

Л.О. Процюк<sup>1</sup>  
 М.А. Станіславчук<sup>1</sup>  
 О.А. Шликова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний  
 медичний університет  
 ім. М.І. Пирогова

<sup>2</sup>НДІ генетичних  
 і імунологічних основ  
 розвитку патології  
 та фармакогенетики ВДНЗ  
 України «Українська медична  
 стоматологічна академія»,  
 Полтава

**Ключові слова:** ревматоїдний  
 артрит, поліморфізм, ген  
 серотонінових рецепторів  
 5-HTR2A T102C, тривожність,  
 депресія.

# ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА СЕРОТОНІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ 5-HTR2A T102C НА ВИРАЖЕНІСТЬ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ І ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Удослідженні вивчено зв'язок між клінічними ознаками захворювання, інтенсивністю болю і тривожно-депресивними розладами у пацієнтів із РА з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5-HTR2A T102C. Встановлено, що для хворих із генотипом TC характерними виявилися високі показники інтенсивності болю, активності запального процесу за DAS28 і CDAI та достовірне збільшення кількості набряклих суглобів, тоді як у осіб із генотипами TT і CC показники інтенсивності болю та активності запального процесу виявилися нижчими, а кількість болісних суглобів у пацієнтів із генотипом TT не мала статистично значущої різниці порівняно із хворими з генотипом TC. Встановлено, що у хворих із генотипом TT на тлі помірних показників активності запального процесу й інтенсивності больових відчуттів спостерігалися достовірно вищі показники депресивних розладів порівняно із хворими з генотипом TC і CC, тоді як показники PT виявилися вищими в осіб з генотипом TC порівняно із хворими з генотипом TT і CC, а показники особистісної тривожності виявилися майже однаковими у всіх групах. Крім того, встановлено обернений помірний та середній зв'язок між інтенсивністю болю, активністю запального процесу у осіб з генотипом TT з показниками тривожно-депресивних розладів, тоді як у хворих із генотипом TC та CC встановлено тісні середні прямі кореляційні зв'язки між цими показниками.

## ВСТУП

З огляду на проблему коморбідності болю та психоемоційних розладів у хворих на ревматоїдний артрит (РА) наявність депресивних синдромів коливається в межах 10–98% (Lisitsyna T. et al., 2010) і безпосередньо впливає на біль, викликаючи істотні коливання больових відчуттів (Приходько В.Ю., Микропуло І.Р., 2011), а генетична схильність до болю пов'язується з HTR2A-рецепторами, і зокрема, з Т-алеллю (Nicholl B.I. et al., 2011).

Тому мета проведеного нами дослідження — оцінити наявність зв'язку між клінічними ознаками захворювання, інтенсивністю болю і тривожно-депресивними розладами (ТДР) у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5-HTR2A T102C.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До дослідження включено 100 хворих на РА (73 жінки, 27 чоловіків), які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова. Середній вік хворих становив 51,5±12,1 року. Встановлення і верифікацію попереднього діагнозу

РА проводили відповідно до ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) (Aletaha D. et al., 2010). Активність РА оцінювали за індексом активності хвороби за 28 суглобами (DAS28) (Prevo M.L. et al., 1995) та клінічних індексів активності CDAI (Clinical Disease Activity Index) і SDAI (Simplified Disease Activity Index) (Smolen J.S. et al., 2003). При обстеженні пацієнтів оцінювали кількість болісних (КБС) і набряклих (КНС) суглобів, реєстрували оцінку хворим і лікарем стану здоров'я пацієнта (СЗП) за 10-сантиметровою візуальною аналоговою шкалою (VAS), вираженість больового синдрому — за 100-міліметровою візуальною аналоговою шкалою VAS (пацієнт).

