



Факторы риска различных клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника

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

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация

Для цитирования: Пушкина А. В., Авалуева Е. Б., Бакулин И. Г., Топанова А. А., Кликунова К. А., Лапинский И. В., Ситкин С. И. Факторы риска различных клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;201(5): 39–48. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-39-48

✉ Для переписки:

Авалуева

Елена Борисовна

avaluева@mail.ru

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

Авалуева Елена Борисовна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса

Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса

Топанова Александра Александровна, к.м.н., заместитель директора Института медицинского образования по воспитательной и социальной работе

Кликунова Ксения Алексеевна, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры медицинской физики

Лапинский Игорь Вадимович, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса

Ситкин Станислав Игоревич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса; зав. НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии

Резюме

Обоснование. Синдромом раздраженного кишечника (СРК) страдает значительная часть населения во всем мире. Заболевание характеризуется многофакторным патогенезом и вариабельной клинической картиной, в центре которой боль в животе и нарушения акта дефекации. В нашей работе показана взаимосвязь между функциональным полиморфизмом транспортера обратного захвата серотонина (5-HTTLPR гена SLC6A4) и особенностями миоэлектрической активности (МЭА) тонкой кишки при различных клинических вариантах СРК.

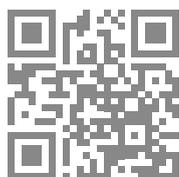
Цель: исследовать клинические, функциональные и генетические особенности у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и на их основании определить значимые факторы риска формирования различных вариантов СРК.

Материалы и методы. Обследованы 148 пациентов: 79 пациентов с СРК (группа 1), из которых 45 пациентов с СРК с преобладанием диареи (СРК-Д; группа 1а) и 34 пациента с СРК с преобладанием запоров (СРК-З; группа 1б), 10 здоровых добровольцев (группа 2), 59 пациентов терапевтического профиля без СРК (группа 3). Диагноз «СРК» установлен согласно Римским критериям III пересмотра. Всем участникам исследования выполнена периферическая электрогастроэнтерография (ПЭГЭГ) и пациентам группы 1 и 3 генетический анализ полиморфизма 5-HTTLPR гена SLC6A4. Для определения вероятности формирования клинических вариантов СРК по типу диареи или запора в зависимости от факторов риска была построена модель в виде дерева решений методом CRT.

Результаты. При диарейном варианте СРК в промоторе 5-HTTLPR чаще встречается S аллель, ассоциированная со снижением функции транспортера обратного захвата серотонина. К факторам риска формирования клинических вариантов СРК относятся следующие показатели: пол, полиморфные варианты 5-HTTLPR гена SLC6A4 и значения пост-прандиального коэффициента миоэлектрической активности (МЭА) на частотах «подвздошная кишка» и «тощая кишка».

Заключение. Выявленные взаимосвязи между моторно-эвакуаторной функцией (МЭФ) ЖКТ и полиморфизмом гена транспортера серотонина демонстрируют патофизиологическое значение данных ассоциаций в развитии СРК и его

EDN: VNUHVE



клинической вариабельности. Особенности функционирования и генетических особенностей серотонинергической системы заслуживают дальнейшего изучения, что перспективно для улучшения диагностического и лечебного подхода к пациентам с СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, транспортер обратного захвата серотонина, полиморфизм, генотип, аллели, 5-HTTLPR, SLC6A4, постпрандиальный коэффициент, миоэлектрическая активность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-201-5-39-48>

Risk factors for various clinical variants of irritable bowel syndrome

A. V. Pushkina¹, E. B. Avalueva¹, I. G. Bakulin¹, A. A. Topanova², K. A. Klikunova³, I. V. Lapinskii¹, S. I. Sitkin^{1,2}

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, 191015, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova St., 2, St. Petersburg, 197341, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, 194100, Russia

For citation: Pushkina A. V., Avalueva E. B., Bakulin I. G., Topanova A. A., Klikunova K. A., Lapinskii I. V., Sitkin S. I. Risk factors for various clinical variants of irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;201(5): 39–48. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-39-48

✉ **Corresponding author:**

Elena B. Avalueva
avalueva@mail.ru

Anna V. Pushkina, teaching staff in Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S. M. Ryss; ORCID: 0000-0002-7154-4967, SPIN: 5393-3864

Elena B. Avalueva, MD, Doctor of Medical Sciences, professor in Department of Propaedeutics of Internal Diseases; ORCID: 0000-0003-0331-0963

Igor G. Bakulin, MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S. M. Ryss; ORCID: 0000-0002-6151-2021

Aleksander A. Topanova, Candidate of Medical Sciences, Deputy Director of the Institute of medical education for educational and social work

Kseniya A. Klikunova, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Physics; ORCID: 0000-0002-5978-5557

Igor V. Lapinskii, PhD, teaching staff in Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S. M. Ryss

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; Head of the Epigenetics & Metagenomics Research Group of the Institute of Perinatology and Pediatrics; Scopus ID: 6603071466, ORCID: 0000-0003-0331-0963

Summary

Introduction. Irritable bowel syndrome (IBS) affects a significant portion of the population worldwide. The disease is characterized by a multifactorial pathogenesis and a variable clinical picture, in the center of which is abdominal pain and violations of the act of defecation. Our work shows the relationship between the functional polymorphism of the serotonin reuptake transporter (5-HTTLPR of the SLC6A4 gene) and the features of myoelectric activity (MEA) of the small intestine in various clinical variants of IBS.

Purpose — to study clinical, functional and genetic features in patients with IBS and on their basis to determine significant risk factors for the formation of various IBS variants.

Materials and methods. 148 patients were examined: 79 patients with IBS (group 1), including 45 patients with IBS with a predominance of diarrhea (group 1a) and 34 patients with IBS with a predominance of constipation (group 1b), 10 healthy volunteers (group 2), 59 patients of therapeutic profile without IBS (group 3). The diagnosis of "IBS" was established according to the Rome criteria III revision. All of them thoroughly studied peripheral electrogastroenterography (PEGEG) and groups of patients 1 and 3 — genetic analysis of the 5-HTTLPR polymorphism of the SLC6A4 gene.

