Современные представления

ОБ ЭТИОЛОГИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Г.М. САХАУТДИНОВА¹, Р.Р. НАГАЕВА², К.Э. АСАНБАЕВА¹

- 1 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450000, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3
- 2 Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть МВД РФ по Республике Башкортостан»: 450015, Россия, Уфа, ул. Карла Маркса, д. 59

Информация об авторах:

Сахаутдинова Гюльнар Муратовна - д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(963) 137-69-61; e-mail: suhoy91@mail.ru, ORCID 0000-0002-9071-8184

Асанбаева Карина Эриковна – студентка 6-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(917) 387-42-92; e-mail: liciadesu@gmail.com, ORCID 0000-0001-5965-2108

Нагаева Резеда Рафиковна - врачпсихотерапевт высшей категории отделения реабилитации Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медикосанитарная часть МВД РФ по Республике Башкортостан»; тел.: +7(917) 448-02-60; e-mail: koudzumi chan@mail.ru, ORCID 0000-0002-1126-3792

Данная статья посвящена теме этиологии синдрома раздраженного кишечника. Освещена такая тема, как сравнение Римских диагностических критерий III и IV пересмотра. Рассматривается: теория нарушенного взаимодействия внутри оси «головной мозг – кишечник» и вызванная таким образом висцеральная гиперчувствительность, а также возможный механизм ее осуществления; связь симптомов СРК с психическим состоянием пациентов: тревожностью, депрессией, расстройствами сна. Рассматривается связь СРК с микробиотой кишечника, генетическая опосредованность СРК, приводятся примеры генов - кандидатов в биомаркеры, а также описываются механизмы работы данных генов; освещается вопрос непереносимости определенных пищевых продуктов (FODMAPs; IqE-опосредованная гиперчувствительность) у пациентов с СРК; иммунологические аспекты, в том числе теория субклинического воспаления (low-grade inflammation) или постинфекционного СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, СРК, висцеральная гиперчувствительность, FODMAP, субклиническое воспаление

Для цитирования: Сахаутдинова Г.М., Нагаева, Р.Р. Асанбаева К.Э. Современные представления об этиологии синдрома раздраженного кишечника. Медицинский совет. 2019; 3: 152-155. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-152-155.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The modern ideas

ABOUT THE ETIOLOGY OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Gulnar M. SAKHAUTDINOVA¹, Rezeda R. NAGAEVA², Karina E. ASANBAEVA¹

- 1 Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 450000, Russia, Ufa, Lenina St., 3
- ² Federal Government Healthcare Institution «Industrial Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Republic of Bashkortostan»: 450015, Russia, Ufa, Karl Marx St., 59

Author credentials:

Sakhautdinova Gulnar Muratovna - Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Polyclinic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(963) 137-69-61; e-mail: suhov91@mail.ru. ORCID 0000-0002-9071-8184

Asanbaeva Karina Erikovna - a 6th year student of General Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(917) 387-42-92; e-mail: liciadesu@ gmail.com, ORCID 0000-0001-5965-2108

Nagaeva Rezeda Rafikovna - a psychotherapist of the highest qualification grade, Rehabilitation Unit of the Federal Government Healthcare Institution «Industrial Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Republic of Bashkortostan»; tel. + +7(917) 448-02-60; e-mail: koudzumi chan@mail.ru, ORCID 0000-0002-1126-3792

This article is devoted to the theme of the etiology of irritable bowel syndrome. This topic is highlighted in comparison with the Roman diagnostic criteria of III and IV revision. The following is considered: the theory of disturbed interaction within the «brain-gut» axis and visceral hypersensitivity induced in this way, as well as a possible mechanism for its implementation; also, the relationship of symptoms of IBS with patients' mental state: anxiety, depression, sleep disorders. The relationship of IBS with microbiota of the intestine, the genetic mediation of IBS, the examples of candidate genes in biomarkers; the mechanisms of work of these genes are also described; the issue of intolerance to certain foods (FODMAPs, IgE-mediated hypersensitivity) in patients with IBS is highlighted as well; immunological aspects, including the theory of subclinical inflammation (low-grade inflammation) or post-infection IBS.

Keywords: Irritable bowel syndrome, IBS, visceral hypersensitivity, FODMAP, subclinical inflammation

For citing: Sakhautdinova G.M., Nagaeva R.R., Asanbaeva K.E. The modern ideas about the etiology of irritable bowel syndrome. Meditsinsky Sovet. 2019; 3: 152-155. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-152-155.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

современном диагностическом поле клинической медицины все чаще звучит такой диагноз, как синдром раздраженного кишечника (далее – СРК). Распространенность данной патологии в популяции, по данным современной литературы, составляет 10–20%, из них только 12–15% обращаются за медицинской помощью. Так, в Юго-Восточной Азии его частота составляет 7%, в Европе – 20%, в Южной Америке – 21% [1]. Пик распространенности данного заболевания приходится на третье и четвертое десятилетие с преобладанием женщин [2].