Визначення поліморфних ділянок T102C промоторного регіону гена 5-HTR2A проводили шляхом виділення геномної ДНК фенол-хлороформним методом із використанням комплексу для виділення ДНК/РНК із сироватки чи плазми крові (НПФ «ЛиТех», Росія). Поліморфні ділянки ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Оцінку тривожності проводили за шкалою реактивної (РТ) та особистісної тривожності (ОТ) Спілбергера (Spielberger Ch.D. (Ed.) (1966). Для оцінки депресивного стану (ДС) та вимірювання інтен-

сивності депресії використано шкалу Гамільтона (Hamilton M.A., 1960). Статистичну обробку результатів проведено в пакеті Statistica for Windows v. 8.0. з використанням параметричних і непараметричних методів. Відмінності між показниками вважали достовірними, якщо значення вірогідності становило  $\geq 95\%$  ( $p < 0,05$ ). Дослідження відповідало вимогам Гельсінкської декларації (1989) Всесвітньої медичної асоціації та схвалене Етичним комітетом при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова. Отримано письмову інформовану згоду кожного пацієнта щодо участі в дослідженні.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Розподіл частоти генотипів гена рецепторів 2A серотоніну HTR2A T102C у 100 хворих та клінічну характеристику хворих, включених у дослідження, наведено в табл. 1.

Як свідчать дані (див. табл. 1), пацієнти з РА з різним варіантом поліморфізму гена HTR2A T102C за своїми демографічними показниками, серопозитивністю, рентгенологічною стадією, віком і тривалістю захворювання суттєво не відрізнялися. Водночас встановлено, що активність запального процесу у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5-HTR2A T102C за показниками DAS28 і CDAI виявилася достовірно вищою у хворих із генотипом TC порівняно із особами з генотипом CC ( $p < 0,01$ ), тоді як між групами учасників із генотипами TC і TT та TT і CC не встановлено статистично значимої різниці величини зазначених показників ( $p > 0,05$ ). Не виявлено статистично значимої різниці величини показника активності запального процесу за SDAI між групами хворих на РА з генотипами TT і CC та TC і TT, тоді як між групами хворих із генотипом TC і CC встановлено лише тенденцію ( $p = 0,074$ ) до підвищення активності у хворих на РА з генотипом TC (табл. 2).

Інтенсивність болю за шкалою VAS виявилася достовірно вищою у хворих із генотипом TC порівняно із хворими з генотипом TT ( $p < 0,05$ ) і CC ( $p < 0,001$ ) (див. табл. 2). При обстеженні хворих на РА з різними генотипами встановлено, що в осіб із генотипом TC КНС і КБС становила 6,0 із медіаною

та інтерквартильним інтервалом — 6,0 [5,0; 8,0] та 17,0 — із медіаною та інтерквартильним інтервалом 17,0 [10,0; 20,0], тоді як у хворих на РА з генотипом TT 5,0 із медіаною та інтерквартильним інтервалом 5,0 [3,0; 6,0] і 10,5 — із медіаною та інтерквартильним інтервалом [6,0; 22,0], а у хворих із генотипом CC 4,0 із медіаною та інтерквартильним інтервалом [3,0; 5,0] та 8,0 — із медіаною та інтерквартильним інтервалом [7,0; 15,0].

Таблиця 2

Показники активності запального процесу та інтенсивності болю у хворих на РА залежно від варіанта поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5-HTR2A T102C Me [LQ; UQ]

Показник	Варіанти поліморфних ділянок гена T102C		
	TC (n=53)	TT (n=28)	CC (n=19)
DAS28	6,4 [5,1; 7,2]	5,1 [3,9; 7,1]	4,8 [3,5; 6,0]*
SDAI	43,5 [36,0; 48,0]	26,0 [21,0; 48,0]	26,0 [24,0; 45,0]
CDAI	38,0 [30,0; 42,0]	22,0 [17,5; 43,5]	21,0 [19,0; 34,0]*
VAS, мм	80,0 [60,0; 90,0]	60,0 [50,0; 80,0]*	50,0 [40,0; 60,0]**

Достовірна відмінність на рівні: \* $p < 0,01$  між групами хворих із генотипом TC та CC; \*\* $p < 0,05$  між групами хворих із генотипом TC та TT; \*\*\* $p < 0,001$  між групами хворих із генотипом TC та CC.

