

УДК 616.72-002.772:577.15

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ З РІЗНИМИ ПОЛІМОРФНИМИ ВАРІАНТАМИ ГЕНА СЕРОТОНІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ 5-HT<sub>2A</sub> T102C

Процюк Л.О., Станіславчук М.А.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

У статті представлені особливості клінічного перебігу РА у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5-HT<sub>2A</sub> T102C. Показано, що клініко-анамнестичні маркери враховують не тільки імунні, але й додаткові фактори патогенезу захворювання і є більш інформативні. У ході дослідження встановлено, що найбільші патологічні зміни виявились у хворих з гетерозиготним генотипом TC та гомозиготним TT, саме хворі із цими генотипами мали достовірне збільшення частоти вражених суглобів та більш важке їх ураження, достовірно вищі показники тривалості ранкової скрутості у порівнянні із хворими з генотипом CC. На підставі отриманих результатів встановлено високий рівень взаємозв'язку між показниками.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, поліморфізм, ген серотонінових рецепторів 5-HT<sub>2A</sub> T102C, серотонінергічна система, автоімунне запалення.

**Постановка проблеми.** Серотонін відіграє центральну роль в багатьох фізіологічних процесах, включно з регуляцією сну, апетиту, больової рецепції, секреції гормонів, тощо [1, 2, 3]. Важливою функцією серотонінової нейрональної системи також є підтримання психічного статусу [8]. Крім того серотонінергічна система модулює функціонування опіоїдної та моноамінергічної систем мозку [3, 6], бере участь в регуляції імунних реакцій [10], розвитку автоімунного запального процесу [8].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій** показав, що РА крім традиційного пошкодження суглобів, як системне захворювання, характеризується цілою низкою екстра-суглобових проявів, а функціональні соматичні синдроми при РА пов'язані з численними соматичними симптомами. Так, на думку багатьох фахівців, [4, 5] поліморфізми у локусах T102C пов'язані зі зміною емоційності, активності і комунікативності. На думку авторів робіт, поліморфні алелі 5HT<sub>2A</sub> виявились пов'язаними з особистісними рисами у психічно здорових людей. Таким чином, можна зазначити, що серотонінергічна система відіграє важливу роль в психоемоційній сфері хворих на РА і ряді інших захворювань, а стан серотонінергічної системи певною мірою перебуває під контролем поліморфізму 5HTTLPR гена переносника серотоніну. Цей контроль простежується не тільки у здорових осіб, але й у хворих з соматичними та психічними захворюваннями.

**Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми.** До нині залишається недостатньо вивченим та потребує подальших досліджень визначення впливу порушення обміну серотоніну на клінічні прояви РА, зокрема на перебіг самого захворювання, що необхідно для ранньої діагностики захворювання і розробки адекватних програм соціальної підтримки цієї категорії хворих.

**Метою нашого дослідження** стало вивчення особливостей клінічного перебігу захворювання у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5-HT<sub>2A</sub> T102C гена.

**Матеріали та методи.** Обстежено 120 хворих на РА, серед яких 90 жінок (75%) та 30 чолові-

ків (25%), які перебували на стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній клінічній лікарні ім. М.І. Пирогова. Встановлення та верифікація раніше встановленого клінічного діагнозу РА проводилась згідно критеріїв ACR/EULAR, 2010 року. Визначення різних варіантів поліморфних ділянок T102C промоторного регіону гена 5-HT<sub>2A</sub> проводилося 100 хворим на РА. Генотипу ДНК виділяли фенол-хлороформним методом із використанням комплекту для виділення ДНК/РНК із сироватки чи плазми крові (НПФ «Литех», Росія). Поліморфні ділянки T102C гена 5-HT<sub>2A</sub> ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Обстеження хворих на РА включало: вивчення скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, оцінку сімейного та матеріального стану хворих. Об'єктивне обстеження хворих на РА проводили за загальноновизнаними методиками. Всі отримані дані об'єктивних і суб'єктивних методів та дані допоміжних досліджень були занесені в реєстраційну карту, яку було спеціально розроблено для даної роботи. До лабораторних обстежень включали визначення рівня С-реактивного білку, ревматоїдного фактору (РФ). Статистична обробка отриманих результатів проведена в пакеті Statistica for Windows v.8.0., SPSS 9.0 з використанням параметричних і непараметричних методів. Відмінності між порівнюваними показниками вважали достовірними, якщо значення вірогідності було більшим чи дорівнювало 95% (p<0,05).

