringel-Kulka T, Choi CH, Temas D, Kim A, Mamer DM, Scott K, Galanko JA, Ringel Y. Altered colonic bacterial fermentation as a potential pathophysiological factor in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(9):1339–46. doi: 10.1038/ajg.2015.220.
6. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14105–25. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14105.
7. Ситкин СИ. Воспаление, микробиота, висцеральная гиперчувствительность – новые и «старые» терапевтические мишени при синдроме раздраженного кишечника. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014;(3):43–52. [Sitkin SI. Inflammation, microbiota, visceral hypersensitivity – the new and "old" therapeutic targets at irritable bowel syndrome. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii.* 2014;(3):43–52. Russian.]
8. Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuro-immune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(3):163–73. doi: 10.1038/nrgastro.2010.4.
9. Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut.* 2007;56(2):203–9. doi: 10.1136/gut.2006.100594.
10. O'Malley D. Immunomodulation of enteric neural function in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2015;21(24):7362–6. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7362.
11. Пушкина АВ, Авалуева ЕБ, Эллиниди ВН, Данилова ИА, Бакулин ИГ, Ситкин СИ, Лалинский ИВ, Сказываева ЕВ. Изучение некоторых показателей локального иммунного статуса пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;136(12):43–8. [Pushkina AV, Avalueva EB, Ellinidi VN, Danilova IA, Bakulin IG, Sitkin SI, Lapinsky IV, Skazyvaeva EV. Evaluation of some indicators of local immune status in patients with irritable bowel syndrome. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2016;136(12):43–8. Russian.]
12. Chang JY, Talley NJ. An update on irritable bowel syndrome: from diagnosis to emerging therapies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011;27(1):72–8. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283414065.
13. Tillisch K, Labus JS. Advances in imaging the brain-gut axis: functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2011;140(2):407–11.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.12.014.
14. Hamaguchi T, Kano M, Rikimaru H, Kanazawa M, Itoh M, Yanai K, Fukudo S. Brain activity during distention of the descending colon in humans. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(3):299–309. doi: 10.1111/j.1365-2982.2004.00498.x.
15. Ткаченко ЕИ, Авалуева ЕБ, Ситкин СИ, Жигалова ТН, Сказываева ЕВ, Миргородская ЕВ, Петренко ВВ. Интестинальная двигательная активность у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2008;(4):7–10. [Tkachenko EI, Avalueva EB, Sitkin SI, Zhigalova TN, Skazyvaeva EV, Mirgorodskaya EV, Petrenko VV. Intestinal motor activity in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2008;(4):7–10. Russian.]
16. Rajilić-Stojanović M, Jonkers DM, Salonen A, Hanevik K, Raes J, Jalanka J, de Vos WM, Manichanh C, Golic N, Enck P, Philippou E, Iraqi FA, Clarke G, Spiller RC, Penders J. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):278–87. doi: 10.1038/ajg.2014.427.
17. Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1158–74.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.005.
18. Lackner JM, Gudleski GD, Thakur ER, Stewart TJ, Iacobucci GJ, Spiegel BM. The impact of physical complaints, social environment, and psychological functioning on IBS patients' health perceptions: looking beyond GI symptom severity. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(2):224–33. doi: 10.1038/ajg.2013.410.
19. Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2456–69. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2456.
20. Горчакова НМ, Одинцова ВВ. Доминирующие психические состояния у пациентов разных клинических групп. Профилактическая и клиническая медицина. 2015;(1):104–9. [Gorchakova NM, Odintsova VV. Dominant mental states in patients of different clinical groups. *Preventive and Clinical Medicine.* 2015;(1):104–9. Russian.]
21. Fichna J, Storr MA. Brain-Gut Interactions in IBS. *Front Pharmacol.* 2012;3:127. doi: 10.3389/fphar.2012.00127.
22. Moloney RD, Johnson AC, O'Mahony SM, Dinan TG, Greenwood-Van Meerveld B, Cryan JF. Stress and the microbiota-gut-brain axis in visceral pain: relevance to irritable bowel syndrome. *CNS Neurosci Ther.* 2016;22(2):102–17. doi: 10.1111/cns.12490.
23. Osadchuk AM, Osadchuk MA, Balashov AV, Kvetnoĭ IM. [The role of diffuse endocrine system and colonocytes cellular renovation in formation of clinical variants of irritable bowel syndrome in young persons]. *Klin Med (Mosk).* 2008;86(3):33–7. Russian.
24. Crowell MD. The role of serotonin in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Am J Manag Care.* 2001;7(8 Suppl):S252–60.
25. Garvin B, Wiley JW. The role of serotonin in irritable bowel syndrome: implications for management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(4):363–8. doi: 10.1007/s11894-008-0070-3.
26. Gershon MD. Review article: serotonin receptors and transporters – roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20 Suppl 7:3–14. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02180.x.
27. Hansen MB. Neurohumoral control of gastrointestinal motility. *Physiol Res.* 2003;52(1):1–30.
28. Wang H, Steeds J, Motomura Y, Deng Y, Verma-Gandhu M, El-Sharkawy RT, McLaughlin JT, Grecis RK, Khan WI. CD4⁺ T cell-mediated immunological control of enterochromaffin cell hyperplasia and 5-hydroxytryptamine production in enteric infection. *Gut.* 2007;56(7):949–57. doi: 10.1136/gut.2006.103226.
29. Ghia JE, Li N, Wang H, Collins M, Deng Y, El-Sharkawy RT, Côté F, Mallet J, Khan WI. Serotonin has a key role in pathogenesis of experimental colitis. *Gastroenterology.* 2009;137(5):1649–60. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.041.



