

Л. О. Процюк

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА СЕРОТОНІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ (5-HTR2A) І ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З ЕФЕКТИВНІСТЮ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

УДК 616.72-002.772:08-07

Л. О. Процюк

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (5-HTR2A) И ЕГО СВЯЗЬ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина

У 100 больных ревматоидным артритом с различными вариантами полиморфных участков T102C или A-1438-G гена изучена эффективность стандартного лечения в зависимости от генотипа больного. Исследование динамики показателей количества болезненных, припухших суставов, показателей воспалительного процесса по DAS28, CDAI, SDAI, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале и показателей тревожно-депрессивных расстройств показало, что у больных с генотипом ТТ эффективность лечения была ниже. Максимальная положительная динамика исследуемых показателей через 3 мес. наблюдалась у пациентов с генотипом СС локуса T102C и АА локуса A-1438-G гена, среди которых обнаружены наибольшее количество респондентов по ACR20, ACR50 и ACR70. Полученные данные свидетельствуют, что аллель Т у больных ревматоидным артритом является предиктором резистентности к лечению.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, полиморфизм, рецептор серотонина 5-HTR2A.

UDC 616.72-002.772:08-07

L. O. Protsiuk

POLYMORPHISM OF SEROTONIN RECEPTOR (5-HTR2A) GENE AND ITS INFLUENCE ON THERAPEUTIC EFFICACY IN PATIENTS WITH RHEUMATIC ARTHRITIS

Vinnitsya National Medical University named after M. I. Pirogov, Vinnitsya, Ukraine

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic and inflammatory disorder of unknown aetiology that primarily involves bodily joints. Serotonin (5-HT) is a key neurotransmitter in the central nervous system. It is suggested that serotonergic dysfunction may be involved in the pathophysiology of RA. We also saw that patients with the T/T genotype had the lowest pain threshold. **The purpose** of research was study the effectiveness of treatment in patients with Rheumatic Arthritis according with Different Variants of Polymorphic Sites of Serotonin Receptor 5-HTR2A T102S or A-1438 — G Gene.

Material and methods: the distribution of genotype rate of serotonin receptor 5-HTR2A

T102C or A-1438-G gene was studied in 100 patients with RA. Polymorphic areas of T102C or A-1438-G 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. Pain intensity was determined by 100 mm visual analogue scale. The state of functional competence in patients with RA was studied using the Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ). Assessment of RA activity by means of integral and clinical indices of disease activity scale by DAS₂₈, CDAI i SDAI. Statistical data processing was done with Statistical package for Windows v. 8.0 using parametric and nonparametric methods. Differences between comparable parameters were considered significant if confidence value was 95 % (p<0.05).

Results and discussion. Study of dynamics of such indices as number of painful and swollen joints, indices of inflammatory process by DAS28, CDAI, SDAI, pain intensity by VAS as well as indices of anxiety depressive disorders after three months of treatment demonstrated that among the patients with TT genotype improvement of state by ACR criteria by 20% occurred in 21.4% of patients and by 50% — in 3.6%; in patients with TC genotype improvement by 20% occurred in 22.6%, by 50% — in 3.8%, while 41.1% of patients with CC genotype had 20% response to therapy, 15.8% of patients had 50% improvement and 5.3% had 70% improvement. It was found that in patients with AG genotype after three months of treatment improvement of state by ACR criteria by 20% occurred in 44.7%, by 50% — in 10.6% of patients, while among the patients with GG genotype 44.4% of patients responded to therapy by 20%, 11.1% of patients — by 50%. Among the patients with AA genotype 47.0% of responders had ACR 20, by ACR 50 — 11.8%, by ACR 70 — 5.9%.

Conclusions. The most positive dynamics in the studied indices after three months of treatment were noted in patients with CC genotype of T102C locus and AA locus A-1438-G gene as among them there was the greatest number of respondents by ACR 20, ACR 50 and ACR 70. Thus, the efficacy of therapy in patients with RA depends on the variant of polymorphic sites of promotor region of 5-HTR2A gene, and T allele is a predictor of resistance to treatment.

Key words: rheumatic arthritis, polymorphism, serotonin receptor 5-HTR2A.



Одне з найбільш важливих і складних завдань у практиці ревматолога — вибір ефективного і безпечного лікування для пацієнтів з ревматичними захворюваннями. Ефективність «базисних» препаратів у вигляді моно- або комбінованої терапії щодо контролювання симптомів ураження суглобів, позитивного впливу на рентгенологічне прогресування, функціональний статус і якість життя доведена в процесі плацебо-контрольованих досліджень. Доведеним є і той факт, що на ефективність терапії впливають різноманітні чинники. Ревматоїдний артрит (РА) — це мультифакторіальне аутоімунне захворювання, на розвиток якого впливає безліч факторів, переважними з яких є генетичні, ендокринні та середовищні. Зокрема, вважається, що у його розвиток залучені генетичні поліморфізми, які можуть як перешкоджати, так і виявляти схильність до прояву захворювання та у більшості випадків супроводжуються зміною фенотипу в результаті порушення експресії різних генів або їх мутацій. Серед основних клінічних проявів РА виділяють больовий синдром. Природа болю при цьому захворюванні і сьогодні залишається не до кінця з'ясованою і може бути пов'язана з порушенням як механізмів сприйняття болю на рівні ЦНС, так і мати психогенну основу. У багатьох роботах, останнім часом, зазначається, що інтенсивність больових відчуттів далеко не завжди корелює з вираженістю інших ознак запалення [1], а виражений больовий синдром часом спостерігається за практично повної відсутності набрякості суглобів і нормальних показників лабораторних тестів. У подібних випадках можна припустити,

