

УДК 616.89-008.454-053.2:616.988:612.018

М.В. Неволя, Л.В. Пипа, Р.В. Свістільнік, Н.О. Зимак–Закутня

Асоціація поліморфізму T102C (rs6313) гена рецептора серотоніну HTR2A з розвитком тривожних, депресивних розладів у дітей з органічними та функціональними респіраторними патологіями

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 56-67. doi 10.15574/SP.2023.134.56

For citation: Nevoia MV, Pyra LV, Svistilnik RV, Zymak-Zakutnia NO. (2023). Association of T102C (rs6313) serotonin receptor gene HTR2A polymorphism with the development of anxiety, depressive disorders in children with organic and functional respiratory pathologies. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 56-67. doi 10.15574/SP.2023.134.56.

Мета — встановити взаємозв'язок поліморфізму T102C (rs6313) гена рецептора серотоніну HTR2A з ризиком розвитку соматоформних та коморбідних їм тривожних і депресивних розладів у дітей з респіраторними патологіями.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 90 хворих, середній вік яких становив 11,6±3,3 року ($M\pm\sigma$), з яких було 63,3% ($n=57$) хлопчиків і 36,7% ($n=33$) дівчаток. Хворих поділено на три групи — по 30 (33,3%) осіб: із бронхіальною астмою (БА), із пневмоніями та із соматоформними респіраторними розладами. Також обстежено 30 здорових дітей контрольної групи. Для виявлення депресії використано опитувальник — Children's depression inventory M. Kovacs (1992), для дослідження тривожності — опитувальник Спілберґера–Ханіна. В усіх дітей у сироватці крові визначено концентрацію серотоніну та гамма-аміномасляної кислоти методом імуноферментного аналізу. Генетичні дослідження проведено з визначенням генетичного поліморфізму T102C (rs6313) рецептора серотоніну 5-HTR2A методом полімеразної ланцюгової реакції. Статистичні дослідження виконано з визначенням абсолютного та атрибутивного ризику, відношення шансів (ВШ) і відносного ризику, індексу потенційної шкоди. Вірогідність відмінностей оцінено за допомогою дво-вибіркового t-критерію Стьюдента і побудовано 95% довірчого інтервалу (ДІ) для різниці середніх, а також точний критерій Фішера, χ^2 з поправкою Йейтса та коефіцієнта Пірсона. Вірогідними прийнято значення за $p<0,05$.

Результати. У загальному, у хворих носіїв алелі T/T спостерігався найвищий рівень особистісної тривожності (46,9±8,9 бала), досягнувши найнижчого рівня в носіїв алелі C/C — 41,6±8,5 бала (95% ДІ: 0,13–10,47; $p<0,045$). У дітей із соматоформною вегетативною дисфункцією дихальної системи — носіїв алелі T/T — відмічався найвищий рівень особистісної тривожності (52,3±6,3 бала), тоді як у носіїв алелі C/C особистісна тривожність була значно нижчою — 44,8±7,7 бала (95% ДІ: 0,26–14,7; $p<0,05$). Наявність алелі T/T збільшувала в середньому захворюваність на тривожні порушення у хворих із соматоформною вегетативною дисфункцією дихальної системи на 41,7±16,0%, при цьому ВШ становило 7,00 (95% ДІ: 1,38–35,47). Тривожні порушення в дітей із БА збільшувалися на 44,2±16,0%, при цьому ВШ дорівнювало 8,10 (95% ДІ: 1,61–40,76). За результатами дослідження рівня серотоніну виявлено достовірне зниження його в дітей із захворюваннями дихальних шляхів, які є носіями алелі T/T порівняно з наявністю алелі C/C (95% ДІ: 0,084–0,656; $p<0,012$).

Висновки. Наявність поліморфізму T/T є предиктором розвитку соматоформних респіраторних розладів і тривожних станів у дітей ($p=0,021$), а також збільшує вірогідність розвитку їхніх коморбідностей в дітей з БА ($p=0,010$), вірогідно за рахунок порушення обміну серотоніну.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти шкільного віку, тривожність, депресія, бронхіальна астма, пневмонія, соматоформний розлад, однонуклеотидний поліморфізм.

Association of T102C (rs6313) serotonin receptor gene HTR2A polymorphism with the development of anxiety, depressive disorders in children with organic and functional respiratory pathologies

M.V. Nevoia, L.V. Pyra, R.V. Svistilnik, N.O. Zymak-Zakutnia

National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Purpose — to establish the relationship between the polymorphism T102C (rs6313) of the HTR2A serotonin receptor gene and the risk of developing somatoform and comorbid anxiety and depressive disorders in children with respiratory pathologies.

Materials and methods. The study involved 90 patients, whose average age was 11.6±3.3 years ($M\pm\sigma$), of whom 63.3% were boys ($n=57$) and 36.7% were girls ($n=33$). The patients were divided into three groups of 30 (33.3%) people in each: with bronchial asthma (BA), with pneumonia, and with somatoform autonomic dysfunction of the respiratory system (SADRS). Also, 30 healthy children of the control group were examined. The Children's depression inventory M. Kovacs (1992), questionnaire was used to detect depression, and the Spielberger–Hanin test-questionnaire was used to study anxiety. In all children, serotonin and gamma aminobutyric acid concentrations in blood serum were determined by the ELISA method. Genetic studies were carried out with the determination of the T102C (rs6313) serotonin receptor 5-HTR2A genetic polymorphism by polymerase chain reaction. Statistical analyses were performed to determine the absolute and attributable risk, odds ratio (OR) and relative risk, and the potential harm index. The significance of differences was assessed using the two-sample Student's t-test and the construction of a 95% confidence interval (CI) for the difference in means, as well as Fisher's exact test, χ^2 with Yates' correction, and Pearson's coefficient. Values with $p<0.05$ were considered significant.

Results. In general, sick carriers of the T/T allele have the highest level of personal anxiety of 46.9±8.9 points, reaching the lowest level in sick carriers of the C/C allele of 41.6±8.5 points (95% CI: 0.13–10.47; $p<0.045$). The highest level of personal anxiety was also observed in patients carrying the T/T allele with SADRS (52.3±6.3 points), reaching the lowest level in patients carrying the C/C allele – 44.8±7.7 points (95% CI: 0.26–14.7; $p<0.05$). The presence of the T/T allele increases, on average, the incidence of anxiety disorders in patients with SADRS by 41.7±16.0%, while the OR is 7.00 (95% CI: 1.38–35.47) and anxiety disorders and SADRS in patients with BA by 44.2±16.0%, while the OR

is 8.10 (95% CI: 1.61–40.76). In general, the level of serotonin in patients with respiratory pathologies with the presence of the T/T allele was lower compared to the presence of the C/C allele (95% CI: 0.084–0.656 μmol ; $p < 0.012$).

Conclusions. The presence of the T/T polymorphism is a predictor of the development of SADRS and anxiety disorders in children ($p = 0.021$) and increases the incidence of SADRS and anxiety disorders in patients with BA ($p = 0.010$), probably due to disruption of serotonin metabolism. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, anxiety, depression, bronchial asthma, pneumonia, somatoform disorder, single nucleotide polymorphism.

Вступ

Хронічні респіраторні захворювання впливають на особистість та емоційний стан людей, які на них хворіють. Зокрема, пацієнти з тяжкою астмою можуть мати супутні психопатологічні порушення, такі як алекситимія, тривожність і/або депресія, що, своєю чергою, призводить до погіршення клінічного перебігу основного захворювання [6].