30. Motomura Y, Ghia JE, Wang H, Akiho H, El-Sharkawy RT, Collins M, Wan Y, McLaughlin JT, Khan WI. Enterochromaffin cell and 5-hydroxytryptamine responses to the same infectious agent differ in Th1 and Th2 dominant environments. *Gut*. 2008;57(4):475–81. doi: 10.1136/gut.2007.129296.
31. Spiller R. Serotonin and GI clinical disorders. *Neuropharmacology*. 2008;55(6):1072–80. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.016.
32. Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, Crowell MD, Sharkey KA, Gershon MD, Mawe GM, Moses PL. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1657–64. doi: 10.1053/j.gastro.2004.03.013.
33. Houghton LA, Atkinson W, Whitaker RP, Whorwell PJ, Rimmer MJ. Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut*. 2003;52(5):663–70. doi: 10.1136/gut.52.5.663.
34. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, Spiller RC. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(4):349–57. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00726-8.
35. Zou BC, Dong L, Wang Y, Wang SH, Cao MB. Expression and role of 5-HT7 receptor in brain and intestine in rats with irritable bowel syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120(23):2069–74.
36. Копытов АВ, Обьедков ВГ, Голоенко ИМ. Роль генетического полиморфизма транспортера серотонина 5-HTTLPR в прогрессивности алкоголизма у мужчин молодого возраста (в белорусской популяции). *Медицинский журнал*. 2012;(1):118–23. [Kopytov AV, Obyedkov VG, Goloenko IM. The role of genetic polymorphism of serotonin transporter 5-HTTLPR in the progression of alcoholism in males of young age (in Belarusian population). *Medical Journal*. 2012;(1):118–23. Russian.]
37. Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996;66(6):2621–4. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x.
38. Lesch KP, Mössner R. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biol Psychiatry*. 1998;44(3):179–92. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00121-8.
39. Stoltenberg SF, Twitchell GR, Hanna GL, Cook EH, Fitzgerald HE, Zucker RA, Little KY. Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. *Am J Med Genet*. 2002;114(2):230–4. doi: 10.1002/ajmg.10187.
40. Saito YA. The role of genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40(1):45–67. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.011.
41. Fukudo S, Hongo M. On the organ choice in psychosomatic disorders. Irritable bowel syndrome: a disorder of abnormal brain-gut interactions. *Japanese Journal of Psychosomatic Medicine*. 1999;39:159–66.
42. Wang YM, Chang Y, Chang YY, Cheng J, Li J, Wang T, Zhang QY, Liang DC, Sun B, Wang BM. Serotonin transporter gene promoter region polymorphisms and serotonin transporter expression in the colonic mucosa of irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):560–5, e254–5. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01902.x.
