

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ПРОЦЮК ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК: 616.72-002.77:575.113

**ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ СЕРОТОНІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ (5-HT<sub>2A</sub>) У  
ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ЗВ'ЯЗОК З КЛІНІЧНИМИ  
ПРОЯВАМИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЮ ЛІКУВАННЯ**

**14.01.12 – ревматологія**

**Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Лиман – 2017**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор **Станіславчук Микола Адамович**, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Кузьміна Ганна Петрівна**, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», професор кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти;

доктор медичних наук, професор **Надашкевич Олег Никонович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри сімейної медицини

Захист відбудеться «07» квітня 2017 року о 13<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.04 при Донецькому національному медичному університеті МОЗ України (84313, м. Краматорськ Донецької області, бульвар Машинобудівників, 39).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Донецького національного медичного університету МОЗ України (84313, м. Краматорськ Донецької області, бульвар Машинобудівників, 39).

Автореферат розісланий «06» березня 2017 року.

Учений секретар спеціалізованої вченої ради, доктор медичних наук, професор

**М. В. Єрмолаєва**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Ревматоїдний артрит (РА) – одне з захворювань сполучної тканини, яке є не тільки медичною, але й соціальною проблемою, оскільки прогресуючий перебіг хвороби призводить до ранньої часткової інвалідизації, а внаслідок зростаючої поширеності, особливо серед осіб працездатного віку, це тягне за собою значні економічні збитки (Коваленко В. М., 2016; Ngian G. S., 2015). Щорічна захворюваність на РА становить близько двох випадків на 10 тис. населення, хоча в різних регіонах вона коливається від одного до 40. В Україні загальна кількість хворих на РА – близько 113 тис., а рівень смертності хворих вдвічі вищий, ніж у загальній популяції (Нейко Є. М. та ін., 2009).

Больовий синдром, який є провідним клінічним проявом РА та має кілька механізмів походження (запальний, механічний, судинний, нейрогенний, психосоматичний) (Вакуленко О. Ю. та ін., 2013; Филатова Е. С., 2011; Edwards R. R. et al., 2011), далеко не завжди корелює з виразністю запалення (Sidney V. et al., 2012). На інтенсивність больових відчуттів може впливати зниження порогу больової чутливості та зміна психологічного профілю пацієнта (Herken H. et al., 2001; Atzeni F. et al., 2015). Одним із важливих чинників регуляції автоімунного запалення при РА і ряді інших захворювань виступає серотонінергічна система, яка є фактором модуляції перцепції болю (Kling A., 2013) та відіграє важливу роль у психоемоційній сфері (Рядовая Л. А. и др., 2009; Зелтынь А. Е. и др., 2010; Лисицына Т. А. и др., 2013; Filatova E. S. et al., 2014). Особливу роль у функціонуванні серотонінергічної системи відводять рецепторам і відповідним генам. Найбільш важливі результати було отримано при вивченні рецепторів типу 2a 5HT<sub>2A</sub> гену, в нуклеотидній послідовності котрого виявлено кілька поліморфних варіантів, один з яких розташований у інтронній ділянці і обумовлений нуклеотидною заміною T102C, другий знаходиться в промоторній ділянці і пов'язаний з мутацією A-1438-G. При цьому дані ділянки знаходяться в не рівноважному генетичному зчепленні (Лисицына Т. А. и др., 2012; Munafo M. R. et al., 2009). Саме з поліморфізмом у локусах T102C пов'язують зміну емоційності, активності і комунікативності (Веремейчик А. О. та ін., 2012; Unschuld P. G. et al., 2012), тоді як сама серотонінергічна система відіграє важливу роль у психоемоційній сфері та певною мірою перебуває під контролем поліморфізму 5HTTLPR гену переносника серотоніну (Tong G. et al., 2013; Erdal M. E., 2016), а тісний зв'язок між шляхами проведення болю ретикулярною формацією і корою головного мозку створює нейроанатомічну основу афективного компонента болю (Bisschop M. I. et al., 2014; Gencer A. et al., 2015).

Тривожно-депресивні розлади, які є найбільш поширеними психоемоційними порушеннями при РА і які можуть виникати внаслідок соматичного захворювання або виступати у формі соматичних симптомів, що не мають органічного підґрунтя, погіршують перебіг і прогноз основного захворювання (Stanislavchuk M. A. et al., 2014; Nomura M. et al., 2015; Shajib M. et al., 2015), а такі психологічні фактори, як стрес та індивідуальні особливості стресової реактивності – тривожність, депресія, можуть модулювати імунні функції і впливати на клінічну активність багатьох хронічних захворювань, в тому числі РА (Snir O. et al., 2013; Melancon M. O. et al., 2014).

Однак, не дивлячись на значну кількість публікацій у цьому напрямку, залишаються практично не вивченими як в Україні, так і в усьому світі, та потребують подальших досліджень визначення впливу поліморфізму гену серотонінових рецепторів (5-HT<sub>2A</sub>) на клінічний перебіг захворювання, зв'язок з больовим синдромом та ефективністю лікування у хворих на РА, що, без сумніву, є актуальним завданням ревматології, вирішення якого могло б стати підґрунтям для розробки адекватних лікувальних та реабілітаційних програм медичної, соціальної та психологічної реабілітації цієї категорії осіб.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова «Генетичні та середовищні чинники в виникненні та прогресуванні основних ревматологічних захворювань» (№ державної реєстрації: 0115U001282), у якій здобувач є співвиконавцем.

**Мета дослідження:** на основі вивчення поліморфізму гену серотонінових рецепторів 5HT<sub>2A</sub>, його зв'язку з клінічним перебігом РА та ефективністю лікування розробити алгоритм персоніфікованої діагностичної тактики для виявлення груп хворих на РА з несприятливим перебігом захворювання, які потребують ранньої оптимізації лікувально-реабілітаційних заходів.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити розподіл поліморфних варіантів T102C і A-1438-G гену серотонінових рецепторів 5-HT<sub>2A</sub> серед хворих на РА залежно від статі.
2. Вивчити особливості клінічних проявів РА (виразність больового синдрому, тривалість вранішньої скутості, активність за DAS<sub>28</sub>, функціональна здатність за HAQ) у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гену 5-HT<sub>2A</sub> T102C і A-1438-G.
3. Вивчити характер больового синдрому у хворих на РА та оцінити наявність зв'язку з маркерами активності запального процесу, тривожно-депресивними розладами та різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гену 5-HT<sub>2A</sub> T102C і A-1438-G.
4. Визначити особливості психічного і особистісно-психологічного стану хворих на РА залежно від статі та варіанту поліморфних ділянок промоторного регіону гену 5-HT<sub>2A</sub> T102C і A-1438-G.
5. Дослідити особливості функціонального статусу та втрати працездатності хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гену 5-HT<sub>2A</sub> T102C і A-1438-G.
6. Оцінити ефективність лікування та якість життя хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гену 5-HT<sub>2A</sub> T102C і A-1438-G.
7. Розробити алгоритм діагностичної тактики з урахуванням особливостей клінічного перебігу, психічного і особистісно-психологічного стану хворих на РА, на основі якого виділити групи хворих з несприятливим перебігом захворювання.

*Об'єкт дослідження* – клініко-лабораторні та генетичні аспекти перебігу РА.

*Предмет дослідження* – поліморфні варіанти гену 5-HT<sub>2A</sub>, особливості

перебігу РА, психологічний стан, якість життя.

*Методи дослідження:* клініко-лабораторні, серологічні (вміст РФ, CRP), генетичні (визначення різних поліморфних ділянок T102C і A-1438-G гену серотонінових рецепторів 5HTR2A), інструментальні (рентгенографія суглобів), анкетування (з використанням візуально-аналогової шкали (VAS), опитувальників SF-36, HAQ, WPAI, шкали реактивної та особистісної тривожності Спілбергера; шкали депресії Гамільтона (HDRS)), статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше досліджено розподіл поліморфних варіантів T102C і A-1438-G гену серотонінового рецептора 5HTR2A та встановлено, що як серед хворих на РА з поліморфними ділянками T102C, так і A-1438-G гену частіше зустрічалися гетерозиготні варіанти, ніж гомозиготні; у локусі T102C гену переважав алель T у порівнянні з алелем C, а у локусі A-1438-G гену спостерігалось переважання алеля G у порівнянні з алелем A; генотип CC локусу T102C гену частіше зустрічався серед хворих чоловіків, ніж у жінок, тоді як генотип TT виявлявся з майже однаковою частотою серед жінок і чоловіків; серед поліморфних ділянок у локусі A-1438-G гену алель G майже у 1,5 рази частіше зустрічався за алель A серед жінок.

Вперше у хворих на РА з генотипом TC, поліморфних ділянок T102C гену, та генотипами AA і GG, поліморфних ділянок A-1438-G гену, встановлено наявність асоціативного зв'язку з низкою клінічних проявів. Виявлено, що хворі з генотипом TC та GG характеризуються значно вищим рівнем больових відчуттів за VAS, більшою кількістю болісних суглобів та вищою активністю запального процесу за показниками DAS<sub>28</sub>, SDAI і CDAI. Для цих груп пацієнтів виявилась характерною більша тривалість вранішньої скутості та рання інвалідність, суттєве погіршення показників якості життя, тоді як для хворих з генотипом TT було властиве домінування больового синдрому над запальним компонентом.

Доповнено наукові дані, що засвідчують у хворих на РА з генотипом TT переважання ознак депресії в поєднанні з симптомами тривожності та астенії, тоді як у хворих з генотипом TC найчастіше виявлялися ознаки тривожності у поєднанні з симптомами депресії, а у хворих з генотипом CC найчастіше встановлювалися ознаки астенії. У хворих з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гену 5-HTR2A A-1438-G переважали ознаки астенії та депресивних розладів, незалежно від генотипу.

Вперше науково обґрунтовано, що ефективність лікування, працездатність та якість життя (ЯЖ) хворих на РА залежали від варіанту поліморфних ділянок промоторного регіону гену 5-HTR2A T102C або A-1438-G. Найкращою ефективністю лікування, працездатністю та ЯЖ виявилася серед хворих з генотипом CC, поліморфних ділянок T102C гену, та AA, поліморфних ділянок A-1438-G гену.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено і впроваджено в практику алгоритм діагностичної тактики з урахуванням особливостей клінічного перебігу та інтенсивності больового синдрому, психічного і особистісно-психологічного стану хворих на РА.