Бронхіальна астма (БА) є хронічним гетерогенним запальним процесом дихальних шляхів, яка зазвичай загрожує психологічному здоров'ю через вплив на повсякденне життя. У хворих на БА спостерігається високий ризик психіатричної захворюваності через її епізодичний характер, а тривожність і депресія є найпоширенішими супутніми патологіями [8].

Відомості про те, що емоційне навантаження та психологічний стрес формують і викликають напад бронхіальної БА, доводять важливу роль психічних факторів у патогенезі психосоматичних захворювань [3].

Високий рівень алекситимії у хворих на БА, часте виникнення розладів, які вважаються психосоматичного походження, а також значний вплив стресу та сильних емоцій на розвиток загострення захворювання підтверджують, що БА можна вважати психосоматичним розладом [21].

Типова клінічна картина соматоформної вегетативної дисфункції (СВД) характеризується вираженою участю вегетативної нервової системи (ВНС), додаткових неспецифічних суб'єктивних скарг і постійних посилень хворого на певний орган або систему в якості причини свого розладу [12].

Одними з можливих психосоматичних проявів розладу дихання можуть бути дисфункціональні розлади дихання, які визначаються як хронічні зміни в схемі дихання, що не вкладаються в окремий медичний діагноз, викликають респіраторні порушення та супутні скарги, такі як тривожність і запаморочення [1].

На сьогодні визначають такі дисфункціональні розлади дихання: гіпервентиляційний синдром (ГВС — *Hyperventilation syndrome*), періодичні глибокі зітхання (*Periodic deep sighing*), торакальне домінантне дихання (*Thoracic dominant breathing*), форсовані черевні видихи (*Forced abdominal expiration*) та торакоабдомінальна асинхронія (*Thoracoabdominal asynchrony*) [2].

Основними етіологічними факторами ГВС є тривожно-депресивні розлади різного ступеня виразності [15].

У МКХ-10 ГВС належить до соматоформної дисфункції ВНС органів дихання (F45.33). F45.33 — Соматоформна дисфункція ВНС органів дихання включає, у тому числі, психогенні форми кашлю та задишки. Слід зазначити, що група соматоформних розладів була дещо категоріально змінена в класифікації DSM-5 проти МКБ-10. Так, у DSM-5 з'явилася категорія «Розлад із соматичними симптомами та аналогічні розлади» (*Somatic symptom and related disorders*), що відповідає категорії соматоформних розладів у МКХ-10 [12].

Середня частота в загальній популяції розладу із соматичними симптомами становить 12,9%, що пов'язано зі збільшенням функціональних порушень, зниженням якості життя і високою коморбідністю з тривожністю й депресивними розладами [20].

У пацієнтів із БА наявність ГВС може призводити до переоцінки тяжкості симптомів БА і впливати на її лікування [29]. Також у хворих на БА або інші органічні патології легень ГВС може додатково призводити до появи або посилення таких симптомів, як охолодження та висихання дихальних шляхів від гіпервентиляції, звуження дихальних шляхів через холінергічну активацію [4].

У генезі вегетативної дисфункції наявна зацікавленість різних нейромедіаторних структур, що призводить вже до змін в афективній сфері (виникнення депресії або тривожності), додатково посилюючи вегетативну симптоматику [12].

Однією з таких структур у головному мозку та на периферії є серотонінергічна система.

Передбачається її роль в етіології багатьох захворювань, у тому числі депресія, шизофренія, тривожність і панічні розлади, мігрень, гіпертонія, легенева гіпертензія, розлади харчування, блювання і синдром подразненого кишечника. Серотонін діє через кілька типів і підтипів рецепторів. Ідентифіковано сім різних сімейств рецепторів серотоніну і 14 підтипів, а також описано різні субпопуляції, де 5-HT₁ і 5-HT₅ мають інгібіторну функцію, інші — збудливі [23]. Також встановлено значну роль серотоніну в регуляції та функції дихання [5].

Одним із рецепторів серотоніну, який відіграє значну роль у розвитку різноманітних психічних порушень, за даними окремих досліджень, є рецептор 5-HT_{2A}.

Цей клас має три підтипи рецепторів — 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} і 5-HT_{2C}, демонструючи 46–50% структурної гомології. 5-HT_{2A} — це головний збудливий підтип рецепторів серед G-білкових рецепторів серотоніну, переважно пов'язаний з білком Gq11, і збільшує інозитол-трифосфатний гідроліз і внутрішньоклітинну концентрацію Ca²⁺. Рецептор 5-HT_{2A} експресується в багатьох центральних і периферичних тканинах. Ці рецептори опосередковують відповідь скорочення гладеньких м'язів, їхня активація сприяє підвищенню агрегації тромбоцитів і збільшення проникності капілярів. У центральній нервовій системі (ЦНС) рецептори 5-HT_{2A} присутні переважно в корі, клаустрі та базальних гангліях. Активація рецептора 5-HT_{2A} призводить до стимуляції секреції адренкортикотропного гормону, кортикостерону, окситоцину, реніну та пролактину [23].

5-HT_{2A} бере участь у регуляції таких станів, як тривожність, розлади апетиту, розвиток залежності, навчання, пам'ять, настрої, сексуальна поведінка, сон, терморегуляція. Його агоністами є дислептики, а антагоністами — нейролептики [23].

У людини ген HTR2A локалізований на 13-й хромосомі в положенні 13q14-q21 і складається з трьох екзонів і двох інтронів. Однонуклеотидна заміна Т (тимін) на С (цитозин) знаходиться в першому екзоні гена HTR2A в положенні 102 (rs6313). Цей поліморфізм пов'язаний із рівнем експресії гена. Наявність алелів С/С і С/Т спричиняє підвищений ризик до ревматоїдного артриту, а наявність алелі Т/Т — до розвитку депресії, тривожних порушень і стресових ре-

акцій. Локус -1438 (rs6311), де виявлено однонуклеотидну заміну А (аденін) на G (гуанін), розташований поблизу промотора і може модулювати активність гена 5HTR2A. Цей поліморфізм асоціюється з агресивною поведінкою, шизофренією, ризиком виникнення ревматоїдного артриту [30].

Однонуклеотидні поліморфізми (SNP) можуть діяти як біологічні маркери, оскільки вони можуть бути пов'язані з генами, асоційованими з різними складними захворюваннями, такими як хвороби серця, діабет, рак, шизофренія, артеріальний тиск, мігрень тощо. Ці SNP здебільшого розташовані в гені або в регуляторній ділянці поблизу гена і можуть впливають на функцію гена, відіграючи безпосередню роль у розвитку захворювання [16].

Функціональне значення поліморфізму промотора 102Т/С (rs6313) в одному з основних генів цієї системи (рецептор серотоніну HTR2A) залишається недостатньо вивченим щодо його впливу на виникнення тривожних, депресивних і соматоформних розладів у дітей взагалі та в контексті респіраторних захворювань зокрема.

Мета дослідження — встановити взаємозв'язок поліморфізму Т102С (rs6313) гена рецептора серотоніну HTR2A з ризиком розвитку соматоформних та коморбідних їм тривожних і депресивних розладів у дітей із респіраторними патологіями.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри педіатрії, акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова в пульмонологічному відділенні КНП «Хмельницька обласна дитяча лікарня» Хмельницької обласної ради.