**Виклад основного матеріалу.** При вивченні клінічних варіантів маніфестації суглобового синдрому у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок гена 5-HT<sub>2A</sub> T102C нами було встановлено, що захворювання достовірно частіше розпочиналося з поліартриту в порівнянні з моноолігоартритом (64,2±4,4% проти 34,2±4,3%, (p<0,0001) та достовірно частіше у хворих на РА спостерігалось симетричне ураження дрібних та крупних суглобів (p<0,001), в порівнянні із асиметричним олігоартритом. Так, на симетричне ураження дрібних та крупних суглобів на початку захворювання, вказувало 50,8±4,6% та 39,2±4,5% хворих, відповідно, і лише 10,0±2,7% на наявність асиметричного олі-

гоартриту. Слід зауважити, що найчастіше серед дрібних суглобів спостерігалось ураження суглобів кисті і стоп, а серед крупних найчастіше вражались плечові, ліктьові, променевозап'ясткові, колінні, гомілковостопні, скроневопіднижньощелепні, кульшові суглоби. При асиметричному олігоартриті найчастіше вражались колінні суглоби у 50,0% випадків, плечові та ліктьові у 40,0 та 35,0% випадках, відповідно. З часом кількість вражених суглобів збільшувалась. Так, якщо на початку захворювання артралгії дрібних та крупних суглобів спостерігались у 42,8% та 28,2%, відповідно, хворих на РА, то в продовж збільшення тривалості захворювання на болі в дрібних та крупних суглобах скаржилися 97,0% та 52,7% обстежених ( $p < 0,001$ ).

При порівнянні частоти ураження дрібних та крупних суглобів між групами хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок встановлено, достовірно збільшення частоти враження кульшових суглобів у хворих з генотипом ТТ ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з хворими із генотипом ТС. Також встановлено, що достовірно частіше вражались скроневопіднижньощелепні суглоби у хворих з генотипом ТС ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з хворими із генотипом ТТ.

Кількість припухлих суглобів за оцінкою DAS28 у хворих на РА з генотипом ТС виявилась достовірно вищою у порівнянні з хворими із генотипом ТТ ( $p < 0,05$ ) та СС ( $p < 0,001$ ), тоді як кількість болючих суглобів виявилась достовірно нижчою у хворих з генотипом ТТ у порівнянні з хворими із генотипом ТС та СС ( $p < 0,05$ , відповідно) (див табл. 1).

Встановлено, що тривалість ранкової скруті, у хворих на РА залежно від варіанту поліморфних ділянок Т102С гена, виявилась достовірно вищою ( $p < 0,05$ ) у хворих з генотипом ТС і ТТ ( $p < 0,01$ ), у порівнянні з хворими з генотипом СС (див табл.1).

Таблиця 1

**Показники кількості уражених суглобів за DAS28 та тривалості ранкової скруті залежно від варіанту поліморфних ділянок промоторного регіону гену 5-HTR2A T102C у хворих на РА (Me [LQ;UQ])**

Показники	Варіанти поліморфних ділянок промоторного регіону гену 5-HTR2A T102C		
	ТС (n=53)	ТТ (n=28)	СС (n=19)
Кількість припухлих суглобів	12 [2,0;28]	6 [1,5;22] #	2 [0;14]^
Кількість болючих суглобів	20 [4,0;28]	14 [7,5;25] #	20 [3,0;28]
Ранкова скрутість (хвил.)	90,0 [45;130]	105 [50;170]*	50 [35;100] #

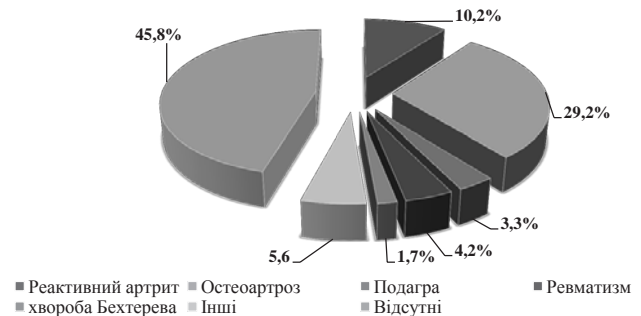
Примітки: # – вірогідні відмінності між відповідними групами хворих з різними генотипами на рівні  $< 0,05$ ; ^ – достовірність відмінностей на рівні  $< 0,001$ ; \* – достовірність на рівні  $p < 0,01$ . Джерело: розроблено авторами

Нами було встановлено, що наявність поза-суглобових проявів скаржився 61 (50,8%) хворий на РА, а проведений аналіз розподілу частоти поза-суглобових проявів залежно від варіанту поліморфних ділянок Т102С виявив ряд особливостей.

Встановлено, що серед хворих з генотипом ТС найчастіше із позасуглобових проявів зустрічались анемія у 22 хворих (41,5%), аміотрофія у 12 хворих (22,6%), синдром Рейно у 9 хворих (17,0%), та ревматоїдні вузлики у 7 хворих (13,2%). Серед супутньої патології найчастіше зустрічались захворювання серцево-судинної системи у 17 хворих (32,1%).