що інтенсивність больових відчуттів може наростати за рахунок інших чинників, і зокрема, зниження порогу больової чутливості та зміни психологічного профілю пацієнта [2]. Зниження порогу больових відчуттів здійснюється за допомогою одночасної дії плазмокінінів і серотоніну на рецептори стінок артерій та асоціюється з погіршенням настрою і порушенням сну, посиленням болю, що негативно впливає на психологічний стан пацієнта [3]. Так, на думку багатьох фахівців [2; 4], поліморфізми у локусах T102C гена пов'язані зі зміною емоційності, активності та комунікативності, а сама серотонінергічна система відіграє важливу роль у психоемоційній сфері та перцепції болю у хворих на РА. Аналіз отриманих даних під час вивчення особливостей клінічного перебігу РА у пацієнтів з різними варіантами поліморфних ділянок гена серотонінових рецепторів T102C і A-1438-G виявив залежність між рівнем тривожності й інтенсивністю больового синдрому у хворих на РА, пов'язану з фенотипами болю в когорті хворих, зокрема, з T-алелем [5]. Виявлення і визначення чинників, що сприяють перцепції болю у пацієнтів з РА, має важливе практичне значення, оскільки відкриває нові можливості для диференційованого терапевтичного підходу до лікування больового синдрому при РА. На жаль, порівнянню ефективності та безпеки різних «базисних» препаратів і комбінованої терапії кількома «базисними» препаратами, а також чинникам, що впливають на ефективність терапії, присвячено небагато досліджень.

Мета дослідження — оцінити ефективність лікування хворих на РА залежно від варіан-

та поліморфних ділянок промоторного регіону гена *5-HTR2A T102C* або *A-1438-G*.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 100 хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок гена *5-HTR2A T102C*, які перебували на лікуванні у Вінницькій обласній клінічній лікарні ім. М. І. Пирогова. Клінічну характеристику хворих наведено в табл. 1. Встановлення і верифікація раніше визначеного клінічного діагнозу РА проводилася згідно з критеріями ACR/EULAR (2010). Визначення поліморфних ділянок T102C промоторного регіону гена *5-HTR2A* проводилося шляхом виділення геномної ДНК фенол-хлороформним методом із використанням комплекту для виділення ДНК/РНК із сироватки або плазми крові (НПФ «Литех», Росія). Поліморфні ділянки ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Оцінку больового синдрому проводили з використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ), розподіленої на 10 рівнів по 10 мм, де 0 мм — відсутність болю, а 100 мм — максимально виражений біль. Для оцінки активності РА застосовували інтегральні індекси шкали активності хвороби — DAS₂₈ (Disease activity score) і клінічні індекси активності захворювання CDAI (Clinical disease activity index) і SDAI (Simplified Disease Activity Index), рекомендовані Європейською лігою по боротьбі з ревматизмом для клінічних досліджень у хворих з РА. Для оцінки вираженості суглобового синдрому підраховували кількість набряклих суглобів (КНС) і кількість суглобів з наявним болем (КБС) за 28 суглобами. Анкетування пацієнтів з РА



Клінічна характеристика хворих на ревматоїдний артрит, включених у дослідження

Ознаки		Хворі на РА T102C або A-1438-G, n=100	ТС, n=53	ТТ, n=28	СС, n=19	АG, n=47	АА, n=17	GG, n=36
Жінки		73 (73,0)	42 (57,50)	21 (28,8)	10 (13,7)	31 (65,9)	13 (76,5)	29 (80,6)
Чоловіки		27 (27,0)	11 (40,7)	7 (25,9)	9 (33,3)	16 (34,1)	4 (23,5)	7 (19,4)
Серопозитивні РФ		68 (68,0)	27 (50,9)	23 (82,1)	18 (94,7)	33 (70,2)	14 (82,4)	21 (58,3)
Рентгенологічна стадія								
I		6 (6,0)	3 (5,7)	2 (7,1)	1 (5,3)	3 (6,4)	0	3 (8,3)
II		42 (42,0)	26 (49,1)	11(39,3)	5 (26,3)	20 (42,6)	9 (52,9)	13 (36,1)
III		35 (35,0)	18 (34,0)	8 (28,6)	9 (47,4)	15 (31,9)	6 (35,3)	14 (38,9)
IV		17 (17,0)	6 (11,3)	7 (25,0)	4 (21,0)	9 (19,2)	2 (11,8)	6 (16,7)
Середній вік (M±SD), роки	A1438G	51,0±12,0	—	—	—	50,2±11,7	49,9±13,4	52,5±11,9
	T102C	50,9±11,9	50,0±11,7	54,2±12,3	49,9±13,4	—	—	—
Тривалість захворювання Ме [LQ; UQ], роки	A1438G	6,0 [2; 12]	—	—	—	7,0 [2,0; 14]	6,0 [2,0; 20]	8,0 [2,5; 14]
	T102C	6,0 [2,0; 12,0]	8,0 [3,0; 14]	6,0 [2,5; 15]	8,0 [1,5; 14]	—	—	—