Після підписання інформованої згоди батьків і дітей до дослідження залучено 90 хворих, у яких діагностовано основні респіраторні патології. Середній вік дітей становив 11,6±3,3 року (M±σ), з яких було 63,3% (n=57) хлопчиків і 36,7% (n=3) дівчаток. Хворих поділено на три групи: з БА — 30 (33,3%) дітей, із них 20,0% дівчаток і 80% хлопчиків, із пневмоніями — 30 (33,3%) дітей, із них 53,3% дівчаток і 46,7% хлопчиків, а також із СВД дихальної системи (ДС) — 30 (33,3%) дітей, серед яких з однаковою частотою зустрічалися діти жіночої і чоловічої статі (по 50,0%). Також обстежено

30 дітей, середній вік яких становив $12,1 \pm 3,7$ року ($M \pm \sigma$), які лікувалися в інших соматичних відділеннях і не мали емоційних розладів та гострої або хронічної респіраторної патології. Ці діти становили контрольну групу.

Відбір дітей і встановлення діагнозу проведено після загальноклінічного обстеження та відповідно до критеріїв МКХ-10.

Для виявлення наявності депресії та її клінічних симптомів у відібраній групі дітей з соматоформними розладами та органічними захворюваннями органів дихання використано опитувальник дитячої депресії – Children's depression inventory (CDI) М. Kovacs, 1992. Цей опитувальник розроблено Maria Kovacs і адаптовано співробітниками лабораторії клінічної психології і психіатрії. Методика призначена для дослідження дітей і підлітків віком 6–17 років та дає змогу оцінити афективні й когнітивні симптоми депресії, соматичні скарги, соціальні проблеми і проблеми в поведінці. Загальний нормальний показник за CDI може варіювати від 0 до 54, де 50 – це критичне значення, після якого глибина симптоматики зростає [17]. Наявність депресії діагностовано за наявності Т-показника вище середнього (>60), у який переведено загальну суму балів за шкалою. Для дослідження тривожності використано тест-опитувальник Спілбергера – State-Trait Anxiety Inventory (STAI), модифікований Ю.Л. Ханіним, що дає змогу виявити рівень реактивної й особистісної тривожності. Показники інтерпретуються так: до 30 балів – низька тривожність, 31–44 бали – помірна, 45 і більше балів – висока [11]. Для діагностування ГВС як основного прояву соматоформного респіраторного розладу використано Наймігенський опитувальник – Nijmegen Questionnaire. Сума балів за Наймігенським опитувальником >23 має чутливість 91% і специфічність 95% для діагностики ГВС [28].

В усіх дітей, у тому числі контрольної групи, взято зразки крові для визначення концентрації серотоніну та гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Серотонін у сироватці крові досліджено методом імуноферментного аналізу (ІФА) із застосуванням набору «Серотонін ІФА ВА Е-8900», виробник «LABOR DIAGNOSTIKA NORD GmbH & Co.KG» (Німеччина). Дослідження проведено на аналізаторі «Agilent Technologies 5977B MSD» (США). Референтні значення: 0,28–1,62 мкмоль/л. Рівень ГАМК у сироват-

ці крові визначено після його виділення методом високоефективної рідинної хроматографії. Дослідження проведено на аналізаторі «Agilent Technologies 5977B MSD» (США) із застосуванням набору «Florisil for chromatography 60–100 mesh». Референтні значення: діти віком до 2 років – 0,00–0,001 мкмоль/л, від 2 років і дорослі – 0,00–0,015 мкмоль/л. Дані нейротрансмітери досліджено в лабораторії ТОВ «Діагностика плюс», м. Харків.

Генетичні дослідження проведено з визначенням генетичного поліморфізму рецептора серотоніну 5-НTR2A. У людини ген 5-НTR2A локалізований на 13-й хромосомі в положенні 13q14-q21 та складається з трьох екзонів і двох інтронів. Однонуклеотидна заміна Т (тиамін) на С (цитозин) знаходиться в першому екзоні гена 5-НTR2A в положенні 102 (rs6313). Генетичний поліморфізм визначено методом полімеразної ланцюгової реакції в ПП «МІЛАМЕД», м. Хмельницький.

У статистичній обробці матеріалу використано визначення абсолютного ризику (АР) експоненційної групи (тобто ризик розвитку захворювання під дією фактора ризику в цій групі) та неекспоненційної групи або Experimental Event Rate (EER) і Control Event Rate (CER). Для встановлення того, наскільки вагомий внесок робить цей фактор ризику в збільшення частоти захворюваності, визначено атрибутивний ризик (АТР) (*attributable risk*). Крім того, визначено відносний ризик (ВР) (*relative risk*) та відношення шансів (ВШ) (*odds ratio*). Розраховано індекс потенційної шкоди (ІПШ) – необхідна кількість осіб, які були під дією провокуючого фактора для розвитку одного захворювання.

Вірогідність відмінностей оцінено за допомогою двовибіркового t-критерію Стьюдента і побудовою 95% довірчого інтервалу (ДІ) (*confidence interval*) для різниці середніх, а також із використанням точного критерію Фішера, χ^2 з поправкою Йейтса та коефіцієнта Пірсона. Вірогідними прийнято значення за $p < 0,05$.

Під час досліджень дотримано вимог нормативно-правових документів із біометричної етики: Женевської декларації, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина є їхнім об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1994, 2000, 2008), Міжнародного кодексу медичної етики, Міжнародного керівництва з етики біомедичних досліджень за участі

людини, CIOMS (Женева, 1993 р.), Керівництва з належної клінічної практики, яке підготовлене Міжнародною конференцією з гармонізації, ICH GCP (1996 р.), Конвенції про захист прав і гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини (Рада Європи, 1997 р.) з наступними «Додатковими протоколами», Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14.02.2012 № 110 «Інформована добровільна згода пацієнта на обробку персональних даних».

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення поліморфізмів генів-кандидатів можуть допомогти визначити ступінь схильності до різноманітних емоційних порушень, у тому числі тривожних розладів і депресії. Відповідно до сучасних теорій, особливу роль у патогенезі емоційних порушень відіграють нейромедіаторні структури та гени, що їх кодують. Найвідомішими генами, для яких встановлений зв'язок з емоційними порушеннями, є гени транспортерів і рецепторів серотоніну.

Дослідження генів-кандидатів показують, що певні алельні та однонуклеотидні поліморфізми (SNP — single nucleotide polymorphisms) у гені HTR2A можуть впливати на психіатричний ризик і ефекти лікування. Алелі G/C, rs6311 (тобто — 1438G > A, промотор) і rs6313 (тобто 102C > T, екзон 1) пов'язані з підвищеним ризиком депресії і шизофренії [26].

Аналіз SNP за шизофренії показав, що частоти GG (30%, rs6311) та генотипи CC (32%, rs6313) вищі в пацієнтів основної групи ($p < 0,05$) порівняно з контрольною [27].

Однонуклеотидні поліморфізми є найпоширенішим типом варіацій у геномі людини. SNP класифікуються як нейтральні і функціональні. Нейтральні зазвичай не впливають і не змінюють функції геному, тоді як функціональні впливають на різні біологічні процеси та постійно створюють ризик багатofакторних захворювань [24].

Отримані результати щодо впливу 5-HTR2A на різні психічні порушення за різних патологій та в різних етнічних групах в окремих дослідженнях не однозначні, тому метою цього дослідження є визначення асоціації між однонуклеотидним поліморфізмом (SNP) T102C (rs6313) у гені рецептора серотоніну (5HTR2A) та алельними генотипами з виникненням емоційних порушень у дітей на органічні і функціональні респіраторні захворювання.

Серед обстежених нами дітей із соматоформними респіраторними розладами гомозиготний варіант HTR2A (T/T) був у 10 (33,3%) осіб. Усі діти — носії алелі T/T — мали високий рівень особистісної тривожності ($51,3 \pm 7,5$ бала) і надмірну реактивну тривожність ($44,0 \pm 7,0$ бала). Депресія легкого або помірного ступеня спостерігалась у 90% хворих дітей цієї групи — носіїв алелі T/T ($64,3 \pm 4,8$ бала). У всіх цих дітей відмічалось поєднання тривожності та депресії.