Синдром раздраженного кишечника определяется Римскими критериями IV пересмотра как функциональное заболевание, характеризующееся повторяющимися не менее 1 раза в неделю болями в животе и имеющее следующие признаки (два или более):

- 1. Связано с дефекацией.
- 2. Связано с изменением частоты последней.
- 3. Связано с изменением формы (внешнего вида) стула.

В качестве дополнительного критерия указывается, что данные признаки у пациента должны отмечаться как минимум 3 последних месяца, причем не менее 6 месяцев [3].

Римские критерии IV, в отличие от критериев III пересмотра, исключают понятие «дискомфорт», т. к. данное слово не обладает необходимой точностью и, соответственно, заменив это слово, исключается необходимость поиска наиболее точного определения для описания субъективных ощущений при переводе на различные языки мира.

Характеристика боли, а именно «боль уменьшается после дефекации», заменена на «боли связаны с дефекацией». По мнению авторов новых критериев, необходимость такой замены связана с тем, что у части больных с СРК боли не уменьшаются после акта дефекации, а, наоборот, усиливаются. Частота возникновения болей в животе, необходимая для постановки диагноза СРК и определявшаяся Римскими критериями III как «не менее 3 дней в месяц», заменена на «не менее 1 раза в неделю» [4].

Однако варианты течения СРК: СРК-Д (диарея), СРК-З (запор), СРК-С (смешанный) — соответствуют определениям Римских критериев III, а именно изменение у пациентов консистенции стула, что определяется по Бристольской шкале оценки формы стула (Bristol Stool Form Scale) следующим образом: СРК-Д соответствует 6-му и 7-му типу стула, СРК-З — 1-му и 2-му, причем изменение формы стула наблюдается больше чем в 25% случаев актов дефекации [3].

Симптомы СРК не только влияют на качество жизни пациентов, но и повышают затраты в здравоохранении вследствие назначения ненужных, иногда дорогостоящих исследований, что обусловлено в первую очередь недостаточностью знаний врачей-терапевтов о причинах и механизмах расстройств, возникающих у пациентов с СРК [5]. В свою очередь, представленные для данного функционального заболевания Римские критерии неспецифичны и могут быть проявлением многих других заболеваний, что требует детального обследования пациента, фактически переводя диагноз СРК в разряд диагнозов-исключений [6]. Однако в научном мире нет единого мнения касаемо этиологии и патогенеза. Цель данного литературного обзора осветить наиболее актуальные и значимые теории этиологии СРК.

Данное функциональное расстройство фактически находится на стыке психологии, психиатрии, гастроэнтерологии, колопроктологии. Об этом свидетельствует множество научных работ из различных сфер клинической медицины, которые стараются найти и объяснить первопричины СРК.

Одна из последних теорий современности – теория нарушенного взаимодействия внутри так называемой оси «головной мозг - кишечник» - определяет изменения двигательной способности и секреции пищеварения, вызывающие висцеральную гиперчувствительность и приводящие к клеточной и молекулярной аномалиям в энтероэндокринной и иммунной системах [7]. Данный процесс реализуется через нарушение обмена нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов - серотонина, норадреналина, нейротензина, мотилина, холецистокинина и опиатов - энкефалинов, эндорфинов [8]. Висцеральная гиперчувствительность может развиться на нескольких уровнях оси «головной мозг – кишка»: ЦНС, спинном мозге и супраспинальных путях – и играет ключевую роль в патогенезе СРК, когда основные патофизиологические изменения представлены на фоне низкого порога болевой чувствительности к растяжению толстого кишечника [9].

Ряд авторов считают, что в возникновении СРК большое значение имеет психическое состояние пациентов, в подтверждение данной теории говорит то, что у пациентов с клиническими проявлениями СРК установлены выраженые коморбидные депрессивные и тревожные симптомы, в 3,6 раза выше риск развития психических расстройств, присутствуют расстройства сна [10-12].

