

УДК 616.34-008.6:612.015.1:577.21]-053.2

**М.О. Семен¹, О.Л. Личковська¹, І.Є. Шиманська²,
В.Д. Семен³, Г.В. Макух²**

Висока частота гомозиготного генотипу 472AA COMT (Val158) гена катехол-О-метилтрансферази (COMT) у дітей із синдромом подразненого кишечника

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

²ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

³КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 23-29. doi 10.15574/SP.2022.126.23

For citation: Semen MO, Lychkovska OL, Shymanska IE, Semen VD, Makukh HV. (2022). High frequency of the 472AA COMT (Val158) homozygous genotype of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in children with irritable bowel syndrome. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 23-29. doi 10.15574/SP.2022.126.23.

З позицій біопсихосоціальної моделі медицини, формування синдрому подразненого кишечника (СПК) відбувається в результаті взаємодії біологічних, психоемоційних і психосоціальних факторів, внесок яких у виникнення різних варіантів цього розладу, зокрема в дітей, досліджений недостатньо. Вагому роль у патогенезі СПК у дітей відіграють психоемоційні фактори, пов'язані не лише з впливом навколишнього середовища, але й з особливостями метаболізму катехоламінів, зокрема, з функціональною активністю катехол-О-метилтрансферази (COMT).

Мета — визначити роль поліморфізму гена COMT Val158Met у формуванні СПК у дітей; виявити асоціації між генотипом і клінічним варіантом розладу та характером провокуючого фактора.

Матеріали та методи. Матеріалом для молекулярно-генетичного дослідження були зразки ДНК, отримані з ядерних клітин венозної крові 54 пацієнтів віком 6–12 років із діагностованим СПК. У 48 практично здорових дітей аналогічного віку зразки ДНК виділяли з клітин букального епітелію. Проводили молекулярно-генетичне дослідження одонуклетидного поліморфізму rs4680 гена COMT методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів. Для статистичного аналізу використовували програми «Microsoft Excel 2016» та «GraphPad Prism 5».

Результати. Відмічалися істотні відмінності в розподілі генотипів локусу 472G>A (Val158Met) гена COMT в дітей із СПК та в групі контролю. Зокрема, гетерозигота 472GA значно частіше визначалася в групі практично здорових дітей, що узгоджується з даними літератури про її протективний характер. Натомість у пацієнтів із СПК була вищою частота гомозиготних генотипів 472GG та 472AA, які асоціюються зі зміною функціональної активності COMT і обидва можуть бути факторами ризику у виникненні СПК ($p \leq 0,0001$).

Висновки. У дітей зі стрес-асоційованим СПК частіше визначався гомозиготний генотип 472AA COMT, пов'язаний з розладами больової чутливості, а також порушеннями когнітивних функцій та емоційної сфери. Вища частота гетерозигот 472GA COMT серед дітей з постінфекційним СПК та СПК, асоційованим із антибактеріальною терапією, вказує на менш вагому роль психоемоційного компоненту та порушення ноцицепції у виникненні даного розладу ($p=0,03$).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, синдром подразненого кишечника, біопсихосоціальна модель, ген катехол-О-метилтрансферази, COMT, алейний поліморфізм.

High frequency of the 472AA COMT (Val158) homozygous genotype of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in children with irritable bowel syndrome

M.O. Semen¹, O.L. Lychkovska¹, I.E. Shymanska², V.D. Semen³, H.V. Makukh²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

²Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine, Lviv

³Lviv Regional Children's Clinical Hospital «OHMATDYT», Ukraine

Following the biopsychosocial model of medicine, the pathophysiological basis of irritable bowel syndrome (IBS) is a combination of biological, psychoemotional, and psychosocial factors, the contribution of each of them to the development of this disorder remains unclear. Psychoemotional factors, which are involved in the pathogenesis of IBS, are caused not only by the environment but also by the metabolism of catecholamines, particularly by the functional activity of catechol-O-methyltransferase (COMT).

Purpose — to determine the role of Val158Met COMT polymorphism in development of IBS in children; to identify associations between genotype and clinical variant of the disorder and the nature of the provoking factor.