Отримані дані стосовно клінічних особливостей перебігу РА та показників ефективності лікування у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок

промоторного регіону гену 5-HTR2A T102C і A-1438-G дозволили сформувати групи хворих з несприятливим перебігом захворювання, які потребують ранньої оптимізації діагностичних та лікувально-реабілітаційних заходів.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дослідження впроваджені у лікувальну практику ревматологічних відділень обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова м. Вінниця та обласної клінічної лікарні м. Кропивницький, поліклінічних відділень обласних лікарень м. Вінниця та м. Кропивницький, КЗ «Амбулаторія загальної практики-сімейної медицини» м. Кропивницький та Яблунівської амбулаторії загальної практики – сімейної медицини Білоцерківського району, загально-терапевтичного відділення міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Вінниця. Отримані результати досліджень використовуються в лекційних курсах кафедр внутрішньої медицини № 1 і № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Внесок дисертанта є основним і полягає у виборі теми наукової роботи, формулюванні мети та завдань, проведенні патентно-інформаційний пошуку, аналізу наукової літератури, клінічних досліджень. Самостійно автором здійснено статистичну обробку, аналіз отриманих даних, оформлення результатів дослідження до публікацій, написання та оформлення дисертаційної роботи. Основні положення роботи, висновки та практичні рекомендації обговорені з науковим керівником та сформульовані автором. Частина результатів, що стосуються визначення поліморфізмів T102C та A-1438-G гену 5-HTR2A отримана спільно з групою виконавців НДІ генетичних і імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

Автор висловлює подяку директору НДІ генетичних і імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», д.мед.н., доценту Л. Е. Весніній та старшому науковому співробітнику, к.мед.н., О. А. Шликовій за допомогу в організації генетичних досліджень.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались та представлялись на 84-й науково-практичній конференції студентів і молодих учених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 2015); науково-практичній конференції молодих учених за участю міжнародних спеціалістів «Медична наука та клінічна практика – 2016» (Харків, 2016); VII Республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів і молодих вчених (Гомель, Білорусь, 2015); на міжнародній науковій конференції «Приоритетные направления науки» (Закопане, Польща, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2016); Східно-Європейському конгресі з болю (Одеса, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук» (Харків, 2016); науково-практичній конференції «Профілактика, діагностика та лікування в практиці сімейного лікаря» (Харків,

2016); науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця 2016), VIII Республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів і молодих вчених (Гомель, Білорусь, 2016).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць, серед яких 8 статей у наукових часописах, що внесені до переліку фахових видань України та зареєстровані у наукометричних системах, з них 3 – без співавторів, 1 стаття в закордонному виданні, 8 тез доповідей у матеріалах наукових форумів, які повністю відображають зміст проведеного дослідження.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена державною мовою на 227 сторінках друкарського тексту (основний зміст – 176 сторінок) і складається із вступу, огляду літератури, загальної методики і основних методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який містить 303 роботи (86 кирилицею і 217 – латиницею) і займає 32 сторінки, та додатків (на 19 сторінках). Дисертація ілюстрована 69 рисунками та 38 таблицями.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Результати роботи отримані на підставі обстеження 120 хворих на РА у віці від 18 до 75 років, 50 здорових респондентів та визначення різних варіантів поліморфних ділянок T102C та A-1438-G промоторного регіону гену 5-HTR2A у 100 хворих на РА. Згідно поставлених задач, усю когорту обстежених було розподілено на групи залежно від статі та варіанту поліморфних ділянок T102C та A-1438-G промоторного регіону гену 5-HTR2A.

Встановлення та верифікація раніше встановленого клінічного діагнозу РА проводилась згідно критеріям ACR/EULAR, 2010 р. Для детального вивчення особливостей перебігу РА було проведено обстеження хворих відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Ревматоїдний артрит», Наказ МОЗ України № 263 від 11.04.2014 р. з використанням клініко-лабораторних, серологічних (вміст РФ, СРБ), інструментальних (рентгенографія суглобів) методів дослідження. Активність РА визначали за індексами DAS<sub>28</sub> (Prevoo M. L. et al., 1995) та CDAI (Clinical Disease Activity Index) і SDAI (Simplified Disease Activity Index) (Smolen J. S. et al., 2003). Вивчення ЯЖ проводили за неспецифічним опитувальником SF-36 (Ware J. E., 1994, Hoffman D. L., Dukers E. M., 2008), функціональної здатності – за HAQ (Bruce B., Fries J. F., 2003), працездатності і повсякденної діяльності – за WPAI (Maksymowych W. P., Gooch K. L., 2010). Оцінку психологічного статусу проводили за шкалою реактивної та особистісної тривожності Спілбергера (Spielberger Ch. D., 1966), депресивного стану – за шкалою Гамільтона (HDRS) (Hamilton M. A., 1960). Визначення ФНП- $\alpha$  проведено імуноферментним сендвіч-методом в лабораторії «Synevo» у 20 хворих на РА. Геномну ДНК виділяли фенол-хлороформним методом із використанням комплекту для виділення ДНК/РНК із сироватки чи плазми крові (НПФ «ЛиТех», Росія). Поліморфні ділянки T102C та A-1438-G гену 5-HTR2A ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася за допомогою програми Microsoft Excel пакету Microsoft Office для Windows та пакету Statistica for

Windows v.8.0., SPSS 9.0 (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA) з використанням параметричного (критерій Стьюдента для незалежних та залежних виборок) і непараметричного (H-тест Kruskal-Wallis, кореляційний аналіз Spearman, критерій Манна-Уїтні з урахуванням поправки на множинність порівнянь за методом Бонферроні) аналізу. За рівень статистичної значущості відмінностей між групами, згідно з урахуванням поправки Бонферроні, прийнято  $p < 0,017$ . Для обробки даних з нормальним типом розподілення використовували:  $M \pm SD$ , де  $M$  – середнє арифметичне, а  $SD$  – стандартне відхилення, для ознак з розподіленням відмінним від нормального результати представлені у вигляді  $Me (LQ;UQ)$ , де  $Me$  – медіана,  $LQ$  – 25 % квантиль,  $UQ$  – 75 % квантиль. Розподіл генотипів за поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівноваги Харді-Вайнберга згідно з рекомендаціями Вейр Б. Статистичну оцінку сили асоціації генотипів та їх комбінацій з клінічними ефектами проводили за показником OR (odds ratio – відношення шансів події в одній групі до шансів цієї ж події в іншій групі) з розрахунком 95 % довірчого інтервалу (95 % Confidence Interval – 95 % CI). Достовірність асоціацій і відмінностей частот розподілу досліджуваних ознак в альтернативних групах визначали за критерієм  $\chi^2$ ,  $\chi^{2Y}$  з поправкою Йетса на безперервність і двостороннім варіантом точного методу Фішера (F), вірогідність різниці приймали при  $p < 0,05$ . Оцінку вірогідності відмінностей між залежними вибірками здійснювали за T – критерієм Wilcoxon та G-критерієм знаків.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Результати дослідження засвідчили, що гетерозиготні варіанти зустрічалися частіше, ніж гомозиготні як серед поліморфних ділянок T102C (TC – 53,0 % проти TT – 28,0 % і CC – 19,0 % хворих, відповідно), так і A-1438-G (генотип AG – 47,0% проти AA – 17,0 % і GG – 36,0 %, відповідно) гену. У локусі T102C гену переважав алель T у порівнянні з алелем C (54,5 % проти 45,5 %), а у локусі A-1438-G гену – алель G у порівнянні з алелем A (59,5 % проти 40,5 %). Залежно від статі встановлено, що у локусі T102C гена генотип TC встановлено у 57,5 % жінок та у 40,8 % чоловіків, тоді як генотип CC зустрічався частіше у хворих чоловіків, ніж у жінок (33,3 % проти 13,7 %, відповідно), а TT виявлявся майже з однаковою частотою серед жінок і чоловіків (28,8 % жінок та 25,9 % чоловіків, відповідно). Алель T зустрічався частіше у порівнянні з алелем C, як у жінок (57,5 % проти 42,5 %) так і у чоловіків (53,7 % проти 46,3 %, відповідно). Серед поліморфних ділянок у локусі A-1438-G гену генотип AG зустрічався частіше у чоловіків, ніж у жінок (59,3 % проти 42,5 % відповідно), генотип AA виявлено у 17,8 % жінок і 14,8 % чоловіків, а GG у 39,7 % та 25,9 %, відповідно. Алель G майже у 1,5 рази частіше зустрічався за алель A серед жінок (61,0 % проти 39,0 %), тоді як у чоловіків він визначався у 55,6 % проти 44,4 %.

Таким чином, нами було встановлено, що у хворих на РА не спостерігалось відхилення частоти генотипів гену рецепторів 2A серотоніну HTR2A, як у локусі T102C гену, так і в локусі A-1438-G гену від рівноваги Харді-Вайнберга.

Аналіз особливостей клінічного перебігу РА засвідчив, що КНС виявилася вірогідно більшою серед хворих з генотипом TC, поліморфних ділянок T102C, у порівнянні з хворими із генотипом TT і CC ( $p < 0,017$ , відповідно), тоді як КБС була вірогідно нижчою у хворих з генотипом CC у порівнянні із хворими з генотипом TC ( $p < 0,017$ ).



Водночас нами встановлено що лише у жінок з генотипом ТС, поліморфних ділянок T102C гену, КНС і КБС виявилася вірогідно більшою у порівнянні із чоловіками з генотипом ТС ( $p < 0,05$ ) та у порівнянні із жінками з генотипом СС ( $p > 0,017$ , відповідно), тоді як у порівнянні із жінками з генотипом ТТ у жінок з генотипом ТС вірогідно більшою виявилася лише КНС ( $p < 0,017$ ).

В ході спостереження встановлено вірогідні відмінності між групами хворих з різними варіантами поліморфних ділянок T102C гену для ТВС (К-W:  $H(2)=8,86$ ,  $p=0,01$ ). Так, ТВС виявилася вірогідно вищою у хворих з генотипом ТС (М-W:  $U=294,0$ ;  $Z=2,67$ ,  $p=0,007 < 0,017=0,05/3$ ) і ТТ (М-W:  $U=143,0$ ;  $Z=2,65$ ,  $p=0,007 < 0,017=0,05/3$ ) у порівнянні із хворими з генотипом СС.

Суттєві відмінності встановлено між групами чоловіків з різними варіантами поліморфних ділянок T102C гену для ТВС (К-W:  $H(2)=8,1$ ,  $p=0,017$ ), тоді як між групами жінок не встановлено вірогідної відмінності (К-W:  $H(2)=3,7$ ,  $p=0,16$ ). ТВС виявилася вірогідно вищою у чоловіків з генотипом ТТ у порівнянні із чоловіками з генотипом СС (М-W:  $U=9,5$   $Z=2,32$ ,  $p=0,016$ ) і ТС (М-W:  $U=10,0$   $Z=2,581$ ,  $p=0,001$ ). Вірогідно вищою виявилася і ТВС у жінок з генотипом ТС (М-W:  $U=43,0$   $Z=4,1$ ,  $p=0,001$ ) у порівнянні із чоловіками.

Підрахунок КНС і КБС встановив, що у жінок з генотипом АG, поліморфних ділянок A-1438-G гену, КБС виявилася вірогідно меншою у порівнянні із жінками з генотипом GG ( $p < 0,017$ ), а також встановлено вірогідне збільшення КНС (М-W:  $U=10,0$   $Z=3,65$ ,  $p=0,001$ ) і КБС (М-W:  $U=5,51$ ,  $Z=3,83$ ,  $p=0,001$ ) у жінок з генотипом GG у порівнянні із чоловіками.

ТВС виявилася вірогідно довшою у жінок з генотипом GG і АG у порівнянні із чоловіками з генотипом GG (М-W:  $U=12$ ,  $Z=3,57$ ,  $p=0,001$ ) та АG (М-W:  $U=125,5$   $Z=2,75$ ,  $p=0,006$ ), відповідно.