У 43,4% дітей із соматоформними респіраторними розладами виявлявся гетерозиготний (C/T) варіант даного гена. У них відмічалась різного ступеня особистісна ($50,0 \pm 7,8$ бала) та у 92,3% осіб — надмірна реактивна тривожність ($40,6 \pm 6,6$ бала). Депресія легкого або помірного ступеня ($63,7 \pm 6,6$ бала) спостерігалась у всіх дітей із цим генотипом і поєднувалась із різним ступенем тривожності.

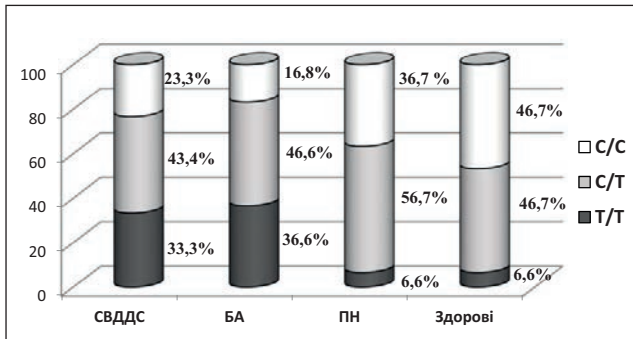
У 23,3% дітей із соматоформними респіраторними розладами відмічався гомозиготний (C/C) варіант даного гена. У цих дітей також виявлялась різного ступеня особистісна ($45,4 \pm 8,5$ бала) і реактивна тривожність ($44,2 \pm 6,9$ бала). Депресія легкого ступеня ($64,8 \pm 5,4$ бала) спостерігалась лише в одній дитині.

Отже, у підгрупі дітей із соматоформними респіраторними розладами, які асоціювалися з емоційними порушеннями, у 76,7% випадках відмічалось носійство алелі T. Ймовірно, алель T гена — рецептора серотоніну є фактором ризику щодо розвитку афективних і соматоформних розладів.

Такі емоційні розлади, як тривожність і депресія, впливають на контроль симптомів БА в дітей, однак на них часто не звертають уваги в клінічній практиці. D.S. Lakshminarasappa та співавт. (2021) вказують, що з 176 дітей із БА у 13,1% осіб виявлено підвищену тривожність, у 8% — депресію, у 16,5% — поєднання тривожності і депресії. У дітей з неконтрольованою БА у більшості випадків відмічено депресію та поєднання тривожності й депресії, ніж у дітей з контрольованою БА [18].

У наведеному нами дослідженні отримано інший відсоток наявності тривожності, депресії та змішаних станів у дітей, хворих на бронхіальну БА.

Серед обстежених дітей з БА гомозиготний варіант HTR2A (T/T) відмічався у 36,6% осіб. Усі діти цієї підгрупи мали надмірний рівень особистісної тривожності ($41,8 \pm 7,5$ бала), а у 81,8% дітей визначався ще й надмірний рівень реактивної тривожності ($38,0 \pm 6,3$ бала).



Примітки: СВДДС — соматоформна вегетативна дисфункція дихальної системи; БА — бронхіальна астма; ПН — позалікарняна пневмонія.

Рис. 1. Частота зустрічальності алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у дітей з органічною та функціональною респіраторною патологією

У 46,6% дітей, хворих на БА, виявлявся гетерозиготний (С/Т) варіант рецептора гена серотоніну. У 92,8% осіб спостерігалася різного ступеня особистісна тривожність ($45,9 \pm 8,9$ бала), у 85,7% осіб — надмірна реактивна тривожність ($44,6 \pm 10,5$ бала). Депресія легкого або помірного ступеня відмічалася в 5 дітей, що становило 35,7% ($65,0 \pm 5,7$ бала). У 5 (35,7%) хворих було поєднання тривожності та депресії.

У 16,8% дітей із БА спостерігався гомозиготний (С/С) варіант рецептора гена серотоніну. У них також виявлялися різного ступеня особистісна та реактивна тривожність ($42,6 \pm 6,1$ бала і $43,6 \pm 7,2$ бала, відповідно). Депресивних розладів у носіїв алелі С/С в цій підгрупі дітей не було. Отже, 83,2% дітей з БА були носіями алелі Т гена рецептора серотоніну (46,6% — із гетерозиготним варіантом С/Т, 36,6% — із гомозиготним Т/Т).

Серед обстежених нами дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, гомозиготний варіант HTR2A (Т/Т) відмічався лише у 2 (6,6%) осіб. В 11 (36,7%) дітей із пневмонією був гомозиготний (С/С) варіант даного гена. У 56,7% дітей з позагоспітальною пневмонією спостерігався гетерозиготний (С/Т) варіант даного гена, серед яких у 88,2% дітей виявлялася різного ступеня особистісна тривожність ($39,3 \pm 6,0$ бала), а у 64,7% осіб — надмірна реактивна тривожність ($35,3 \pm 4,8$ бала). Депресія спостерігалась у 35,3% осіб ($59,5 \pm 2,2$ бала). У 23,5% хворих відмічалася поєднання тривожності та депресії.

За результатами обстеження 30 дітей контрольної групи поліморфізм Т/Т відмічався лише у 2 дітей, що становило 6,6%, 14 (46,7%) дітей були носіями алелі Т/С, а 11 (46,7%) дітей — алелі С/С. На рисунку 1 наведено процентне співвідношення дітей із різними варіантами алелі.

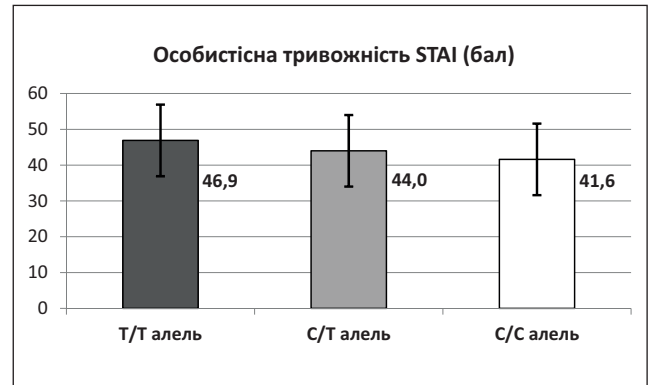


Рис. 2. Загальне значення особистісної тривожності залежно від алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у дітей із респіраторною патологією

У загальному, у хворих дітей — носіїв алелі Т/Т — спостерігався найвищий рівень особистісної тривожності ($46,9 \pm 8,9$ бала), який явно зменшувався в носіїв алелі С/Т ($44,0 \pm 9,1$ бала), досягаючи найнижчого рівня у хворих носіїв алелі С/С ($41,6 \pm 8,5$ бала) порівняно з носіями алелі Т/Т (95% ДІ: 0,13–10,47, $p < 0,045$) (рис. 2).

Імовірно, наявність алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) з носійством алелі Т/Т, під впливом факторів зовнішнього середовища, особливостей виховання, може призводити до розвитку та формування особистісної тривожності в дитячому віці.

У таблиці 1 показано різницю щодо частоти розвитку різних емоційних порушень у дітей із респіраторною патологією залежно від алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну.

За даними таблиці 1, особистісна тривожність достовірно частіше відмічалася в носіїв Т/Т генотипу, а серед носіїв різних алелей не виявлено значущої різниці в показниках реактивної тривожності та депресії.