На данном этапе развития знаний об СРК все большую популярность набирает теория взаимосвязи этиологии СРК с микробиотой кишечника. Так, было обнаружено, что у пациентов с СРК – более высокое содержание Bacteroides и более низкое количество Faecalibacterium, выделенных в образцах стула путем секвенирования [13]. Более трети пациентов, страдающих от СРК, показали положительный результат водородного дыхательного теста на предмет SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth - синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке), или СИБР-синдром избыточного бактериального роста: вероятность развития СИБР у пациентов с СРК выше почти в пять раз по сравнению с контрольной группой [14]. Распространенность СИБР у пациентов с СРК при микробиологическом исследовании аспирата из тонкой кишки с посевом на культуральные среды составляла от 4 до 78%, а среди контроля – от 1 до 40% [9, 15].

В свою очередь, это дает широкие возможности для применения новых способов лечения, в частности по манипулированию микрофлорой кишечника, путем увеличения числа полезных представителей микробиоты (Lactobacilli и Bifidobacteria) и сокращения патогенных бактерий (Clostridium, Escherichia coli, Salmonella, Shigella и Pseudomonas), что, в свою очередь, должно облегчать течение заболевания и повысить качество жизни пациентов [16]. Отсюда появляется метод фекальной трансплантация микробиоты (FMT), который возвращает утраченный нормобиоз, уменьшает симптомы СРК примерно у 70% пациентов и не имеет опасных побочных эффектов [15].

С другой стороны, свой вклад в этиологию и патогенез вносят генетические аспекты данного заболевания. Так, Ryo Katsumata и соавт. обнаружили у пациентов с вариантом СРК с диареей (СРК-Д) ген – кандидат в биомаркер TPH1 rs211105 T, кодирующий фермент, ограничивающий скорость биосинтеза 5-НТ рецепторов серотонина [16]. Серотонин играет важную роль в моторике кишечника, стимулируя афферентные окончания, ведущие к рефлекторной перистальтике ЖКТ [8]. Также предполагается, что пациенты, страдающие СРК-Д, имеют более высокий уровень SNP в митохондриальной D-петле по сравнению с контролем. В то же время генотип 199С может быть связан с меньшим риском СРК-Д, а варианты в локусе 9q32.1 – ассоциированы с риском СРК у женщин [17, 18].

Четвертым значимым фактором в этиологии СРК является непереносимость определенных пищевых продуктов, в частности короткоцепочечных углеводов, которые плохо или медленно всасываются в тонком кишечнике, но способны к быстрой бактериальной ферментации. Они получили групповое название FODMAPs (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols) (FODMAP) ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы [4]. Высокое содержание в диете плохо усваиваемых углеводов способствует появлению симптомов СРК благодаря осмотическим эффектам. Кроме того, они непосредственно влияют на моторику ЖКТ и способствуют газообразованию вследствие ферментации бактериями толстого кишечника [19]. Соблюдение lowFODMAP-диеты позволяет облегчить симптомы СРК: уменьшить вздутие, а также боль [21-25]. Так, непереносимость фруктозы может отвечать за желудочно-кишечные симптомы, по крайней мере у половины пациентов с СРК, особенно в группе пациентов с СРК-Д [24].

Katsumata R. и др. обнаружили у трети пациентов с СРК-Д (60 человек) IgE-опосредованную серологическую гиперчувствительность к пище, причем преобладающим аллергеном (10%) являлась пшеница, тем самым авторы предлагают выделить отдельный кластер СРК-Д с IgEопосредованной серологической гиперчувствительностью и, соответственно, в качестве терапии применять противоаллергическую (антитела к IgE) [25].

Данные ИФА с ферментом ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay - ферментсвязанный иммуносорбент) образцов крови и материала биопсии слизистой оболочки кишечника показали снижение уровня ГАМК у пациентов с СРК-Д по сравнению с контролем, тем самым, по мнению авторов, ГАМК регулирует воспалительные процессы в кишечнике [26].