Results. In the diarrheal variant of IBS, the 5-HTTLPR promoter more often contains the S allele associated with a decrease in the function of the serotonin reuptake transporter. The risk factors for the formation of clinical variants of IBS include: gender,

polymorphic variants of the 5-HTTLPR gene SLC6A4 and the values of the postprandial coefficient of myoelectric activity (MEA) at the frequencies of "ileum" and "jejunum".

Conclusions. The revealed relationships between the motor-evacuation function (MEF) of the gastrointestinal tract and polymorphism of the serotonin transporter gene demonstrate the pathophysiological significance of these associations in the development of IBS and its clinical variability. Features of the functioning and genetic features of the serotonergic system deserve further study, which is promising for improving the diagnostic and therapeutic approach to patients with IBS.

Keywords: irritable bowel syndrome, serotonin reuptake transporter, polymorphism, genotype, alleles, 5-HTTLPR, SLC6A4, postprandial coefficient, myoelectric activity

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к группе функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР). Согласно данным крупномасштабного многонационального исследования ФГИР страдают около 40% населения в мире, среди которых доля СРК, установленного в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра, составляет 4,1% [1]. СРК характеризуется выраженным снижением качества жизни пациентов, высокой заболеваемостью среди лиц трудоспособного возраста (женщины страдают в два раза чаще, чем мужчины), отсутствием общепринятых эффективных схем лечения и, таким образом, является большим социально-экономическим бременем для системы здравоохранения и общества [2, 3, 4].

Сложность ведения пациентов с СРК заключается в том, что патофизиологии заболевания остается неясной. Ключевыми патогенетическими звеньями СРК считаются нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), висцеральная гиперчувствительность, изменения кишечной микробиоты и наличие психоэмоциональных особенностей, общность которых заключается в нейроиммuno-эндокринных взаимодействиях по оси «головной мозг – кишка» [5, 6]. Эта ось представляет собой двунаправленную связь путей между центральной нервной системой и кишечником и служит ключевым коммуникационным узлом в регуляции функций ЖКТ [7]. Одним из ключевых нейротрансмиттеров данной оси является серотонин (5-НТ), обладающий широким спектром свойств как в ЦНС, так и в кишечнике [8–11]. Основным источником серотонина в организме являются энтерохромаффинные клетки и интрамуральные нейроны ЖКТ. 5-НТ участвует в модулировании секреции и моторно-эвакуаторной функции (МЭФ) ЖКТ, регуляции иммунного ответа, ноцицепции [12–14]. Lu C. L., et al. в экспериментальном исследовании была продемонстрирована эстроген-зависимая 5-НТ-индуцированная висцеральная гиперчувствительность кишечника [15]; авторы другого исследования пришли к выводу о взаимосвязи повышенного уровня ЛГ/ФСГ и ухудшении симптомов СРК [16]. Учитывая сообщения о преобладании женщин среди пациентов с СРК, изучение

взаимодействий серотонина с репродуктивными гормонами представляет особый интерес [17–21]. Концентрация серотонина и его взаимодействия с тем или иным типом рецептора влияют на кишечный транзит путем сокращения или расслабления кишечника [22–23]. Функционирование серотонинергической системы во многом зависит от активности транспортера обратного захвата серотонина (5-НТТ или SERT) [24]. Описано влияние функционального полиморфизма транспортера обратного захвата серотонина 5-HTTLPR (5-HTT LPR-5-HTT gene-linked promoter region) гена SLC6A4 на транскрипционную активность гена. Наличие в генотипе 5-HTTLPR «коротких» аллелей SS предрасполагает к снижению экспрессии гена и, соответственно, пролонгации эффектов серотонина, а LL генотип по «длинной» аллели – к повышению его экспрессии [25,26]. В некоторых исследованиях сообщается об ассоциации генотипа SS 5-HTTLPR с течением СРК-Д [27–29]. По данным метаанализа 2019 года выявлена положительная корреляция между носительством генотипа LL 5-HTTLPR и повышенным риском развития СРК-3 в популяции Восточной Азии [30]. Однако стоит отметить, сложность проведения генетических исследований и противоречивость их результатов. Показано снижение экспрессии SERT при экспериментальном колите и у пациентов с язвенным колитом [31]. Это представляется важным в свете новых доказательств о патогенетической роли воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с СРК.

Исходя из наибольшего числа работ исследователей к основным факторам риска развития СРК относятся женский пол, психо-социальные факторы, кишечные инфекции и другие, при этом недостаточно данных об их взаимосвязи с моторно-эвакуаторными нарушениями и особенностями серотониновой системы, что показывает нерешенные вопросы о связующем звене в патогенезе СРК.

Цель настоящего исследования: определить значимые факторы риска формирования различных вариантов СРК после оценки функциональных, генетических и гендерных особенностей у пациентов, страдающих данным заболеванием.

Материалы и методы

Проведено поперечное (одномоментное) исследование, в котором приняло участие 148 пациентов, находившихся в период с 2014 по 2018 год на лечении в гастроэнтерологическом отделении клиники имени Петра Великого ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России и 10 здоровых добровольцев. Участники исследования были распределены на три группы. Характеристика групп представлена в таблице 1. Диагноз «синдром раздраженного кишечника» верифицировали согласно Римским критериям III пересмотра, которые были актуальными на момент формирования групп. В исследование не включали пациентов моложе 18 лет и старше 80 лет, неевропеоидной расы, с тяжелой коморбидной патологией и/или органической патологией пищеварительной системы (онкологические заболевания, язвенная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, дивертикулярная болезнь толстой кишки), неспособных.