При порівнянні КНС у хворих із різними варіантами поліморфних ділянок T102C встановлено статистично значуще збільшення КНС у осіб з генотипом TC порівняно із хворими з генотипами CC ( $p < 0,01$ ) і TT ( $p < 0,01$ ). КБС виявилася достовірно більшою у хворих із генотипом TC порівняно з особами з генотипом CC ( $p < 0,05$ ), тоді як між групами хворих із генотипами TC і TT не встановлено статистично значимої різниці величини цього показника ( $p > 0,05$ ). Не виявлено достовірної різниці показника КБС між групами хворих із генотипом TT і CC ( $p > 0,05$ ).

Проведений кореляційний аналіз виявив наявність прямого помірнього та тісного кореляційного зв'язку показника інтенсивності болю за шкалою VAS із КНС та КБС у хворих із генотипом TC ( $r_s = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ;  $r_s = 0,77$ ;  $p < 0,001$ ) і тісного зв'язку в осіб із генотипом TT ( $r_s = 0,84$ ;  $r_s = 0,86$ ;  $p < 0,001$  відповідно), тоді як у хворих із генотипом CC встановлено лише помірний зв'язок інтенсивності болю за шкалою VAS ( $r_s = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ) із КНС.

Визначення показників ТДР у хворих на РА за шкалою PT і OT Спілбергера та ДС за шкалою Гамільто-

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на РА залежно від поліморфізму гена рецепторів 2A серотоніну HTR2A T102C

Показник	Хворі на РА T102C (n=100)		TC (n=53)		TT (n=28)		CC (n=19)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Жінки	73	73,0	42	79,2	21	75,0	10	52,6
Чоловіки	27	27,0	11	20,8	7	25,0	9	47,4
Серопозитивні за РФ	68	68,0	27	50,9	23	82,1	18	94,7
Рентгенологічна стадія								
I	6	6,0	3	50,0	2	33,3	1	16,7
II	42	42,0	26	61,9	11	26,2	5	11,9
III	35	35,0	18	51,4	8	28,9	9	25,7
IV	17	17,0	6	35,3	7	41,2	4	23,5
Середній вік (M±SD), років	51,5±12,0		50,0±11,7		54,2±12,3		49,9±13,4	
Тривалість захворювання Me [LQ; UQ], років	6,0 [2,0; 12,0]		8,0 [3,0; 14,0]		6,0 [2,5; 15,0]		8,0 [1,5; 14,0]	

M – середнє значення; SD – стандартне відхилення; Me – медіана; LQ – нижній квартиль; UQ – верхній квартиль.

на виявило у хворих із генотипом ТС наявність легких депресивних порушень, ознак помірно вираженої ОТ та високої РТ, тоді як у хворих із генотипом ТТ ДС, ОТ та РТ визначались як помірні. У осіб із РА з генотипом СС ДС відповідав легким, а показники РТ і ОТ визначались як помірні (табл. 3).

Таблиця 3

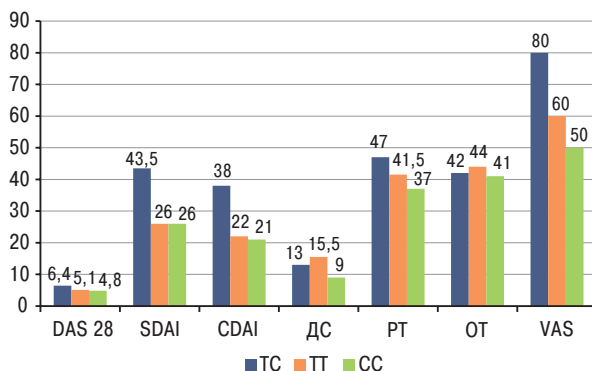
Показники ТДР у хворих на РА залежно від варіанта поліморфних ділянок T102C Me [LQ; UQ]

