

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНАЦИЯ АКТИВНОСТИ СЕРОТОНИНА У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Платонова Елена Михайловна

канд. мед. наук, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии

НАМНУ», Одесса, Украина

E-mail: lenu_lub@mail.ru

GENETIC DETERMINATION OF SEROTONIN ACTIVITY AMONGST CHILDREN WITH FUNCTIONAL INTESTINAL DISORDERS

Platonova Olena Mikhailovna

mD, PhD, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics & Gynecology, Odessa, Ukraine

АННОТАЦИЯ

Целью настоящего исследования было изучение генетически детерминированных нарушений секреции серотонина у детей с ФЗК. Показано, что наиболее частой нозологической формой (41,4 %) является синдрома раздраженного кишечника (СРК). Наличие гомозиготного генотипа по функциональному полиморфизму 5-HTTLPR гена SLC6A4 приводит к снижению уровня серотонина в сыворотке крови. Наиболее высокие концентрации серотонина определялись у детей с СПК-Д.

ABSTRACT

The study was aimed to examine the genetically determined disorders of serotonin secretion in children with FID. It is shown that the most common form of nosology (41,4 %) is irritable bowel syndrome (IBS). The presence of a genotype homozygous for the functional polymorphism 5-HTTLPR of gene SLC6A4 leads to lower levels of serotonin in the blood serum. The highest concentrations of serotonin were detected in children with SEC-D.

Ключевые слова: функциональные заболевания кишечника, серотонин, генетика

Keywords: functional intestinal disorders, serotonin, genetics

Сложность и многокомпонентность тонкой регуляции функции кишечника, высокая зависимость моторики от изменений внешней и

внутренней среды, дискоординация работы в критические возрастные периоды делают функциональные нарушения пищеварительного тракта у детей одной из наиболее распространенных патологий. Распространенность функциональных заболеваний кишечника в Украине, как и в других странах мира составляет 5—20 % [1—3].

В настоящее время универсальный механизм, объясняющий все аспекты патогенеза и клинических манифестаций ФЗК, неизвестен. Согласно современным представлениям, нарушения в регуляторной оси «ЦНС-ЖКТ» могут приводить к изменениям моторной и секреторной функции органов пищеварительной системы, висцеральной гиперчувствительности и вегетативной дисфункции. При этом проблема генетической детерминации функционального состояния серотонинэргических структур кишечника до сих пор остается недостаточно изученной [3, 4].

Целью настоящего исследования было изучение генетически детерминированных нарушений секреции серотонина у детей с ФЗК.

Материал и методы.

Исследование проведено на базе гастроэнтерологического отделения ГДКБ № 1 им акад. Б.Я. Резника (г. Одесса) и ГДКБ № 9 (г. Киев). На первичном этапе исследования обследовано 347 детей с различными ФЗК. Средний возраст обследованных детей с ФЗК составил $13,3 \pm 0,4$ лет. Среди больных с ФЗК преобладали девочки (57,0 %). Установлено, что наиболее частой нозологической формой был синдром раздраженного кишечника (СРК) (41,4 %).

В последующем из общей выборки пациентов с СРК рандомизированно выбраны 122 ребенка с СРК в возрасте от 6 до 17 лет. Диагноз устанавливался в соответствии с рекомендациями клинических протоколов (приказ МЗ Украины № 438 от 26.05.2010) [2] и Римских критериев-III (2006 г.) [3], с выделением 4 вариантов СРК: 1 — с запором (СРК-З), 2 — с диареей (СРК-Д), 3 — смешанный (mixt, СРК-М), 4 — неклассифицируемый (альтернирующий, СРК-А). Всем детям проводилось лабораторно инструментальное обследование,

которое включало: клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, копрологическое исследования, анализ кала на дисбиоз, УЗИ органов брюшной полости, ректороманоскопию (колоноскопию), электроманометрию ректоанальной области (по показаниям), ирригографию (по показаниям). Дополнительно рандомизированно отобраным детям с различным генотипами по функциональному полиморфизму 5-HTTLPR гена SLC6A4 (n=45) проводилось исследование сыворотки крови на содержание серотонина иммуноферментным методом.