Генетический анализ полиморфизма 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4* проводился пациентам группы 1a, 1b и 3 на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. С помощью наборов «ГС-Генетика» («ДНК-технология») проводилось определение полиморфизма гена транспортера серотонина в образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов крови. ПЦР осуществляли с помощью двухпраймерной системы (праймеры синтезированы в НПФ «Бигль»). Использовались следующие праймеры: прямой 5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATGC-3, 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 (5мМ) 1,0 мкл, праймеры по 4 пМ, Taq-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. 95–5 мин 1 цикл, 2. 94–30 сек 40 циклов 56–30 сек 72–45 сек, 3. 72–5 мин 1 цикл. Наличие полиморфизма, обуславливающего выпадение 44 п.о., визуализируется в проходящем ультрафиолетовом свете как фрагменты ПЦР разной длины: 529 («L» аллель) и 485 («S» аллель) п.о. По полиморфизму 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4* определяли следующие генотипы: гомозиготный генотип по нормальной

(«длинной») аллели (LL), гомозиготный генотип по мутантной («короткой») аллели (SS) и гетерозиготный генотип (L/S).

Исследование МЭФ ЖКТ проводилось пациентам групп 1a, 1b и группы 2 и осуществлялось методом периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ) посредством прибора «Гастроэнтеромонитор ГЭМ-01 («Гастроскан-ГЭМ»)» (НПП «Исток-Система», г. Фрязино). ПЭГЭГ проводилась по стандартной методике в два этапа: 40 – минутная регистрация начала натошак, затем в поспрандиальный период после стандартного завтрака (200 мл тёплого чая, 4 г сахара, 100 г белого хлеба). Оценивали показатели миоэлектрической активности (МЭА): суммарной мощности P(s) и мощностей каждого из отделов пищеварительного тракта P(i) в обе фазы исследования.

Исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России и работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты – участники исследования подписали информированное согласие, а также согласие на обработку персональных данных.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием IBM SPSS Statistics 26. Описание количественных данных представлены в виде средневыворочного и стандартного отклонения в виде $M \pm \sigma$ или медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3, если гипотеза о нормальности распределения была отклонена. Гипотеза о нормальности распределения проверялась критерием Шапиро-Уилка. Качественные показатели описывались с помощью абсолютных значений и процентных долей. Сравнение групп по качественному признаку проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (учитывались условия применения данных критериев) с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. При уровне $p < 0,05$ результаты считали статистически значимыми. Для определения вероятности формирования клинических вариантов СРК по типу диареи или запора в зависимости от факторов риска была построена модель в виде дерева решений методом CRT.

Результаты

В таблице 1 представлена характеристика исследуемых групп и распределение участников исследования по полу и возрасту. Все участники исследования были сопоставимы по возрасту, выявлено преобладание женского пола у пациентов с СРК-3, у других участников исследования гендерных особенностей не выявлено.

Методом ПЭГЭГ в обследуемых группах оценивались показатели суммарной мощности и мощностей каждого из отделов пищеварительного тракта до и после еды.

Норм суммарной МЭА и мощности по отделам ЖКТ не существует, так как являются индивидуальными и методом не предусмотрены нормативные значения для исследования. Полученные нами показатели отличались вариабельностью, были статистически неоднородными и разнонаправленными при сравнении медианы показателей мощностей в обе фазы исследования. Как было показано ранее, при оценке результатов мощностей ЖКТ большее значение имеет не абсолютное значение показате-

Таблица 1 / Table 1

Распределение пациентов по возрасту и полу
Distribution of the patients by age and sex

Примечание:
* статистически значимые различия, $p=0,008$

Наименование показателя	Группа 1а (n=45) — СРК с диареей	Группа 1б (n=34) — СРК с запорами	Группа 2 (n=10) — здоровые добровольцы	Группа 3 (n=59) — пациенты терапевтического профиля без СРК
Возраст, лет, $M \pm \sigma$	43,7 ± 13,6	44,7 ± 16,5	46,2 ± 14,7	49,6 ± 11,2
Распределение по полу				
женский, n (%)	25 (55,6)	29 (85,3) *	5 (50%)	30 (50,8)
мужской, n(%)	20 (44,4)	5 (14,7)	5 (50%)	29 (49,2)

ля(ей) мощности, а коэффициент изменения мощности после пищевой стимуляции – коэффициент нарастания мощности в постпрандиальном периоде (coefficient of postprandial growth (ППК или kPG) [32]. ППК определяется, как частное показателя электрической активности постпрандиальной фазы и показателя электрической активности тощачевой фазы. Если данный коэффициент больше 1,0, у пациента имеет место нарастание мощности и адекватный ответ на пищевую стимуляцию, меньше 1,0 – снижение мощности и аберрантная реакция на прием пищи. В таблице 2 представлена доля пациентов в исследуемых группах, имеющих адекватный ответ на пищевую стимуляцию. Нами было установлено, что у пациентов СРК в группах 1а и 1б ППК в различных отделах ЖКТ не достигал адекватных значений по сравнению с участниками исследования в группе 2 (таблица 2). Наиболее часто аберрантная реакция в постпрандиальный период у пациентов групп 1а и 1б наблюдалась на уровне тонкой и толстой кишки.

Результаты генетического анализа функционального полиморфизма серотонинового транспортера в исследуемых группах представлены в таблице 3.

В группе 1а статистически значимо чаще было выявлено носительство аллели S (у 35 (77,8%) пациентов) с преобладанием гетерозиготного генотипа SL 5-HTTLPR гена SLC6A4 (у 27(60,0%) пациентов) по сравнению с группой 1б и группой 3 (у 10 (29,4%) и 19 (32,2%) пациентов соответственно; $p=0,004$).

При анализе генотипов полиморфизма 5-HTTLPR гена SLC6A4 в зависимости от пола было обнаружено, что у женщин группы 1а отмечалась тенденция к более частому носительству генотипа SS по сравнению с пациентами группы 1б и группы 3 ($p = 0,066$); у пациентов группы 1б и группы 3 не было выявлено статистически значимых гендерных отличий в распределении генотипа (таблица 4).

Для определения вероятности формирования клинических вариантов СРК по типу диареи или запора была построена модель в виде дерева решений методом CRT. Для построения модели использованы данные пациентов основной группы (n=79),

из которой у 45 (57%) пациентов диагностирован клинический вариант СРК-Д и у 34 (43%) – СРК-З.

