

*Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2024. № 4 (28). С. 52–56.
ISSN 2409-4102 (print)*

Bulletin of Chelyabinsk State University. Education and Healthcare. 2024;(4(28):52-56. ISSN 2409-4102 (print)

Научная статья

УДК 571.27

doi 10.47475/2409-4102-2024-28-4-52-56

ВКЛАД ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Дарья Сергеевна Сташкевич^{1✉}, Екатерина Леонидовна Иванова²

¹Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, stashkevich_dary@mail.ru, ORCID-ID: 0000-0001-7235-9459

²ООО «Профф мед», Челябинск, Россия, kate-future@mail.ru

Аннотация. На основании исследований, проведенных совместно терапевтами и психиатрами, СПК (синдром раздраженного кишечника) квалифицируется как органичный (вегетативный) невроз, обладающий определёнными клиническими особенностями. В виду многофакторности данной патологии особый интерес представляет вклад биологически активных веществ, которые оказывают системное воздействие, — цитокинов. Нормальная работа цитокиновой сети во многом базируется на механизмах, лежащих в основе регуляции экспрессии генов цитокинов и функционирования их полиморфных вариантов.

Ключевые слова: психопатологические расстройства, синдром раздраженного кишечника, полиморфизм генов цитокинов

Для цитирования: Сташкевич Д. С., Иванова Е. Л. Вклад генов цитокинов в вариабельность психопатологических проявлений при синдроме раздраженного кишечника // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2024. № 4 (28). С. 52–56. DOI: 10.47475/2409-4102-2024-28-4-52-56.

Original article

CONTRIBUTION OF CYTOKINE GENES TO THE VARIABILITY OF PSYCHOPATHOLOGICAL MANIFESTATIONS IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Darya S. Stashkevich^{1✉}, Ekaterina L. Ivanova²

¹Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia, stashkevich_dary@mail.ru, ORCID-ID: 0000-0001-7235-9459

²ООО «Proff Med», Chelyabinsk, Russia, kate-future@mail.ru

Abstract. Based on studies conducted jointly by therapists and psychiatrists, IBS is classified as an organ (vegetative) neurosis with certain clinical features. Due to the multifactorial nature of this pathology, the contribution of biologically active substances that have a systemic effect, cytokines, is of particular interest. Normal functioning of the cytokine network is largely based on the mechanisms underlying the regulation of cytokine gene expression and the functioning of their polymorphic variants. Objective of the work. Comparative analysis of the distribution of genotypes of single nucleotide substitutions in the genes of cytokines IL1b, TNFA, IL6, IL10 in various variants of psychopathological disorders in patients with irritable bowel syndrome.

Keywords: psychopathological disorders, irritable bowel syndrome, cytokine gene polymorphism

For citation: Stashkevich DS, Ivanova EL. Contribution of cytokine genes to the variability of psychopathological manifestations in irritable bowel syndrome. *Bulletin of Chelyabinsk State University. Education and Healthcare.* 2024;(4(28):52-56. DOI: 10.47475/2409-4102-2024-28-4-52-56. (in Russ.).

Введение

Синдром раздражённого кишечника (СРК) представляет собой серьёзное заболевание, обусловленное интенсивным психологическим стрессом. Оно нередко сопровождается сопутствующими психическими расстройствами, включая тревожность, депрессию и даже мысли о самоубийстве, что в совокупности оказывает негативное воздействие на качество жизни индивида [6, 7]. Признаки тревожного личностного расстройства выявляются у 19–61 % больных с СРК. Частота депрессий у пациентов с синдромом раздраженной толстой кишки колеблется от 17 до 31 %. По своему генезу депрессии гетерогенны, наибольшее клиническое значение имеют дистимии — затяжные, относительно мягкие депрессии, и тревожно-депрессивные личностные расстройства, формирующиеся в условиях хронической стрессированности пациента и длительных психологических конфликтов. В развитии заболевания большое значение имеет состояние высшей нервной деятельности и тип личности больного. Считается, что по характеру выраженности нервно-психических реакций больные с СРК составляют пограничную группу между нормой и психопатологией [2, 5].