проводилося за методикою Стенфордської шкали HAQ (Health Assessment Questionnaire), відповідно до рекомендацій Американської асоціації ревматологів (ARA), що дає змогу оцінити стан здоров'я та функціональну спроможність. Учасники дослідження отримували традиційну терапію із застосуванням метотрексату дозою 7,5–15 мг на тиждень разом із фолієвою кислотою (до 10 мг на тиждень), преднізолон дозою 2,5–10 мг на добу за показаннями. Статистична обробка результатів проведена в пакеті Statistica for Windows v. 8.0. Опис ознак, що мали нормальний розподіл подано як $M \pm SD$, де M — середнє арифметичне, а SD — стандартне відхилення. Для ознак із розподілом, відмінним від нормального, результати представлені у вигляді Me (LQ; UQ), де Me — медіана, LQ — 25 % квантиль, UQ — 75 % квантиль. При порівнянні значень кількісних показників у кількох клінічних групах застосовувався непараметричний

аналог дисперсійного аналізу — H -тест Крускала — Уолліса. Відмінності між показниками вважали вірогідними, якщо значення вірогідності було більшим або дорівнювало 95 % ($p < 0,05$). При виявленні значущих розбіжностей між кількома групами подальші їхні попарні порівняння виконували із застосуванням критерію Манна — Уїтні з урахуванням поправки на множинність порівнянь за методом Бонферроні. За рівень статистичної значущості відмінностей між групами, згідно з урахуванням поправки Бонферроні, прийнято $p < 0,017$. Оцінку вірогідності відмінностей між залежними вибірками здійснювали за допомогою T -критерію Вілкоксона та G -критерію знаків. Дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації (1989) Всесвітньої медичної асоціації та було 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

Вивчення динаміки клінічних проявів захворювання у кожній групі хворих, сформованій за генотипом залежно від поліморфних ділянок T102C або A-1438-G гена, показало позитивні результати. Так, через 3 міс. після початку лікування у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок — як T102C, так і A-1438-G гена, — незалежно від варіанту, спостерігалось вірогідне зменшення КНС і КБС у всіх групах хворих ($p < 0,001$ і $p < 0,01$ відповідно; табл. 2). Крім того, нами було зафіксовано у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок T102C гена вірогідну відмінність між групами для КНС (Kruskal–Wallis test: $H(2) = 11,41$, $p = 0,0033$ ($p < 0,05$)) та КБС (Kruskal–Wallis test: $H(2) = 6,36$, $p = 0,014$ ($p < 0,05$)). Відмінність КНС (Mann–Whitney $U = 254,0$, $Z = -3,19$, $p = 0,001$ ($p < 0,017$) = 0,05/3) і КБС (Mann–



Показники частоти ураження суглобів у хворих на ревматоїдний артрит з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5-HTR2A T102C або A-1438-G через 3 місяці лікування, Me [LQ; UQ]

Термін спостереження	Кількість суглобів		Термін спостереження	Кількість суглобів	
	набряклих	болючих		набряклих	болючих
Варіанти поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5-HTR2A T102C			Варіанти поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5-HTR2A A-1438-G		
ТС, n=53			AG, n=47		
До початку лікування	6,0 [5,0; 8,0]	17,0 [10,0; 20,0]	До початку лікування	5,0 [3,0; 6,0]	10,0 [6,0; 18,0]
Через 3 міс.	5,0 [3,0; 6,0]^	14,0 [8,0; 16,0]^	Через 3 міс.	4,0 [3,0; 6,0]^§	8,0 [5,0; 14,0]^§
ТТ, n=28			AA, n=17		
До початку лікування	5,0 [3,0; 6,0]	10,5 [6,0; 22,0]	До початку лікування	6,0 [4,0; 7,0]	17,0 [8,0; 20,0]
Через 3 міс.	4,0 [3,0; 5,5]^#	9,5 [5,0; 21,5]^#	Через 3 міс.	5,0 [3,0; 6,0]**	14,0 [7,0; 17,0]**
СС, n=19			GG, n=36		
До початку лікування	4,0 [3,0; 5,0]	8,0 [7,0; 15,0]	До початку лікування	6,0 [4,0; 8,0]	18,0 [11,0; 21,0]
Через 3 міс.	3,0 [2,0; 4,0]**	6,0 [5,0; 10,0]^*	Через 3 міс.	5,0 [3,0; 6,0]**	14,0 [6,5; 17,0]^§

Примітка. Статистичний аналіз проведено за методом Вілкоксона і G-критерієм знаків: # — відмінності на рівні $p < 0,01$; ^ — відмінності на рівні $p < 0,001$ між хворими з генотипами ТС, ТТ, СС до та після лікування; * — вірогідні відмінності на рівні $p < 0,017$ між хворими з генотипами ТС і СС після лікування; ** — відмінності на рівні $p < 0,01$; § — відмінності на рівні $p < 0,001$ між хворими з генотипами AG, AA, GG до та після лікування.