Показник	ТС (n=53)	ТТ (n=28)	СС (n=19)
ДС за шкалою Гамільтона	13,0 [10,0; 17,0]	15,5 [12,0; 18,0]*	9,0 [7,0; 13,0]***
РТ	47,0 [41,0; 52,0]	41,5 [37,0; 45,0]*	37,0 [30,0; 45,0]***
ОТ	42 [36,0; 47,0]	44,0 [35,0; 48,0]	41,0 [34,0; 44,0]

Достовірна відмінність на рівні: \* $p < 0,05$  між групами хворих із генотипом ТТ і СС; \*\*\* $p < 0,001$  між групами хворих із генотипом ТС і СС; \* $p < 0,01$  між групами хворих із генотипом ТС і ТТ.

При порівнянні показників ТДР між групами хворих на РА з різними генотипами виявлено достовірне підвищення показника депресивних розладів у хворих із генотипом ТТ порівняно із хворими з генотипом ТС ( $p < 0,05$ ) та СС ( $p < 0,001$ ), а у осіб з генотипом ТС — порівняно із хворими з генотипом СС ( $p < 0,05$ ). Показник РТ виявився достовірно вищим у хворих із генотипом ТС порівняно із хворими з генотипами ТТ ( $p < 0,01$ ) та СС ( $p < 0,001$ ). Не виявлено достовірної різниці показника ОТ між групами хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок T102C (див. табл. 3).

Таким чином, отримані дані свідчать про ряд відмінностей, і зокрема у хворих із генотипом ТС виявлено високі показники інтенсивності болю та активності запального процесу на тлі легких ознак ДС, високих показників РТ та помірних ознак ОТ, тоді як у хворих із генотипом ТТ встановлено помірні показники інтенсивності болю та активності запального процесу на тлі помірно виражених ознак ДС, РТ і ОТ, а у хворих із генотипом СС встановлено помірні показники активності запального процесу та інтенсивності болю на тлі легкого ДС з ознаками помірно вираженої РТ та ОТ (рисунк).



**Рисунок.** Показники активності запального процесу, інтенсивності болю та ТДР у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок локусу T102C

За результатами рангової кореляції Спірмена у хворих із генотипом ТС встановлено прямий тісний, середній та помірний зв'язок інтенсивності болю за шкалою VAS з показниками ДС ( $r_s = 0,76$ ;

$p < 0,001$ ) і рівнем РТ та ОТ ( $r_s = 0,55$ ;  $p < 0,001$ ;  $r_s = 0,37$ ;  $p < 0,01$  відповідно), а також прямий тісний та середній зв'язок активності запального процесу за DAS28 із показниками ДС ( $r_s = 0,75$ ;  $p < 0,001$ ) і рівнем РТ та ОТ ( $r_s = 0,58$ ;  $r_s = 0,51$ ;  $p < 0,001$  відповідно), прямий середній та помірний зв'язок показника активності запального процесу за CDAI з показниками ДС ( $r_s = 0,68$ ;  $p < 0,001$ ) і рівнем РТ та ОТ ( $r_s = 0,49$ ;  $p < 0,001$ ;  $r_s = 0,33$ ;  $p < 0,05$  відповідно).

Встановлено тісний та помірний кореляційний зв'язок показника активності запального процесу SDAI з показниками ДС ( $r_s = 0,71$ ;  $p < 0,001$ ) та рівнем РТ і ОТ ( $r_s = 0,48$ ;  $p < 0,001$ ;  $r_s = 0,37$ ;  $p < 0,01$ ).