В нескольких исследованиях показана связь между СРК и предшествующими желудочно-кишечными инфекциями бактериального, вирусного или другого происхождения, развивается так называемое low-grade inflammationсубклиническое воспаление толстой кишки или постинфекционный СРК (ПИ-СРК) [4, 27, 28]. Также было обнаружено, что у пациентов с СРК-Д sTREM-1 (растворимая форма TREM-1) в сыворотке значительно выше и положительно коррелирует с абдоминальной болью. sTREM-1 является потенциальным маркером субклинического воспаления [29]. Одним из механизмов перехода TREM-1 в sTREM-1 является стимуляция специфическим лигандом sTREM-1. Считается, что одним из таких специфических лигандов могут быть липолисахариды клеточной стенки бактерий [30]. В свою очередь, TREM-1 – рецепторы, экспрессируемые на нейтрофилах, активация которых стимулирует продукцию интерлейкина 8 (ИЛ-8), что индуцирует дегрануляцию полиморфноядерных клеток, приводящую к респираторному взрыву и активизации фагоцитоза, что указывает на существование субклинического воспаления в СРК-Д [31]. Имеются существенные доказательства в поддержку теории врожденной дисфункции иммунной системы в нескольких фенотипах СРК. Так, повышенный уровень слизистого лептина может взаимодействовать с тучными клетками и нервной системой, что способствует патогенезу СРК-Д [30]. Также выявлены инфильтрация слизистой оболочки иммунными клетками и повышенный уровень провоспалительных цитокинов, интерлейкинов (ИЛ) 6, 8, 1 β , фактора некроза опухолей α – в крови и слизистой оболочке толстой кишки, снижение уровня противовоспалительных цитокинов [32].

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования из различных сфер клинической медицины, тема этиологии синдрома раздраженного кишечника остается по-прежнему открытой, при этом новые теории дают возможность новой патогенетической терапии синдрома раздраженного кишечника.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Погромов А.П., Мнацаканян М.Г., Тащян О.В. Распространенность синдрома раздраженного кишечника. Клиническая медицина. 2016;94(11):869-874. [Pogromov A.P., Mnatsakanyan M.G., Tashyan O.V. The prevalence of irritable bowel syndrome. Clinical Medicine. 2016;94(11):869-874.] (In Russ.)
- Spiller R., Aziz Q., Creed F. Et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical. Gut. 2007 Dec;56(12):1770-98.
- Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопромтологии. 2016;26(5):99-103. [Sheptulin A.A., Wiese-Hripunova M.A. Roman criteria for irritable bowel syndrome IV revision: are there any fundamental changes? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(5):99-103.] (In Russ.)
- Ардатская М.Д., Топчий Т.Б. Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV и клиническая практика. М.: Прима-Принт, 2017. 63 с.: ил. ISBN 978-5-9907557-9-6. [Ardatskaya M.D., Topchiy T.B. Abdominal pain and visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. Rome IV criteria and clinical practice. M .: Prima-Print, 2017. 63 pp., Ill. ISBN 978-5-9907557-9-6.] (In Russ.)
- Poulsen C.H., Eplov L.F., Hjorthøj C. et al. Irritable bowel symptoms, use of healthcare, costs, sickness and disability pension benefits: A long-term population-based study. Scand J. Public Health. 2018 May 1:1403494818776168. doi: 10.1177/1403494818776168.
- 6. Визе-Хрипунова М.А., Гноевых Е.В. Оценка современного уровня знаний врачей терапевтического профиля вопросов диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2015;1(33):54–64. [Wiese-Hripunova M.A., Gnoevykh E.V. Assessment of the current level of knowledge of physicians of the therapeutic profile of the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. Proceedings of higher educational institutions. Volga region. Medical Sciences. 2015;1(33):54–64.] (In Russ.)
- Bellini M., Gambaccini D., Stasi C. et al. Irritable bowel syndrome: A disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. World J. Gastroenterol. 2014 Jul 21;20(27):8807–8820.
- 8. Бубнова Е.А., Фоменко О.Ю., Халиф И.Л. и др. Виды нарушений двигательной функции толстой кишки и висцеральной гиперчувствительности при различных клинических вариантах синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(6):32-39. [Bubnova E.A., Fomenko O.Yu., Khalif I.L. and others. Types of disorders of the motor function of the colon and visceral hypersensitivity in various clinical variants of irritable