Whitney $U = 294$, $Z = -2,69$, $p = 0,006$ ($p < 0,017$) = 0,05/3) у хворих з генотипом СС після 3-місячного лікування виявилася вірогідно меншою порівняно з хворими із генотипом ТС. Між іншими групами хворих з різними генотипами поліморфних ділянок — як Т102С, так і А-1438-Г гена — не встановлено вірогідної різниці показників ($p > 0,05$ відповідно; див. табл. 2).

Спостерігалось вірогідне зниження показника інтенсивності болю за ВАШ через 3 міс. лікування у пацієнтів з різними варіантами поліморфних ділянок — як Т102С, так і А-1438-Г гена, — незалежно від варіанту ($p < 0,001$ і $p < 0,01$ відповідно), та у хворих з генотипами ТС і СС ($p < 0,001$ і $p < 0,01$ відповідно) поліморфних ділянок Т102С, тоді як у пацієнтів з генотипом ТТ була ли-

ше тенденція до зниження інтенсивності болю ($p = 0,051$) порівняно з даними, зафіксованими у хворих до початку лікування. У пацієнтів з різними варіантами поліморфних ділянок Т102С гена через 3 міс. лікування встановлено вірогідну відмінність між групами для показника інтенсивності болю за шкалою ВАШ (Kruskal–Wallis test: $H(2) = 23,49$, $p = 0,0001$ ($p < 0,05$)). Інтенсивність болю за шкалою ВАШ виявилася вірогідно меншою у хворих з генотипом СС порівняно з пацієнтами з генотипами ТС (Mann–Whitney $U = 129,0$, $Z = -4,78$, $p = 0,001$ ($p < 0,017$) = 0,05/3) та ТТ (Mann–Whitney $U = 104,0$, $Z = -3,5$, $p = 0,001$ ($p < 0,017$) = 0,05/3), тимчасом як між групами хворих з різними варіантами поліморфних ділянок А-1438-Г гена не зафіксовано

вірогідної різниці досліджуваного показника інтенсивності болю у жодній із груп ($p > 0,05$ відповідно; табл. 3).

У ході спостереження нами встановлено, що показник тривалості ранкової скутості (TRC) у хворих — як з генотипами AG, AA, так і GG — виявився вірогідно нижчим після 3-місячного лікування ($p < 0,001$ відповідно) порівняно з даними, зафіксованими у хворих до початку лікування. Через 3 міс. лікування «базисними» препаратами не встановлено вірогідної різниці показника TRC між групами хворих з генотипами AA і GG, AG і AA та GG і AG ($p < 0,017$). Показник TRC у пацієнтів з різними варіантами поліморфних ділянок Т102С гена виявився вірогідно нижчим після 3-місячного лікування ($p < 0,001$ відповідно) порівняно



Динаміка клінічних показників, активності запального процесу та тривожно-депресивних розладів у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок локусу T102C або A-1438-G гена, Me [LQ; UQ]