43. Beyder A, Mazzone A, Strega PR, Tesler DJ, Saito YA, Bernard CE, Enders FT, Ek WE, Schmidt PT, Dlugosz A, Lindberg G, Karling P, Ohlsson B, Gazouli M, Nardone G, Cuomo R, Usai-Satta P, Galeazzi F, Neri M, Portincasa P, Bellini M, Barbara G, Camilleri M, Locke GR, Talley NJ, D'Amato M, Ackerman MJ, Farrugia G. Loss-of-function of the voltage-gated sodium channel Nav1.5 (channelopathies) in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1659–68. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.054.
44. Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T, Hamaguchi T, Kano M, Watanabe S, Sagami Y, Shoji T, Endo Y, Hongo M, Itoyama Y, Yanai K, Tashiro M, Aoki M. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. *Neuroimage*. 2009;47(3):946–51. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.04.083.
45. Camilleri M, Busciglio I, Carlson P, McKinzie S, Burton D, Baxter K, Ryks M, Zinsmeister AR. 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.
46. Choi YJ, Hwang SW, Kim N, Park JH, Oh JC, Lee DH. Association between SLC6A4 serotonin transporter gene linked polymorphic region and ADRA2A -1291C>G and irritable bowel syndrome in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014;20(3):388–99. doi: 10.5056/jnm14020.
47. Mohammadi M, Tahmasebi Abdar H, Molaei HR, Hajghani H, Baneshi MR, Hayatbakhsh MM. Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) Polymorphism and mucosal serotonin levels in Southeastern Iranian patients with irritable bowel syndrome. *Middle East J Dig Dis*. 2017;9(1):26–32. doi: 10.15171/mejdd.2016.48.
48. Sikander A, Rana SV, Sinha SK, Prasad KK, Arora SK, Sharma SK, Singh K. 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.
49. Yeo A, Boyd P, Lumsden S, Saunders T, Handley A, Stubbins M, Knaggs A, Asquith S, Taylor I, Bahari B, Crocker N, Rallan R, Varsani S, Montgomery D, Alpers DH, Dukes GE, Purvis I, Hicks GA. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut*. 2004;53(10):1452–8. doi: 10.1136/gut.2003.035451.
50. Park JM, Choi MG, Park JA, Oh JH, Cho YK, Lee IS, Kim SW, Choi KY, Chung IS. Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(11):995–1000. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00829.x.
51. Kumar S, Ranjan P, Mittal B, Ghoshal UC. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21(1):31–8.
52. Zhang ZF, Duan ZJ, Wang LX, 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.
53. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274(5292):1527–31. doi: 10.1126/science.274.5292.1527.
54. Bellivier F, Leroux M, Henry C, Rayah F, Rouillon F, Laplanche JL, Leboyer M. Serotonin transporter gene polymorphism influences age at onset in patients with bipolar affective disorder. *Neurosci Lett*. 2002;334(1):17–20. doi: 10.1016/s0304-3940(02)01029-7.
55. McGuffin P, Alsabban S, Uher R. The truth about genetic variation in the serotonin transporter gene and response to stress and medication. *Br J Psychiatry*. 2011;198(6):424–7. doi: 10.1192/bjp.bp.110.085225.
56. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(5):444–54. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.189.