- bowel syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(6):32-39.] (In Russ.)
- Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В., Сухих А.С. и др. Синдром раздраженного кишечника и его связь с кишечной микрофлорой. Медицинский coeem. 2017;5:85-92. [Plotnikova E.Yu., Zakharova Yu.V., Sukhikh A.S. et al. Irritable bowel syndrome and its relationship with intestinal microflora. Medical Council. 2017;5:85-92.] (In Russ.)
- Dantzer C., Gauchez A., Emotional overactivity in patients with irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2018 Oct;30(10): Epub 2018 Jun 1.
- 11. Yeh H.W., Chien W.C., Chung C.H. Risk of psychiatric disorders in irritable bowel syndrome-A nationwide, population-based, cohort study. *Int. J. Clin. Pract.* 2018 Jul;72(7).
- Wang B., Duan R., Duan L. Prevalence of sleep disorder in irritable bowel syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Saudi J. Gastroenterol.* 2018 May-Jun;24(3):141-150.
- Krogsgaard L.R., Andersen L.O., Johannesen T.B. et al. Characteristics of the bacterial microbiome in association with common intestinal parasites in irritable bowel syndrome. Clin Transl Gastroenterol. 2018 Jun 19;9(6):161.
- 14. Chen B., Kim J.J., Zhang Y. et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol*. 2018 May 14.
- El-Salhy M., Mazzawi T. Fecal microbiota transplantation for managing irritable bowel syndrome Expert Rev. Gastroenterol Hepatol. 2018 May;12(5):439-445.
- 16. Katsumata R., Shiotani A., Murao T. et al The TPH1 rs211105 gene polymorphism affects abdominal symptoms and quality of life of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. J. Clin. Biochem. Nutr. 2018 May;62(3):270-276.
- Liu Z.Y., Gua X.X., Zhang R.G. et al. Association of mitochondrial displacement loop polymorphisms with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A preliminary study. J. Dig. Dis. 2018 May;19(5):295-300.
- Bonfiglio F., Zheng T., Garcia-Etxebarria K. et al Female-Specific Association Between Variants on Chromosome 9 and Self-Reported Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. J. Gastroenterology. 2018 Jul;155(1):168-179.
- 19. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. и др. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологическая роль дисбиоза кишечника и возможности его модуляции. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;1(1):114-119. [Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V. and others. Irritable bowel syndrome: the pathophysiological role of intestinal dysbiosis and the possibility of its modulation. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2018;1(1):114-119.] (In Russ.)
- Maagaard L., Ankersen D.V., Végh Z. et al Follow-up f patients with functional bowel symptoms treated with a low FODMAP diet.

- World J. Gastroenterol. 2016 Apr 21;22(15):4009-4019.
- 21. Wathsala S., Nanayakkara, Paula M.L. et al Efficacy of the low FODMAP diet for treating irritable bowel syndrome: the evidence to date. Clin. Exp. Gastroenterol. 2016;9:131–142.
- Altobelli E., Negro V., Matteo Angeletti P., et al. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. Nutrients. 2017 Sep;9(9):9401.
- Wei Mon Wong, MBBS, Mmed, Restriction of FODMAP in the management of bloating in irritable bowel syndrome. Singapore Med J. 2016 Sep;57(9):476–484.
- 24. Reyes-Huerta J.U., de la Cruz-Patiño E., Ramírez-Gutiérrez de Velasco A. et al Fructose intolerance in patients with irritable bowel syndrome: a case-control study. Rev. Gastroenterol Mex. 2010 Oct-Dec;75(4):405-11.
- Katsumata R., Ishii M., Lee S., et al Cytokine Profile and Immunoglobulin E-mediated Serological Food Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. J. Neuroqastroenterol Motil. 2018 Jul 30;24(3):415-421.
- Aggarwal S., Ahuja V., Paul J. Dysregulation of GABAergic Signalling Contributes in the Pathogenesis of Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. J. Neurogastroenterol Motil. 2018 Jul 30;24(3):422-430.
- Schwille-Kiuntke J., Frick J.S., Zanger P. et al. Post-infectious irritable bowel syndrome – a review of the literature. Z. Gastroenterol. 2011;49:997–1003.
- Schwille-Kiuntke J., Mazurak N., Enck P.
 Systematic review with meta-analysis: post-infectious irritable bowel syndrome after travellers' diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015;41:1029–1037.
- 29. Du C., Peng L., Kou G. Assessment of Serum sTREM-1 as a Marker of Subclinical Inflammation in Diarrhea-Predominant Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci.* 2018 May;63(5):1182-1191.
- Wang F., Liu S., Wu S. et al. Blocking TREM-1 signaling prolongs survival of mice with Pseudomonas aeruginosa induced sepsis. *Cell. Immun.* 2012;272(2):251-258.
- 31. Хуторная М.В., Понасенко А.В., Головкин А.С. Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках (tremg1): генетический полиморфизм и роль в реализации иммунного ответа. Медицина в Кузбассе, 2013;4(12):14-18. [Khutornaya M.V., Ponasenko A.V., Golovkin A.S. Trigger receptor expressed on myeloid cells (tremg1): genetic polymorphism and role in the implementation of the immune response. Medicine in Kuzbass. 2013;4(12):14-181 (In Russ)
- Liu D.R., Xu X.J., Yao S.K. et al Increased intestinal mucosal leptin levels in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. World J. Gastroenterol. 2018 Jan 7;24(1):46-57.
- Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. Ann Gastroenterol. 2018 Mar-Apr;31(2):171-187.