Показник		Варіанти поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5-HTR2A					
		T102C			A-1438-G		
		TC, n=53	TT, n=28	CC, n=19	AG, n=47	AA, n=17	GG, n=36
TPC, хв	До лікування	160,0 [90; 180]	160 [90,0; 200]	90,0 [60,0; 120,0]	120 [60,0; 180,0]	120 [75,0; 180]	160,0 [100,0; 180,0]
	Через 3 міс.	110 [65,0; 140,0]^	100,0 [60,0; 180,0]^	60,0 [35,0; 90,0]^s&	90,0 [50; 130]^	90,0 [60,0; 140,0]^	115,0 [85,0; 160,0]^
DAS ₂₈ , бали	До лікування	6,4 [5,1; 7,2]	5,1 [3,9; 7,1]	4,8 [3,5; 6,0]	5,1 [3,8; 6,9]	5,8 [4,5; 7,1]	6,5 [5,0; 7,2]
	Через 3 міс.	5,4 [4,5; 6,4]^	4,8 [3,4; 6,8]^#	3,5 [3,2; 4,4]^s	4,4 [3,4; 6,2]^	5,4 [3,9; 6,6]^	5,7 [4,1; 6,5]^
CDAI, бали	До лікування	38,0 [30,0; 42,0]	22,0 [17,5; 43,5]	21,0 [19,0; 34,0]	22,0 [18,0; 41,0]	34,0 [19,0; 42,0]	39,8 [25,5; 42,5]
	Через 3 міс.	31,0 [21,0; 34,0]^	20,0 [16,5; 42,5]^*	17,0 [14,0; 26,0]^s	22,0 [15,0; 32,0]	28,0 [18,0; 35,0]^*	32,0 [20,0; 35,0]^
SDAI, бали	До лікування	43,5 [36,0; 48,0]	26,0 [21,0; 48,0]	26,0 [24,0; 45,0]	26,0 [22,0; 48,0]	39,0 [24,0; 47,0]	44,5 [30,5; 48,5]
	Через 3 міс.	35 [21,0; 38,0]^	24,0 [18,0; 48,0]^*	23,0 [16,0; 32,0]^*	23,5 [16,0; 36,0]^	28,0 [20,0; 39,0]^*	35,5 [23,0; 39,0]^
HAQ, бали	До лікування	1,9 [1,5; 2,2]	1,93 [1,4; 2,1]	1,3 [1,1; 1,7]	1,65 [1,3; 2,1]	1,88 [1,2; 2,5]	1,83 [1,3; 2,3]
	Через 3 міс.	1,5 [1,1; 1,98]^	1,7 [1,1; 1,99]^#	1,15 [0,9; 1,7]^	1,3 [0,9; 1,88]^	1,6 [1,3; 2,0]^#	1,6 [1,2; 2,0]^
ВАШ, мм	До лікування	80,0 [60,0; 90,0]	60,0 [50,0; 80,0]	50,0 [40,0; 60,0]	60,0 [50,0; 80,0]	60,0 [60,0; 90,0]	70,0 [55,0; 90,0]
	Через 3 міс.	70,0 [50,0; 75,0]^	52,5 [50,0; 75,0]	40,0 [30,0; 50,0]^s&	50,0 [40,0; 70,0]^	50,0 [50,0; 70,0]^*	65,0 [55,0; 75,0]^
РТ, бали	До лікування	47,0 [41,0; 52,0]	41,5 [37,0; 45,0]	37,0 [30,0; 45,0]	42,0 [35,0; 48,0]	45,0 [38,0; 51,0]	46,5 [39,5; 51,5]
	Через 3 міс.	45,0 [40,0; 50,0]^	45,0 [40,5; 48,5]^	30,0 [27; 42]^s&	43,0 [31,0; 47,0]^*	44,0 [38,0; 50,0]^*	45,0 [40,5; 49,5]^
ОТ, бали	До лікування	42 [36,0; 47,0]	44,0 [35,0; 48,0]	41,0 [34,0; 44,0]	44,0 [36,0; 48,0]	44,0 [38,0; 52,0]	40,0 [33,0; 46,5]
	Через 3 міс.	40,0 [32,0; 47,0]^	47,0 [42,0; 50,0]^	39,0 [31,0; 41,0]^s&	44,0 [35,0; 49,0]^*	44,0 [37,0; 50,0]^*	39,0 [31,0; 45,5]^
HDRS, бали	До лікування	13,0 [10,0; 17,0]	15,5 [12,0; 18,0]	9,0 [7,0; 13,0]	12,0 [9,0; 17,0]	13,0 [11,0; 18,0]	13,0 [9,0; 17,0]
	Через 3 міс.	11,0 [8,0; 15,0]^	15,0 [11,5; 18,0]^##	7,0 [6,0; 10,0]^s&	10,0 [8,0; 15,0]^	12,0 [8,0; 16,0]^	11,5 [8,0; 15,5]^

Примітка. ^ — вірогідність різниці на рівні $p < 0,001$; # — на рівні $p < 0,05$; * — на рівні $p < 0,01$ порівняно з даними до лікування; § — вірогідні відмінності на рівні $p < 0,017$ між хворими з генотипами TC і CC; & — вірогідні відмінності на рівні $p < 0,017$ між хворими з генотипами TT і CC після лікування; ## — $p < 0,017$ між групами хворих з генотипами TC і TT.

з даними, зафіксованими у хворих до початку лікування. Установлено вірогідну відмінність між групами для показника TPC (Kruskal–Wallis test:

$H(2) = 8,14, p = 0,017 (p < 0,05)$) у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок T102C гена через 3 міс. лікування. Аналіз показника TPC між гру-

пами хворих з генотипами TC, TT і CC виявив його вірогідне зниження лише у пацієнтів з генотипом CC порівняно з хворими із генотипами TC (Mann–



Whitney $U = 301,5$, $Z = -2,58$, $p = 0,001$ ($p < 0,017$) = $0,05/3$) та ТТ (Mann-Whitney $U = 151,0$, $Z = -2,49$, $p = 0,012$ ($p < 0,017$) = $0,05/3$), тимчасом як між групами хворих з генотипами ТС і ТТ не зафіксовано вірогідної різниці ($p > 0,017$; див. табл. 3).

Отримані дані показали вірогідне зниження активності запального процесу у пацієнтів з різними варіантами поліморфних ділянок А-1438-Г гена, незалежно від варіанту, за показниками DAS_{28} і $SDAI$ ($p < 0,001$ і $p < 0,05$ відповідно), а серед хворих з генотипами АА і GG ще й за показником $CDAI$ ($p < 0,001$ і $p < 0,05$ відповідно) через 3 міс. лікування порівняно з даними, зафіксованими до початку лікування, тимчасом як проведений аналіз показників активності запального процесу між групами хворих з генотипами АГ, АА і GG не виявив вірогідної різниці досліджуваних показників (див. табл. 3).