Молекулярно-генетические исследования проводились в специализированной лаборатории Центра молекулярной и генетической медицины ОНМедУ (г. Одесса). Отбор генетического материала осуществлялся с помощью неинвазивных методов, в качестве биологических образцов отбирались буккальные соскобы, полученные с помощью стерильных ватных палочек после предварительного ополаскивания полости рта. ДНК выделяли с помощью бисульфитного метода. Генотипирование проводилось методом ПЦР с помощью специфичных олигонуклеотидных праймеров 5-HTTLPR гена SLC6A4 [5].

Статистический анализ проводился непараметрическими методами с использованием программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты исследования.

Средний возраст обследованных детей составил $11,3 \pm 0,2$ лет. Несущественно преобладали девочки — 54,1 %, мальчики составили 45,9 %. В зависимости от вариантов течения СРК дети были распределены следующим образом: преобладали дети с СРК-З — 55,7 %, дети с СРК-Д составили 20,5 %, вариант СРК-М наблюдался у 15,6 % пациентов, а СРК-А — у 8,2 %. В клинической картине СРК у всех детей присутствовал основной симптомокомплекс жалоб: рецидивирующая боль или дискомфорт в животе, которые ассоциировались с нарушением частоты и консистенции стула и купировались или уменьшались после дефекации. Дополнительными симптомами были патологическая частота стула (менее 3 раз в неделю или

более 3 раз в сутки); патологическая форма стула (комковатый/твердый стул или жидкий/водянистый стул); натуживание при дефекации; императивные позывы или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие. Независимо от варианта течения СРК в клинической картине присутствовали жалобы общего характера в виде проявлений диспептического и астеноневротического синдромов. Течение заболевания у детей имело рецидивирующий характер. Чаще всего обострения СРК были связаны с психоэмоциональными, стрессорными факторами.

При анализе генотипов по полиморфизму 5-HTTLPR гена SLC6A4 установлено, что в 21 случае (17,2 %) имел место гомозиготный генотип по нормальному аллелю, а в 12 (9,8 %) — по гетерозиготному. Соответственно, среди обследованных детей с СРК было 89 (73,0 %).

Дальнейший анализ показал, что содержание серотонина крови у больных СРК тесно зависит от генотипа (табл. 1), при этом имеют место определенные клинические особенности. Наиболее высокие концентрации серотонина определялись у детей с СРК-Д.

Таблица 1.

Функциональное состояние серотонинэргических систем у детей с СРК

Показатель / Генотип	Гомозиготы (wild) (n=15)	Гетерозиготы (n=15)	Гомозиготы (mutant) (n=15)
Серотонин сыворотки крови, нг/мл	103,4±5,8*	99,3±5,2*	81,5±4,6

*Примечание: * — различия между группами достоверны (p < 0,05)*

Таким образом, при дифференциальной диагностике различных форм ФЗК исследование состояния серотонинэргических систем у детей может оцениваться косвенно по наличию функциональных полиморфизмов 5-HTTLPR гена SLC6A4.

Перспективным направлением дальнейших исследований может быть изучение состояния психоэмоциональной сферы и вегетативного обеспечения у

детей страдающих различными формами ФЗК в зависимости от генотипа по функциональному полиморфизму 5-HTTLPR гена SLC6A4.

Список литературы:

1. Ивашкин В.Т. О сочетании синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. / В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2011. — № 4. — С. 75—81.
2. Наказ МОЗ України від 26.05.2010 № 438 "Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей". [Электронный ресурс] — Режим доступа/ — URL: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100526_438.html (дата обращения 01.08.2013).
3. Functional gastrointestinal disorders in adolescents and quality of school life. / T. Sagawa, S. Okamura, S. Kakizaki [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. — 2013 — Vol. 28(2) — P. 285—290.
4. Lake JJ Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease / J.I. Lake, R.O. Heuckeroth // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2013. — Vol. 305(1). — G1—G24.
5. The role of 5-HTT LPR and GNβ3 825C>T polymorphisms and gene-environment interactions in irritable bowel syndrome (IBS). / Saito YA, Larson JJ, Atkinson EJ [et al.] // Dig Dis Sci. — 2012. — Vol. 57(10). — P. 2650—2657.