Materials and methods. The material for the molecular genetic study were DNA samples obtained from nuclear cells of venous blood of 54 patients aged 6–12 years with diagnosed IBS. In 48 practically healthy children of the same age DNA samples were isolated from buccal epithelial cells. Molecular genetic study of single nucleotide polymorphism rs4680 of COMT gene was performed by polymerase chain reaction followed by analysis of restriction fragment length polymorphism. Microsoft Excel 2016 and GraphPad Prism 5 software were used for statistical analysis.

Results. We have revealed significant differences in the distribution of Val158Met COMT genotypes in children with IBS in comparison with the control group. There was established that the 472GA COMT is more prevalent in healthy children and has a protective role in the development of IBS. In contrast, homozygous genotypes 472GG and 472AA, which are associated with changes in functional activity of enzyme COMT, may be considered as the risk factors for IBS ($p \leq 0.0001$).

Conclusions. Genotype 472AA COMT was mostly detected in children with stress-associated IBS, which is more related to dysnociception, disorders of cognition, and emotional disturbances. The higher prevalence of 472GA COMT heterozygotes among children with postinfectious IBS and IBS associated with antibiotic therapy indicates a less important role for the psychoemotional component and nociceptive disorders in the onset of this disorder ($p=0.03$).

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: irritable bowel syndrome, children, biopsychosocial model, catechol-O-methyltransferase gene, COMT, allelic polymorphism.

Вступ

Синдром подразненого кишечника (СПК) — це хронічний функціональний гастроінтестинальний розлад, для якого характерними є абдомінальний біль або дискомфорт у поєднанні з порушенням частоти і/або консистенції випорожнень [1,9]. Традиційно СПК класифікують залежно від домінуючого типу випорожнень: СПК з переважанням закріпів (СПК-С), з переважанням проносів (СПК-Д), змішаний тип (СПК-М) та некласифікований варіант (СПК-У) [9]. Поширеність цієї патології серед дитячого населення становить 3,5–22,6% і значно варіює залежно від регіону та етнічної групи [1]. В Україні властиві СПК скарги висловлюють близько 14% учнів середніх шкіл і понад 50% дітей з рецидивним абдомінальним больовим синдромом [12]. З позицій біопсихосоціальної моделі функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) [14] очевидно, що основою виникнення СПК є взаємодія біологічних, психоемоційних і психосоціальних факторів, які призводять до порушення функціонування осі «кишечник — центральна нервова система» [8]. Доведено роль вісцеральної гіперчутливості, змін у мікробіомі, імуноопосередкованих механізмів, автономної дисфункції, психологічного дистресу, порушення моторної, секреторної та бар'єрної функцій кишечника, проте чіткі патогенетичні механізми формування СПК досі не з'ясовані [1]. Вагомим фактором ризику у виникненні СПК є генетична схильність, зокрема, відомо, що близько 33% пацієнтів повідомляють про сімейний характер розладу [10]. Тому предметом багатьох досліджень є пошук маркерів генетичної схильності до розвитку ФГІР, зокрема, вивчення поліморфізму генів, що відповідають за метаболізм серотоніну (ген серотонінового транспортера (SERT), SLC6A4, 5HT2A, 5HT3A, 5HT3E); прозапальних цитокінів (ген фактора некрозу пухлин (TNF-альфа), ген трансформуючого фактора росту бета (TGF-β1), ген інтерлейкіну-10) та інших [2,7]. Перспективним напрямом наукових досліджень є дослідження поліморфізму гена катехол-О-метилтрансферази (COMT), який локалізується на короткому плечі 22-ї хромосоми і відповідає за синтез однойменного ферменту [5].

Катехол-О-метилтрансфераза відіграє ключову роль у катаболізмі катехоламінів (дофаміну, норадреналіну та адреналіну) [6]. Функціональний однонуклеотидний поліморфізм гена COMT Val158Met (rs4680) викликає заміну амінокислоти валіну (Val) на метіонін (Met) у позиції 158 і відповідальний за зміну функціональної активності ферменту [6,11]. Генотип Val/Val проявляється у 3–4 рази вищій ферментативній активності COMT порівняно з Met/Met, натомість генотип Val/Met забезпечує її проміжну активність [6]. Наслідком низької концентрації COMT є підвищення рівня дофаміну та інших катехоламінів, що маніфестує хронічною активацією дофамінергічних нейронів і, своєю чергою, призводить до недостатності ендогенних антиноцицептивних систем [17]. Натомість, протилежна картина є притаманною для високої функціональної активності COMT.