Functional polymorphism of the serotonin reuptake transporter *SLC6A4* gene in various clinical variants of irritable bowel syndrome

A.V. Pushkina¹ • E.B. Avalueva¹ • I.G. Bakulin¹ • A.A. Topanova² •
A.A. Murzina¹ • S.I. Sitkin^{1,2,3} • I.V. Lapinsky¹ • E.V. Skazyvaeva¹

Rationale: Irritable bowel syndrome (IBS) is a multifactorial disease, the genetic aspect of which is being actively studied. **Aim:** To investigate functional polymorphism of the serotonin reuptake transporter (*SERT*) *SLC6A4* gene of various clinical variants of IBS. **Materials and methods:** We performed a cross-sectional single center study in 79 Caucasian patients with IBS (according to the Rome criteria IV). The patients were divided into two groups: group 1, IBS with diarrhea (IBS-D, n=45) and group 2, IBS with constipation (IBS-C, n=34). The control group included 59 Caucasian patients with gastrointestinal disorders without IBS. Polymorphism *5-HTTLPR* of the *SLC6A4* gene was assessed in all subjects. In group 1 patients, blood serotonin levels were measured and psychological tests were performed, including Spielberger's State / Trait Anxiety Inventory, quality of life by SF36 and GSRS, Asthenia scale, VAS scores for pain intensity. **Results:** Thirty-five of 45 (77.8%) patients with IBS-D carried the mutant *S* allele, which was significantly more frequent than in the IBS-C group ($p=0.002$) and in the control group ($p=0.005$). There were no statistically significant differences ($p=0.54$) in the frequency of detection of the homozygous *LL* genotype (normal allele) and the hetero- and homozygous mutant alleles (*SL* and *SS*) genotype between the IBS-C and control patients. In the IBS-D group, a gender difference for the mutant *SS* allele of *5-HTTLPR* was found, with significantly higher frequency in female patients ($p=0.0147$). No significant gender differences in the genotype distribution between the patients with IBS-C and the control group were found. There were also no differences in

blood serotonin levels in the IBS patients with various *5-HTTLPR* types ($p=0.086$); they were all in the reference range. However, there was a trend towards lower serotonin levels in the *LL* genotype carriers compared to those with the *SS/SL* polymorphisms. The Gastroenterological inventory *GSRS* demonstrated significantly higher total score for the constipation syndrome in the patients with homozygous *LL 5-HTTLPR* polymorphism, compared to that in the patients with the *SS/SL* genotype ($p=0.013$). **Conclusion:** The results may be related to lower expression of the *SLC6A4* gene in the carriers of the mutant allele in the *5-HTTLPR* promoter and subsequent decreased rate of serotonin uptake, with resulting stimulation of the gastrointestinal tract. The *SERT* polymorphism of the *SLC6A4* gene is worth further investigation as a potential candidate gene in the IBS pathophysiology.

Key words: irritable bowel syndrome, serotonin, serotonin reuptake transporter, polymorphism, genotype, alleles, *5-HTTLPR*, *SLC6A4*

For citation: Pushkina AV, Avalueva EB, Bakulin IG, Topanova AA, Murzina AA, Sitkin SI, Lapinsky IV, Skazyvaeva EV. Functional polymorphism of the serotonin reuptake transporter *SLC6A4* gene in various clinical variants of irritable bowel syndrome. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(6):496–504. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-072.

Received 26 August 2019; revised 28 November 2019; accepted 3 December 2019; published online 16 December 2019

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

A.V. Pushkina, the study concept and design, data collection, management, and analysis, text writing; E.B. Avalueva, the study concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; I.G. Bakulin, the study results analysis and interpretation, editing of the manuscript; A.A. Topanova, the study design, analysis and interpretation of the study results, text editing; A.A. Murzina, data collection, management, and analysis, text writing; S.I. Sitkin, analysis and interpretation of the study results, editing of the manuscript; I.V. Lapinsky, data collection, management and statistical analysis, text writing; E.V. Skazyvaeva, patient groups formation, analysis and interpretation of the study results, text editing. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Anna V. Pushkina – Assistant, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹

Elena B. Avalueva – MD, PhD, Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6011-0998>

✉ 47–24 Piskarevsky prospekt, Saint Petersburg, 195067, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 303 50 00; add. 86 56. E-mail: avalueva@mail.ru

Igor G. Bakulin – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Aleksandra A. Topanova – MD, PhD, Deputy Director of the Institute of Medical Education²

Alla A. Murzina – Research Fellow, Central Research Laboratory¹

Stanislav I. Sitkin – Dr. med., PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; Head of Epigenetics and Metagenomics Research Group, Institute of Perinatology and Pediatrics²; Leading Research Fellow, Laboratory of Microbiology³; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0331-0963>

Igor V. Lapinsky – Assistant, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹

Ekaterina V. Skazyvaeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

²Almazov National Medical Research Centre; 2A Akkuratova ul., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

³State Research Institute of Highly Pure Biopreparations; 7 Pudozhskaya ul., Saint Petersburg, 197110, Russian Federation