В таблицах 5 и 6 и рисунке 1 представлены характеристики 6 терминальных узлов полученного дерева решений.

Согласно представленным данным, сочетание таких факторов, как

- генотип SS или SL 5-HTTLPR с ППК «подвздошная кишка» $\leq 0,965$ и «тощая кишка» $\leq 0,375$;
- генотип SS или SL 5-HTTLPR, ППК «подвздошная кишка» $> 0,965$;
- генотип LL 5-HTTLPR, мужчины и ППК «тощая кишка» $\leq 2,525$

сильно увеличивает наличие диареи, по сравнению с общей частотой диареи в исследуемой выборке (100%, 85,7% и 80,0% в сравнении с 57%). Вероятность диареи становилась ниже, по сравнению с общевыборочным показателем, при сочетании факторов генотип LL 5-HTTLPR, мужчины и ППК «тощая кишка» $> 2,525(33,3\%)$ и генотип LL SERT у женщин (27,3%). Чувствительность полученной модели составила 84,4%, специфичность – 76,5%. Общая доля верных прогнозов среди исследуемых данной выборки составила 81,0±4,4%.

Согласно представленным данным, сочетание таких факторов, как

- генотип LL 5-HTTLPR у женщин;
- генотип SS или SL 5-HTTLPR, ППК «подвздошная кишка» $\leq 0,965$ и ППК тощая кишка $> 0,375$;
- генотип LL 5-HTTLPR, мужчины и ППК «тощая кишка» $> 2,525$

сильно увеличивает наличие СРК по типу запоров, по сравнению с общей частотой СРК-З в исследуемой выборке (84,2%, 72,7% и 66,7% в сравнении с 43,0%). Вероятность запора становилась ниже, по сравнению с общевыборочным показателем, при сочетании факторов генотип SS или SL, ППК подвздошная кишка $> 0,965$ (20,0%), генотип LL, мужчины и ППК тощая кишка $\leq 2,525$ (14,3%) и генотипов SS или SL, ППК подвздошная кишка $\leq 0,965$ и ППК тощая кишка $\leq 0,375$ (0,0%). Чувствительность полученной модели составила – 76,5%, специфичность – 84,4%. Общая доля верных прогнозов среди исследуемых данной выборки составила 81,0±4,4%.

Таблица 2 / Table 2

Частота выявления адекватного ответа на пищевую стимуляцию пищеварительного тракта у пациентов с СРК и здоровых добровольцев по результатам изменения kPG
Frequency of identifying an adequate response to food stimulation of the digestive tract in patients with IBS and healthy volunteers

Отдел ЖКТ	1	2	3	P (χ^2)
	Группа 1а (N=45), n (%)	Группа 1б (N=34), n%	Группа 2 (N=10), n%	
Желудок	39 (76,7)	29 (85,3)	10 (100)	0,444
ДПК	34 (80)	23 (67,7)	9 (90)	0,359
Тощая кишка	40 (88,9)	26 (76,6)	10 (100)	0,115
Подвздошная кишка	34 (75,6)	19 (55,9)	8 (80)	0,125
Толстая кишка	29 (64,4)	23 (67,7)	8 (80)	0,637

Таблица 3 / Table 3
Распределение частот генотипов полиморфизма 5-HTTLPR гена SLC6A4 у пациентов с СРК и здоровых добровольцев
Frequency of distribution of genotypes of 5-HTTLPR polymorphism of the SLC6A4 gene in patients with IBS and healthy volunteers

Аллели 5-HTTLPR	Группа 1a (N=45)	Группа 1б (N=34)	Группа 3 (N=59)	P (χ^2)
	1	2	3	
LL	10 (22,2%)	19 (55,9%)	29 (49,2%)	0,004 P _{1a,1б} =0,006 P _{1a,3} =0,015
SL и SS	35 (77,8%)	15 (44,1%)	30 (51,8%)	0,004 P _{1a,1б} =0,015 P _{1a,3} =0,006
SL	27 (60,0%)	10 (29,4%)	19 (32,2%)	0,005 P _{1a,1б} =0,021 P _{1a,3} =0,014
SS	8 (17,8%)	5 (14,7%)	11 (18,6%)	0,887

Таблица 4 / Table 4
Гендерное распределение частот полиморфных вариантов 5-HTTLPR гена SLC6A4 в обследуемых группах
Gender distribution of genotypes of 5-HTTLPR polymorphism of the SLC6A4 gene in the studied groups

Группа	Пол	SL	SS	LL	P (точный критерий Фишера)
		1	2	3	
1a (n=45)	Женский	15 (55,6%)	7 (87,5%)	3 (30,0%)	0,066
	Мужской	12 (44,4%)	1 (12,5%)	7 (70,0%)	
1б (n=34)	Женский	8 (80,0%)	5 100,0%)	16 84,2%)	0,826
	Мужской	2 (20,0%)	0 (0,0%)	3 (15,8%)	
3 (n=59)	Женский	8 (42,1%)	6 (54,5%)	16 (55,2%)	0,737
	Мужской	11 (57,9%)	5 (45,5%)	13 (44,8%)	

Таблица 5 / Table 5
Характеристика терминальных узлов дерева решений для оценки вероятности формирования СРК-Д
Characteristics of the terminal nodes of the decision tree for assessing the probability of developing IBS-D

№	Наличие факторов риска	Число пациентов		Отклик,%	Индекс,%
		Всего	с диареей		
7	Генотип SS или SL 5-HTTLPR, ППК подвздошная кишка $\leq 0,965$ и ППК тощая кишка $\leq 0,375$	4	4	100,0	175,6
9	Генотип LL 5-HTTLPR, мужчины и ППК тощая кишка $\leq 2,525$	7	6	85,7	150,5
4	Генотип SS или SL 5-HTTLPR, ППК подвздошная кишка $> 0,965$	35	28	80,0	140,4
10	Генотип LL 5-HTTLPR, мужчины и ППК тощая кишка $> 2,525$	3	1	33,3	58,5
8	Генотип SS или SL 5-HTTLPR, ППК подвздошная кишка $\leq 0,965$ и ППК тощая кишка $> 0,375$	11	3	27,3	47,9
6	Генотип LL 5-HTTLPR, женщины	19	3	15,8	27,7