Визначення активності запального процесу у хворих залежно від варіанту поліморфних ділянок T102C гену за показниками  $DAS_{28}$ , SDAI і CDAI виявило вірогідну відмінність між групами для CDAI (К-W:  $H(2)=8,4$ ,  $p=0,014$ ),  $DAS_{28}$  (К-W:  $H(2)=7,9$ ,  $p=0,019$ ). Активність запального процесу за  $DAS_{28}$  у хворих з генотипом ТС становила 6,4 [5,1;7,2] бали проти 5,1 [3,9;7,1] і 4,8 [3,5;6,0] бали у хворих з генотипом ТТ і СС, відповідно, та виявилася вірогідно вищою лише у порівнянні із хворими з генотипом СС (М-W:  $U=276,0$ ;  $Z=2,90$ ,  $p=0,004 < 0,017=0,05/3$ ), а також виявилася вірогідно вищою у хворих з генотипом ТС за показником CDAI (М-W:  $U=260,0$   $Z=3,11$ ;  $p=0,002 < 0,017=0,05/3$ ) у порівнянні з хворими з генотипом СС (38,0 [30,0;42,0] проти 21,0 [19,0;34,0]), тоді як між групами хворих ТТ і СС (22,0 [17,5;43,5] проти 21,0 [19,0;34,0],  $p > 0,017$ ) і ТС та ТТ (38,0 [30,0;42,0] проти 22,0 [17,5;43,5],  $p > 0,017$ ) не встановлено вірогідної різниці.

Оцінка активності запального процесу за  $DAS_{28}$  ( $p=0,001$ ) і CDAI ( $p=0,001$ ) виявила вірогідно нижчі показники у жінок з генотипом СС, поліморфних ділянок генотипу T102C гену, у порівнянні із жінками з генотипом ТС. Вірогідно вищі показники запального процесу за SDAI ( $p=0,011$ ), ШОЕ ( $p=0,015$ ) та CRP ( $p=0,006$ ) встановлено у чоловіків з генотипом ТТ у порівнянні із чоловіками з генотипом ТС. Активність запального процесу за  $DAS_{28}$  CDAI, SDAI ( $p=0,001$ , відповідно) та показниками ШОЕ і CRP ( $p=0,001$ , відповідно) виявилася вірогідно вищою у жінок з генотипом ТС у порівнянні із чоловіками з генотипом ТС.

Аналіз показників активності запального процесу у хворих залежно від варіанту поліморфних ділянок А-1438-Г гену виявив вірогідну відмінність між групами для DAS<sub>28</sub> (К-В: Н (2)=6,18, p=0,045) та встановив вірогідно вищі показники активності процесу у хворих з генотипом GG у порівнянні із хворими з генотипом AG (6,5 [5,0;7,2] проти 5,1 [3,8;6,9] бали) (М-В: U=584,0 Z= 2,40 p=0,016<0,017=0,05/3), тоді як між групами хворих AG і AA та AA і GG не встановлено вірогідної різниці (p>0,017, відповідно).

Дослідження маркерів запального процесу виявило вірогідну відмінність між групами жінок з різними варіантами поліморфних ділянок А-1438-Г гену, за показниками DAS<sub>28</sub> (К-В: Н (2)=8,8, p=0,012), CDAI (К-В: Н(2)=8,06, p=0,017), SDAI (К-В: Н (2)=8,28, p=0,016) та ШОЕ (К-В: Н(2)=7,80, p=0,020). Встановлено, вірогідно нижчі показники запального процесу у жінок з генотипом AG у порівнянні із жінками з генотипом GG за показником DAS<sub>28</sub> (М-В: U=253,0 Z=-2,90, p=0,004<0,017=0,05/3), ШОЕ (М-В: U=268,5; Z=-2,67, p=0,007<0,017=0,05/3) та у жінок з генотипом AA за SDAI (М-В: U=96,0; Z=-2,51, p=0,011<0,017=0,05/3), CDAI (М-В: U=94,5; Z=-2,55, p=0,011<0,017=0,05/3) у порівнянні із жінками з генотипом GG.

Показники запального процесу виявилися вірогідно вищими у жінок з генотипом GG за DAS<sub>28</sub> (М-В: U=7,5 Z= 3,75, p=0,002<0,017=0,05/3), SDAI (М-В: U=4,0 Z=3,9, p=0,001<0,017= 0,05/3), CDAI (М-В: U=6,0 Z=3,8, p=0,001<0,017=0,05/3) та ШОЕ (М-В: U=16,0 Z= 3,41, p=0,001<0,017=0,05/3) і CRP (М-В: U=25,0 Z=3,05, p=0,002<0,017= 0,05/3) у порівнянні із чоловіками з генотипом GG.

Визначення інтенсивності болю за шкалою VAS у хворих залежно від варіанту поліморфних ділянок T102С гену виявило вірогідну відмінність між досліджуваними групами (К-В: Н (2)=13,8, p=0,001). Інтенсивність болю за шкалою VAS виявилася вірогідно вищою у хворих з генотипом TC у порівнянні із хворими з генотипом CC (80,0 [60,0;90,0] мм проти 50,0 [40,0;60,0]) (М-В: U=223,0 Z=3,58, p=0,001<0,017= 0,05/3).

Проведений аналіз показників інтенсивності болю за шкалою VAS у хворих на РА залежно від статі з різними варіантами поліморфних ділянок T102С гену виявив вірогідну відмінність між групами жінок (К-В: Н (2)=12,97, p =0,001). Інтенсивність болю за шкалою VAS виявилася вірогідно вищою у жінок з генотипом TC у порівнянні із чоловіками з генотипом TC (80,0 [60,0;90,0] проти 50,0 [40,0;60,0]) (М-В: U=39,0 Z= 4,21, p=0,001) та у порівнянні із жінками з генотипом TT (80,0 [60,0;90,0] проти 60,0 [50,0;80,0]) (М-В: U=247,0 Z=2,82, p=0,004<0,017=0,05/3) і CC (80,0 [60,0;90,0] проти 55,0 [40,0;60,0]) (М-В: U=90,5 Z=2,77, p=0,004<0,017= 0,05/3).

Аналіз показника інтенсивності болю виявив вірогідну відмінність між досліджуваними групами чоловіків (К-В: Н(2)=6,41, p=0,041). Інтенсивність болю за шкалою VAS виявилася вірогідно нижчою у чоловіків з генотипом AG у порівнянні із жінками з генотипом AG (50,0 [40,0;55,0] проти 70,0 [50,0;80,0], М-В: U=128,0 Z= 2,69, p=0,007) та із чоловіками з генотипом AA (50,0 [40,0;55,0] проти 75,0 [60;90], М-В: U=7,0 Z= -2,36, p=0,016), а також у жінок з генотипом GG у порівнянні з чоловіками 80,0[60,0;90,0] проти 50,0[40;60,0] (М-В: U=25,0 Z=3,05, p=0,002).

Таким чином, отримані результати виявили зв'язок поліморфізму T102С гену з інтенсивністю болю у хворих на РА, зокрема, з Т алелем, а також встановлено, що на

інтенсивність болю впливала активність запального процесу та стать хворих. Зокрема інтенсивність болю виявилася вищою у жінок у порівнянні із чоловіками, тоді як у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок A-1438-G інтенсивність болю залежала від активності запального процесу та статі.

Детальне вивчення клінічних ознак захворювання, незалежно від варіантів поліморфних ділянок T102C і A-1438-G гену, виявило ознаки астеничного синдрому (АС), який зустрічався у 53,3 % хворих. Хворі з генотипом ТТ, поліморфних ділянок T102C гену, мали більше шансів (OR=4,78; 95%, CI: 1,66-13,71,  $p < 0,01$ ) прояву АС у порівнянні з хворими із генотипом ТС і СС (OR=3,30; 95%, CI: 0,92-11,81,  $p < 0,01$ ). Крім високої ймовірності наявності взаємозв'язку ( $\chi^2_Y=8,70$ ;  $p=0,002$  та  $\chi^2_Y=4,65$ ;  $p=0,031$ , відповідно) між проявами АС у хворих з генотипом ТТ встановлено і середній зв'язок ( $\phi=0,35$  і  $\phi=0,36$ ,  $p < 0,01$ , відповідно). АС вірогідно частіше зустрічався у жінок з генотипом СС (90,0 %) у порівнянні з жінками із генотипом ТС (38,1 %; Fisher's  $p=0,004$ ). Крім високої ймовірності наявності взаємозв'язку між частотою АС у жінок з генотипом СС встановлено і відносно сильний ступінь зв'язку ( $\phi=0,41$ ,  $p < 0,01$ ). При порівнянні показника між групами жінок і чоловіків встановлено вірогідне збільшення частоти АС лише у жінок з генотипом СС у порівнянні з чоловіками (90,0 % проти 33,0 %; Fisher's  $p=0,019$ ).

Серед хворих з генотипом АG і GG, поліморфних ділянок A-1438-G гену, прояви АС зустрічалися майже з однаковою частотою 59,6 % та 58,3 %, відповідно, водночас у хворих з генотипом АА лише у 35,3 % випадків. Хворі з генотипом АА вірогідно рідше мали прояви АС (OR=0,37; 95%, CI: 0,11-0,17,  $p > 0,05$ ) у порівнянні із хворими з генотипом АG і GG у яких синдром зустрічався в 1,6 рази частіше.

Для більшості хворих на РА (59,2 %) характерною виявилися наявність ознак тривожно-депресивних розладів (ТДР). Так, на хронічну втому вірогідно частіше скаржилися хворі з генотипом ТС і ТТ, поліморфних ділянок T102C гену, ( $\chi^2_Y=5,36$ ;  $p=0,02$ ; та  $\chi^2_Y=10,48$ ;  $p=0,001$ ) у порівнянні з хворими із генотипом СС та встановлено середній і відносно сильний ступінь зв'язку ( $\phi=0,39$  та  $\phi=0,53$ ,  $p < 0,001$ , відповідно). Встановлено, відносно сильний ступінь зв'язку ( $\phi=0,45$ ,  $p < 0,01$ ) та вірогідно вищу частоту скарг на хронічну втому серед жінок з генотипом ТТ (Fisher's  $p=0,027$ ) у порівнянні з жінками з генотипом СС.

Порушення сну частіше спостерігалось у хворих з генотипом ТС ( $\chi^2_Y=11,23$ ;  $p=0,001$ ) і ТТ ( $\chi^2_Y=17,57$ ;  $p=0,001$ ) у порівнянні з хворими з генотипом СС та встановлено відносно сильний і сильний ступінь зв'язку ( $\phi=0,43$ ;  $\phi=0,66$ ,  $p < 0,001$ , відповідно). Відносно сильний ступінь зв'язку ( $\phi=0,65$ ,  $p < 0,001$ ) та вірогідно вищу частоту хворих з порушенням сну встановлено серед жінок з генотипом ТТ у порівнянні з жінками із генотипом СС (Fisher's  $p=0,004$ ). Наявність сильного ступеня зв'язку ( $\phi=0,62$ ,  $p < 0,01$ ) та вірогідно вищої частоти скарг на порушення сну встановлено у чоловіків з генотипом ТТ в порівнянні із чоловіками з генотипом СС (71,4 % проти 11,1%, Fisher's  $p=0,035$ ).