Дослідженням взаємодії генів із середовищем сприяли досягнення в молекулярній біології наприкінці ХХ століття, особливо у вивченні психічного здоров'я. У дослідженні 402 дорослих бразильців із різним соціально-економічним становищем, проведеному протягом 2011–2014 рр., взаємодія повідомлених негараздів у дитинстві та поліморфізму рецептора серотоніну 2А пов'язана з вираженими симптомами депресії. Отримані дані дослідження підтверджують роль серотонінергічної системи в регуляції реакції на стрес, навчання та пам'ять, а також те, як ці процеси, своєю чергою, взаємодіють із подіями та обставинами навколишнього середовища [9].

Однак зустрічальність того чи іншого поліморфізму та його вплив на прояви патології

Таблиця 1

Наявність тривожних і депресивних розладів залежно від алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у дітей із респіраторною патологією

| Алелі | N | CDI (бал) | STAI (бал) Особистісна тривожність | STAI (бал) Реактивна тривожність |
|-------|----|-----------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| T/T | 23 | 54,6±10,5 | 46,9±8,9* | 39,6±7,6 |
| C/T | 44 | 54,9±10,6 | 44,0±9,1 | 35,8±12,7 |
| C/C | 23 | 57,3±9,3 | 41,6±8,5* | 39,1±7,9 |

Примітка: * — достовірність різниці частоти розвитку емоційних порушень залежно від алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну в дітей із захворюваннями дихальної системи.

Таблиця 2

Наявність тривожних і депресивних розладів залежно від алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у пацієнтів із соматоформними респіраторними розладами

| Алелі | N | CDI (бал) | STAI (бал) Особистісна тривожність | STAI (бал) Реактивна тривожність |
|-------|----|-----------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| T/T | 10 | 62,8±6,6 | 52,3±6,3* | 44,0±7,0 |
| C/T | 13 | 63,7±6,7 | 50,1±7,8 | 40,6±6,6 |
| C/C | 7 | 64,8±5,4 | 44,8±7,7* | 44,2±6,9 |

Примітка: * — достовірність різниці частоти розвитку емоційних порушень залежно від алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну в дітей із соматоформною вегетативною дисфункцією дихальної системи.

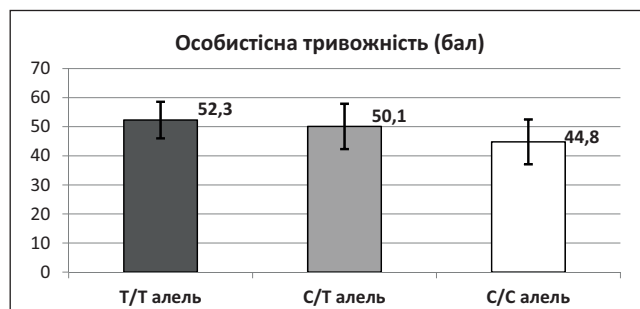


Рис. 3. Значення особистісної тривожності за шкалою STAI залежно від алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у дітей із соматоформними респіраторними розладами

можуть залежати від багатьох інших факторів. Алель SNP, поширений в одній географічній області або етнічній групі, може значно рідше зустрічатися в іншій [31].

Останній метааналіз також показує, що поліморфізми rs6311 і rs6313 не відіграють значної ролі в схильності до розвитку депресії [30].

У нашому дослідженні не виявлено залежності між поліморфізмом HTR2A C102T (rs6313) у дітей із функціональною та органічною респіраторною патологією та розвитком у них депресії (табл. 1), що також може бути пов'язане з певними етнічними і географічними особливостями обстежених дітей та їх захворюванням. Однак встановлено, що в дітей із соматоформними респіраторними розладами, носіїв алелі T/T, спостерігається найвищий рівень особистісної тривожності (52,3±6,3 бала), який дещо зменшується в носіїв алелі C/T (50,1±7,8 бала), досягаючи найнижчого рівня у носіїв алелі C/C (44,8±7,7 бала) порівняно з носіями алелі T/T, 95% ДІ: 0,26–14,7; p<0,05 (рис. 3).

Отже, як у загальній вибірці, так і у хворих із соматоформними респіраторними розладами

спостерігається явна залежність між наявністю алелі T/T і вищим рівнем особистісної тривожності, особливо порівняно з алеллю C/C, що, можливо, відіграє окрему роль у формуванні тривожної особистості та розвитку під дією провокуючих факторів зовнішнього середовища тривожних розладів, які можуть лежати в основі соматоформних розладів та емоційних порушень, оскільки особистісна тривожність є індивідуальною стійкою психологічною особливістю, що спричиняє схильність людини сприймати велике коло ситуацій як загрозливі і постійно реагувати на них станом тривожності.

У таблиці 2 наведено різницю щодо частоти розвитку різних емоційних порушень у дітей із соматоформними респіраторними розладами залежно від алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну.

Значущої різниці в показниках реактивної тривожності та депресії серед носіїв різних алелей не виявлено (табл. 2).

Патофізіологія дисфункціональних розладів дихання не до кінця зрозуміла. Припущено, що виникнення характерного комплексу симптомів (задишка, стиснення в грудях, зітхання, позіхання, дискомфорт за грудиною, загальна втома, занепокоєння і здуття живота) можна розглядати як засвоєну умовну реакцію до якогось емоційного стресу, яка проявляється соматичними симптомами. Пацієнти з дисфункціональними розладами дихання часто не визнають, що їхні симптоми виникають саме таким чином і можуть «катастрофізувати» здоров'я, побоюючись серйозних причин захворювання. Унаслідок цього виникає перешкода нормальному автоматичному управлінню функції, що, імовірно,

відбувається на підсвідомому рівні. Симптоми соматизації зазвичай нагадують симптоми хвороби. У цьому контексті загальновізнано, що в пацієнтів, які звертаються з гострою гіпервентиляцією, зазвичай не виявляють БА, тоді як у хворих зі встановленим діагнозом БА може мати місце коморбідний розвиток ГВС. Тривожність і психологічні розлади вважаються основними провокуючими факторами його розвитку в дітей із БА [4].

Особистісна тривожність, яка створює тривожний фон і може бути основою виникнення патологічних тривожних розладів і соматичних симптомів, у тому числі ГВС та інші дисфункціональні розлади, може бути генетично детермінованою і проявлятися під впливом різноманітних факторів зовнішнього середовища.

Враховуючи наявні дані про значно вищий рівень особистісної тривожності в дітей із функціональними та органічними захворюваннями ДС — носіїв алелі Т/Т, порівняно з іншими алелями, встановлено, який внесок робить ця алель у розвиток емоційних та соматоформних розладів, а, відповідно, і їхній вплив на перебіг основного захворювання.