Серед хворих з генотипом ТТ найчастіше зустрічались: синдром Рейно у 4 хворих (14,3%), анемія та аміотрофія, які зустрічались з однаковою частотою у 5 хворих (17,9%), тоді, як серед хворих з генотипом СС лише анемія у 4 хворих (21,0%) і з однаковою частотою зустрічались аміотрофія та патологія захворювань серцево-судинної системи у 2 хворих (10,5%).

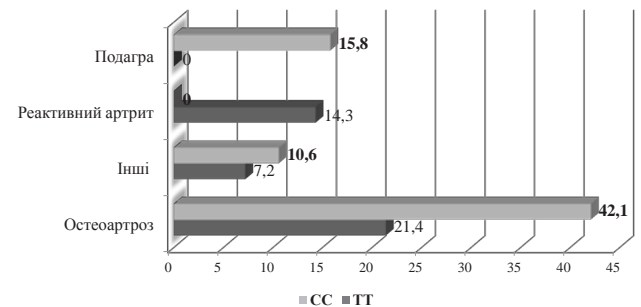
Встановлено, що у 54,0% хворих незалежно від варіанту поліморфних ділянок Т102 С, за даними анамнезу, РА найчастіше маскувався під діагнозом остеоартрозу, реактивного артрити, подагри, тощо (див. рис. 1).



**Рис. 1. Частота та структура клінічних «масок» у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок Т102 С**

Джерело: розроблено авторами

Проведений, за даними анамнезу, аналіз встановив, що серед хворих на РА з генотипом ТТ найчастіше зустрічались «маски» остеоартрозу – 21,4% хворих і реактивного артрити – 14,3%, тоді як у хворих з генотипом СС – остеоартрозу – 42,1% та подагри – 15,8% (див. рис. 2).



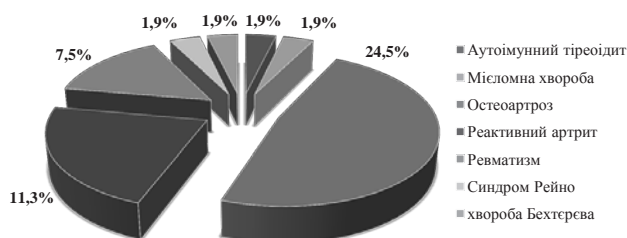
**Рис. 2. Частота та структура клінічних «масок» у хворих на РА з гомозиготним варіантом ТТ і СС**

Джерело: розроблено авторами

Серед хворих на РА з генотипом ТС, згідно даних анамнезу, найчастіше встановлювався діагноз остеоартрозу (24,5%) хворих, реактивного артрити (11,3%), ревматизму (7,5%), тощо (див. рис. 3).

Аналіз отриманих даних показав, у хворих з генотипом ТС достовірно частіше було діагностовано II і III рентгенологічну стадію ураження суглобів у порівнянні з I та IV рентгенологічною

стадію, 49,1% і 34,0% хворих на РА проти 5,7% і 11,3%, ( $p < 0,001$ ), відповідно.



**Рис. 3. Частота та структура клінічних «масок» у хворих на РА з гетерозиготним варіантом ТС**

Джерело: розроблено авторами

Серед хворих з генотипом ТТ достовірно рідше зустрічалась І рентгенологічна стадія ураження суглобів у порівнянні з ІІ та ІІІ рентгенологічною стадією ураження 7,1% проти 39,3% і 28,6%, ( $p < 0,01-0,05$ ), відповідно.

За результатами проведеного аналізу серед хворих з генотипом СС встановлено, що у хворих на РА достовірно частіше діагностовано ІІІ стадію ураження суглобів у порівнянні з І рентгенологічною стадією, 47,4% хворих проти 5,3%, ( $p < 0,01$ ),

відповідно, та встановлено тенденцію до збільшення частоти з якою діагностовано ІІ рентгенологічну стадію ураження у порівнянні з І рентгенологічною стадією, 26,3% хворих проти 5,3%, ( $p = 0,087$ ), відповідно, тоді як між частотою з якою зустрічалась ІV стадія – 21,0% хворих, не встановлено достовірної різниці показника між групами.

**Висновки та пропозиції.** Встановлено, що у хворих з генотипом ТС і ТТ клінічна картина РА характеризується достовірно більшим клінічним поліморфізмом суглобового синдрому, більшою різноманітністю клінічних «масок» та частотою позасуглобових уражень у порівнянні з хворими із генотипом СС. Типовий симетричний поліартрит з переважним залученням суглобів кистей і стоп розвивається саме у пацієнтів з генотипом СС, тоді як у хворих з генотипом ТТ спостерігається збільшення частоти враження кульшових суглобів у порівнянні з хворими із генотипом ТС та скроневонижньощелепних суглобів у хворих з генотипом ТС у порівнянні з хворими із генотипом ТТ. Отримані дані повинні знайти застосування в клінічній практиці, і насамперед, в аспекті встановлення патогенетичних біологічних і соціальних факторів, диференціальної діагностики, а також критеріїв вибору методів лікування.