Аналіз отриманих результатів виявив наявність відносно сильного зв'язку між частотою відчуття тривоги у хворих з генотипом ТТ ( $\phi=0,56$ ,  $p < 0,01$ ) у порівнянні з генотипом СС. Встановлено взаємозв'язок між частотою тривожності у хворих з генотипом ТТ (Fisher's  $p=0,001$ ) по відношенню до хворих з генотипом СС і у хворих з генотипом ТС по відношенню до хворих з генотипом ТТ (Fisher's  $p=0,001$ ). Вірогідно

частіше на відчуття тривожності скаржилися жінки з генотипом ТТ (90,5 % проти 52,4 %; Fisher's  $p=0,0043$ ) у порівнянні з жінками з генотипом ТС та жінки з генотипом СС у порівнянні з чоловіками (80,0 % проти 11,1 %; Fisher's  $p=0,005$ ), а також встановлено сильний ступінь зв'язку ( $\phi=0,69$ ,  $p<0,001$ ). На відчуття тривожності вірогідно частіше скаржилися чоловіки з генотипом ТТ (Fisher's  $p=0,035$ ) та ТС (Fisher's  $p=0,009$ ) у порівнянні з чоловіками із генотипом СС та встановлено сильний ступінь зв'язку ( $0,62$  та  $\phi=0,61$ ,  $p<0,01$ , відповідно).

Вивчення показників ОТ і РТ у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок Т102С гену виявило вірогідну відмінність між досліджуваними групами для РТ (K-W:  $H(2)=16,2$ ,  $p=0,001$ ). Рівень РТ у хворих із генотипом ТС виявився вірогідно вищим у порівнянні із хворими з генотипами ТТ (47,0 [41,0;52,0] проти 41,5 [37,0;45,0] ( $p=0,007$ ) і СС (47,0 [41,0;52,0] проти 37,0 [30,0;45,0] ( $p=0,001$ )).

Вірогідну відмінність між досліджуваними групами жінок, поліморфних ділянок у локусі Т102С гену, встановлено для РТ (K-W:  $H(2)=17,1$ ,  $p=0,001$ ). Так, вірогідно вищі показники рівня РТ виявлено у жінок з генотипом ТС у порівнянні із жінками з генотипом ТТ (49,0 [46,0;54,0] проти 42 [37,0;48,0] (M-W:  $U=228,5$ ,  $Z=3,1$ ,  $p=0,002$ ) і СС (49,0 [46,0;54,0] проти 36,0 [31,0;44,0] (M-W:  $U=65,0$ ,  $Z=3,36$ ,  $p=0,001$ )). Рівень РТ і ОТ у жінок із генотипом ТС виявився вірогідно вищим у порівнянні із чоловіками ( $p=0,001$  та  $p=0,016$ ).

Аналіз показників депресії у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок Т102С гену встановив вірогідно нижчі параметри у хворих з генотипом СС у порівнянні із хворими з генотипом ТТ ( $p=0,002$ ).

Проведений аналіз показників депресії за шкалою HDRS у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок у локусі Т102С гену залежно від статі встановив, що у жінок і чоловіків з генотипом ТТ та жінок з генотипом ТС показники за шкалою HDRS виявилися на рівні помірних, тоді як у жінок і чоловіків з генотипом СС та чоловіків з генотипом ТС – на рівні легких. Крім того, вірогідно вищими ДР виявилися у чоловіків з генотипом ТТ у порівнянні із чоловіками з генотипом ТС ( $p=0,001$ ) і СС ( $p=0,016$ ), тоді як між групами жінок не встановлено вірогідної різниці ( $p>0,017$ ).

Визначення взаємозв'язку інтенсивності болю за шкалою VAS у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок Т102С гену з клінічними ознаками захворювання, активністю запального процесу та ТДР за результатами рангової кореляції Спірмена встановило у хворих з генотипом ТС наявність прямого тісного і середнього зв'язку інтенсивності болю за шкалою VAS з показниками маркерів запалення ШОЕ ( $r_s=0,74$ ) і CRP ( $r_s=0,63$ ), КБС ( $r_s=0,77$ ) та ТБС ( $r_s=0,63$ ), з показниками шкали HDRS ( $r_s=0,76$ ), РТ і ОТ ( $r_s=0,52$ ;  $r_s=0,37$ ).

У хворих з генотипом ТС встановлено позитивний зв'язок ТБС з активністю запального процесу за CDAI, SDAI і DAS<sub>28</sub> ( $r_s=0,54$ ;  $r_s=0,58$ ;  $r_s=0,70$ ), КНС і КБС ( $r_s=0,34$ ,  $p<0,05$ ;  $r_s=0,59$ ), з показниками шкали HDRS ( $r_s=0,75$ ) та рівнем РТ ( $r_s=0,61$ ) і ОТ ( $r_s=0,51$ ), а також пряму тісну і середню залежність показників шкали HDRS від активності запального процесу за DAS<sub>28</sub>, CDAI та SDAI ( $r_s=0,75$ ;  $r_s=0,68$ ;  $r_s=0,71$ ) та показників активності запального процесу за DAS<sub>28</sub>, CDAI ( $r_s=0,58$ ;  $r_s=0,51$ ), SDAI ( $r_s=0,49$ ;  $r_s=0,33$ ) і SDAI ( $r_s=0,48$ ;  $r_s=0,37$ ) з показниками РТ і ОТ.

Серед жінок з генотипом ТС, поліморфних ділянок Т102С гену, виявлено позитивний зв'язок інтенсивності болю за шкалою VAS з маркерами запалення ШОЕ

і CRP ( $r_s=0,59$ ,  $r_s=0,39$ ), ТБС ( $r_s=0,47$ ) та показниками шкали HDRS ( $r_s=0,67$ ). Натомість у чоловіків з генотипом TC встановлено позитивний зв'язок інтенсивності болю ( $r_s=0,84$ ) з показниками шкали HDRS та рівнем ОТ ( $r_s=0,61$ ) і ТБС ( $r_s=0,62$ ). За результатами кореляційного аналізу у жінок з генотипом TC встановлено прямий зв'язок активності запального процесу за DAS<sub>28</sub> з показниками шкали HDRS ( $r_s=0,65$ ), PT ( $r_s=0,38$ ) та ОТ ( $r_s=0,41$ ), а за CDAI і SDAI з показниками шкали HDRS ( $r_s=0,52$ ;  $r_s=0,57$ ). У жінок з генотипом TC встановлено позитивний зв'язок ТБС з активністю запального процесу за показниками DAS<sub>28</sub>, CDAI і SDAI ( $r_s=0,61$ ,  $r_s=0,34$ ;  $r_s=0,38$ ) та маркерами запалення ШОЕ і CRP ( $r_s=0,59$ ,  $r_s=0,39$ ), КБС ( $r_s=0,45$ ), показниками ТДР, зокрема, з показниками шкали HDRS ( $r_s = 0,62$ ) і рівнем PT ( $r_s=0,38$ ) та ОТ ( $r_s=0,41$ ).

Варто зауважити, що у хворих з генотипом TT встановлено позитивний зв'язок показника інтенсивності болю за шкалою VAS з КНС ( $r_s=0,84$ ) і КБС ( $r_s=0,86$ ), показником ШОЕ ( $r_s=0,82$ ) та CRP ( $r_s=0,65$ ).

За даними кореляційного аналізу у хворих з генотипом TT встановлено зворотній кореляційний зв'язок показників шкали HDRS, рівня PT ( $r_s=-0,45$ ;  $r_s=-0,55$ ) і ОТ ( $r_s=-0,52$ ) з інтенсивністю болю за шкалою VAS та показниками активності запального процесу за DAS<sub>28</sub> ( $r_s=-0,51$ ;  $r_s=-0,44$ ;  $r_s=-0,39$ ), CDAI ( $r_s=-0,48$ ;  $r_s=-0,41$ ;  $r_s=-0,39$ ) і SDAI ( $r_s=-0,50$ ;  $r_s=-0,45$ ;  $r_s=-0,39$ ) та прямий зв'язок ТБС з показниками шкали HDRS ( $r_s=0,53$ ). Прямий тісний зв'язок ТБС з показниками шкали HDRS встановлено у хворих чоловіків і жінок з генотипом TT ( $r_s=0,78$ ;  $r_s=0,46$ ).

Проведений кореляційний аналіз у хворих з генотипом CC виявив прямий зв'язок показника інтенсивності болю за шкалою VAS з КНС, CRP ( $r_s=0,47$ ;  $r_s=0,48$ ), показниками шкали HDRS, PT і ОТ ( $r_s=0,52$ ;  $r_s=0,56$ ;  $r_s=0,67$ ) та ШОЕ ( $r_s=0,53$ ), ТБС ( $r_s=0,68$ ); показників шкали HDRS, PT і ОТ з показниками активності запального процесу за DAS<sub>28</sub> ( $r_s=0,78$ ;  $r_s=0,44$ ;  $r_s=0,64$ ), CDAI ( $r_s=0,82$ ;  $r_s=0,50$ ;  $r_s=0,59$ ) і SDAI ( $r_s=0,75$ ;  $r_s=0,52$ ;  $r_s = 0,55$ ).

Кореляційний аналіз показав, що у жінок з генотипом CC існує прямий зв'язок інтенсивності болю за шкалою VAS з рівнем PT і ОТ ( $r_s=0,81$ ;  $r_s=0,91$ ), ТБС ( $r_s=0,68$ ); активності запального процесу за DAS<sub>28</sub> і CDAI і SDAI з показниками шкали HDRS ( $r_s=0,81$ ;  $r_s=0,85$ ;  $r_s=0,79$ ), рівнем PT ( $r_s=0,71$ ;  $r_s=0,74$ ;  $r_s=0,75$ ) та ОТ ( $r_s=0,75$ ;  $r_s=0,76$ ;  $r_s=0,72$ ), ТБС ( $r_s=0,80$ ;  $r_s=0,82$ ;  $r_s=0,76$ ); ТБС з КНС, КБС ( $r_s=0,81$ ;  $r_s=0,77$ ), показниками шкали HDRS ( $r_s=0,96$ ), ОТ і PT ( $r_s=0,78$ ;  $r_s=0,65$ ), водночас у чоловіків з генотипом CC встановлено прямий зв'язок активності запального процесу за DAS<sub>28</sub> і SDAI з показниками шкали HDRS ( $r_s=0,74$ , відповідно) та ТБС ( $r_s=0,70$ ;  $r_s=0,77$ ); ТБС з інтенсивністю болю за шкалою VAS ( $r_s=0,68$ ), КНС ( $r_s=0,77$ ), показниками шкали HDRS ( $r_s=0,78$ ).

Дані кореляційного аналізу виявили у хворих з генотипом AG, поліморфних ділянок A-1438-G гену, прямий зв'язок ТБС з інтенсивністю болю за шкалою VAS ( $r_s=0,32$ ), показниками шкали HDRS ( $r_s=0,66$ ), рівнем PT і ОТ ( $r_s=0,51$ ;  $r_s=0,47$ ), інтенсивності болю за шкалою VAS з КНС, КБС ( $r_s=0,69$ ;  $r_s=0,79$ ). Водночас аналіз взаємозв'язку клінічних ознак РА у хворих залежно від статі виявив зворотній зв'язок активності запального процесу за CDAI і SDAI, у жінок з генотипом AG та прямий зв'язок ТБС з показниками за шкали HDRS ( $r_s=0,47$ ), PT і ОТ ( $r_s=0,47$ ;  $r_s=0,49$ ). Натомість у чоловіків з генотипом AG встановлено прямий зв'язок ТБС з показниками шкали HDRS ( $r_s=0,81$ ) і рівнем PT ( $r_s=0,58$ ).