Як видно з вищенаведеного, у дітей з соматоформними респіраторними симптомами алельний поліморфізм Т/Т НТR2А С102Т (rs6313) серотонінового рецептора зустрічався в 5 разів частіше, ніж у здорових дітей та в дітей з пневмоніями. АР експоненційної групи (тобто частота розвитку соматоформних розладів і тривожних порушень під дією алелі Т/Т) становила $83,3 \pm 10,7\%$ (95% ДІ: 62,4–104,2%), тоді як АР неекспоненційної групи (тобто частота розвитку тривожних порушень під дією алелей С/Т і С/С) дорівнювала $41,6 \pm 7,1\%$ (95% ДІ: 27,7–55,5%). Для визначення того, наскільки такий фактор збільшував частоту розвитку тривожності та соматоформних розладів, визначено АТР, який становив $41,7 \pm 16,0\%$ (95% ДІ: 10,4–73,0%), тобто наявність алелі Т/Т збільшувала в середньому захворюваність на тривожні порушення та соматоформні розлади на $41,7 \pm 16,0\%$. Визначаючи ВР, встановлено, у скільки разів збільшувалася захворюваність на соматоформні респіраторні симптоми та афективні розлади за наявності алелі Т/Т. При цьому ВР дорівнював 2,00 (95% ДІ: 1,10–2,53), тобто наявність алелі Т/Т призвела до збільшення даних патологічних станів у 2,0 рази. У дітей за наявності алелі Т/Т ВІШ становило 7,00 (95% ДІ: 1,38–35,47), ІПШ у цьому випад-

ку становив 2,4. Отже, можна зазначити, що за наявності алелі Т/Т у кожного 2,4 експонованого пацієнта (за наявності алелі Т/Т) розвинулися тривожні порушення або соматоформні розлади. Точний критерій Фішера для цих вибірок становив $p=0,021$ і достовірно засвідчив, що наявність такого поліморфізму була предиктором розвитку соматоформних симптомів або тривожних розладів. При цьому значення χ^2 дорівнювало 6,667 з поправкою Йейтса 5,104, відповідно, залежність частоти випадків соматоформного розладу або тривожних порушень від наявності алелі Т/Т була статистично значущою ($p<0,010$ і $p<0,024$, відповідно).

Висока частота тривожності, алекситимії та ГВС також спостерігається у хворих на БА, призводячи до більшої ймовірності ускладнень, може впливати на прогноз і погіршувати якість життя пацієнтів [6,8].

Дослідженнями Stefano R. Del Giacco та співавт. (2016) виявлено значний зв'язок між перебігом БА та тривожними розладами протягом життя (ВР=3,03; $p=0,003$) і не відмічено істотного зв'язку з іншими психіатричними діагнозами. БА передувала тривожності в 48% випадків; а в 52% випадків тривожність передувала розвитку БА. Отже, тривожність та БА взаємопов'язані двоспрямованим зв'язком, кожен з яких може бути спричинений наслідком дії іншого [7].

У дітей з БА алельний поліморфізм Т/Т НТR2А С102Т (rs6313) серотонінового рецептора також зустрічався в 5,5 рази частіше, ніж у здорових дітей та в дітей з пневмоніями. АР експоненційної групи (тобто частота розвитку соматоформних і тривожних порушень під дією алелі Т/Т у дітей з БА) становив $84,6 \pm 10,0\%$ (95% ДІ: 65,0–104,2%), тоді як АР неекспоненційної групи — $40,4 \pm 7,1\%$ (95% ДІ: 26,5–54,3%), тобто отримано абсолютні показники залежності щодо розвитку коморбідних афективних станів та соматоформних респіраторних симптомів у дітей з БА під дією носійства алелі Т/Т рецептора гена серотоніну. АТР при цьому дорівнював $44,2 \pm 16,0\%$ (95% ДІ: 12,9–57,5%), тобто наявність алелі Т/Т збільшувала в середньому розвиток даних коморбідних станів у дітей з БА на $44,2 \pm 16,0\%$. Визначаючи ВР, встановлено, у скільки разів збільшувалася розвиток таких афективних і соматоформних розладів за наявності алелі Т/Т у дітей з БА. При цьому ВР становив 2,09 (95% ДІ: 1,18–2,63), тобто наявність алелі Т/Т призвела до збільшення

Таблиця 3

Рівні серотоніну залежно від алельного поліморфізму HTR2A

| Група дітей | Рівень серотоніну (мкмоль/л) | | | | | |
|-------------------------------------|------------------------------|-----------|----|-----------|----|-----------|
| | n | T/T | n | C/T | n | C/C |
| Респіраторні патології в загальному | 23 | 0,46±0,30 | 44 | 0,60±0,54 | 23 | 0,83±0,61 |
| СВДДС | 10 | 0,51±0,35 | 13 | 0,64±0,54 | 7 | 0,40±0,32 |
| БА | 11 | 0,34±0,19 | 14 | 0,39±0,32 | 5 | 0,86±0,62 |
| Пневмонії | 2 | – | 17 | 0,73±0,66 | 11 | 1,07±0,64 |
| Контрольна група | 2 | – | 14 | 1,00±0,52 | 14 | 1,38±0,73 |

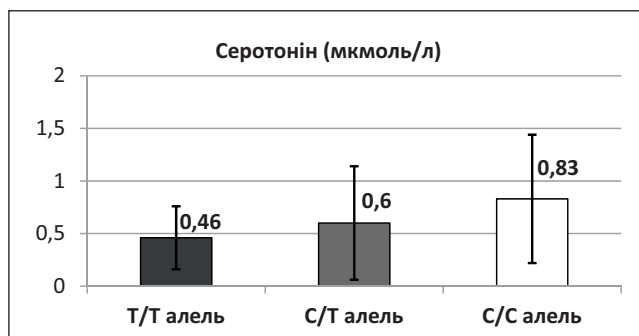


Рис. 4. Рівні серотоніну залежно від генетичного поліморфізму HTR2A С102Т (rs6313) у дітей з респіраторною патологією

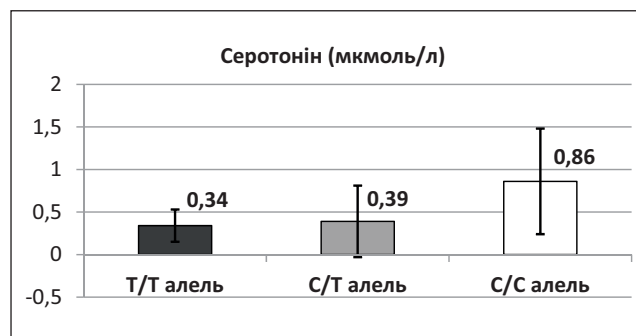


Рис. 5. Рівні серотоніну залежно від генетичного поліморфізму HTR2A в дітей з бронхіальною астмою

соматоформних розладів і тривожних станів, комор бідних з БА, у 2,1 раза. У дітей за наявності Т/Т алелі ВШ становило 8,10 (95% ДІ: 1,61–40,76). Розраховуючи ІПШ, який у даному випадку дорівнював 2,2, можна зазначити, що за наявності алелі Т/Т у кожного 2,2 експонованого пацієнта (за наявності алелі Т/Т) цієї групи розвинуться тривожні порушення або соматоформні розлади. Точний критерій Фішера для даних вибірок становив $p=0,010$ і достовірно засвідчив, що наявність такого поліморфізму була предиктором розвитку тривожності та соматоформних розладів. При цьому значення χ^2 дорівнювало 7,954 з поправкою Йейтса 6,285, відповідно, залежність частоти випадків афективних і соматоформних порушень від наявності алелі Т/Т була статистично значущою ($p<0,005$ і $p<0,012$, відповідно).

Отже, встановлено можливий зв'язок між розвитком особистісної тривожності та наявністю поліморфізму гена HTR2A С102Т (rs6313) серотонінового рецептора в пацієнтів з органічною та функціональною респіраторною патологією. Іншим аспектом, який міг би зацікавити в контексті цього дослідження, є можливий вплив відповідного поліморфізму на рівень серотоніну в сироватці крові та на патофізіологічні процеси за функціональних та органічних респіраторних патологій.

Одним із завдань дослідження було виявити залежність варіанта даного алельного поліморфізму та рівня в сироватці крові серотоніну та ГАМК у дітей з органічними і соматоформними вегетативними респіраторними симптомами.