Таблица 6 / Table 6
Характеристика терминальных узлов дерева решений для оценки вероятности формирования СРК-З
Characteristics of the terminal nodes of the decision tree for assessing the probability of developing IBS-C

№	Наличие факторов риска	Число пациентов		Отклик,%	Индекс,%
		Всего	с запором		
6	Генотип LL 5-HTTLPR, женщины	19	16	84,2	195,7
8	Генотип SS или SL 5-HTTLPR, ППК подвздошная кишка $\leq 0,965$ и ППК тощая кишка $> 0,375$	11	8	72,7	169,0
10	Генотип LL 5-HTTLPR, мужчины и ППК тощая кишка $> 2,525$	3	2	66,7	154,9
4	Генотип SS или SL, ППК подвздошная кишка $> 0,965$	35	7	20,0	46,5
9	Генотип LL, мужчины и ППК тощая кишка $\leq 2,525$	7	1	14,3	33,2
7	Генотип SS или SL, ППК подвздошная кишка $\leq 0,965$ и ППК тощая кишка $\leq 0,375$	4	0	0,0	0,0

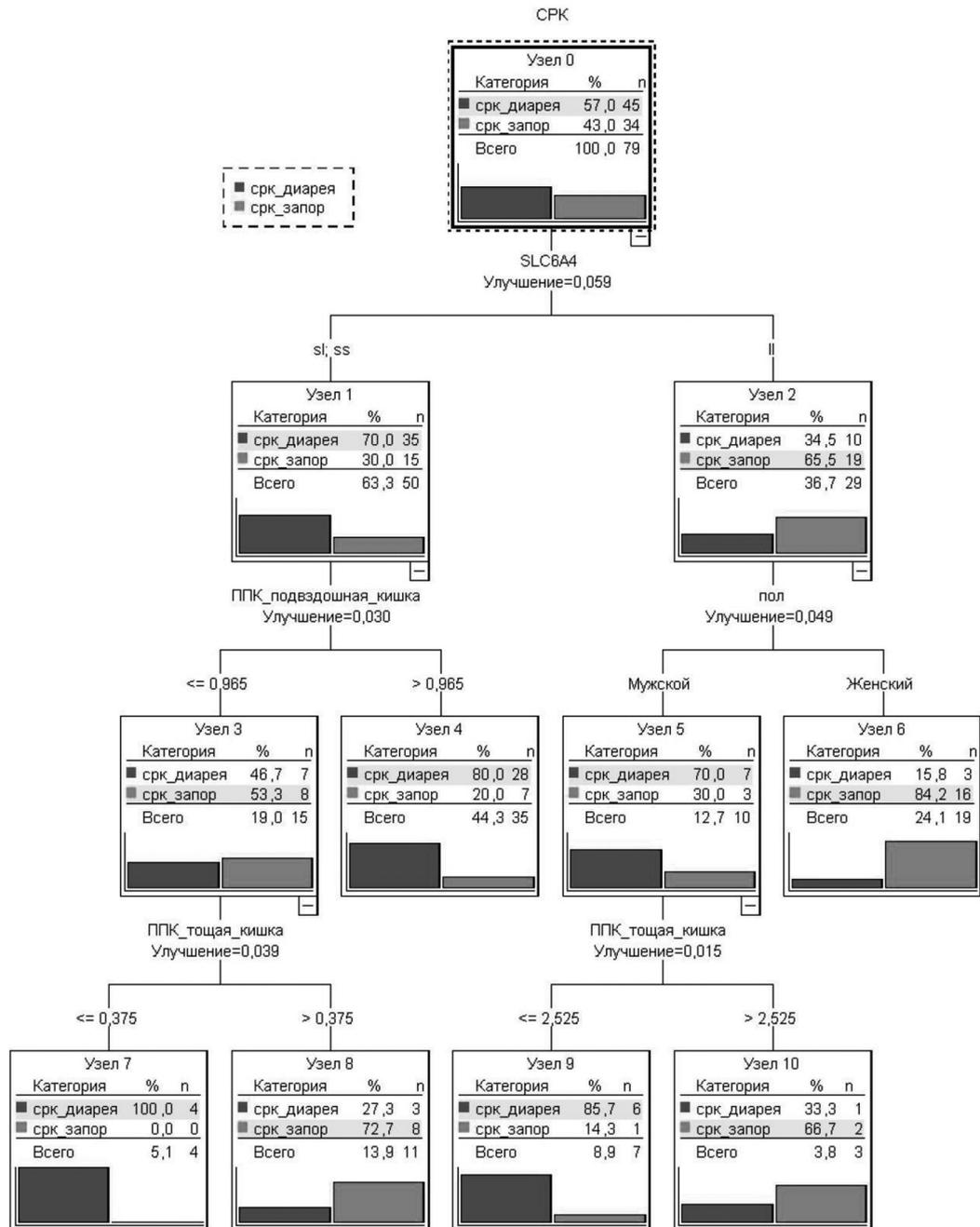
Таким образом, на основе данных корреляционного анализа и оценки максимального вклада в разделение между группами наиболее значимыми факторами риска развития различных типов СРК оказались пол, значение ППК на частотах «подвздошная кишка» и «тощая кишка»; полиморфные варианты 5-HTTLPR гена SLC6A4 (LL, SS и SL).

Рисунок 1.

Модель факторов риска при различных вариантах течения синдрома раздраженного кишечника

Figure 1.