Доведено, що цей поліморфізм корелює з порушеннями когнітивних і сенсорних функцій, пам'яті, ноцицепції, емоційними та поведінковими розладами, підтверджувальним упередженням (confirmation bias) [3]. На базі ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» проведено визначення поліморфізму гена COMT у дітей із непереборним страхом перед стоматологічними втручаннями [13]. Однак таких досліджень у дітей із ФГІР, зокрема СПК, у літературі нами не знайдено. Оскільки у виникненні СПК важлива роль належить як і вісцеральній гіперчутливості та порушенню ноцицепції, так і психоемоційному дистресу, дослідження поліморфізму гена COMT Val158Met є важливим для уточнення патофізіологічних особливостей розладу. У літературі нами знайдено лише декілька подібних досліджень, із яких жодне не проведено в дітей. Р. Karling та співавт. виявлено зв'язок між генотипом Val/Val і СПК, особливо з СПК-Д, а також встановлено протективний характер гетерозиготи (Val/Met) у дорослих пацієнтів [6]. В іншому дослідженні, проведеному J.K. Zubieta та співавт., пацієнти з нижчою активністю COMT (генотип Met/Met) відзначали більшу інтенсивність больового синдрому, а також гірший психоемоційний стан [17]. С.І. Нап та співавт. визначено, що пацієнти з СПК, які мають хоча б один

Val-алель, краще відповідають на когнітивно-поведінкову терапію і демонструють швидшу динаміку в лікуванні, ніж хворі з генотипом Met/Met [4]. Зважаючи на недостатню кількість даних у літературі, ми вважаємо вивчення поліморфізму гена СОМТ у дітей із СПК перспективним напрямом наукового пошуку.

Мета дослідження — визначити роль поліморфізму гена СОМТ Val158Met у формуванні СПК у дітей; виявити асоціації між генотипом і клінічним варіантом розладу та характером провокуючого фактора.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебували 54 дитини — пацієнти Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» з діагнозом СПК, встановленим відповідно до Римських критеріїв IV [9], віком 6–12 років, серед них було 28 (51,85%) хлопчиків і 26 (48,15%) дівчаток. У 24 (44,5%) дітей діагностували СПК-С, у 12 (22,2%) — СПК-D, а у 18 (33,3%) — СПК-M. Обстеження дітей включало клініко-анамнестичну оцінку їхнього стану, загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові та ультразвукове дослідження внутрішніх органів, копрологічне дослідження калу, виключення гельмінтозів, посів калу, визначення рівня фекального кальпротектину, скринінг целіакії (за показами). За наявності хоча б одного з «тривожних» симптомів дитину вилучали з групи дослідження та проводили колоноскопію з біопсією слизової оболонки товстої кишки. До участі в дослідженні залучали пацієнтів без супутньої патології. До контрольної групи увійшли 48 дітей віком 6–12 років (45,8% хлопчиків і 54,2% дівчаток) — пацієнти травматологічного відділу Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ», у яких не виявили жодної соматичної (крім нетяжкої травми) патології. Клінічне обстеження та аналіз історій розвитку дитини (форма 112) підтвердили відсутність у них хронічних захворювань. Діти з обох груп постійно від народження проживали на території міста Львова або Львівської області, тобто на території Карпатської гено-географічної зони.

Дослідження виконали відповідно до принципів Гельсінської декларації. Батьки пацієнтів підписали інформовані згоди щодо участі в дослідженні, схваленому комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького (протокол № 7 від 26.10.2020).

Молекулярно-генетичні методи. Матеріалом для молекулярно-генетичних досліджень були зразки ДНК, отримані з ядерних клітин венозної крові 54 дітей із діагностованим СПК віком 6–12 років. У 48 дітей контрольної групи зразки ДНК виділяли з клітин букального епітелію. Виділення та очищення геномної ДНК з лейкоцитів периферійної крові виконували методом висолювання. Використовували суміш dDNTp, термостійку DreamTaq Green ДНК полімерази, олігонуклеотиди та ендонуклеазу рестрикції («ThermoFisher scientific», США).

Ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro* проводили, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Специфічність ПЛР-продуктів визначали послідовністю специфічних праймерів (5'-GAGGCTCATCACCATCGAGATC-3' та 5'-CTGACAACGGGTTCAGGAATGCA-3'), температурою відпалу та складом реакційного буфера. Проводили молекулярно-генетичне дослідження поліморфного локусу Val158Met гена СОМТ (номер поліморфізму в базі даних NCBI – rs4860), заміна валіна в позиції 158 на метіонін – Val158Met, на рівні ДНК с.472G>A. У результаті обробки продукту ПЛР величиною 108 пар нуклеотидів (п.н.) ендонуклеазою рестрикції NlaIII на електрофореграмі візуалізуються фрагменти величиною 108 п.н. при генотипі СОМТ 472GG; у разі гетерозиготного генотипу 472GA — 108 п.н., 72 п.н. та 36 п.н.; у разі гомозиготи 472AA — 72 п.н. та 36 п.н., відповідно. Аналіз ампліфікованих продуктів і фрагментів рестрикції проводили у 2-відсотковому агарозному гелі, який містив бромистий етидій. Отримані сигнали порівнювали з маркерами довжин і на основі цього детектували розміри отриманих фрагментів. Дослідження проводили в лабораторії генетичних досліджень ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (директор — професор, д.мед.н. Гнайтейко О.З.).

Статистичні методи. Статистичну обробку отриманої інформації проводили за допомогою програмного забезпечення «Microsoft Excel 2016» та «GraphPad Prism 5» загальноприйнятими методами математичної статистики. Кількісні змінні представлені за допомогою середнього значення і стандартного відхилення. Якісні змінні відображені за допомогою відсотків. Нормальність розподілу змінних визначали

Таблиця 1

Характеристика обстежених пацієнтів із синдромом подразненого кишечника, Mean±SD

Ознака	Основна група (n=54)	Контрольна група (n=48)
Хлопчики, абс. (%)	28 (51,85)	22 (45,8)
Дівчатка, абс. (%)	26 (48,15)	26 (54,2)
Вік (років), mean±SD	8,2±1,9	9,0±1,6
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	16,2±2,0	17,3±2,2
Клінічний варіант СПК, абс. (%):		
– СПК-С	24 (44,5)	–
– СПК-D	12 (22,2)	–
– СПК-M	18 (33,3)	–
Середня тривалість СПК, роки	2,2±1,1	–
Дебют захворювання, абс. (%):		
– стрес	25 (46,3)	–
– після кишкової інфекції	19 (35,2)	–
– після антибіотикотерапії	10 (18,5)	–

Таблиця 2

Розподіл генотипів поліморфного локусу Val158Met гена катехол-О-метилтрансферази в основній та контрольній групах

Генотип COMT	Основна група (n=54), %	Контрольна група (n=48), %	χ ²	p	OR	
					значення	95% CI
472GG	27,8	22,9	31,71	<0,0001*	1,302	0,69–2,47
472GA	37,0	70,8			0,239	0,13–0,43
472AA	35,2	6,3			8,436	3,36–21,2

Примітки: n — кількість осіб, P — значущість відмінностей у розподілі генотипів між контрольною і дослідною групами, * — статистично вірогідне значення, OR (odds ratio) — коефіцієнт відношення шансів.

за тестом Шапіро—Уїлка. Частоти мутацій генів розраховували з використанням контингентних таблиць 2×2 обчисленням критеріїв Пірсона χ². Величину p<0,05 вважали статистично вірогідною.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінюючи анамнез, виявлено, що провокуючим фактором дебюту СПК у 25 (46,3%) па-

цієнтів був стрес, у 19 (35,2%) — перенесена кишкова інфекція, у 10 (18,5%) — призначення антибактеріальної терапії. Перенесений стрес батьки пацієнтів асоціювали переважно з конфліктами в школі, зокрема, з однолітками та педагогами, проблемами в родині, соціально-економічними питаннями. Середня тривалість діагностованого СПК становила 2,2±1,1 року. Основні показники, що характеризують групи пацієнтів, наведено в таблиці 1.