Через 3 міс. лікування серед пацієнтів з різними варіантами поліморфних ділянок Т102С гена, незалежно від варіанту, встановлено вірогідне зниження активності запального процесу за показниками DAS_{28} , $CDAI$ і $SDAI$ ($p < 0,001$ і $p < 0,01$ відповідно) порівняно з даними, отриманими до початку лікування. Виявлено вірогідну відмінність між групами для показників $CDAI$ (Kruskal-Wallis test: $H(2) = 7,12$, $p = 0,029$ ($p < 0,05$)) та DAS_{28} (Kruskal-Wallis test: $H(2) = 10,17$, $p = 0,006$ ($p < 0,05$)) у пацієнтів з різними варіантами поліморфних ділянок Т102С гена після 3-місячного лікування.

Проведений аналіз показників активності запального процесу між групами хворих з генотипами ТС, ТТ і СС виявив вірогідне зниження активності запального процесу у пацієн-

тів з генотипом СС за DAS_{28} (Mann-Whitney $U = 241,0$, $Z = -3,35$, $p = 0,001$ ($p < 0,017$) = $0,05/3$) і $CDAI$ (Mann-Whitney $U = 272,0$, $Z = -2,96$, $p = 0,003$ ($p < 0,017$) = $0,05/3$) лише порівняно з хворими з генотипом ТС. Не встановлено вірогідної різниці між даними активності запального процесу у пацієнтів з генотипами ТС і ТТ та ТТ і СС за жодним із показників (див. табл. 3).

Індекс функціональної спроможності HAQ через 3 міс. лікування у пацієнтів з різними варіантами поліморфних ділянок — як Т102С так і А-1438-Г гена — виявився вірогідно нижчим у хворих з генотипами ТС ($p < 0,001$), ТТ ($p < 0,05$), СС ($p < 0,001$) та АГ ($p < 0,001$), АА ($p < 0,05$), GG ($p < 0,001$) порівняно з даними, отриманими до початку лікування, тимчасом як між групами хворих з різними генотипами не встановлено вірогідної різниці досліджуваного показника (див. табл. 3).

Визначення показників рівнів реактивної (РТ) і особистісної тривожності (ОТ) за шкалою тривоги Спілбергера після 3 міс. лікування у пацієнтів з генотипом ТС поліморфних ділянок гена Т102С показало вірогідне зниження показників РТ і ОТ ($p < 0,001$ відповідно) порівняно з даними, отриманими до початку лікування, тимчасом як у пацієнтів з генотипом ТТ показник РТ виявився вірогідно вищим порівняно з даними, отриманими до лікування ($p < 0,05$), і визначався на рівні високого. Також встановлено тенденцію до підвищення показника ОТ ($p = 0,077$) порівняно з даними, отриманими до лікування. Виявлено вірогідну відмінність між групами для показника РТ (Kruskal-Wallis test: $H(2) = 16,16$, $p = 0,001$ ($p < 0,05$)).

Вірогідне зниження показника РТ через 3 міс. лікування зафіксовано у пацієнтів з генотипом СС (Mann-Whitney $U = 369,0$, $Z = -4,15$, $p = 0,001$ ($p < 0,017$) = $0,05/3$) порівняно з хворими з генотипом ТС. Також встановлено вірогідне зниження показників РТ (Mann-Whitney $U = 92,5$, $Z = -3,76$, $p = 0,001$ ($p < 0,017$) = $0,05/3$) та ОТ (Mann-Whitney $U = 118,0$, $Z = -3,21$, $p = 0,001$ ($p < 0,017$) = $0,05/3$) у пацієнтів з генотипом СС порівняно з хворими з генотипом ТТ (див. табл. 3).

Визначення показників РТ і ОТ за шкалою тривоги Спілбергера після 3 міс. лікування у пацієнтів з генотипом АГ поліморфних ділянок А-1438-Г гена показало вірогідне зниження показників РТ і ОТ ($p < 0,001$ відповідно) порівняно з даними, отриманими до початку лікування. Слід наголосити, що після 3-місячного лікування у пацієнтів з генотипом АГ показники РТ і ОТ залишилися на рівні помірно виражених (див. табл. 3).

Після 3 міс. лікування у пацієнтів з генотипом ТС спостерігалось вірогідне зниження показника депресивних розладів (ДР) за шкалою Гамільтона — HDRS ($p < 0,001$) порівняно з даними, отриманими до початку лікування, у пацієнтів з генотипом ТТ показник ДР залишався не змінним, на рівні середнього ступеня тяжкості, тимчасом як у пацієнтів з генотипом СС ($p < 0,001$) ДР не було. Встановлено вірогідну відмінність між групами для показника ДР за шкалою HDRS (Kruskal-Wallis test: $H(2) = 24,05$, $p = 0,0001$ ($p < 0,05$)).