Model of risk factors for various clinical variants of irritable bowel syndrome



Обсуждение

Частое ухудшение самочувствия пациентов с СРК в постприанальном периоде диктует необходимость уточнения природы двигательной дисфункции ЖКТ. Изменения моторики пищеварительного тракта являются важнейшим патогенетическим фактором наряду с висцеральной гиперчувствительностью. Нами было выявлено, что у пациентов с СРК показатели ППК не достигали оптимальных значений, определяемых у здоровых добровольцев, а неадекватный ответ (аберрантная реакция) на стандартную пищевую стимуляцию наблюдался не только со стороны толстой кишки, но и тонкой кишки. Полученные данные подтверждают известный факт, что нарушения МЭФ ЖКТ при СРК многофакторные и не имеют одного патогномичного

паттерна ввиду сложной нейрогуморальной регуляции, а СРК рассматривается в первую очередь как расстройство, при котором изменения в моторике желудочно-кишечного тракта, чувствительности и секреции, а также психосоциальные факторы взаимодействуют, вызывая синдром [33].

Как известно, значимую роль в модуляции моторики пищеварительного тракта играет серотонинергическая система. Нейротрансмиттер серотонин играет ключевую роль в регулировании двигательной и секреторной функции толстой кишки [34]. 5-НТ, полученный из кишечника, обладает рядом защитных эффектов, таких как модуляция моторики и секреции кишечника, регуляция воспаления кишечника. Вне кишечника

5-НТ, по-видимому, обладает различными физиологическими функциями, в том числе связанными с кроветворением и выживанием эритроцитов, метаболическим гомеостазом и метаболизмом костей [34].

Энтерохромафинные клетки (ЭК) в слизистой оболочке ЖКТ представляют собой специализированные энтероэндокринные клетки, которые синтезируют и секретируют от 90% до 95% всего серотонина организма, остальная часть продуцируется в основном в нейронах центральной (ЦНС) и кишечной нервной системе (ЭНС) [35]. Они являются значительным источником этого важного многофункционального биоамин и составляют около половины всех энтероэндокринных клеток. Выделение и изучение первичных ЭК является трудоемким процессом потому, что эти клетки диспергированы по всему слою эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта [36]. Тем не менее, на нейроэндокринных опухолевых клеточных линиях BON (5-НТ-секретирующей карциноидной клеточной линии человека) было показано, что ЭК действуют как важные «просветные датчики» в кишечном тракте, реагируя на широкий спектр просветных и циркуляторных сигналов, включая питательные и иммунные модуляторы, а также нейрорхимические и механические стимулы. Диетические сахара могут дифференцированно стимулировать высвобождение 5-НТ, что добавляет сложности в понимании того, как вызванное диетой периферическое высвобождение 5-НТ может влиять на ЖКТ и системные процессы. Результаты исследований иллюстрируют, что повышение уровня проглоченной, но не плазменной глюкозы, ощущается ЭК, очевидно, с помощью механизмов ее восприятия, которые расположены на апикальной плазматической мембране [37]. Хотя глюкоза отсутствует в толстой кишке при нормальных физиологических условиях, полагают, что ЭК толстой кишки могут быть оснащены рецепторами для восприятия и реагирования на присутствие глюкозы при болезненных состояниях, таких как диарея или быстрый транзит [36]. ЭК также реагируют на нейромодулирующие агенты ЦНС и / или ЭНС. Так, например, ацетилхолин, γ -аминомасляная кислота и пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза способны увеличивать высвобождение 5-НТ из ЭК *in vitro* [38–40]. Полагают также, что на уровне 5-НТ слизистой оболочки кишечника могут влиять просветные факторы, включая микроорганизмы кишечной флоры, и как это может влиять на воспалительное состояние и целостность эпителиального слоя кишечника, являются новыми темами, представляющими интерес [41].

Давно известно, что уровень серотонина повышается в крови сразу после приема пищи и в постпрандиальный период, а 5-НТ стимулирует перистальтическую активность ЖКТ. Серотонин, хранящийся в плотных гранулах/везикулах вблизи базальной границы или апикальной мембраны ЭК, высвобождается в lamina propria или в просвет, когда ЭК подвергаются изменениям внутрипросветного давления или химической и механической стимуляции. Как только 5-НТ высвобождается в lamina propria, он поглощается эпителиальными

клетками через транспортер обратного захвата серотонина. Затем 5-НТ диффундирует в кровоток, где он поглощается тромбоцитами и транспортируется в периферические ткани-мишени [42]. В нашем исследовании у пациентов с различными вариантами СРК мы изучали SERT, функциональная активность которого во многом зависит от типа аллелей в его промоторной области (5-HTTLPR). При оценке закономерностей в распределении аллелей генотипа 5-HTTLPR обнаружено преобладание S аллели у пациентов с СРК-Д, особенно женского пола. Соответственно, у данной категории больных ожидаемо выше концентрация и пролонгирование эффектов циркулирующего серотонина по сравнению с носителями гомозиготного генотипа по «нормальной» аллели LL 5-HTTLPR. Полученные нами результаты частично согласуются с данными ряда работ [27, 43].

Внутри стенки кишечника 5-НТ действует как паракринная сигнальная молекула и как нейротрансмиттер для инициирования и изменения основных регуляторных функций кишечника, а именно моторики, секреции и вазодилатации [44]. Действие 5-НТ в ЖКТ опосредуется нейронами кишечной нервной системы, участвующими в запуске секреторных и перистальтических рефлексов, и внеорганными нейронами этой системы, иницирующими такие идущие от пищеварительного тракта сенсорные сигналы, как боль и вздутие [45]. 5-НТ, выделенный из ЭК, оказывает модулирующее влияние на подвижность ЖКТ путем активации рецепторов (5-HTR1, 5-HTR2, 5-HTR3, 5-HTR4 и 5-HTR7), в частности, на вагусных афферентных нервных окончаниях, иннервирующих слизистую оболочку кишечника [46]. Данные литературы свидетельствуют о том, что серотонин является про-ноцицептивным агентом, который может вызывать боль и гипералгезию, активируя различные подтипы рецепторов 5-НТ, присутствующих в первичных афферентах [47]. Однако сведения о рецепторах 5-НТ, участвующих в провоспалительных и противовоспалительных процессах в кишечнике, о которых сообщается в современной литературе, противоречивы.

