

Зв'язок поліморфізму гена серотонінових рецепторів 5HT2A A1438G з тривожно-депресивними розладами у хворих на ревматоїдний артрит

Мета роботи — вивчити розподіл поліморфізму A1438G гена рецепторів 2A серотоніну HTR2A у хворих на ревматоїдний артрит (РА) та взаємозв'язок тривожно-депресивних розладів з різними варіантами поліморфних ділянок цього гена.

Матеріали та методи. Вивчено розподіл частоти генотипів гена рецепторів 2A серотоніну HTR2A T102C у 100 хворих на РА. Усі хворі були обстежені за стандартною схемою. Визначення різних варіантів поліморфних ділянок A1438G гена проводилося шляхом виділення геномної ДНК фенолхлороформним методом з використанням комплексу для виділення ДНК/РНК із сироватки чи плазми крові за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Оцінку тривожності проводили за шкалою реактивної та особистісної тривожності Спілбергера. Для визначення депресивного стану і вимірювання тяжкості депресії використана шкала Гамільтона.

Результати та обговорення. У ході дослідження було встановлено, що серед хворих на РА частота генотипу AG становила 47 % і виявилась достовірно вищою порівняно з генотипом AA (17,0 %; $\chi^2 = 20,7$; $p < 0,01$), а генотип GG достовірно частіше зустрічався у хворих на РА порівняно з генотипом AA (36 проти 17 %; $\chi^2 = 9,3$; $p < 0,01$). У хворих з генотипом AG і GG достовірно частіше виявлявся високий і помірний рівень реактивної тривожності ($p < 0,01$), тоді як високий і помірний рівень особистісної тривоги достовірно частіше виявлявся серед хворих з генотипом AG і AA ($p < 0,01 - < 0,001$). Встановлено достовірне збільшення частоти депресивних розладів легкого ступеня у хворих з генотипом AA порівняно з хворими з генотипом AG ($p < 0,05$) і GG ($p < 0,01$).

Висновки. У ході дослідження встановлено, що у хворих з генотипом GG у локусі A1438G на тлі підвищених показників реактивної й особистісної тривожності достовірно частіше виявлялися ознаки вкрай тяжких депресивних розладів, тоді як у хворих з генотипом AA — ознаки легкої депресії. Носійство G алеля гена A1438G можна розглядати як прогностично несприятливий фактор розвитку тривожно-депресивних розладів у хворих на РА.

Ключові слова:

ревматоїдний артрит, поліморфізм, ген серотонінових рецепторів 5HT2A A1438G, депресія.

Тривога як факультативний симптом описується при багатьох захворюваннях, у тому числі в хворих на ревматоїдний артрит (РА) [7]. Існує думка проте, що будь-який невротичний стан нерідко містить у собі тривожність як одну із супутніх ознак, а поширеність субсиндромальної тривоги, як мінімум, удвічі вище її клінічно окреслених форм, причому в більшості випадків лікарі не розглядають ці стани як патологічні й не лікують їх [9]. Що стосується РА, то на думку багатьох фахівців, у таких хворих спостерігається складна динаміка психічних розладів, яка несприятливо впливає на перебіг і прогноз основного



Л.О. Процюк,
М.А. Станіславчук

Вінницький національний
медичний університет
імені М.І. Пирогова

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Процюк Людмила Олександрівна
аспірант

21000, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
E-mail: rossata@yandex.ua

Стаття надійшла до редакції
4 грудня 2015 р.