### Список літератури:

1. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure / Yadav V. K., Oury F., Suda N. [et al.] // Cell. 2009. – Vol. 138(5). – P. 976-89.
2. Bardin L. The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. //Behav. Pharmacol. – 2011. – Vol. 22(5-6). – P. 390-404.
3. Comparison of noradrenaline, dopamine and serotonin in mediating the tachycardic and thermogenic effects of methamphetamine in the ventral medial prefrontal cortex / Hassan S. F., Zumut S., Burke P. G. [et al.] // Neuroscience. – 2015 Mar 23. pii: S0306-4522(15)00255-91.
4. Emotion appraisal is modulated by the genetic polymorphism of the serotonin transporter / Szily E., Bowen J., Unoka Z. [et al.] // J. Neural Transm. – 2008. – Vol. 115(6). – P. 819-22.
5. Golimbet V. E. Polymorphism of the Serotonin 2A Receptor Gene (5HTR2A) and Personality Traits / V. E. Golimbet, M. V. Alifimova, N. G. Mityushina // Molecular Biology. 2004. – Vol. 38. – Issue 3. – P. 337-344.
6. Gencer A. Involvement of Descending Serotonergic and Noradrenergic Systems and their Spinal Receptor Subtypes in the Antinociceptive Effect of Dipyrone / Gencer A., Gunduz O., Ulugol A. // Drug Res (Stuttg). 2015 Feb 3. [Epub ahead of print].
7. Genetic variation in the serotonin receptor gene affects immune responses in rheumatoid arthritis / Snir O., Hesselberg E., Amoudruz P. [et al.] // Genes Immun. 2013. – Vol. 14(2). – P. 83-91.
8. Involvement of Serotonin Transporter Gene Polymorphisms (5-HTT) in Impulsive Behavior in the Japanese Population / Nomura M., Kaneko M., Okuma Y. [et al.] // PLoS One. 2015. – Vol. 10(3). – P. 169-74.
9. Melancon M. O. Exercise and sleep in aging: emphasis on serotonin / Melancon M. O., Lorrain D., Dionne I. J. // Pathol. Biol (Paris). – 2014, Vol. 62(5) – P. 276-83.
10. Shajib M. S. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation / Shajib M. S., Khan W. I. //Acta Physiol (Oxf). 2015. – Vol. 213(3). – P. 561-74.

**Процюк Л.А., Станиславчук Н.А.**

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

## **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОЛИМОРФНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЕНА СЕРТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ 5-HT<sub>2A</sub> T102C**

### **Аннотация**

В статье представлены особенности клинического течения РА у больных с различными вариантами полиморфных участков промоторного региона гена 5-HT<sub>2A</sub> T102C гена. Показано, что клинико-анамнестические маркеры учитывают не только иммунные, но и дополнительные факторы патогенеза заболевания и являются более информативны. В ходе исследования установлено, что наибольшее число патологических изменений выявлено среди больных с гетерозиготным TC и гомозиготным TT генотипом, именно больные с этими генотипами имели достоверное увеличение частоты пораженных суставов и более тяжелое их поражение, продолжительность утренней скованности, среди больных с этими генотипами, выявилась достоверно выше по сравнению с показателями полученными у больных с генотипом CC. На основании полученных результатов был установлен высокий уровень взаимосвязи между показателями.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, полиморфизм, ген серотониновых рецепторов 5-HT<sub>2A</sub> T102C, серотониновая система, аутоиммунное воспаление.

**Protsyuk L.O., Stanislavchuk M.A.**

Vinnitsa National M.I. Pyrogov Memorial Medical University

## **FEATURES OF CLINICAL SYMPTOMS OF DECEASES IN ILLS OF PSEUDORHEUMATISM WITH DIFFERENT POLYMORPHIC GENES' VARIANTS OF SEROTONIN RECEPTORS 5-HT<sub>2A</sub> T102C**

### **Summary**

The article presents the clinical features of RA patients with different variants of polymorphic sites promoter region of 5-HT<sub>2A</sub> T102C. It was shown that clinic- anamnesis markers take into account not only immune, but also additional factors in the pathogenesis of the disease and is more informative. The study found that most lesions appeared in patients with heterozygous genotype TC and homozygous TT, those patients with these genotypes had a significant increase in the frequency of affected joints and more severe their injury, significantly higher levels of duration of morning stiffness compared to patients with genotype CC. On the basis of the obtained results was set to a high level of interrelation between indicators.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, polymorphism, serotonin receptor gene 5-HT<sub>2A</sub> T102C, serotonin system, autoimmune inflammation.