Многие аспекты ФГИР являются запутанными и противоречивыми и роль передачи сигналов слизистой оболочки 5-НТ не является исключением. Хотя растущее количество доказательств решительно поддерживает концепцию о том, что передача сигналов слизистой оболочки 5-НТ изменяется ФГИР, причинно-следственная связь не была однозначно установлена. Изменения моторики ЖКТ взаимосвязаны с воздействиями периферической и центральной нервной системы, включая высшие ее отделы. Пациенты с СРК склонны к тревоге, депрессии, стрессам, биохимической основой которых являются эндогенные опиоиды, серотонин, катехоламины и др., синтез которых осуществляется не только в центральной нервной системе, но и в кишечнике. Половые различия в стресс-реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и вегетативной нервной системы считаются факторами, способствующими патогенезу СРК. Поэтому мы исследовали показатели, отражающие взаимодействия нейрорхимических и электрофизиологических процессов в пищеварительном тракте,

подчеркивающие значимость генетической составляющей в патогенезе СРК, и включили их в статистический анализ.

В ходе проведенного анализа данных модели дерева решений выявлены следующие факторы риска формирования различных вариантов СРК: пол, значения ППК тощей и подвздошной кишки и генотипы 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4*. Выявлено, что сочетание генотипа *SS* или *SL* 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4* с нормальным показателем ППК подвздошной кишки или очень низким значением ППК тощей кишки значительно увеличивает риск СРК-Д, в то время как носительство *LL* 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4* у женщин значимо предрасполагает к формированию СРК-З. Возможно, это обусловлено тем,

что носительство *LL* генотипа сопровождается сниженными значениями серотонина, к которому более восприимчивы женщины. А сочетание генотипа с вариацией *S* аллели наиболее значимо при определенных биоэлектрических показателях моторики ЖКТ в постпрандиальном периоде.

Таким образом, показан вклад функционального полиморфизма ключевого гена транспортера серотонина серотонинергической системы в развитие СРК. Возможно, именно серотонин является связующим звеном между основными патогенетическими механизмами в патогенезе данной патологии. Необходимо продолжить исследования в данном направлении для углубленного понимания патогенеза СРК и оптимизации лечения.

Литература | References

1. Sperber A. D., Bangdiwala S. I., Drossman D. A., et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*, 2021, vol. 160, no. 1, pp. 99–114. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
2. Tang Y. R., Yang W. W., Liang M. L., et al. Age-related symptom and life quality changes in women with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 2012, vol. 18, no. 48, pp. 7175–7183. doi: 10.3748/wjg.v18.i48.7175.
3. Staller K., Olén O., Söderling J., Roelstraete B. Risk in Irritable Bowel Syndrome: Results From a Nationwide Prospective Cohort Study. *Am J Gastroenterol*, 2020, vol. 115, no. 5, pp. 746–755. doi: 10.14309/ajg.0000000000000573.
4. Tack J., Stanghellini V., Mearin F., et al. Economic burden of moderate to severe irritable bowel syndrome with constipation in six European countries. *BMC Gastroenterol*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 69. doi: 10.1186/s12876-019-0985-1.
5. Bellini M., Gambaccini D., Stasi C., et al. Irritable bowel syndrome: a disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol*, 2014, vol. 21, no. 27, pp. 8807–8820. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8807.
6. Drossman D. A. Functional gastrointestinal disorders: what's new for Rome IV? *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, vol. 1, no. 1, pp. 6–8. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30022-X.
7. Mulak A., Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit*, 2004, vol. 10, no. 4, pp. 55–62.
8. Crowell M. D. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. *British Journal of Pharmacology*, 2004, vol. 141, no. 8, pp. 1285–1293. doi: 10.1038/sj.bjp.0705762
9. Gershon M. D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, vol. 20, no. 1, pp. 14–21. doi: 10.1097/MED.0b013e32835bc703
10. Katinios G., Casado-Bedmar M., Walter S. A., et al. Increased Colonic Epithelial Permeability and Mucosal Eosinophilia in Ulcerative Colitis in Remission Compared With Irritable Bowel Syndrome and Health. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, vol. 26, no 7, pp. 974–984. doi: 10.1093/ibd/izz328.
11. Krop M., Ozunal Z. G., Chai W., et al. Mast cell degranulation mediates bronchoconstriction via serotonin and not via renin release. *Eur J Pharmacol*, 2010, vol. 640, no 1–3, pp. 185–189. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.04.058.
12. Sikander A., Rana S. V., Prasad K. K. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clin Chim Acta*, 2009, vol. 403, no 1–2, pp. 47–55.
13. Pretorius L, Smith C. The trace aminergic system: a gender-sensitive therapeutic target for IBS?. *J Biomed Sci*, 2020, vol. 27, no. 1, pp. 95. doi:10.1186/s12929-020-00688-1
14. Koopman N., Katsavelis D., Hove A., et al. The Multifaceted Role of Serotonin in Intestinal Homeostasis. *Int. J. Mol. Sci*, 2021, vol. 22, no. 17, pp. 9487 doi: 10.3390/ijms22179487
15. Lu C. L., Hsieh J. C., Dun N. J., et al. Estrogen rapidly modulates 5-hydroxytryptophan-induced visceral hypersensitivity via GPR30 in rats. *Gastroenterology*, 2009, vol. 137, pp. 1040–1050.
16. Bazarganipour F., Taghavi S. A., Asemi Z., et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome. *Health Qual Life Outcomes*, 2020, vol. 18, no. 1, pp. 226.
17. Marshall J. K., Thabane M., Borgaonkar M. R., et al. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, vol. 5, pp. 457–460.
18. Makker J., Chilimuri S., Bella J. N. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 2015, vol. 21, no. 40, pp. 11353–61. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11353.
19. Lee J. Y., Kim N., Park J. H., et al. Expression of Neurotrophic Factors, Tight Junction Proteins, and Cytokines According to the Irritable Bowel Syndrome Subtype and Sex. *J Neurogastroenterol Motil*, 2020, vol. 30, no. 26, pp. 106–116.
20. Mulak A., Taché Y. Sex difference in irritable bowel syndrome: do gonadal hormones play a role. *Gastroenterol Pol*, 2010, vol. 17, no. 2, pp. 89–97.
21. Saito Y. A. The role of genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am*, 2011, vol. 40, no. 1, pp. 45–67. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.011.
22. Zhao J. H., Dong L., Hao X. Q. Small intestine motility and gastrointestinal hormone levels in irritable bowel syndrome. *Journal of Southern Medical University*, 2007, vol. 27, no. 10, pp. 1492–1495.
23. Barnes N. M., Ahern G. P., Becamel P. C., et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CX. Classification of Receptors for 5-hydroxytryptamine. *Pharmacology and Function Pharmacological Reviews*, 2021, vol. 73, no. 1, pp. 310–520.