У загальному, рівень серотоніну в дітей із захворюваннями ДС за наявності алелі Т/Т становив $0,46\pm0,30$ мкмоль/л і був нижчим порівняно з дітьми за наявності алелі С/Т ($0,60\pm0,54$ мкмоль/л; $p\leq0,05$) та алелі С/С ($0,83\pm0,61$ мкмоль/л; 95% ДІ: 0,084–0,656; $p<0,012$). Отже, отримані дані свідчать, що наявність алелі Т/Т може бути фактором порушення обміну серотоніну і відповідно підвищувати ризик розвитку як соматоформних розладів, так і тривожних станів у цієї категорії хворих дітей (рис. 4).

Найнижчий рівень серотоніну спостерігався в дітей, хворих на БА, порівняно з дітьми, які мали інші захворювання ДС (табл. 3).

У хворих за наявності алелі Т/Т рівень серотоніну становив $0,34\pm0,19$ мкмоль/л і був нижчим порівняно з дітьми за наявності алелі С/Т ($0,39\pm0,32$ мкмоль/л; $p\leq0,05$) та алелі С/С ($0,86\pm0,62$ мкмоль/л; 95% ДІ: 0,094–0,946, $p<0,02$) (рис. 5).

Найнижчий рівень серотоніну у хворих на БА можна пояснити кількома механізмами, які виникають незалежно один від одного, але подвоюють залучення серотонінергічної системи. Алель Т/Т за БА підвищує ризик розвитку комор бідності з нею тривожних порушень і соматоформних респіраторних розладів. Водночас спостерігається залучення периферичної серотонінергічної нейротрансмісії в патогенез розвитку БА на рівні бронхів і легеневої тканини з втягуванням у процес тромбоцитів та еозинофілів, що спричиняє додаткове за-

лучення серотоніну з його рецепторами до патофізіологічних механізмів БА (бронхоконстрикція, запалення, активація еозинофілів і тромбоцитів тощо). У комбінації всі ці порушення можуть значною мірою впливати на рівень серотоніну та серотонінергічну нейротрансмісію. Не виключено, що активне залучення серотонінергічної нейротрансмісії на периферії може впливати на центральні механізми, спричиняючи тим самим розвиток досить частих коморбідних БА тривожних і депресивних порушень. Отже, залишається багато питань, які потребують подальших досліджень для їх вирішення, підтвердження або спростування.

Деякі автори у своїх спостереженнях, спираючись на наявність високого рівня тривожності, алекситимії, депресії та соматизації, а також вплив стресу і сильних емоцій на розвиток загострення БА та часте її співіснування із психосоматичними розладами (у 50% випадків), вказують, що БА може мати психосоматичне походження [21].

І дійсно, часто БА описують як класичний психосоматичний розлад, що поділяє загальні патофізіологічні шляхи з тривожністю і депресією. Використання багатофакторного регресійного аналізу супутніх захворювань із тривожністю або депресією показує, що вони є незалежними факторами ризику погано контрольованої БА. Крім того, тяжка БА, неконтрольована БА та супутні захворювання з депресією є незалежними факторами ризику тривожності в дітей-астматиків. Тоді як тривалість БА понад 5 років і наявність інших atopічних захворювань є незалежними факторами ризику розвитку депресії [8].

Супутні захворювання можуть ускладнювати діагностику та лікування БА. У різних вікових групах коморбідні захворювання можуть становити різні проблеми, включаючи діагностичну плутанину через імітацію симптомів БА, загострення симптомів БА, терапію супутніх захворювань, що впливають на БА, або терапію БА, що впливає на ці стани [14].

Другою з можливих причин низького рівня серотоніну в сироватці крові хворих на БА є безпосереднє залучення серотоніну в патофізіологічні механізми її розвитку не тільки на центральному, але й на периферичному рівні. Давно відомо, що серотонін як нейромедіатор бере участь у запальних процесах, однак його точна роль у розвитку БА не відома. Деякі ре-

зультати досліджень підкреслюють імовірну роль рецепторів 5-НТ2 в алергічних захворюваннях дихальних шляхів і припускають, що агоністи рецепторів 5-НТ2 можуть являти собою ефективну та нову терапію БА [22].

Сукупні дані свідчать про важливу біологічну роль серотонінергічної системи в легенях, з підвищеними рівнями серотоніну та його активністю, пов'язаною з кількома хронічними легеневиими захворюваннями, визнаючи антагоністи рецепторів 5-НТ2 кетансерину (антагоніст рецептора 5-НТ2A/2C) потенційними інгібіторами ремоделювання легеневої тканини. Серотонін здатний індукувати проліферацію фібробластів через 5-НТ2A, 5-НТ2B рецептори [19].

Щодо потенційної ролі серотоніну в розвитку та перебігу БА відомо, що рецептори 5-НТ2 функціонально експресуються в активованих CD4+ Т-клітинах, альвеолярних макрофагах, еозинофілах, епітеліальних і гладком'язових клітинах легень. Насправді нещодавно показано, що міграція еозинофілів за алергічної БА залежить від активації рецептора 5-НТ2A [13]. Також рецептори 5-НТ2 беруть участь у функції тромбоцитів, що також має відношення до atopічної БА [10].

У дослідженні Н. Sheikhha та співавт. (2014) виявлено зв'язок між збільшенням експресії гена рецептора серотоніну (5-НТ2A), забрудненням повітря і захворюваністю на БА [25].

Таким чином, рівень серотоніну у хворих на БА може регулюватися значною кількістю факторів, пов'язаних із патофізіологічними процесами в легеневої тканині, бронхах та крові, а також пов'язаних із факторами психоемоційних порушень. Детальне вивчення внеску того чи іншого механізму залучення серотонінергічної системи в розвиток БА в сукупності з іншими механізмами може дати відповідь на походження самої БА та її взаємозв'язок із соматоформними порушеннями, що може змінити підхід і доповнити тактику її лікування.

У проведеному нами дослідженні не виявлено значущої різниці в концентраціях ГАМК залежно від окремо взятого поліморфізму у хворих із різними легеневиими патологіями.

Висновки

Отже, у дітей із соматоформними респіраторними розладами алель Т гена рецептора серотоніну як предиктор схильності до розвитку афективних станів і соматоформних розладів

зустрічається в 5 разів частіше, ніж у дітей контрольної групи, у дітей із БА — у 5,5 раза частіше, тоді як у дітей з позалікарняною пневмонією не виявлено різниці порівняно з дітьми контрольної групи.

Як у загальній вибірці, так і особливо серед дітей із соматоформними респіраторними розладами відмічається явна залежність між наявністю алелі Т/Т та вищим рівнем особистісної тривожності порівняно з алеллю С/С (95% ДІ: 0,13–10,5; $p < 0,045$ та 95% ДІ: 0,26–14,7; $p < 0,05$, відповідно).

Наявність алельного поліморфізму Т/Т С102Т (rs6313) серотонінового рецептора HTR2A збільшує в середньому вірогідність розвитку соматоформних розладів і тривожних станів на 41,7±16,0%, а показник співвідношення шансів свідчить, що наявність цього поліморфізму є предиктором розвитку соматофор-

мних та афективних розладів у дітей ($p = 0,021$), а частота їх розвитку має статистично значущу залежність від наявності алелі Т/Т, про що свідчить значення χ^2 ($p < 0,010$) з поправкою Йейтса ($p < 0,024$).