За результатами кореляційного аналізу було з'ясовано, що у хворих з генотипом AA існує позитивний зв'язок інтенсивності болю за шкалою VAS з КНС і КБС ( $r_s=0,80$ ;  $r_s=0,89$ ); ТБС з інтенсивністю болю за шкалою VAS ( $r_s = 0,74$ ), активністю запального процесу за DAS<sub>28</sub>, CDAI, SDAI ( $r_s=0,76$ ;  $r_s=0,74$ ;  $r_s=0,72$ ), КНС і КБС ( $r_s=0,66$ ;  $r_s=0,58$ ) та з показниками шкали HDRS і РТ і ОТ ( $r_s=0,84$ ,  $r_s=0,60$ ;  $r_s=0,70$ ). Водночас у жінок з генотипом AA встановлено прямий зв'язок ТБС з інтенсивністю болю за шкалою VAS ( $r_s=0,79$ ), активністю запального процесу за DAS<sub>28</sub>, CDAI, SDAI ( $r_s=0,74$ ;  $r_s=0,73$ ;  $r_s=0,70$ ), КНС і КБС ( $r_s=0,63$ ;  $r_s=0,55$ ), показниками шкали HDRS, рівнем ОТ ( $r_s=0,87$ ;  $r_s=0,82$ ,) і РТ ( $r_s=0,56$ ); інтенсивності болю за шкалою VAS з показниками шкали HDRS ( $r_s=0,57$ ), рівнем РТ і ОТ ( $r_s=0,63$ ;  $r_s=0,62$ ), активністю запального процесу за DAS<sub>28</sub>, CDAI і SDAI з показниками шкали HDRS ( $r_s=0,61$ ;  $r_s=0,62$ ;  $r_s=0,61$ ), РТ ( $r_s=0,77$ ;  $r_s=0,68$ ;  $r_s=0,66$ ) і ОТ ( $r_s=0,77$ ;  $r_s=0,71$ ;  $r_s=0,75$ ).

Кореляційний аналіз встановив, що у хворих з генотипом GG існує прямий зв'язок інтенсивності болю за шкалою VAS з КНС та КБС ( $r_s=0,34$ ;  $r_s=0,69$ ); ТБС з активністю запального процесу за DAS<sub>28</sub>, CDAI і SDAI ( $r_s=0,88$ ;  $r_s=0,77$ ;  $r_s=0,76$ ), інтенсивністю болю за шкалою VAS ( $r_s=0,74$ ), КНС і КБС ( $r_s=0,44$ ;  $r_s=0,83$ ), з показниками шкали HDRS ( $r_s=0,75$ ), рівнем РТ і ОТ ( $r_s=0,42$ ;  $r_s=0,40$ ). Натомість у жінок з генотипом GG встановили пряму залежність інтенсивності болю за шкалою VAS з показниками шкали депресії HDRS ( $r_s=0,58$ ), РТ ( $r_s=0,42$ ); активності запального процесу за DAS<sub>28</sub>, CDAI, SDAI з показниками шкали HDRS ( $r_s=0,57$ ;  $r_s=0,54$ ;  $r_s=0,60$ ), а також активності процесу за DAS<sub>28</sub> з рівнем ОТ ( $r_s=0,39$ ); ТБС з активністю запального процесу за DAS<sub>28</sub>, SDAI ( $r_s=0,78$ ;  $r_s=0,55$ ), КБС ( $r_s= 0,73$ ), показниками шкали HDRS ( $r_s=0,77$ ), водночас у чоловіків з генотипом GG встановлено прямий зв'язок показників шкали HDRS з активністю запального процесу за DAS<sub>28</sub> ( $r_s=0,84$ ), CDAI і SDAI ( $r_s=0,88$ ;  $r_s=0,88$ ) та інтенсивністю болю за шкалою VAS ( $r_s=0,94$ ).

Таким чином, особливості клінічного перебігу РА у хворих з генотипом TC характеризувалися значно вищою активністю запального процесу, більш виразним больовим синдромом та наявністю ознак тривожності, тоді як для хворих з генотипом TT властивим було домінування больового синдрому над запальним компонентом та більш характерною виявилася присутність ознак депресії, а у хворих з генотипом CC характерними були помірно виражена активність запального процесу, інтенсивність болю та переважання в клінічній картині астеничного синдрому.

У хворих з генотипом GG, поліморфних ділянок A-1438-G гену, активність запального процесу, інтенсивність болю та КБС виявилася вірогідно вищою в порівнянні із хворими з генотипом AG. Крім того, для хворих з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гену 5-HTT2A A-1438-G характерним виявилось переважання AC.

Серед хворих з генотипом TC і TT, поліморфних ділянок T102C, частіше зустрічалися хворі з високими значеннями HAQ (1,9[1,5;2,2] (95 % CI: 1,53;1,93) та 1,93 [1,4;2,1] (95 % CI: 1,46;1,94), відповідно у порівнянні із хворими з генотипом CC 1,30 [1,1;1,7] (95 % CI: 1,22;1,70), а також у хворих з генотипом TC і TT вірогідно збільшуються шанси встановлення високих показників індексу HAQ $\geq 2$  (OR=4,4; 95 % CI 1,15;16,97 і OR=5,3; 95 % CI 1,27;22,5).

Серед хворих з різними варіантами поліморфних ділянок А-1438- G гену індекс НАQ виявився високим у всіх пацієнтів незалежно від генотипу (AG 1,7[1,1;2,0], AA 1,9[1,2;2,5], GG 1,8[1,3;2,3]).

Аналіз показників індексу НАQ у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок T102C і А-1438- G гену залежно від статі виявив вірогідно вищі показники індексу НАQ у чоловіків з генотипом TT ( $p=0,008$ ) у порівнянні із чоловіками з генотипом TC та вірогідно вищі показники у жінок з генотипом TC ( $p=0,001$ ) у порівнянні із чоловіками, а також вірогідне збільшення індексу НАQ у жінок з генотипом GG ( $p=0,001$ ) у порівнянні із чоловіками. Слід наголосити, що у жінок з генотипом TC, поліморфних ділянок T102C, та AG, поліморфних ділянок А-1438- G гену, вірогідно збільшуються шанси встановлення високих показників індексу  $HAQ \geq 2$  (OR=13,3; 95 % CI 1,6;113,8) та (OR= 6,56; 95 % CI 1,27;33,8) у порівнянні із чоловіками.

Отримані дані кореляційного аналізу виявили у хворих з генотипом TC прямий зв'язок індексу НАQ з активністю запального процесу за DAS<sub>28</sub>, CDAI і SDAI ( $r_s=0,57$ ;  $r_s=0,56$ ;  $r_s=0,60$ ), інтенсивністю болю ( $r_s=0,60$ ), КНС і КБС ( $r_s=0,37$ ;  $r_s=0,48$ ), показниками шкали HDRS та рівнем PT і OT ( $r_s=0,46$ ;  $r_s=0,39$ ). У хворих з генотипом TT встановлено прямий зв'язок індексу НАQ з активністю запального процесу за DAS<sub>28</sub>, CDAI та SDAI ( $r_s=0,63$ ;  $r_s=0,61$ ;  $r_s=0,63$ ), інтенсивністю болю ( $r_s=0,65$ ), КНС і КБС ( $r_s=0,61$ ;  $r_s=0,64$ ) та з рівнем PT встановлено зворотній зв'язок ( $r_s=-0,59$ ). Проведений кореляційний аналіз виявив прямий зв'язок індексу НАQ, у хворих з генотипом CC, з активністю запального процесу за DAS<sub>28</sub>, CDAI, SDAI ( $r_s=0,82$ ;  $r_s=0,90$ ;  $r_s=0,86$ ), інтенсивністю болю ( $r_s=0,70$ ), КНС і КБС ( $r_s=0,84$ ;  $r_s=0,87$ ), ТВС ( $r_s=0,84$ ), показниками шкали HDRS, OT і PT ( $r_s=0,75$ ;  $r_s=0,70$ ;  $r_s=0,63$ ).

Наявність позитивного зв'язку індексу НАQ виявлено у хворих з генотипом AG, поліморфних ділянок А-1438-G гену, з активністю запального процесу за DAS<sub>28</sub>, CDAI і SDAI ( $r_s=0,42$ ;  $r_s=0,46$ ;  $r_s=0,45$ ), КНС і КБС ( $r_s=0,39$ ;  $r_s=0,42$ ) та інтенсивністю болю ( $r_s=0,46$ ), тоді як у хворих з генотипом AA встановлено прямий зв'язок індексу НАQ з інтенсивністю болю ( $r_s=0,64$ ), активністю запального процесу за DAS<sub>28</sub>, CDAI і SDAI ( $r_s=0,65$ ;  $r_s=0,61$ ;  $r_s=0,64$ ), КНС і КБС ( $r_s=0,66$ ;  $r_s=0,60$ ) та ТВС ( $r_s=0,68$ ). У хворих з генотипом GG встановлено позитивний зв'язок індексу НАQ з активністю процесу за DAS<sub>28</sub>, CDAI і SDAI ( $r_s=0,69$ ;  $r_s=0,72$ ;  $r_s=0,69$ ), КБС ( $r_s=0,61$ ) і КНС ( $r_s=0,49$ ), інтенсивністю болю ( $r_s=0,76$ ), показниками шкали HDRS і PT ( $r_s=0,71$ ;  $r_s=0,56$ ).

ЯЖ за показником MHS опитувальника SF-36, залежно від варіанту поліморфних ділянок T102C гену, виявилася вірогідно нижчою у хворих з генотипом TC ( $p=0,001$ ) і TT ( $p=0,001$ ) у порівнянні із хворими з генотипом CC.

Показники SF і VT виявилися вірогідно нижчими у хворих з генотипом TT ( $p=0,006$  і  $p=0,014$ , відповідно) у порівнянні із хворими з генотипом CC, тоді як між групами хворих з генотипом TC і CC та TC і TT не встановлено вірогідної різниці ( $p>0,017$ , відповідно).

Встановлено вірогідно вищі показники RE і MN ( $p=0,009$ , відповідно) у хворих з генотипом TC у порівнянні із хворими з генотипом TT та вірогідно нижчі показники RE і MN у хворих з генотипом TC і TT ( $p=0,001$ , відповідно) у порівнянні із хворими з генотипом CC.

ЯЖ за показниками ВР, РР і РF виявилася вірогідно вищою у хворих з генотипом ТС ( $p=0,001$ ) у порівнянні із хворими з генотипом ТТ та у хворих з генотипом ТТ ( $p=0,001$  і  $p=0,002$ ) у порівнянні із хворими з генотипом СС.