За допомогою молекулярно-генетичного аналізу встановлено генотип щодо поліморфного локусу Val158Met гена COMT у 54 пацієнтів із СПК та в 48 умовно здорових дітей. На рівні ДНК нуклеотид гуанін у положенні 472 (алель 472G) відповідає амінокислоті валіну (Val) у положенні 158 COMT. Виникнення мутації призводить до заміни гуаніну на аденін — алель 472A, що у структурі білка означає заміну амінокислоти валіну на метіонін (Met). У таблиці 2 наведено отримані результати молекулярно-генетичного аналізу локусу 472G>A гена COMT у пацієнтів з основної та контрольної груп.

За отриманими даними (табл. 2, рис.) встановлено достовірні відмінності в розподілі генотипів поліморфного локусу Val158Met гена COMT у дітей основної та контрольної груп (p<0,0001). Звертає на себе увагу те, що в прак-

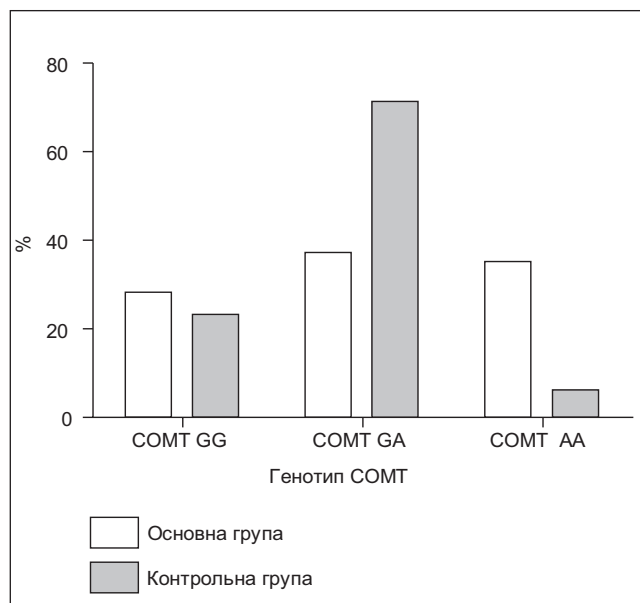


Рис. Розподіл генотипів поліморфного локусу Val158Met гена катехол-О-метилтрансферази в дітей із синдромом подразненого кишечника порівняно з контролем (χ²=31,71, p<0,0001)

Таблиця 3

Частота алелів поліморфного локусу Val158Met гена катехол-О-метилтрансферази в основній та контрольних групах

Алель гена COMT	Частота, %		χ^2	P	OR	
	основна група, n=54	контрольна група, n=48			значення	95% CI
472G	46,3	58,3	2,86	0,09	0,62	0,35-1,0
472A	53,7	41,7			1,62	0,93-2,83

Примітки: n — кількість осіб, P — значущість відмінностей між контрольною і дослідною групами, OR (odds ratio) — коефіцієнт відношення шансів.

Таблиця 4

Розподіл генотипів локусу 472G>A (Val158Met) гена COMT залежно від клінічного варіанта синдрому подразненого кишечника, абс. (%)

Генотип COMT	СПК-С, n=24	СПК-D, n=12	СПК-М, n=18
472GG	5 (20,8)	5 (41,7)	5 (27,9)
472GA	11 (45,8)	5 (41,7)	4 (22,1)
472AA	8 (33,4)	2 (16,6)	9 (50,0)
$\chi^2=34,1; P<0,0001$			

Примітки: n — кількість осіб, P — значущість відмінностей між групами пацієнтів.

тично здорових дітей виявлено майже у 2 рази вищий рівень поширеності гетерозиготного генотипу (472GA) порівняно з основною групою (рис., табл. 2). Цей результат узгоджується з даними літератури, зокрема, P. Karling та співавт. також довели протективний характер гетерозиготи у виникненні СПК у пацієнтів як чоловічої, так і жіночої статі [6]. Також у дітей із СПК значно частіше визначали генотип COMT 472AA (Met/Met), тобто наявність низькофункціонального алелю гена в гомозиготному стані (35% проти 6%; χ^2 31,71; $p<0,0001$). У дослідженні, проведеному серед дорослих китайців із СПК, також частіше визначали генотип 472AA, ніж у групі контролю, особливо в пацієнтів із СПК-D [15]. Цей генотип асоціюється з порушенням ноцицепції, а також із розладами когнітивних функцій (гнозису, уваги, соціального інтелекту) та емоційної сфери (виникнення тривожності, емоційної лабільності, надмірної збудливості), що, своєю чергою, відіграє вагомую роль у патогенезі виникнення СПК [16]. Поширеність генотипу COMT 472GG (Val/Val) найменше відрізнялася поміж досліджуваними групами (28% проти 23%; χ^2 31,71; $p<0,0001$). Натомість P. Karling та співавт. виявили зв'язок між генотипом Val/Val та СПК, особливо при варіанті СПК-D [6].