На основании исследований, проведенных совместно терапевтами и психиатрами, СРК квалифицируется как органичный (вегетативный) невроз, обладающий определёнными клиническими особенностями [1]. В виду многофакторности данной патологии особый интерес представляет вклад биологически активных веществ, которые оказывают системное воздействие, — цитокинов.

Цитокиновая система представляет собой ключевой элемент в поддержании гомеостаза организма, поскольку она обладает широким спектром биологических функций [4]. Одной из важнейших ее функций является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем. Нормальная работа цитокиновой сети во многом базируется на механизмах, лежащих в основе регуляции экспрессии генов цитокинов и функционирования их полиморфных вариантов. Важная роль в развитии многих заболеваний принадлежит нарушениям нормальных нейроиммунных взаимоотношений. Нужно учитывать, что регуляция иммунных и воспалительных реакций осуществляется с помощью цитокинов, которые, с одной стороны выполняют защитные функции, с другой — участвуют в патогенезе многих за-

болеваний, в частности показан вклад в формирование «низкоградуированного воспаления» при синдроме раздраженного кишечника. Установлено системное действие для таких провоспалительных цитокинов, как IL1b, IL6, TNFA [3, 4].

Таким образом, в настоящее время, можно говорить о существовании цитокиновой гипотезы депрессии, суть которой состоит в повышении уровня провоспалительных цитокинов в организме больных аффективной патологией. С другой стороны, по мнению ряда авторов, вся проблема заключается в снижении уровня противовоспалительных цитокинов у пациентов с депрессией, в частности, IL-10. Известно, что чем выше уровень IL-10, тем в более позднем возрасте начинается депрессия. С прогрессированием депрессии уровень IL-10 уменьшается. Недостаток IL-10 индуцирует повышение провоспалительных цитокинов в определенных областях мозга, что не всегда отображается в анализе крови и приводит к противоречивым результатам исследований [3, 8, 9].

Цель исследования: сравнительный анализ распределения генотипов однонуклеотидных замен в генах цитокинов IL1b, TNFA, IL6, IL10 при различных вариантах психопатологических расстройств у больных синдромом раздраженного кишечника.

Материалы и методы

Отбор больных с верифицированным диагнозом синдром раздраженного кишечника проводился врачами гастроэнтерологами г. Челябинска. Принадлежность больных к различным вариантам психопатологических расстройств оценивалась клиническими психологами. В исследовании выделены следующие группы: «СРК без психопатологических проявлений» (группа 1) — 20 человек, «СРК с депрессией» (группа 2) — 19 человек, «СРК с тревогой» (группа 3) — 20 человек, «СРК сочетанный вариант с депрессией и тревогой» (группа 4) — 22 человека.

Генотипирование однонуклеотидных полиморфных точек в генах цитокинов проводилось методом аллельспецифической ПЦР для IL6, IL10 (реактивы «ООО НПФ Литех», г. Москва), полиморфизма длин рестрикционных фрагментов для полиморфных вариантов генов IL1bTNFA (реактивы НПК «Синтол», г. Москва, ООО «Сибэнзим», г. Новосибирск).

Характеристика исследуемых полиморфных точек представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика однонуклеотидных замен в генах цитокинов

Номер полиморфизма, хромосомная локализация	Положение в гене, характеристика
rs1143634 2 хромосома	+3953 C/T 5 экзон гена IL1b: предковый аллель +3953*С, аллель с заменой +3953*Т
rs1799964 6 хромосома	-1031 T/C промотор гена TNFA: предковый аллель -1031*Т, аллель с заменой -1031*С
rs1800630 6 хромосома	-863 C/A промотор гена TNFA: предковый аллель -863*С, аллель с заменой -863*А
rs1800629 6 хромосома	-308 G/A промотор гена TNFA: предковый аллель -308*G, аллель с заменой -308*А
rs361525 6 хромосома	-238 G/A промотор гена TNFA: предковый аллель -238*G, аллель с заменой -238*А
rs1800795 7 хромосома	-174 C/G промотор гена IL6: -174*С, аллель с заменой 174*G
rs1800896 1 хромосома	-1082 G/A промотор гена IL10: предковый аллель -1082*G, аллель с заменой -1082*А
rs1800871 1 хромосома	-819 C/Т промотор гена IL10: предковый аллель -819*С, аллель с заменой -819*Т
rs1800872 1 хромосома	-592 C/А промотор гена IL10: предковый аллель -592*С, аллель с заменой -592*А