Проведений аналіз отриманих даних за шкалою HDRS через 3 міс. лікування виявив вірогідно нижчі показники ДР у пацієнтів з генотипом ТС (Mann-Whitney $U = 425,0$,



$Z = -3,15$, $p = 0,002$ ($p < 0,017$) = $0,05/3$) порівняно з хворими з генотипом ТТ, вірогідне зниження показника у пацієнтів з генотипом СС порівняно з хворими з генотипами ТТ (Mann–Whitney $U = 56,0$, $Z = -4,55$, $p = 0,001$ ($p < 0,017$) = $0,05/3$) і ТС (Mann–Whitney $U = 276,5$, $Z = -2,90$, $p = 0,004$ ($p < 0,017$) = $0,05/3$) відповідно (див. табл. 3).

Зафіксовано, що в усіх обстежених групах з різними варіантами поліморфних ділянок гена *A-1438-G* — як до лікування, так і через 3 міс. після лікування — ДР за шкалою HDRS відповідали порушенням легкого ступеня, а між групами хворих з генотипами АГ і АА, АА і GG та АГ і GG не встановлено вірогідної різниці між досліджуваними показниками ($p > 0,05$ відповідно) (див. табл. 3).

За індивідуальною оцінкою ефективності, згідно з критеріями Американської колегії ревматологів (ACR), через 3 міс. лікування у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена *5-HTR2A T102C* встановлено, що найкращі результати спостерігались у групі хворих із генотипом СС, зокрема, у 8 (42,1 %) осіб було зафіксовано мінімальну 20 % відповідь на терапію, що отри-

мували пацієнти, добрий ефект (ACR 50) виявлено у 3 (15,8 %) хворих та в 1 (5,3 %) пацієнта — 70 % поліпшення, що є дуже добрим ефектом, тимчасом як у пацієнтів з генотипом ТС 20 % покращання за критеріями АCR встановлено у 12 (22,6 %) хворих, у 3,8 % — 50 % покращання за критеріями АCR, а 70 % покращання серед хворих з цим генотипом не спостерігалось. Після 3 міс. лікування 20,0 % покращання за критеріями АCR спостерігалось у 6 (21,4 %) хворих з генотипом ТТ, 50 % покращання — у 3,6 %, а 70 % покращання не зафіксовано серед пацієнтів з цим генотипом (рис. 1).

За оцінкою ефективності лікування через 3 міс. терапії у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена *5-HTR2A A-1438-G* найкращі результати встановлено у групі осіб із генотипом АА, зокрема, мінімальну 20 % відповідь на терапію, що отримували хворі, встановлено у 8 (47,0 %) осіб, добрий ефект (ACR 50) виявлено у 11,8 % та у 5,9 % встановлено 70 % поліпшення, що є дуже добрим ефектом, тимчасом як у пацієнтів з генотипом АГ 20 % покращання зафіксовано у 21 (44,7 %) хворого, у 10,6 % —

50 % покращання за критеріями АCR, тимчасом як 70 % покращання не спостерігалось серед хворих з цим генотипом. Установлено, що після 3 міс. лікування 20,0 % покращання за критеріями АCR зазначено у 16 (44,4 %) хворих з генотипом GG, у 11,1 % пацієнтів — 50 % покращання, а 70 % покращання не спостерігалось серед хворих з цим генотипом (див. рис. 1).

Отримані дані дозволили розробити алгоритм спостереження за хворими з різним ступенем вираженості тривожно-депресивних розладів (ТДР) та інтенсивності больового синдрому. За наявності вираженого болю (не менше 60 мм) лікарю-терапевту рекомендується направити хворого на консультацію до ревматолога з метою уточнення активності РА і діагностики ТДР за опитувальником реактивної і особистісної тривожності Спілберґера та ДР за шкалою Гамільтона для виявлення клінічно вираженої тривоги і депресії, включно з її початковими проявами. При високих показниках ТДР (≥ 45 балів за Спілберґером і ≥ 14 балів за шкалою Гамільтона) необхідна консультація психотерапевта з корекцією лікування. За відсутності будь-яких відхилень рекомен-