Нами встановлено, що серед хворих з генотипом ТС, поліморфних ділянок Т102С, середня тривалість робочого тижня становила  $39,5 \pm 1,4$  год., середнє значення презентеїзму, відповідно,  $74,7 \pm 26,1$  % робочого часу, а середнє значення абсентеїзму –  $55,7 \pm 45,4$  % робочого часу. Повсякденна діяльність виявилася зниженою на  $77,7 \pm 23,3$  %. Медіана кількості пропущених через хворобу годин становила  $35,0$  [8,0;38,0], а відпрацьованих –  $3,0$  [1,0;36,0]. Встановлено обернений зв'язок між кількістю пропущених робочих годин протягом останнього тижня через проблеми пов'язані з РА та працездатністю хворих ( $r_s=-0,71$ ) і обернений зв'язок з кількістю відпрацьованих годин ( $r_s=-0,59$ );).

Середня тривалість робочого тижня у хворих на РА з генотипом ТТ становила  $37,5 \pm 2,9$  год., середнє значення презентеїзму у працюючих хворих становило  $78,5 \pm 24,8$  % робочого часу, тоді як середнє значення абсентеїзму склало  $70,6 \pm 37,4$  % робочого часу. Повсякденна діяльність виявилась зниженою на  $78,5 \pm 21,9$  %. Медіана кількості пропущених через хворобу годин становила  $31,0$  [8,0;38,0], а відпрацьованих годин  $4,0$  [2,0;30,0]. Встановлено прямий зв'язок між кількістю пропущених робочих годин протягом останнього тижня через проблеми пов'язані з РА і показником активності запального процесу за показниками DAS<sub>28</sub> ( $r_s=0,54$ ), показниками шкали HDRS ( $r_s=0,51$ ) та з індексом HAQ ( $r_s=0,75$ ).

Серед хворих з генотипом СС середня тривалість робочого тижня становила  $40,4 \pm 4,1$  год., а середнє значення презентеїзму –  $70,0 \pm 20,3$  % робочого часу, а середнє значення абсентеїзму –  $45,4 \pm 19,8$  % робочого часу. Повсякденна діяльність виявилась зниженою на  $71,3 \pm 21,3$  %. Медіана кількості пропущених через хворобу годин становила  $17,5$  [2,0;37,0], а відпрацьованих –  $19,5$  [2,0;40,0] год. Встановлено прямий зв'язок між кількістю пропущених робочих годин протягом останнього тижня через проблеми пов'язані з РА та показниками активності запального процесу за DAS<sub>28</sub> ( $r_s=0,63$ ), показниками шкали HDRS, рівнем ОТ, інтенсивності болю за шкалою VAS ( $r_s=0,53$ ;  $r_s=0,66$ ;  $r_s=0,54$ ), а також обернений зв'язок з показниками РF і РР, GH і VT ( $r_s=-0,69$ ;  $r_s=-0,62$ ;  $r_s=-0,64$ ;  $r_s=-0,75$ ).

Середня тривалість робочого тижня у хворих з генотипом АG, поліморфних ділянок А-1438-G гену, становила  $39,7 \pm 2,9$  годин. Середнє значення презентеїзму у працюючих дорівнювало  $77,0 \pm 24,3$  % робочого часу, а середні показники абсентеїзму –  $54,9 \pm 41,3$  % робочого часу. Повсякденна діяльність виявилась зниженою на  $76,5 \pm 19,6$ %. Медіана кількості пропущених через хворобу годин становила  $30,5$  [4,0;39,5], а відпрацьованих –  $6,5$  [2,0;35,5].

У хворих з генотипом АА середня тривалість робочого тижня становила  $38,8 \pm 2,7$  годин, середнє значення презентеїзму складало  $70,0 \pm 26,6$  % робочого часу, а середнє значення абсентеїзму становило  $56,0 \pm 15,3$  % робочого часу. Повсякденна діяльність виявилась зниженою на  $70,8 \pm 26,0$  %. Медіана кількості пропущених через хворобу годин становила  $32,0$  [2,0;37,0], а відпрацьованих –  $7,0$  [1,5;37] години. Встановлено позитивний зв'язок між кількістю пропущених робочих годин протягом останнього тижня з показниками активності запального процесу DAS<sub>28</sub>, показників шкали HDRS і



індексом НАQ ( $r_s = 0,70$ ;  $r_s = 0,83$ ;  $r_s = 0,86$ ) та обернений зв'язок з показниками PF, VT і GH, MH ( $r_s = -0,58$ ;  $r_s = -0,67$ ;  $r_s = -0,77$ ;  $r_s = -0,81$ ).

У групі працюючих з генотипом GG середня тривалість робочого тижня становила  $34,8,4 \pm 3,7$  години, середній показник презентеїзму становив  $78,0 \pm 26,4$  % робочого часу, а середнє значення абсентеїзму –  $64,9 \pm 13,6$  % робочого часу. Повсякденна діяльність виявилась зниженою на  $79,2 \pm 25,3$  %. Медіана кількості пропущених через хворобу годин становила 37,0 [2,0;39,0], а відпрацьованих – 2,0 [1,0;5,0] години. Встановлено прямий зв'язок між кількістю пропущених робочих годин протягом останнього тижня з рівнем PT ( $r_s = 0,81$ ) та обернений зв'язок між кількістю відпрацьованих годин та показниками шкали HDRS ( $r_s = -0,72$ ).

Порівняння показників клінічних проявів між групами хворих залежно від генотипу через 12 тижнів від початку лікування виявило вірогідне зниження інтенсивності болю та ТВС лише у хворих з генотипом CC у порівнянні з хворими із генотипом TC ( $p = 0,001$ ) і TT ( $p = 0,012$ ); зменшення КНС ( $p = 0,001$ ) і КБС ( $p = 0,006$ ) у хворих з генотипом CC у порівнянні з хворими із генотипом TC та зниження активності запального процесу у хворих з генотипом CC за DAS<sub>28</sub>, ( $p = 0,001$ ) і CDAI ( $p = 0,003$ ) у порівнянні з хворими із генотипом TC.

Через 12 тижнів від початку лікування у хворих з генотипом TC і CC встановлено вірогідне зниження показників PT і OT ( $p < 0,001$ , відповідно) у порівнянні з показниками отриманими до початку лікування, які залишалися на рівні помірно виражених, тоді як у хворих з генотипом TT показники PT виявились вірогідно вищими ( $p < 0,05$ ) та визначалися на рівні високих, а між показниками OT встановлено лише тенденцію до підвищення ( $p = 0,077$ ) у порівнянні із показниками отриманими до лікування.

Вірогідне зниження показника PT через 12 тижнів лікування встановлено у хворих з генотипом CC ( $p = 0,001$ ) у порівнянні із хворими з генотипом TC та вірогідне зниження показників PT і OT ( $p = 0,001$ ) у порівнянні із хворими з генотипом TT.

Проведений аналіз показників за шкалою HDRS через 12 тижнів лікування виявив вірогідно нижчі показники ДР у хворих з генотипом TC ( $p = 0,002$ ) у порівнянні із хворими з генотипом TT, вірогідне зниження показника у хворих з генотипом CC у порівнянні з хворими з генотипом TT ( $p = 0,001$ ) і TC ( $p = 0,004$ ). Показники шкали HDRS у хворих з генотипом TC ( $p < 0,001$ ) через 12 тижнів лікування відповідали легкому ступеню порушень, у хворих з генотипом TT – залишалися на рівні середнього ступеня тяжкості, тоді як у хворих з генотипом CC виявились відсутніми ( $p < 0,001$ ).

Визначення ЯЖ у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок T102C гену через 12 тижнів від початку лікування виявило, що у хворих з генотипом TC вірогідно кращими, у порівнянні із показниками, отриманими до лікування, виявились показники PF, RP, VT, SF, BP, PHS ( $p < 0,001$ ). У хворих з генотипом TT встановлено вірогідне покращення ЯЖ за PF, RP, SF, PHS ( $p < 0,001$ ) та BP ( $p < 0,01$ ). Встановлено, що після 12 тижнів лікування у хворих з генотипом CC спостерігалось вірогідне покращення ЯЖ майже за всіма шкалами опитувальника SF-36 ( $p < 0,001-0,017$ , відповідно), окрім показників GH, MH, SF, MHS, без вірогідної різниці між досліджуваними показниками ( $p > 0,017$ ).

Вивчення динаміки клінічних проявів захворювання у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок гену A-1438-G через 12 тижнів від початку лікування

виявило вірогідне зниження показника інтенсивності болю за VAS у всіх хворих, незалежно від генотипу ( $p < 0,001$ - $< 0,01$ , відповідно) у порівнянні з показниками, встановленими до лікування.

В ході спостереження встановлено, що показник ТВС у хворих, як з генотипом AG, AA, так і GG, виявився вірогідно нижчим після 12 тижнів лікування ( $p < 0,001$ , відповідно) у порівнянні з показниками, встановленими до початку лікування.

За 12 тижнів лікування активність запального процесу за DAS<sub>28</sub>, CDAI і SDAI, незалежно від генотипу, виявилася вірогідно нижчою за показники, що отримані до початку лікування ( $p < 0,001$ - $< 0,05$ , відповідно).

Рівень РТ і ОТ через 12 тижнів від початку лікування у хворих з генотипом AG вірогідно знизився ( $p < 0,001$ , відповідно), але залишився на рівні помірного; у хворих з генотипом AA показники РТ досягли помірного рівня ( $p < 0,05$ ), тоді як показники ОТ не змінились та залишилися на рівні показників, отриманих до лікування; у хворих з генотипом GG виявлено вірогідне зниження рівня РТ і ОТ ( $p < 0,001$ , відповідно) у порівнянні з показниками до початку лікування.

Показники шкали HDRS через 12 тижнів від початку лікування у хворих, незалежно від генотипу, виявилися вірогідно нижчими у порівнянні із такими до початку лікування та знаходилися в межах 11,5 [8,0;15,0] - 13,0 [11,0;18,0] балів, що відповідає порушенням легкого ступеня без вірогідної різниці показника між групами ( $p > 0,05$ , відповідно).

ЯЖ через 12 тижнів від початку лікування за опитувальником SF-36 у всіх групах хворих, незалежно від генотипу, виявилась кращою.

У хворих з генотипом AA вірогідно покращились показники PF, RP, BP, VT, GH та SF, PHS та тенденція до покращення MHS ( $p = 0,058$ ); у хворих з генотипом AG значне покращення ЯЖ за показниками PF, RP, RE, BP, SF, VT і PHS, MHS; серед хворих з генотипом GG не встановлено покращення ЯЖ лише за показниками MH та MHS.

При індивідуальній оцінці ефективності за критеріями ACR через 12 тижнів лікування найкращі результати спостерігались у групі хворих із генотипом CC: у 42,1 % хворих встановлено мінімальну 20 % відповідь на отримувану хворими терапію, добрий ефект, ACR 50, встановлено у 15,8 % хворих та у 5,3 % хворих встановлено 70 % поліпшення, що відповідало дуже хорошему ефекту, а частка хворих без ефективності лікування становила 57,9 %, тоді як у хворих з генотипом TC 20 % покращання встановлено у 22,6 % хворих, ACR 50 у 3,8 % хворих, а частка хворих без ефективності лікування становила 73,6 %; серед хворих з генотипом TT 20,0 % покращення спостерігалось у 21,4 % хворих, за ACR 50 – у 3,6 % хворих, а частка хворих без ефективності лікування становила 78,6 %.