Нами виявлено достовірну різницю в розподілі генотипів поліморфного локусу Val158Met гена COMT у дітей з діагностованим СПК порівняно з групою контролю, що є підставою для проведення дослідження частот

алелів в аналізованих вибірках. У таблиці 3 наведено показники частоти алелів локусу Val158Met гена COMT у дітей основної та контрольної груп.

За даними таблиці 3, частота алелів нормального G і низькофункціонального A локусу Val158Met гена COMT не суттєво відрізнялася в обох досліджуваних групах, відмічалася лише тенденція до переважання алелю 472G в групі контролю (46% проти 58%; χ^2 2,86; $p=0,09$). Власне відмінності в результатах між розподілом генотипів і частотою алелів локусу Val158Met гена COMT можна пояснити високою частотою гетерозиготного носійства алеля A серед дітей контрольної групи. У 73% практично здорових дітей визначено генотип COMT 472GA, який, як зазначалося, має протективний ефект щодо виникнення не лише СПК, але й порушень психоемоційної сфери, що часто супроводжують ФГПР (OR=0,24; 95% CI: 0,13–0,43).

У таблиці 4 наведено розподіл генотипів локусу 472G>A (Val158Met) гена COMT залежно від клінічного типу СПК.

У групі дітей із закрепамі виявлено переважання гетерозиготного варіанта гена COMT. Натомість у пацієнтів із проносами поширеність генотипу 472GA була аналогічною з гомозиготним 472GG. Цей результат підтверджується дослідженням P. Karling та співавт., які виявили зв'язок між генотипом Val/Val і СПК, особливо з СПК-D [6]. Цікаво, що під час аналізу групи з чергуванням закрепів і проносів у половини

Таблиця 5

Розподіл генотипів локусу 472G>A (Val158Met) гена катехол-О-метилтрансферази залежно від характеру провокуючого фактора у виникненні синдрому подразненого кишечника, абс. (%)

Генотип СОМТ	Постінфекційний СПК та СПК після антибактеріальної терапії, n=29	Стрес-асоційований СПК, n=25
472GG	5 (20,8)	6 (24)
472GA	11 (45,8)	7 (28)
472AA	8 (33,4)	12 (48)
$\chi^2=7,4; P=0,03$		

Примітки: n — кількість осіб, P — значущість відмінностей між групами пацієнтів.

дітей виявлено гомозиготний генотип 472AA. Це, на нашу думку, може означати, що саме за такого клінічного варіанта СПК найбільшу роль відіграє порушення функції ендogenous антиноцицептивних систем і залучення психоемоційного дистресу.

Цікаві результати, на наш погляд, показав розподіл генотипів локусу 472G>A (Val158Met) гена СОМТ залежно від характеру провокуючого фактора у виникненні СПК, аналогів якому в літературі не знайдено. Усіх пацієнтів поділено на дві групи залежно від провокуючого фактора в дебюті розладу. Основою для встановлення стрес-асоційованого СПК, за даними анамнезу, були психоемоційні переживання, здебільшого у зв'язку з проблемами в сім'ї та/або в школі. Натомість постінфекційний СПК діагностовано за наявності перенесених гострих кишкових інфекцій, а також до цієї групи додано СПК після антибактеріальної терапії, що пов'язувалися батьками з появою або посиленням клінічних симптомів. Аналіз отриманих даних показав, що майже в половині дітей зі стрес-індукованим СПК виявлено гомозиготний генотип 472AA, що, як відомо, асоціюється з порушеннями ноцицепції та психоемоційної сфери. На противагу, у групі пацієнтів із постінфекційним СПК та з СПК після перенесеної антибактеріальної терапії виявлено інший характер розподілу генотипів локусу 472G>A (Val158Met) гена СОМТ: істотно більшу частку гетерозигот 472GA та меншу кількість гомозигот 472AA (46% проти 28%; $\chi^2 7,4 p=0,03$). Це може вказувати на менший ступінь залучення психоемоційних факторів і порушень больової чутливості в патогенезі виникнення саме постінфекційного СПК (табл. 5).