захворювання [7–9]. Такі психологічні фактори, як стрес та індивідуальні особливості стресової реактивності — тривожність, депресія, агресивність, можуть модулювати імунні функції й впливати на клінічну картину багатьох хронічних захворювань, у тому числі РА [10]. У ролі психічних розладів найчастіше виступають депресія та тривога. Найбільш відомою і загальноприйнятою концепцією тривожно-депресивних розладів є серотонінова теорія. Важлива функція цієї системи полягає в підтриманні психічного статусу [11]. Низка фахівців при вивченні серотонінових рецепторів типу 2A (5HT_{2A}) [1] встановила, що поліморфізм T102C (rs6313) пов'язаний з рівнем експресії гена, а інший поліморфізм, що міститься в промоторній ділянці, пов'язаний з мутацією A1438G. Л.А. Рядова та співавт. [3], дослідивши поліморфізми гена серотонінового рецептора типу 2A5-HT_{2A} і гена — переносника серотоніну 5HTT у осіб з невротичними і психічними розладами, виявили асоціацію локусу A1438G гена з конверсійними розладами. Водночас в іншому дослідженні, проведеному Т. Тенсонпао та співавт. [13] з метою вивчення ролі поліморфізму гена 5HT_{2A} в промоторі 1438A/G (rs6311) у розвитку депресивних розладів серед тайського населення, не встановлено істотних відмінностей між хворими на депресію і здоровими особами. На думку авторів роботи, цей сингл нуклеотидного поліморфізму не є етіологічним чинником депресивних розладів.

Таким чином, отримані під час аналізу останніх досліджень і публікацій дані містять в собі певні протиріччя та не дозволяють однозначно стверджувати про наявність чи відсутність впливу поліморфних ділянок на психоемоційну сферу хворих, і зокрема, на РА.

Мета роботи — вивчити розподіл поліморфізму A1438G гена рецепторів 2A серотоніну HT_{2A} у хворих на РА та взаємозв'язок тривожно-депресивних розладів з різними варіантами поліморфних ділянок цього гена.

Матеріали та методи

Розподіл частоти генотипів гена рецепторів 2A серотоніну HT_{2A} A1438G вивчався у 100 хворих на РА, які перебували на лікуванні у Вінницькій обласній клінічній лікарні імені М.І. Пирогова. Клінічну характеристику хворих залежно від генотипу наведено в табл. 1.

Встановлення і верифікація раніше встановленого клінічного діагнозу РА проводились відповідно до робочої класифікації Асоціації ревматологів України [2], рекомендацій ACR (American College of Rheumatology) [5] та ACR/EULAR

(European League Against Rheumatism) [4]. Визначення поліморфних ділянок T102C промоторного регіону гена 5HT_{2A} проводилося шляхом виділення геномної ДНК фенолхлороформним методом з використанням комплексу для виділення ДНК / РНК із сироватки чи плазми крові (НВФ «ЛиТех», Росія). Поліморфні ділянки ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Обстеження хворих включало: вивчення скарг, анамнезу, факторів, що впливають на психоемоційний стан. Об'єктивне обстеження хворих на РА проводили за загальноновизнаними методиками. Оцінку тривожності здійснювали за шкалою реактивної і особистісної тривожності Спілбергера [12]. Для оцінки депресивного стану та вимірювання тяжкості депресії використана шкала Гамільтона [6]. Статистична обробка результатів проведена за допомогою пакета Statistica for Windows v. 8.0. з використанням параметричних і непараметричних методів. Достовірність відмінностей частот розподілу ознак визначали за критеріями χ^2 , χ^{2Y} і двостороннім точним критерієм Фішера (F). Відмінності між показниками вважали достовірними, якщо значення вірогідності було більшим чи дорівнювало 95 % ($p < 0,05$). Дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації (1989) Всесвітньої медичної асоціації та було схвалене Етичним комітетом при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова. Отримано письмову інформовану згоду кожного пацієнта на участь у дослідженні.

Результати та обговорення

Серед поліморфних ділянок промоторного регіону A1438G гена у хворих на РА частота генотипу AG становила 47 % і виявилась достовірно вищою порівняно з генотипом AA (17 %; $\chi^2 = 20,7$; $p < 0,01$), тоді як між генотипом AG і GG (36 %; $\chi^2 = 2,5$; $p > 0,05$) не встановлено достовірної різниці даного показника. При порівнянні частоти генотипів GG і AA було встановлено, що генотип GG достовірно частіше зустрічався у хворих на РА порівняно з генотипом AA ($\chi^2 = 9,3$; $p < 0,01$).