Оцінка ефективності за ACR через 12 тижнів від початку лікування серед хворих з різними варіантами поліморфних ділянок A-1438-G гену виявила найкращі результати у хворих із генотипом AA, зокрема мінімальна 20 % відповідь хворих встановлено у 47,0 %, за ACR 50 – 11,8 %, за ACR 70 – 5,9 %, що відповідало дуже хорошему ефекту; у хворих з генотипом AG показав 20 % покращання встановлено у 44,7 % хворих, за ACR 50 – у 10,6 % хворих; серед хворих з генотипом GG 20,0 % покращення спостерігалось у 44,4 %, за ACR 50 – 11,1 % хворих.

Таким чином, за показниками ефективності лікування та якості життя до групи з прогностично несприятливим перебігом захворювання слід віднести хворих на РА з генотипом ТТ та ТС поліморфних ділянок T102C.

## ВИСНОВКИ

У дисертації подано теоретичне узагальнення результатів і досягнуто нове вирішення актуального наукового завдання у галузі клінічної медицини, а саме ревматології, щодо розробки алгоритму персоніфікованої діагностичної тактики для виявлення груп хворих на РА з несприятливим перебігом захворювання на основі вивчення поліморфізму гену серотонінових рецепторів 5HT2A, його зв'язку з клінічним перебігом РА та ефективністю лікування, що є підґрунтям для ранньої оптимізації лікувально-реабілітаційних заходів.

1. Дослідження поліморфізму гену серотонінового рецептора 5HT2A у хворих на РА встановило, що гетерозиготний варіант ТС у локусі T102C зустрічався у 53,0 % хворих, із них у 57,5 % жінок та 40,8 % чоловіків. У 28,0 % хворих встановлено гомозиготний варіант ТТ, із них у 28,8 % жінок і 25,9 % чоловіків, а гомозиготний генотип СС зустрічався у 19,0 % хворих – у 13,7 % жінок та 33,3 % чоловіків. Щодо поліморфних ділянок А-1438-Г гену, то гетерозиготний варіант АГ виявлявся у 47,0 % хворих – у 42,5 % жінок та 59,3 % чоловіків, гомозиготний АА – у 17 % хворих, із них у 17,8 % жінок і 14,8 % чоловіків, гомозиготний генотип GG зустрічався у 36,0 % хворих, із них у 39,7 % жінок та 25,9 % чоловіків.

2. Встановлено клінічні особливості РА залежно від поліморфізму в локусі T102C гену серотонінових рецепторів, які полягають в значно вищій активності запального процесу та більшій виразності больового синдрому при генотипі ТС. Для хворих з генотипом ТТ було властиве домінування больового синдрому над запальним компонентом. Активність запального процесу, залежно від варіанту поліморфних ділянок А-1438-Г гену, за показниками SDAI, CDAI і DAS28, інтенсивність болю за шкалою ВАШ та КБС виявилась вірогідно вищою у хворих з генотипом GG в порівнянні з такими з генотипом АГ.

3. Больовий синдром у хворих на РА асоціюється з високою активністю запального процесу. У хворих з генотипами ТС больовий синдром більшою мірою асоціювався з показниками депресії та тривожності та маркерами запального процесу, а у хворих з генотипом ТТ на тлі помірних показників інтенсивності болю та активності запального процесу визначалися високі показники тривожності, тоді як для хворих з генотипом СС характерними виявилися помірні показники інтенсивності болю, активності запального процесу та прямий зв'язок з тривожністю і депресією. У хворих з генотипом АГ і АА не встановлено кореляційних зв'язків інтенсивності болю з показниками депресії і тривоги.

4. Хворі на РА характеризуються формуванням у них психологічних розладів, які виявляються у 59,2 % пацієнтів (депресивні розлади – у 37,5 %, тривога – у 44,8 %). Для хворих з генотипом ТТ більш характерною виявилася присутність астеничного синдрому та ознак депресії, тоді як у хворих з генотипом ТС найчастіше встановлено ознаки тривожності, а у хворих з генотипом СС та у хворих з різними

варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гену 5-HTT2A A-1438-G переважав астеничний синдром.

5. Показники ФС виявилися значно гіршими у хворих з генотипом ТС і ТТ, ніж у хворих з генотипом СС (середній індекс НАQ 1,9 [1,5;2,2] і 1,93 [1,4;2,1] проти 1,3 [1,1;1,7], ( $p > 0,017$ , відповідно). Вірогідно гірші показники ФС встановлено у хворих жінок з генотипом ТС і GG, ніж у чоловіків. Працездатність та повсякденна активність хворих на РА за опитувальником WPAI виявилася вірогідно нижчою у хворих із генотипом ТС і ТТ у порівнянні із хворими з генотипом СС ( $p < 0,001$ ), тоді як між групами хворих з генотипом AG, AA і GG не встановлено вірогідної різниці ( $p > 0,017$ ).

6. Показники ЯЖ за опитувальником SF-36 виявились вірогідно гіршими у хворих на РА з генотипом ТС і ТТ за показниками рольового функціонування, обумовленого як емоційним ( $p < 0,01$ ), так і фізичним станом ( $p < 0,05$ ), психічного здоров'я ( $p < 0,05$ ), життєвої активності та соціального функціонування ( $p < 0,05$ ). Крім того, у хворих з генотипом ТТ психологічний компонент здоров'я виявився вірогідно нижчим у порівнянні із хворими з генотипом ТС і СС ( $p < 0,05 - 0,01$ ), а також встановлено вірогідне зниження психологічного компоненту здоров'я ( $p < 0,001$ ) у порівнянні із фізичним компонентом, тоді як у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок A-1438-G гену встановлено статистично значиме зниження ЯЖ у хворих з генотипом GG лише за показником сумарного фізичного компоненту здоров'я ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із хворими з генотипом AA.

7. Встановлено, що після 12 тижнів лікування у хворих з генотипом ТТ за ACR 20 покращення спостерігалось у 21,4 % хворих, за ACR 50 – у 3,6 % хворих, а частка хворих без ефективності лікування становила 78,6 %; у хворих з генотипом ТС за ACR 20 покращення встановлено у 22,6 % хворих, ACR 50 у 3,8 % хворих, а частка хворих без ефективності лікування становила 73,6 %; серед хворих з генотипом СС за ACR 20 відповідь на терапію встановлено у 42,1 % хворих, добрий ефект, ACR 50 - у 15,8 % хворих і за ACR 70 у 5,3 % частка хворих без ефективності лікування становила 57,9 %; після 12 тижнів лікування у хворих з генотипом AG за ACR 20 покращення спостерігалось у 44,7 % хворих, за ACR 50 – у 10,6 % хворих, а частка хворих без відповіді на лікування становила 55,3 %; у хворих з генотипом GG за ACR 20 респондентів було 44,4 %, за ACR 50 – 11,1 %, а серед хворих з генотипом AA за ACR 20 респондентів було 47,0 %, за ACR 50 – 11,8 %, за ACR 70 – 5,9 %.

8. До групи з прогностично несприятливим перебігом захворювання слід віднести хворих на РА з високими показниками ТДР на тлі високої або помірної активності запального процесу.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою вивчення психологічного стану хворих на РА та раннього виявлення тривожно-депресивних розладів рекомендується проводити анкетування за шкалою реактивної та особистісної тривожності Спілбергера та шкалою Гамільтона (HDRS).

2. За умови позитивних відповідей та показників ТДР  $\geq 45$  балів за Спілбергером та  $\geq 14$  балів за шкалами Гамільтона необхідна консультація психотерапевта з корекцією лікування.

Визначення поліморфізму гену серотонінового рецептора 5HTR2A у хворих на РА є доцільним, оскільки дозволяє на тлі особливостей клінічного перебігу сформуванати групи хворих, які потребують ранньої оптимізації діагностично-лікувальних заходів для підвищення ефективності терапії, розробки індивідуальної медичної і соціальної реабілітації.

## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Protsiuk L. A.** Influence of polymorphic variants of serotonin receptor 5-HTR2A T102C gene on mental status of patients with rheumatic arthritis depending on sex / **L. A. Protsiuk, N. A. Stanislavchuk** // Curierul Medical. – 2016. – Vol. 59, № 1. – P. 13-16. *(Здобувач здійснила відбір і обстеження хворих, статистично опрацювала, проаналізувала та узагальнила одержані результати, підготувала статтю до друку).*
2. **Процюк Л. О.** Зв'язок поліморфізму гену серотонінових рецепторів 5HT2A A-1438-G з тривожно-депресивними розладами у хворих на ревматоїдний артрит / **Л. О. Процюк, М. А. Станіславчук** // Український терапевтичний журнал. – 2016. – № 1. – С. 75-79. *(Здобувач здійснила формування груп хворих та їх обстеження, статистично опрацювала та проаналізувала одержані дані, підготувала статтю до друку).*
3. **Процюк Л. О.** Особливості психологічного стану хворих на ревматоїдний артрит з різними поліморфними варіантами гену серотонінових рецепторів 5-HT2A T102C // **Л. О. Процюк, М. А. Станіславчук** // Львівський медичний часопис. – 2016. – № 1. – С. 20-23. *(Здобувач здійснила формування груп хворих та їх обстеження, статистично опрацювала та проаналізувала одержані дані, підготувала статтю до друку).*
4. **Процюк Л. О.** Вплив поліморфізму гену серотонінових рецепторів 5-HTR2A T102C на вираженість больового синдрому і тривожно-депресивних розладів у хворих на ревматоїдний артрит / **Л. О. Процюк, М. А. Станіславчук, О. А. Шликова** // Український ревматологічний журнал. – 2016. – № 1(63). – С. 61-64. *(Здобувач здійснила формування груп хворих та їх обстеження, статистично опрацювала та проаналізувала одержані дані, підготувала статтю до друку).*
5. **Процюк Л. О.** Стан функціональної спроможності хворих на ревматоїдний артрит залежно від статі з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гену 5-HTR2A T102C і A-1438-G / **Л. О. Процюк** // Запорізький медичний журнал. – 2016. – № 2 (95). – С. 55-60.
6. **Процюк Л. О.** Клінічні прояви ревматоїдного артрити у хворих із різними генотипами T102C поліморфізму гену серотонінових рецепторів 5-HTR2A залежно від статі / **Л. О. Процюк** // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, № 2 (78). – С. 125-129.
7. **Процюк Л. О.** Поліморфізм гену серотонінових рецепторів (5-HT2A) та його зв'язок з ефективністю лікування хворих на ревматоїдний артрит / **Л. О. Процюк** // Одеський медичний журнал. – 2016. – № 4 (156). – С. 29-36.