Підсумовуючи, нами виявлено істотні відмінності в розподілі генотипів локусу 472G>A (Val158Met) гена СОМТ у дітей із СПК та в групі контролю. Зокрема, гетерозигота 472GA значно частіше виявлялась у групі практично здорових дітей, що узгоджується з даними лі-

тератури про її протективний характер [4,6]. Натомість у пацієнтів була вищою частота гомозиготних генотипів 472GG і 472AA, які асоціюються зі зміною функціональної активності СОМТ і обидва можуть бути факторами ризику у виникненні СПК. Висока функціональна активність СОМТ (генотип GG) проявляється дефіцитом дофаміну і, як наслідок, підвищеною активністю ендogenous антиноцицептивних систем організму [17]. На противагу, у результаті низької концентрації СОМТ (генотип AA) зростає рівень дофаміну та інших катехоламінів, що, своєю чергою, призводить до зниження функціональної активності антиноцицептивних нейропептидів [17]. З позицій біопсихосоціальної моделі ФГП, патофізіологічною основою їхнього виникнення є взаємодія низки індивідуальних біологічних, психоемоційних і психосоціальних факторів [14]. За нашими результатами, у пацієнтів зі стрес-індукованим СПК виявлено носійство генотипів 472AA СОМТ і 472GG СОМТ, що асоціюється з вищим ступенем залучення власне психоемоційного компоненту. На противагу, у дітей із постінфекційним СПК та СПК, асоційованим з антибактеріальною терапією, у яких визначено гетерозиготний генотип 472GA СОМТ, ключову роль у дебюті розладу можуть відігравати біологічні фактори ризику (порушення мікробіому, локальне запалення, порушення бар'єрної функції кишечника тощо).

Висновки

У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локусу 472G>A (Val158Met) гена СОМТ у групі дітей із СПК порівняно з контролем виявлялися достовірні відмінності в розподілі генотипів ($p<0,0001$). Гетерозиготний генотип 472GA СОМТ значно частіше відмічався в контрольній групі, що відповідає даним літератури про його протективну роль. Натомість гомозиготні генотипи 472GG СОМТ та 472AA СОМТ

були більш поширеними в дітей основної групи і можуть розглядатись як фактори ризику у виникненні СПК.

У дітей зі стрес-асоційованим СПК частіше визначався гомозиготний генотип 472AA COMT, пов'язаний з розладами больової чутливості, а також порушеннями когнітивних функцій та емоційної сфери.

Вища частота гетерозигот 472GA COMT серед дітей з постінфекційним СПК та СПК, асоційованим з антибактеріальною терапією, вказує на менш вагому роль психоемоційного

компоненту та порушення ноцицепції у виникненні цього розладу.