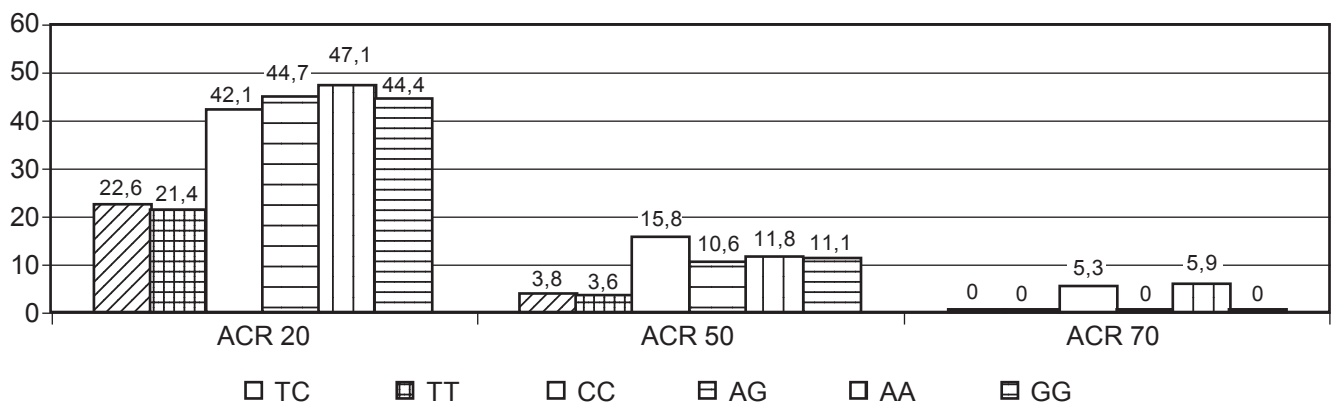


Рис. 1. Ефективність лікування хворих з різними варіантами поліморфних ділянок T102C або A-1438-G гена за критеріями АCR 20/50/70 після 3 міс. спостереження



дується диспансерне спостереження у ревматолога, з використанням стандартної терапії РА.

Висновки

1. У пацієнтів з генотипом СС помірний ефект від лікування РА супроводжувався вірогідним зниженням больового синдрому, тривоги і депресії, покращанням загального стану здоров'я й індексу HAQ та зниженням рівня дезадаптації, тимчасом як у пацієнтів з генотипом ТТ ефект від лікування виявився незначним або відсутнім, інтенсивність болю не змінювалася та спостерігалось наростання показників ТДР.

2. Ефективність лікування хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5-HTR2A A-1438-G виявилася найкращою у пацієнтів з генотипом АА, тимчасом як у пацієнтів з генотипами АG і GG ефективність лікування була низькою.

Перспективи подальших досліджень. Продовження досліджень у даному напрямку дозволить поглибити уявлення про патогенез зазначеної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Schaible H. G. The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain / H. G. Schaible, G. S. von Banchet, M. K. Boettger // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2012. – Vol. 1193. – P. 60–69. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05301.x>.
2. Association of T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome / S. Gürsoy, E. Erdal, H. Herken [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2001. – Vol. 21 (2). – P. 58–61.
3. Edwards R. R. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases / R. R. Edwards, C. Cahalan, G. Mensing // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 7 (4). – P. 216–224.
4. Hanly J. G. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / J. G. Hanly, J. D. Fisk, G. S. McCurdy // *Rheumatol.* – 2015. – Vol. 32 (8). – P. 1459–1466.
5. Protsiuk L. A. Influence of polymorphic variants of serotonin receptor 5-HTR2AT 102C gene on mental sta-

tus of patients with rheumatic arthritis depending on sex / L. A. Protsiuk, N. A. Stanislavchuk // *Curierul medical.* – 2016. – Vol. 59. – № 1. – P. 13–16.

REFERENCES

1. Schaible H.G., von Banchet G.S., Boettger M.K. The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012; 1193: 60–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05301.x>.
2. Gürsoy S., Erdal E., Herken H., Madenci E., Alaşhırlı B. Association of T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2001; 21(2): 58–61.
3. Edwards R.R., Cahalan C., Mensing G. Pain, catastrophizing and depression in the rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011; 7(4): 216–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2011.2>.
4. Hanly J.G., Fisk J.D., McCurdy G.S. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2015; 32(8): 1459–1466.
5. Protsiuk L.A., Stanislavchuk N.A. Influence of polymorphic variants of serotonin receptor 5-HTR2AT 102C gene on mental status of patients with rheumatic arthritis depending on sex. *Curierul medical* 2016; 59 (1): 13–16.

Надійшла 24.06.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко

УДК 617-022-036.2-084

В. В. Носов¹, М. Ю. Головченко¹, Г. А. Долинский²,
Н. А. Пасмурцева², Т. П. Полторацкая², Ю. М. Самченко²

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА БАКТЕРИЦИДНЫХ СВОЙСТВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ГИДРОГЕЛЯ, НАСЫЩЕННОГО АНТИСЕПТИКАМИ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² Институт биокolloидной химии им. Ф. Д. Овчаренко НАН Украины, Киев, Украина

УДК 617-022-036.2-084

В. В. Носов¹, М. Ю. Головченко¹, Г. А. Долинский², Н. А. Пасмурцева², Т. П. Полторацкая²,
Ю. М. Самченко²

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА БАКТЕРИЦИДНЫХ СВОЙСТВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ГИДРОГЕЛЯ, НАСЫЩЕННОГО АНТИСЕПТИКАМИ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² Институт биокolloидной химии им. Ф. Д. Овчаренко НАН Украины, Киев, Украина

Проведено исследование роста грамположительных и грамотрицательных бактерий на поверхности гидрогеля на основе N-изопропилполиакриламида, насыщенного антисептическими растворами хлоргексидина и декасана — *in vitro*, а также в клинических условиях — на поверх-