Проведений аналіз розподілу частоти особистісної (OT) і реактивної тривожності (PT) у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок у локусі A1438G промоторного регіону гена 5HT_{2A}, за шкалою самооцінки особистісної й реактивної тривоги Спілбергера, не виявив достовірної різниці цього показника між групами обстежених хворих. Слід наголосити, що у хворих з генотипом GG показник OT виявився дещо меншим порівняно з генотипом AG та AA, без достовірної різниці ($p > 0,05$) відповідно (табл. 2).

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на РА, залучених у дослідження, залежно від генотипу

Ознака	Хворі на РА (n = 100)	AG (n = 47)	AA (n = 17)	GG (n = 36)
Середній вік, років (M ± SD)	50,9 ± 11,9	50,2 ± 11,6	48,8 ± 11,9	52,5 ± 11,9
Жінки, n (%)	73 (73,0)	31 (66,0)	13 (76,5)	29 (80,6)
Чоловіки, n (%)	27(27,0)	16 (34,0)	4 (23,5)	7 (19,4)
Серопозитивні за РФ, n (%)	45 (45)	21 (44,7)	10 (58,8)	14 (38,9)
Рентгенологічна стадія I (%)	6 (6,0)	3 (6,4)	0	3 (8,3)
Рентгенологічна стадія II (%)	42 (42,0)	20 (42,6)	9 (52,9)	13 (36,1)
Рентгенологічна стадія III (%)	35 (35,0)	15 (31,9)	6 (35,3)	14 (38,9)
Рентгенологічна стадія IV (%)	17 (17,0)	9 (19,1)	2 (11,8)	6 (16,7)

Встановлено, що у хворих з генотипом AG і GG достовірно частіше виявлявся високий та помірний рівень РТ ($p < 0,001$ — $< 0,01$) відповідно, тоді як у хворих на РА з гомозиготним AA достовірно частіше встановлювався лише високий рівень тривожності ($p < 0,01$) (рис. 1).

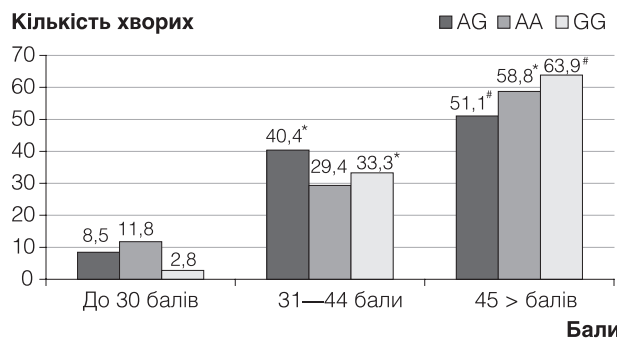
Серед хворих з генотипом AG і AA достовірно частіше виявлявся високий та помірний рівень ОТ ($p < 0,01$ — $< 0,001$) відповідно, тоді як у хворих з генотипом GG не встановлено достовірної різниці цього показника (рис. 2).

Аналіз розподілу частоти ознаки депресії у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок у локусі A1438G гена залежно від її ступеня виявив достовірне збільшення частоти депресивних розладів легкого ступеня у хворих з генотипом AA порівняно з хворими з генотипом AG ($p < 0,05$) та GG ($p < 0,01$), тоді як між групами хворих без ознак депресії встановлено лише тенденцію ($p = 0,074$) до збільшення частоти хворих без ознак депресії з генотипом AG порівняно з хворими з генотипом AA. Встановлено, що у хворих з генотипом AG достовірно частіше спостерігались депресивні розлади легкого ступеня ($p < 0,01$) порівняно з хворими, що не мали ознак депресії, а також встановлено тенденцію ($p = 0,054$) до збільшення її частоти порівняно з хворими, що мали депресивні розлади середнього ступеня. Слід зауважити, що між групами хворих з генотипом AG із легким та тяжким і вкрай тяжким ступенем депресії встановлено достовірно вищу частоту легких розладів депресії ($p < 0,001$) порівняно з тяжкими і вкрай тяжкими, тоді як між групами з депресивними розладами середнього ступеня та тяжким і вкрай тяжким встановлено лише тенденцію до збільшення частоти депресивних розладів середнього ступеня ($p = 0,064$) порівняно з хворими з генотипом AG із тяжким та вкрай тяжким ступенем ($p = 0,095$) відповідно (табл. 3).