8. Станіславчук М. А. Сучасні погляди на роль серотонінергічної системи в регуляції автоімунного запалення, перцепції болю та емоційної сфери (огляд літератури) / М. А. Станіславчук, **Л. О. Процюк** // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19, № 3 (75). – С. 240-244. (*Здобувач здійснила аналіз наукової літератури з обраної теми, підготувала статтю до друку*).
9. **Процюк Л. О.** Особливості клінічних проявів захворювання у хворих на ревматоїдний артрит з різними поліморфними варіантами гену серотонінових рецепторів 5-HT<sub>2A</sub> T102C / **Л. О. Процюк**, М. А. Станіславчук // Молодий вчений. – 2015. – № 12 (27), ч. 4. – С. 35-38. (*Здобувач збирала та проаналізувала літературні дані, здійснила відбір і обстеження хворих, узагальнила отримані результати*)
10. **Процюк Л. А.** Особенности психического и личностно-психологического состояния больных ревматоидным артритом / **Л. А. Процюк** // Проблемы и перспективы развития современной медицины : VII Респуб. науч.-практ. конф. с междунар. участ. студентов и молодых ученых, 23–24 апреля 2015 г. : сб. науч. статей. – Гомель : ГомГМУ, 2015. – Том 3. – С. 130-131.
11. **Процюк Л. О.** Особливості психічного стану хворих на ревматоїдний артрит з різними поліморфними варіантами гену серотонінових рецепторів 5-HT<sub>2A</sub> / **Л. О. Процюк**, М. А. Станіславчук // Priorytetowe obszary nauki : konfer. miedzynar. nauk.-prakt., Zakopane, 29-30.11.2015 : zbiór artykułów naukowych. – Warszawa : Wydawca: Sp. z o.o. «Diamond trading tour», 2015. – Str. 71-73.
12. **Процюк Л. О.** Клініко-психологічні особливості перебігу ревматоїдного артриту у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок гену серотонінових рецепторів 5-HT<sub>2A</sub> A-1438-G залежно від статі / **Л. О. Процюк** // Профілактика, діагностика і лікування в практиці сімейного лікаря : Всеукр. наук.-практ. конф., Харків, 20-21 квітня 2016 р. : матер. – Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2016. – № 1. – С. 25.
13. **Процюк Л. О.** Предиктори ризику ревматоїдного артриту та фактори, що впливають на працездатність у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок гену рецепторів 2A серотоніну 5-HT<sub>2A</sub> / М. А. Станіславчук, **Л. О. Процюк** // Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена пам'яті академіка Л. Т. Малої, 21 квітня 2016 р. : матер. – Харків, 2016. – С. 304.
14. **Процюк Л. О.** Поліморфізм гену серотонінового рецептора (5HT<sub>2A</sub>) A-1438-G та його зв'язок з особливостями психологічного стану у хворих на РА залежно від статі / **Л. О. Процюк** // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 150-річчю з дня народження академіка Д. К. Заболотного, 21-22 квітня 2016 р. : тези доповідей. – Одеса : ОНМедУ, 2016. – С. 73.
15. **Protsiuk L. O.** Gene polymorphism of serotonin 5HT<sub>2A</sub> T102C and its influence on the expression of pain and anxiety and depressive disorders in patient with rheumatic arthritis / **L. O. Protsiuk** // Медична наука та клінічна практика – 2016 : наук.-практ. конф. з участю міжнар. спеціалістів, 20 травня 2016 р. : матер. – Харків, 2016. – С. 16.
16. **Процюк Л. О.** Особливості больового синдрому та психологічного стану хворих на ревматоїдний артрит залежно від варіанту поліморфних ділянок промоторного регіону гену 5HT<sub>2A</sub> серотонінових рецепторів T102C та A-1438-G / **Л. О. Процюк** //

2-й Східноєвропейський конгрес з болю : тези. – Український журнал болю. – 2016. – № 1 (5). – С. 42-43.

17. **Процюк Л. А.** Поліморфізм гену рецептора серотоніна типу 2A 5-HT<sub>2A</sub> A-1438-G и его влияние на течение ревматоидного артрита: сб. науч. статей VIII Респуб. междун. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / **Л. А. Процюк** // VII Респуб. науч.-практ. конф. с междун. участ. студентов и молодых ученых, 28 апреля 2016 г. : сб. науч. статей. – Гомель : ГомГМУ, 2016. – С. 611-613.

### АНОТАЦІЯ

**Процюк Л. О. Поліморфізм гену серотонінових рецепторів (5-HT<sub>2A</sub>) у хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з клінічними проявами та ефективністю лікування. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія. – Донецький національний медичний університет МОЗ України, Лиман, 2017.

Робота присвячена новому вирішенню актуального наукового завдання у галузі клінічної медицини, а саме ревматології, щодо розробки алгоритму персоналізованої діагностичної тактики для виявлення груп хворих на РА з несприятливим перебігом захворювання на основі вивчення поліморфізму гену серотонінових рецепторів 5HT<sub>2A</sub>, його зв'язку з клінічним перебігом РА та ефективністю лікування, що є підґрунтям для ранньої оптимізації лікувально-реабілітаційних заходів. Виявлено, що хворі з генотипом TC і GG характеризуються значно вищим рівнем больових відчуттів, більшою кількістю болісних суглобів та високою активністю запального процесу, більшою тривалістю вранішньої скутості та наявністю прискореної інвалідизації, суттєвим погіршенням показників якості життя та наявністю ознак тривожності у поєднанні з симптомами депресії, тоді як для хворих з генотипом TT властиве домінування больового синдрому над запальним компонентом, переважання ознак депресії в поєднанні з симптомами тривожності та астенії. Ефективність лікування, працездатність та якість життя хворих на РА залежать від варіанту поліморфних ділянок промоторного регіону гену 5-HT<sub>2A</sub> T102C і A-1438-G. Найкращою ефективністю лікування, працездатність та якість життя виявилася серед хворих з генотипом CC, поліморфних ділянок T102C гену, і AA, поліморфних ділянок A-1438-G гену.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, поліморфізм гену серотонінових рецепторів 5-HT<sub>2A</sub>, тривожність, депресія, ефективність лікування.

### ANNOTATION

**Protsiuk L. O. Polymorphism of serotonin receptor (5-HT<sub>2A</sub>) gene in patients with rheumatic arthritis: clinical manifestations and treatment efficacy.** – Manuscript. Thesis for scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.12 – Rheumatology. –Donetsk National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Lyman, 2017.

The work is devoted to the important task – improvement of treatment efficacy in patients with RA on the basis of risk factors and specific course of the disease as well as

developing an algorithm of patient-specific diagnostic approach to identify the groups of patients with unfavourable course. The patients with TC and GG genotype were found to have higher level of pain feelings, greater number of painful joints and high activity of inflammatory process, longer morning stiffness and development of early disability, significant deterioration of quality of life and the presence of anxiety signs associated with depression symptoms while the patients with TT genotype had the prevalence of painful syndrome over inflammatory component, and the signs of depression associated with anxiety and asthenia symptoms dominated. Treatment efficiency, working capacity as well as quality of life in patients with RA depended on the variant of polymorphic sites of promotor region of 5-HTR2A T102C and A-1438-G gene. The best treatment efficacy as well as working capacity and quality of life was observed in patients with CC genotype, polymorphic sites of promotor region of T102C gene and AA genotype, polymorphic sites of A-1438-G gene.

**Key words:** rheumatic arthritis, polymorphism serotonin receptor 5-HTR2A, anxiety, depressive disorders, efficacy of treatment.

## АННОТАЦИЯ

**Процюк Л. А. Полиморфизм гена серотониновых рецепторов (5-HTR2A) у больных ревматоидным артритом: связь с клиническими проявлениями и эффективностью лечения. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – ревматология. – Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, Лиман, 2017.

Работа посвящена изучению особенностей клинических проявлений у больных ревматоидным артритом (РА) с различными вариантами полиморфных участков гена серотониновых рецепторов (5-HTR2A) T102C и A-1438-G и их влиянию на эффективность лечения с целью решения вопроса о повышении эффективности лечения с учетом установленных факторов риска и особенностей течения заболевания путем разработки алгоритма персонифицированной диагностической тактики для установления групп больных с неблагоприятным течением. В ходе исследования обследовано 120 больных РА в возрасте от 18 до 75 лет. Изучены полиморфные варианты локусов T102C и A-1438-G гена 5-HTR2A у 100 больных. Группы пациентов сформированы на основе установленных вариантов полиморфных участков T102C и A-1438-G промоторного региона гена 5-HTR2A и в зависимости от пола.

Нами было установлено, что у больных РА гетерозиготный вариант TC, полиморфных участков T102C гена, встречался достоверно чаще по сравнению с гомозиготными TT и CC, тогда как среди больных РА с различными вариантами полиморфных участков локуса A-1438-G гена оказалась достоверно выше частота генотипа AG по сравнению с генотипом AA, а между частотой генотипов AG и GG не установлено достоверной разницы. По частоте, в локусе T102C гена, преобладал аллель T по сравнению с аллелем C, а в локусе A-1438-G гена наблюдалось преобладание аллеля G по сравнению с аллелем A. Генотип TC встречался чаще у женщин, чем у мужчин, частота генотипа TT оказалась почти одинаковой среди женщин и мужчин, тогда как генотип CC достоверно чаще встречался у мужчин по



сравнению с женщинами. Что касается распределения частоты генотипов в локусе А-1438-Г гена, следует заметить, что как генотип АG, так и генотипы АА и GG среди больных женщин и мужчин встречались с почти одинаковой частотой. Установлено наличие ассоциативной связи между генотипом ТС, полиморфных участков локуса Т102С гена, АА и GG генотипами, полиморфных участков локуса А-1438-Г гена, с рядом клинических проявлений. В частности показано, что больные с генотипом ТС и GG характеризуются значительно более высоким уровнем болевого синдрома по VAS, большим количеством болезненных суставов и высокой активностью заболевания по DAS 28 SDAI и CDAI. Для этих групп пациентов оказалась характерной большая продолжительность утренней скованности и наличие быстрого развития инвалидности, существенное ухудшение показателей качества жизни. У больных с генотипом ТТ преобладали признаки депрессии в сочетании с тревожной и астенической симптоматикой, тогда как у больных с генотипом ТС чаще всего определялись признаки тревожности в сочетании с депрессией, а у больных с генотипом СС зачастую выявлялась астено-депрессивная симптоматика. У больных с различными вариантами полиморфных участков промоторного региона гена 5-НTR2А А-1438-Г преобладали астено-депрессивные расстройства, независимо от генотипа. Эффективность лечения, работоспособность и качество жизни больных зависели от варианта полиморфных участков Т102С и А-1438-Г гена. Эффективность лечения, работоспособность и качество жизни оказались лучшими среди больных с генотипом СС, полиморфных участков Т102С гена, и АА, полиморфных участков А-1438-Г гена.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, полиморфизм гена серотониновых рецепторов 5-НTR2А, тревожность, депрессия, эффективность лечения.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АС	– астенічний синдром
КБС	– кількість суглобів з наявним болем
КНС	– кількість набряклих суглобів
ОТ	– особистісна тривожність
РА	– ревматоїдний артрит
РТ	– реактивна тривожність
РФ	– ревматоїдний фактор
ТВС	– тривалість вранішньої скутості
ТДР	– тривожно-депресивні розлади
ФНП- $\alpha$	– фактор некрозу пухлин $\alpha$
ФС	– функціональна спроможність
ЯЖ	– якість життя
ВР	– інтенсивність болю
CRP	– С-реактивний протеїн
HDRS	– шкала Гамільтона
VAS	– візуальна аналогова шкала