Статистическая обработка

Оценка ассоциации между носительством определенных генотипов и психопатологическим вариантом при СПК проводилась с помощью непараметрических критериев χ^2 , отношения шансов (OR) с расчетом 95 % доверительного интервала (CI). Значимость различий при $p < 0,05$, при промежуточных значениях $0,05 < p < 0,1$ — тенденция к различиям.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ показал значимость для формирования различных вариантов психопатологических расстройств у больных СПК следующих SNPs в генах цитокинов: -174 C/GIL6, -592 C/AIL10, -819 C/TIL10. Результаты представлены в табл. 2.

По распределению частот генотипов rs1800795 IL6 сильнее всего выделяется группа больных

Таблица 2

Распределение частот генотипов SNPs-174 C/GIL6, -592 C/AIL10, -819 C/TIL10 при различных психопатологических расстройствах

полиморфизм	группа 1 %	группа 2 %	группа 3 %	группа 4 %	достоверность
rs1800795					
-174 GG	50,0	16,7	50,0	36,4	$\chi^2[6] = 12,2 p < 0,1$
-174 CG	35,0	33,3	40,0	45,5	
-174 CC	15,0	50,0	10,0	18,2	
rs1800871					
-819 TT	0	5,3	5,5	13,6	$\chi^2[6] = 6,4 p > 0,1$
-819 CT	20,0	31,6	40,0	36,4	
-819 CC	80,0	63,2	55,0	50,0	
rs1800872					
-592 AA	0	26,3	5,0	13,6	$\chi^2[6] = 20,1 p < 0,01$
-592 CA	25,0	47,4	75,0	31,8	
-592 CC	75,0	26,3	25,0	54,5	

«СРК с депрессией» (группа 2), в которой понижена частота гомозиготного генотипа -174 GG (OR=0,2, 95 % CI0,04–0,9) и повышено носительство гомозиготного предкового генотипа -174 CC (OR=1,0, 95 % CI0,28– 3,57). Согласно значению показателя отношения шансов, значимым протективным фактором от развития депрессии у больных СРК оказался генотип -174 GGIL6.

Однонуклеотидная точковая замена rs1800872 оказалась значима для формирования групп «СРК с депрессией» и «СРК с тревогой». У больных «СРК с депрессией» по сравнению с остальными повышена частота гомозиготного мутантного генотипа -592AAIL10. Снижена частота предкового генотипа -592CC (OR=0,12, 95 % CI0,03–0,5). Критерий отношения шансов позволяет предположить, что данный генотип снижает вероятность формирования психопатологического варианта «СРК с депрессией».

Третий полиморфный сайт rs1800871 в гене IL10 в целом оказался не значим при одновременном сравнении групп. Однако, на уровне тенденции выявлены различия между группой 1 и группой 4, проявившиеся в снижении частоты носительства гомозиготного генотипа -819CC ($\chi^2_{[2]}=5,1$ p=0.076; OR=0,25, 95 % CI0,06–0,99).

Частоты генотипов, образованных однонуклеотидными заменами в позициях +3953 C/TIL1b, -1031, -863, -308, 238 TNFA, -1082 G/AIL10, не различались между группами с различными психопатологическими расстройствами.

Заключение

Таким образом, из всех исследуемых полиморфных вариантов цитокинов для формирования психопатологических расстройств разной направленности оказались значимы те, которые расположены в генах интерлейкина 6 и 10.