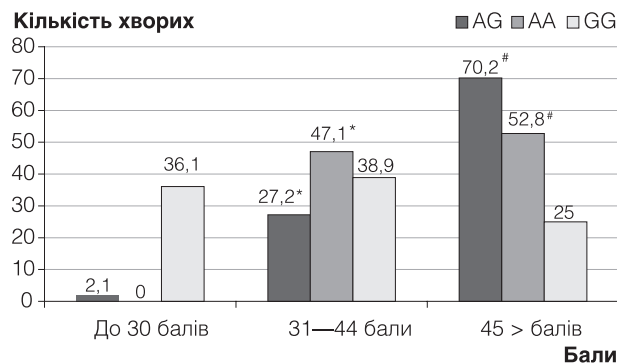
Отримані нами дані показали, що у хворих з генотипом AA достовірно частіше виявлялась депресія легкого ступеня порівняно з хворими із середнім ($p < 0,01$), тяжким та вкрай тяжким

Таблиця 2. Показники реактивної та особистісної тривожності у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок A1438G (M ± SD)

Генотип	Рівень реактивної тривоги (бали)	Рівень особистісної тривоги (бали)
AG	44,6 ± 9,7	48,7 ± 8,3
AA	44,0 ± 10,1	44,5 ± 6,3
GG	46,0 ± 9,9	38,8 ± 10,1

**Рис. 1.** Частота виявлення реактивної тривожності у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5HTR2A A1438G за шкалою Спілбергера

Примітка. *Достовірність відмінностей між відповідними групами хворих на РА з різними генотипами на рівні $< 0,01$; *достовірність відмінностей на рівні $< 0,001$.

**Рис. 2.** Частота виявлення особистісної тривожності у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок A1438G за шкалою Спілбергера

Примітка. *Достовірність відмінностей між відповідними групами хворих на РА з різними генотипами на рівні $< 0,01$; *достовірність відмінностей на рівні $< 0,001$.

Таблиця 3. Частота ступеня депресивних розладів за шкалою Гамільтона серед хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок у локусі A1438G

Показник, бали	Локус A1438G					
	Генотип AG (n = 47)		Генотип AA (n = 17)		Генотип GG (n = 36)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0—7	8	17,0 [#]	0	0	4	11,1 [*]
8—13	21	44,7 [*]	13	76,5 [*]	12	33,3 [#]
14—18	12	25,5	4	23,5	12	33,3
19—22	5	10,6 [*]	0	0	5	13,9
23 >	1	2,1 [*]	0	0	3	8,3

Примітка. * Достовірність відмінностей між відповідними групами хворих на РА з різними генотипами залежно від ступеня депресії на рівні < 0,05; [#] достовірність відмінностей на рівні < 0,01; ^{*} достовірність відмінностей на рівні < 0,001.

($p < 0,001$) ступенем депресії та хворими без ознак депресії ($p < 0,001$) (табл. 3), тоді як у хворих з генотипом GG достовірно частіше переважали ознаки депресії легкого та середнього ступеня ($p < 0,05$) порівняно з хворими без ознак депресії та з вкрай тяжкими її ознаками ($p < 0,05$), а порівняно з хворими із тяжким проявом депресії встановлено лише тенденцію ($p = 0,057$) до зменшення частоти депресії тяжкого ступеня (табл. 3).