Перспективи подальших досліджень. Наступним кроком дослідження заплановано розробку та апробацію індивідуалізованих схем лікування дітей із СПК залежно від домінування біологічних (ентеросептики, пробіотики, регулятори моторики) або психоемоційних (психотерапія, психофармакотерапія) факторів ризику.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Devanarayana NM, Rajindrajith S. (2018). Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World Journal Gastroenterology*. 24 (21): 2211–2235. doi: 10.3748/wjg.v24.i21.2211.
- Gazouli M, Wouters MM, Kapur-Pojskić L, Bengtson MB et al. (2016). Lessons learned-resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 13 (2): 77–87. doi: 10.1038/nrgastro.2015.206.
- Hall KT, Lembo AJ, Kirsch I, Zogas DC, Douaiher J et al. (2012). Catechol-O-Methyltransferase val158met Polymorphism Predicts Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One*. 7 (10): 1–6. doi: 10.1371/journal.pone.0048135.
- Han CJ, Kohen R, Jun S, Jarrett ME, Cain KC, Burr R, Heitkemper MM. (2017). COMT Val158Met Polymorphism and Symptom Improvement Following a Cognitively Focused Intervention for Irritable Bowel Syndrome. *Nursing Research*. 66 (2): 75–84. doi: 10.1097/NNR.000000000000199.
- Heitkemper MM, Kohen R, Jun SE, Jarrett ME. (2011). Genetics and gastrointestinal symptoms. *Annual Review of Nursing Research*. 29: 261–280. doi: 10.1891/0739-6686.29.261.
- Karling P, Danielsson Å, Wikgren M, Söderström I, Del-Favero J, Adolfsson R, Norrback KF. (2011). The relationship between the Val158Met catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 6 (3): 1–5. doi: 10.1371/journal.pone.0018035.
- Makker J, Chilimuri S, Bella JN. (2015). Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 21 (40): 11353–11361. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11353.
- Martin C, Osadchiv V, Kalani A, Mayer E. (2018). The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 6 (2): 133–148. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003.
- Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. (2020). Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 5 (10): 908–917. doi: 10.1016/s2468-1253(20)30217-x.
- Radovanovic-Dinic B, Tesic-Rajkovic S, Grgov S, Petrovic G, Zivkovic V. (2018). Irritable bowel syndrome — from etiopathogenesis to therapy. *Biomedical Papers*. 162 (1): 1–9. doi: 10.5507/bp.2017.057.
- Serrano JM, Banks JB, Fagan TJ, Tartar JL. (2019). The influence of Val158MetCOMT on physiological stress responsivity. *Stress*. 22 (2): 276–279. doi: 10.1080/10253890.2018.1553949.
- Shadryn OG, Platonova OM. (2013). Monitoring of irritable bowel syndrome prevalence in child population of Ukraine. *Sovremennaya pediatriya*. 4 (52): 84–87. [Шадрін ОГ, Платонова ОМ. (2013). Моніторинг поширеності синдрому подразненого кишечника серед дитячого населення України. *Сучасна педіатрія*. 4 (52): 84–87].
- Solonko HM, Smoljar NI, Turkys MJ, Makukh HV. (2015). Molecular and genetic analysis of polymorphous variants val158met of the comt gene in children who need dental treatment under the general anesthesia. *ScienceRise*. 8/3 (13): 71–75. [Солонько ГМ, Смоляр НІ, Туркус МЯ, Макух ГВ. (2015). Молекулярно-генетичний аналіз поліморфних варіантів Val158Met гена COMT у дітей, які потребують стоматологічного лікування під загальним знеболенням. *ScienceRise*. 8/3 (13): 71–75]. doi: 10.1037/0022-006x.74.3.568.
- Van Oudenhove L, Levy RL, Crowell MD, Drossman DA et al. (2016). Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders: How Central and Environmental Processes Contribute to the Development and Expression of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 150 (6): 1355–1367. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.027.
- Wang Y, Wu Z, Qiao H, Zhang Y. (2014). A genetic association study of single nucleotide polymorphisms in GNB3 and COMT in elderly patients with irritable bowel syndrome. *Medical Science Monitor*. 20: 1246–1254. doi: 10.12659/msm.890315.
- Witte AV, Flöel A. (2012). Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain Research Bulletin*. 88 (5): 418–428. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.11.012.
- Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA et al. (2003). COMT val158 genotype affects μ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 299 (5610): 1240–1243. doi: 10.1126/science.1078546.

Відомості про авторів:

Семен Марта Олегівна — аспірант каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-8464-7412>.

Личковська Олена Львівна — д.мед.н., проф., зав. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-8464-7412>.

Шиманська Іванна Єлисейівна — м.н.с. відділення діагностики спадкової патології ДУ «Інституту спадкової патології НАМН України». Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31-а. <https://orcid.org/0000-0002-4403-6166>.

Семен Вікторія Дмитрівна — керівник клініки дітей старшого віку та постковідних станів КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31. <https://orcid.org/0000-0002-5090-2227>.

Макух Галина Василівна — д.біол.н., п.н.с. відділення діагностики спадкової патології ДУ «Інституту спадкової патології НАМН України». Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31-а. <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>.

Стаття надійшла до редакції 25.07.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.