Список источников

1. Климушева Т. А. Синдром раздраженного кишечника глазами психиатра // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2008. Т. 18, № 4. С.82–86.
2. Маев И. В., Черемушкин С. В. Психосоциальные факторы в развитии синдрома раздраженного кишечника: возможности терапии // Consilium Medicum. 2006. Т. 8, № 7. С.1–15.
3. Максимова Н. М., Булгакова Т. С., Узбеков М. Г. Роль цитокинов в патогенезе и терапии психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29, № 3. С. 71–77.
4. Титова Ж. В., Бодиенкова Г. М. Роль цитокиновой сети в механизмах нейроиммунного взаимодействия (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2013. № 2 (90). С. 171–175.
5. Тихонова Т. А., Козлова И. В. Синдром раздраженного кишечника: эпидемиологические и патогенетические аспекты // Саратовский научно-медицинский журнал. 2018. № 1. С. 53–60.
6. Шиланкова С. О. Сочетание соматического и психического компонента при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Научное обозрение. Медицинские науки. 2016. № 4. С. 116–119.
7. Fadgyas-Stanculete M., Buga AM., Popa-Wagner A. [et al.] The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders: from molecular changes to clinical manifestations // J Mol Psychiatr. 2014. Vol. 2, no. 4. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-9256-2-4>.
8. Roque S., Correia-Neves M., Mesquita A.R. [et al.] Interleukin-10: a key cytokine in depression? // Cardiovasc. Psychiatry Neurol. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1155/2009/187894>.
9. Zhang L., Zheng H., Wu R. [et al.] Minocycline adjunctive treatment to risperidone for negative symptoms in schizophrenia: Association with pro-inflammatory cytokine levels // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2018. Vol. 85. P. 69–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.04.004>.

References

1. Klimusheva TA. Irritable bowel syndrome through the eyes of a psychiatrist. *Rossiyskiy zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology]. 2008;18(4):82-86. (In Russ.).
2. Maev IV, Cheremushkin SV. Psychosocial factors in the development of irritable bowel syndrome: treatment options. *Consilium Medicum*. 2006;8(7):1-15. (In Russ.).
3. Maksimova NM, Bulgakova TS, Uzbekov MG, et al. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of mental disorders. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya* [Social and Clinical Psychiatry]. 2019;29(3):71-77 (In Russ.).

4. Titova ZhV, Bodienkova GM. The role of the cytokine network in the mechanisms of neuroimmune interaction (literature review). *Acta Biomedica Scientifica* [ActaBiomedicaScientifica]. 2013;(2(90)):171-175 (In Russ.).
5. Tikhonova TA, Kozlova IV. Irritable bowel syndrome: epidemiological and pathogenetic aspects. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Saratov Scientific Medical Journal]. 2018;(1):53-60. (In Russ.).
6. Shilankova SO. Combination of somatic and mental components in functional diseases of the gastrointestinal tract. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki* [Scientific review. Medical sciences]. 2016;(4):116-119. (In Russ.).
7. Fadgyas-Stanculete M, Buga AM, Popa-Wagner A, et al. The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders: from molecular changes to clinical manifestations. *J Mol Psychiatr.* 2014; 2(4). DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-9256-2-4>.
8. Roque S, Correia-Neves M, Mesquita AR. et al. Interleukin-10: a key cytokine in depression? *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* 2009. DOI: <https://doi.org/10.1155/2009/187894>.
9. Zhang L, Zheng H, Wu R, et al. Minocycline adjunctive treatment to risperidone for negative symptoms in schizophrenia: Association with pro-inflammatory cytokine levels. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2018;85:69-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.04.004>.

Информация об авторах

Д. С. Сташкевич — кандидат биологических наук, декан биологического факультета.

Е. Л. Иванова — директор, врач гастроэнтеролог, ООО «Профф мед».

Information about the authors

D. S. Stashkevich — Candidate of Biological Sciences, Dean of the Biological Faculty.

E. L. Ivanova — Director, Gastroenterologist, ООО Proff Med.

*Статья поступила в редакцию 31.10.2024;
принята к публикации 16.12.2024.*

*The article was submitted 31.10.2024;
accepted for publication 16.12.2024.*

Вклад авторов: авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.