Проведений кореляційний аналіз виявив у хворих із генотипом ТТ наявність зворотного помірної та середньої сили зв'язку показника інтенсивності болю за шкалою VAS із показниками ДС ( $r_s = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ) і рівнем РТ та ОТ ( $r_s = -0,55$ ;  $p < 0,01$ ;  $r_s = -0,53$ ;  $p < 0,01$  відповідно). Встановлено середній і помірний зворотний кореляційний зв'язок показника активності запального процесу за DAS28 з показниками ДС ( $r_s = -0,52$ ;  $p < 0,01$ ) і рівнем РТ та ОТ ( $r_s = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ;  $r_s = -0,39$ ;  $p < 0,05$  відповідно), а також виявлено помірний зворотний кореляційний зв'язок показника активності запального процесу за CDAI і SDAI з показниками ДС ( $r_s = -0,48$ ;  $p < 0,01$  та  $r_s = -0,49$ ;  $p < 0,01$ ) і рівнем РТ ( $r_s = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ;  $r_s = -0,45$ ;  $p < 0,05$  відповідно) та ОТ ( $r_s = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ;  $r_s = -0,39$ ;  $p < 0,05$  відповідно).

Отримані дані кореляційного аналізу свідчать про наявність у хворих із генотипом СС середнього прямого спрямування зв'язку показника інтенсивності болю за шкалою VAS з показниками ДС ( $r_s = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ) і рівнем РТ та ОТ ( $r_s = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ;  $r_s = 0,69$ ;  $p < 0,001$  відповідно), а також прямого тісного та середнього зв'язку активності запального процесу за DAS28 з показниками ДС ( $r_s = 0,78$ ;  $p < 0,001$ ) і ОТ ( $r_s = 0,64$ ;  $p < 0,01$  відповідно), тоді як з показником рівня РТ встановлено лише тенденцію до наявності помірного прямого зв'язку ( $r_s = 0,44$ ;  $p = 0,058$ ) між показниками. Встановлено прямий середній та тісний зв'язок показника активності запального процесу за CDAI і SDAI з показниками ДС ( $r_s = 0,82$ ;  $r_s = 0,75$ ;  $p < 0,001$  відповідно) і рівнем РТ ( $r_s = 0,50$ ;  $p < 0,05$ ;  $r_s = 0,52$ ;  $p < 0,05$  відповідно) та ОТ ( $r_s = 0,59$ ;  $p < 0,01$ ;  $r_s = 0,55$ ;  $p < 0,05$  відповідно).

## ВИСНОВКИ

1. У хворих із генотипом ТС встановлено достовірно вищі показники інтенсивності болю порівняно з особами з генотипом ТТ і СС та показники активності запального процесу за DAS28 і CDAI порівняно із хворими з генотипом СС.

2. Встановлено, що у хворих із генотипом ТТ на тлі помірних показників активності запального процесу та інтенсивності больових відчуттів спостерігалися достовірно вищі показники депресивних розладів порівняно із хворими з генотипом ТС і СС, тоді як показники РТ виявилися вищими у хворих із генотипом ТС порівняно з особами з генотипом ТТ і СС, а показники ОТ — майже однаковими у всіх групах.

3. Встановлено обернений помірний та середньої сили зв'язок між інтенсивністю болю, активністю запального процесу у хворих із генотипом ТТ з показниками ТДР, тоді як у осіб із генотипом ТС та СС встановлено тісні, середньої сили, прямі кореляційні зв'язки між цими показниками.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Приходько В.Ю., Микрופуло І.Р.** (2011) Депрессия: что о ней нужно знать врачам общей практики? Мистецтво лікування, 1: 5–10.
- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al.** (2010) Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.*, 62: 2569–2581.
- Hamilton M.A.** (1960) Rating scale for depression. *J. Neurol., Neurosurgery Psychiatry*, 23: 56–62.
- Lisitsyna T., Veltishchev D., Fofanova Yu.** (2010) Pain and depression comorbidity in rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 69(2): 676.
- Nicholl B.I., Holliday K.L., Macfarlane G.J. et al.** (2011) Association of HTR2A polymorphisms with chronic widespread pain and the extent of musculoskeletal pain: results from two population-based cohorts. *Arthritis Rheum.*, 63(3): 810–818.
- Prevo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H. et al.** (1995) Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 38(1): 44–48.
- Smolen J.S., Breedveld F.C., Schiff M.H. et al.** (2003) A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*, 42(2): 244–257.
- Spielberger Ch.D. (Ed.)** (1966) Theory and research on anxiety. *Anxiety and Behavior.*, Acad. Press, New York, 150 p.

### ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА СЕРТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ 5-HTR2A T102C НА ВЫРАЖЕННОСТЬ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Л.А. Процюк, Н.А. Станиславчук, О.А. Шлыкova**

**Резюме.** В исследовании изучена связь между клиническими признаками заболевания, интенсивностью боли и тревожно-депрессивным расстройством у пациентов с РА с различными вариантами полиморфных участков промоторного региона гена 5-HTR2A T102C. Установлено, что для больных с генотипом ТС характерными оказались высокие показатели интенсивности боли, активности воспалительного процесса по DAS28, CDAI и достоверное увеличение количества отечных суставов, тогда как у лиц с генотипами ТТ и СС показатели интенсивности боли и активность воспалительного процесса оказались умеренно выраженными, а количество болезненных суставов у пациентов с генотипом ТТ не имело статистически значимых различий по сравнению с больными с генотипом ТС. Установлено, что у больных с генотипом ТТ на фоне умеренных показателей активности воспалительного процесса и интенсивности болевых ощущений наблюдались достоверно более высокие показатели депрессивных расстройств по сравнению с больными с генотипом ТС и СС, тогда как пока-

затели реактивной тревожности оказались выше у лиц с генотипом ТС по сравнению с больными с генотипом ТТ и СС, а показатели личностной тревожности оказались почти одинаковыми между группами. Кроме того, установлена обратная умеренная и средняя корреляционная связь между интенсивностью боли, активностью воспалительного процесса у больных с генотипом ТТ и показателями тревожно-депрессивного расстройства, тогда как у больных с генотипом ТС и СС установлены тесные средние прямые корреляционные связи между этими показателями.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, полиморфизм, ген серотониновых рецепторов 5-HTR2A T102C, тревожность, депрессия.

### INFLUENCE OF GENE POLYMORPHISM OF SEROTONIN RECEPTORS 5-HTR2A T102C ON THE EXPRESSION OF PAIN AND ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH RHEUMATIC ARTHRITIS

**L.O. Protsiuk, M.A. Stanislavchuk, O.A. Shlikova**

**Summary.** The relationship between clinical manifestations of the disease, the intensity of pain and anxiety and depressive disorders in patients with RA with different variants of polymorphic sites of T102C in promoter regions of 5-HTR2A gene was studied. Patients with TC genotype were found to have high indices of pain intensity, inflammatory process activity according to DAS28 and CDAI as well as significant increase of swollen joints number, while there were moderate indices of pain intensity and inflammatory process activity in patients with TT and CC genotypes, and no statistical significant difference in the number of aching joints between patients with TT and TC genotype was observed. Patients with TT genotype were found to have significantly higher rate of depressive disorders associated with moderate indices of inflammatory process activity and pain intensity in comparison with patients with TC and CC genotypes, while ST indices proved to be higher in patients with TC genotype as compared to patients with TT and CC genotypes, and TA values were nearly identical in all groups of patients. Besides, inverse moderate and medium relationship between pain intensity, inflammatory process activity and indices of anxiety and depressive disorders in patients with TT genotype was established, while there were close, medium and direct correlations between these indices in patients with TC and CC genotype.

**Key words:** rheumatic arthritis, polymorphism, serotonin receptor 5-HTR2A T102C gene, anxiety, depressive disorders.

### Адреса для листування:

Станіславчук Микола Адамович  
21018, Вінниця, вул. Пирогова, 56  
Вінницький національний медичний  
університет ім. М.І. Пирогова  
E-mail: mstanislav53@yahoo.com