Висновки

Таким чином, отримані під час дослідження дані засвідчили, що у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок у локусі A1438G на тлі підвищених показників реактивної й особистісної тривожності, серед хворих з генотипом GG

достовірно частіше, ніж у хворих з іншими генотипами, виявлялися ознаки вкрай тяжких депресивних розладів, тоді як у хворих з генотипом AA встановлено переважно ознаки легкої депресії. Тривожно-депресивні розлади сприяли виникненню психологічного та соматичного дискомфорту, психоемоційної напруженості, тривоги, занепокоєння та набували стійкого характеру.

Перспективи подальших досліджень. Залишається недостатньо вивченим та потребує подальших досліджень визначення впливу порушення обміну серотоніну на клінічні прояви РА, зокрема на перебіг самого захворювання та формування психічних розладів, що необхідно для ранньої їх діагностики та розробки адекватних програм психологічної й соціальної підтримки цієї категорії осіб.

Список літератури

1. Веремейчик А.О., Гайдукевич И.В. Разработка методики определения полиморфизма T102C гена рецептора серотонина HTR2A: Мат. 12-й межд. науч. конф., 17—18 мая 2012 г.— Минск, 2012.— С. 91—450.
2. Коваленко В.М., Шуба Н.М. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб.— К., 2004.— 156 с.
3. Рядовая Л.А., Гуткевич Е.В., Иванова С.А. и др. Полиморфизм генов серотонинового обмена при невротических психических расстройствах у русских западно-сибирского региона // Вестн. Том. гос. ун-та.— 2009.— № 319.— С. 198—202.
4. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism Collaborative Initiative // Arthritis Rheum.— 2010.— Vol. 62.— P. 2569—2581.
5. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum.— 1988.— Vol. 31, N 3.— P. 315—324.
6. Hamilton M.A. Rating scale for depression // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.— 1960.— N 23.— P. 56—62.
7. Lok E.Y., Mok C.C., Cheng C.W., Cheng E.F. Prevalence and determinants of psychiatric disorders in patients with rheumatoid arthritis // Psychosomatics.— 2010.— N 51 (4).— P. 338—338.
8. Margaretten M., Julian L., Katz P., Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms // Int. J. Clin. Rheumatol.— 2011.— № 6 (6).— P. 617—623.
9. Matcham F., Rayner L., Steer S., Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // Rheumatology (Oxford).— 2013.— N 52 (12).— P. 2136—2148.
10. Mc Innes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med.— 2011.— N 365 (23).— P. 2205—2219.
11. Nomura M., Kaneko M., Okuma Y. et al. Involvement of Serotonin Transporter Gene Polymorphisms (5-HTT) in Impulsive Behavior in the Japanese Population // PLoS One.— 2015.— Vol. 10 (3).— P. 169—174.
12. Spielberger Ch.D. Theory and research on anxiety.— Anxiety and Behavior, New York; Acad. Press, 1966.
13. Tencomnao T., Thongrakard V., Phuchana W. et al. No relationship found between —1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene (rs6311) and major depression susceptibility in a northeastern Thai population // Genet. Mol. Res.— 2010.— Vol. 9 (2).— P. 1171—1176.

Л.А. Процюк, Н.А. Станиславчук

Винницький національний медичний університет імені Н.И. Пирогова

Связь полиморфизма гена серотониновых рецепторов 5HT2A A1438G с тревожно-депрессивными расстройствами у больных ревматоидным артритом

Цель работы — изучить распределение полиморфизма A1438G гена рецепторов 2A серотонина HTR2A у больных ревматоидным артритом (РА) и взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств с различными вариантами полиморфных участков A1438G гена.