24. Herr N., Bode C., Duerschmied D. The Effects of Serotonin in Immune Cells. *Front Cardiovasc Med*, 2017, vol. 4, no. 48. doi: 10.3389/fcvm.2017.00048.
25. Heils A., Teufel A., Petri S., et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J. Neurochem*, 1996, vol. 66, pp. 2621–2624.
26. Ramamoorthy S., Bauman A. L., Moore K. R., et al. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, vol. 90, no. 6, pp. 2542–2546.
27. Yeo A., Boyd P., Lumsden S., et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut*, 2004, vol. 53, no. 10, pp. 1452–1458.
28. Vahora I. S., Tsouklidis N., Kumar R., et al. How Serotonin Level Fluctuation Affects the Effectiveness of Treatment in Irritable Bowel Syndrome. *Cureus*, 2020, vol. 12, no. 9. doi: 10.7759/cureus.9871.
29. Pushkina A.V., Avalueva E. B., Bakulin I. G., Topanova A. A., Murzina A. A., Sitkin S. I., Lapinsky I. V., Skazyvaeva E. V. 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. (in Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-072
- Пушкина А. В., Авалуева Е. Б., Бакулин И. Г. и др. 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
30. Jia Z., Wang L., Yu B., et al. 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, vol. 47, no. 7, pp. 2810–2818.
31. Haub S., Ritze Y., Bergheim I., et al. Enhancement of intestinal inflammation in mice lacking interleukin 10 by deletion of the serotonin reuptake transporter. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, vol. 22, no. 7, pp. 826–834. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01479.x.
32. Lapinskiy I.V., Avalueva E. B., Oganezova I. A., Skazyvaeva E. V., Pushkina A. V. Digestive Motility Disorders in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Doctor. Ru*. 2019; 3(158): 15–20. (in Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-15-20
- Лапинский И. В., Авалуева Е. Б., Оганезова И. А., и др. Нарушения моторики пищеварительного тракта при неалкогольной жировой болезни печени. *Доктор.Ру*. 2019;3(158):15–20.
33. Pae C. U., Masand P. S., Ajwani N., et al. Irritable bowel syndrome in psychiatric perspective: A comprehensive review. *International Journal of Clinical Practice*, 2007, vol. 6, no. 1, pp. 1708–1718
34. Kim D. Y., Camilleri M. Serotonin: A mediator of the brain-gut connection. *American Journal of Gastroenterology*, 2000, vol. 95, pp. 2698–2709.
35. Erspamer V. Pharmacology of indole-alkylamines. *Pharmacol Rev*, 1954, vol. 6, no. 4, pp. 425–487.
36. Alyce M. M., Young R. L., Leong L., et al. The Diverse Metabolic Roles of Peripheral Serotonin. *Endocrinology*, 2017, vol. 158, no. 5, pp. 1049–1063. doi: 10.1210/en.2016-1839
37. Raghupathi R., Duffield M. D., Zelkas L., et al. Identification of unique release kinetics of serotonin from guinea-pig and human enterochromaffin cells. *J Physiol*, 2013, vol. 591, no. 23, pp. 5959–5975/.
38. Kidd M., Gustafsson B. I., Drozdov I., Modlin I. M. IL1beta- and LPS-induced serotonin secretion is increased in EC cells derived from Crohn's disease. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, vol. 21, no. 4, pp. 439–450.
39. Kidd M., Modlin I. M., Eick G. N., Champaneria M. C. Isolation, functional characterization, and transcriptome of Mastomys ileal enterochromaffin cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, vol. 291, no. 5, pp. 778–791.
40. Modlin I. M., Kidd M., Pfragner R., et al. The functional characterization of normal and neoplastic human enterochromaffin cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, vol. 91, no. 6, pp. 2340–2348.
41. Yano J. M., Yu K., Donaldson G. P., et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 2015, vol. 161, no. 2, pp. 264–276. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047
42. Liu N., Sun S., Wang P., et al. The Mechanism of Secretion and Metabolism of Gut-Derived 5-Hydroxytryptamine. *Int J Mol Sci*, 2021, vol. 22, no. 15, pp. 7931. doi: 10.3390/ijms22157931
43. Hammerle C. W., Surawicz C. M. Updates on treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 2008, vol. 141, no. 7, pp. 2639–2649.
44. Spohn S. N., Mawe G. M. Non-conventional features of peripheral serotonin signalling – the gut and beyond. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, vol. 14, no. 7, pp. 412–420. doi: 10.1038/nrgastro.2017.51.
45. Lychkova A. E. Serotonergic regulation of colonic motor function. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;85(2):89–92. (In Russ.)
- Лычкова А. Э. Серотонинергическая регуляция моторной функции толстой кишки. *Терапевтический архив*. 2013;85(2):89–92
46. Hoffman J. M., Tyler K., MacEachern S. J., et al. Activation of colonic mucosal 5-HT(4) receptors accelerates propulsive motility and inhibits visceral hypersensitivity. *Gastroenterology*, 2012, vol. 142, no. 4, pp. 844–854.
47. Sun W. H., Su Y. S. Roles of 5-HT2B Receptor in Pain. *5-HT2B Receptors*, 2021, vol. 35, pp. 143–152. doi: 10.1007/978-3-030-55920-58