Материалы и методы. Обследованы 100 больных РА, которые подвергались стандартному обследованию. Также проводилось молекулярно-генетическое исследование полиморфизма A1438G гена серотониновых рецепторов HTR2A путем выделения геномной ДНК фенолхлороформным методом из сыворотки/плазмы крови с помощью полимеразной цепной реакции. Для оценки тревожности использовали шкалу реактивной и личностной тревожности Спилбергера, а оценка депрессивного состояния и измерения тяжести депрессии проводилась по шкале Гамильтона.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования установлено, что среди больных РА частота генотипа AG составила 47 % и оказалась достоверно выше по сравнению с генотипом AA (17 %; $\chi^2 = 20,7$; $p < 0,01$), а генотип GG достоверно чаще встречался у больных РА по сравнению с генотипом AA (36 % и 17 %; $\chi^2 = 9,3$; $p < 0,01$). У больных с генотипом AG и GG достоверно чаще определялся высокий и умеренный уровень реактивной тревожности ($p < 0,01$), тогда как высокий и умеренный уровень личностной тревоги достоверно чаще выявлялся среди больных с генотипом AG и AA ($p < 0,01$ — $< 0,001$). Установлено достоверное увеличение частоты депрессивных расстройств легкой степени у больных с генотипом AA по сравнению с генотипом AG ($p < 0,05$) и GG ($p < 0,01$).

Выводы. У больных РА с генотипом GG в локусе A1438G на фоне повышенных показателей реактивной и личностной тревожности достоверно чаще выявлялись признаки крайне тяжелых депрессивных расстройств, тогда как у больных с генотипом AA установлены признаки легкой депрессии. Носительство G аллеля гена A1438G можно рассматривать как прогностически неблагоприятный фактор развития тревожно-депрессивных расстройств.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, полиморфизм, ген серотониновых рецепторов 5HT2A A1438G, депрессия.

L.O. Protsiuk, M.A. Stanislavchuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

The relationship of gene polymorphism of serotonin receptors 5HT2A A1438G with anxiety and depressive disorders in patients with rheumatoid arthritis

Objective — to study the distribution of A1438G gene of serotonin receptor 5HTR2A polymorphism in patients with rheumatoid arthritis (RA) and the relationship of anxiety and depressive disorders with different variants of polymorphic areas of promotor region of 5HTR2A A1438G gene.

Materials and methods. The distribution of genotype rate of serotonin receptor 5HT2A A1438G gene was studied in 100 patients with RA, who underwent standard examinations. Different variants of polymorphic areas of A1438G gene was determined by isolating genomic DNA with phenolchloroform method using the kit for DNA/RNA isolation from blood serum or plasma. Polymorphic areas of T102C gene were amplified with polymerase chain reaction. Anxiety level was assessed by Spielberger State-Trait Anxiety Scale. Depressive status and depression severity was evaluated by Hamilton Depression Rating Scale.

Results and discussion. During the study, heterozygous variant AG was found in 47 % of RA patients and occurred significantly more often compared to homozygous variants AA (17 %; $\chi^2 = 20,7$; $p < 0,01$); the GG genotype occurred significantly more often compared to homozygous variants AA (36.0 % and 17%; $\chi^2 = 9,3$; $p < 0,01$). In the patients with AG and GG genotype significantly more common occurrence high and moderate level of state anxiety ($p < 0,01$), while the high and moderate level of trait anxiety was detected significantly more frequently among patients with AG and AA genotype ($p < 0,01$ — $< 0,001$). We found a significant increase in the frequency of depressive disorders of mild in patients with the AA genotype compared to patients with AG ($p < 0,05$) and GG ($p < 0,01$) genotypes.

Conclusions. In the patients with GG genotype in areas of promotor region A1438G gene on the background of higher rates of state and trait anxiety significantly more often showed signs of severe depressive disorders, while in patients with the AA genotype the signs of mild depression. G allele carriers state can be considered as a poor prognostic factor in development and progression anxiety and depressive disorders.

Key words: rheumatoid arthritis, polymorphism, serotonin receptor 5HT2A A1438G gene, depression.