На нашу думку, БА може бути поєднана із соматоформними та емоційними розладами, які можуть виникати за дво-спрямованим зв'язком: соматоформні розлади або афективні стани можуть виникати на тлі частих загострень БА у відповідь на захворювання з наступною соматизацією або, навпаки, схильність до БА може зростати на тлі тривожних і соматичних розладів, що ставить її поряд із розладами психосоматичного спектра, поєднуючи в собі дві основи — органічну і дисфункціональну.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Agache I, Ciobanu C, Paul G, Rogozea L. (2012). Dysfunctional breathing phenotype in adults with asthma — incidence and risk factors. *Clinical and Translational Allergy*. 2: 18. doi: 10.1186/2045-7022-2-18.
- Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. (2016). Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur. Respir. Rev.* 25: 287–294. doi: 10.1183/16000617.0088-2015.
- Brehm JM, Ramratnam SK, Tse SM, Croteaci-Chonka DS, Pino-Yanes M, Rosas-Salazar C et al. (2015). Stress and bronchodilator response in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 192; 1: 47–56. doi: 10.1164/rccm.201501-0037OC.
- Connett GJ, Thomas M. (2018). Dysfunctional Breathing in Children and Adults With Asthma. *Front. Pediatr.* 6: 406. doi: 10.3389/fped.2018.00406.
- Cummings KJ, Hodges MR. (2019). The serotonergic system and the control of breathing during development Author links open overlay panel. *Respir Physiol Neurobiol.* 270: 103255. doi: 10.1016/j.resp.2019.103255.
- Dafaue L, Romero D, Carpio C, Barga P, Quirce S, Villasante C et al. (2021). Psychodemographic profile in severe asthma and effect of emotional mood disorders and hyperventilation syndrome on quality of life. *BMC Psychol.* 9; 1: 3. doi: 10.1186/s40359-020-00498-y.
- Del Giacco SR, Cappai A, Gambula L, Cabras S, Perra S, Manconi PE et al. (2016). The asthma-anxiety connection. *Respiratory Medicine.* 120: 44–53. doi: 10.1016/j.rmed.2016.09.014.
- Deraz T, Morsy M, Youssef W, Ezz B. (2018). Anxiety and depression in asthmatic children: impact on asthma control. *QJM: An International Journal of Medicine.* 111; 1: 60.
- Dressler WW, Balieiro MC, Ferreira de Araújo L, Silva Jr WA, Ernesto dos Santos J. (2016). Culture as a mediator of gene-environment interaction: Cultural consonance, childhood adversity, a 2A serotonin receptor polymorphism, and depression in urban Brazil. *Soc Sci Med.* 161: 109–117. doi: 10.1016/j.socscimed.2016.05.033.
- Dürk T, Duerschmied D, Müller T, Grimm M, Reuter S, Vieira RP et al. (2013). Production of serotonin by tryptophan hydroxylase 1 and release via platelets contribute to allergic airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 187; 5: 476–485. doi: 10.1164/rccm.201208-1440OC.
- Greben NF. (2007). Psychological tests for professionals. Minsk: Modern school, 496. [Greben NF. (2007). Психологические тесты для профессионалов. Минск: Современная школа: 496].
- Haustova OO. (2016). Psychosomatic approach to disorders of the autonomic nervous system in general medical practice. *Neuronews.* 2-1: 34–39. [Хаустова ОО. (2016). Психосоматичний підхід до порушень вегетативної нервової системи у загальній лікарській практиці. *НейроNews.* 2-1: 34–39].
- Kang BN, Ha SG, Bahaie NS, Hosseinkhani MR, Ge XN, Blumenthal MN et al. (2013). Regulation of serotonin-induced trafficking and migration of eosinophils. *PLoS One.* 8; 1: 54840. doi: 10.1371/journal.pone.0054840.
- Kaplan A, Szeffer SJ, Halpin DMG. (2020). Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children. *Primary Care Respiratory Medicine.* 30: 36. doi: 10.1038/s41533-020-00194-9.
- Katilov AV, Zajkov SV, Bulat LM, Lajko LI. (2016). Psychogenic respiratory disorders in children. *Children's doctor.* 1; 46: 26–33. [Катілов ОВ, Зайков СВ, Булат ЛМ, Лайко ЛІ. (2016). Психогенные расстройства дыхания у детей. *Дитячий лікар.* 1; 46: 26–33].
- Kaur S, Ali A, Ahmad U, Siahbalaie Y, Pandey AK, Singh B. (2019). Role of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in common migraine. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery.* 55: 47.

17. Kovacs M. (1992). The Children's Depression Inventory. North Tonawanda, NY, USA: Multi-Health Systems.
18. Lakshminarasappa DS, Chandrasekaran V, Kandasamy P. (2021). Co-morbid anxiety and depression in childhood asthma and its effect on symptom control: A cross sectional study *Pediatric Pulmonology*. 56; 2: 378–383. doi: 10.1002/ppul.25180.
19. Löfdahl A, Wenglén C, Törmänen KR, Westergren-Thorsson G, Larsson-Callertfelt A–K. (2018). Effects of 5-Hydroxytryptamine Class 2 Receptor Antagonists on Bronchoconstriction and Pulmonary Remodeling Processes. *The American Journal of Pathology*. 188; 5: 1113–1119. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.01.006.
20. Löwe B, Levenson J, Depping M, Hüsing P, Kohlmann S, Lehmann M et al. (2022). Somatic symptom disorder: a scoping review on the empirical evidence of a new diagnosis. *Psychological Medicine*. 52; 4: 632–648. doi: 10.1017/S0033291721004177.
21. Moes-Wójtowicz A, Wójtowicz P, Postek M, Domagała-Kulawik J. (2012). Asthma as a psychosomatic disorder: the causes, scale of the problem, and the association with alexithymia and disease control. *Pneumonol Alergol Pol*. 80; 1: 13–19.
22. Nau Jr F, Miller J, Saravia J, Ahlert T, Yu B, Happe KI et al. (2015). Serotonin 5-HT₂ receptor activation prevents allergic asthma in a mouse model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 308; 2: 191–198. doi: 10.1152/ajplung.00138.2013.
23. Pytliak M, Vargová V, Mechírová V, Feišöci M. (2011). Serotonin Receptors – From Molecular Biology to Clinical Applications. *Physiol. Res*. 60; 1: 15–25. doi: 10.33549/physiolres.931903.
24. Ramírez-Bello J, Jiménez-Morales M. (2017). Functional implications of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in protein-coding and non-coding RNA genes in multifactorial diseases. *Gac Med Mex*. 153: 218–229.
25. Sheikhha H, Emadi S, Jorbozedar S, D Deilami G, Ahangari G. (2014). Investigation of Gene Expression Pattern of 5HTR2a and MAO-A in PBMCs of Individuals Who Had Been Exposed to Air Pollution in Highly Polluted Area. *Recent pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 8; 3: 203–210. doi: 10.2174/1872213x08666141016145012.
26. Spies M, Nasser A, Ozenne B, Jensen PS, Knudsen GM, Fisher PM. (2020). Common HTR2A variants and 5-HTTLPR are not associated with human in vivo serotonin 2A receptor levels *Hum. Brain Mapp*. 2020; 41: 4518–4528. doi: 10.1002/hbm.25138.
27. Sujitha SP, Nair A, Banerjee M, Lakshmanan S, Harshavaradhan S, Gunasekaran S, Gopinathan A. (2014). 5-Hydroxytryptamine (serotonin) 2A receptor gene polymorphism is associated with schizophrenia. *Indian J Med Res*. 140; 6: 736–743.
28. Van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. (1985). Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res*. 29 (2): 199–206. doi: 10.1016/0022-3999(85)90042-x.
29. Veidal S, Jeppesgaard M, Sverrild A, Backer V, Porsbjerg C. (2017). The impact of dysfunctional breathing on the assessment of asthma control. *Respiratory Medicine*. 123: 42–47. doi: 10.1016/j.rmed.2016.12.008.
30. White KC, McDonald AK, Compton DM. (2022). 5-HTR2A Polymorphisms rs6311 and rs6313 and Major Depressive Disorder: A MetaAnalysis. *Journal of Behavioral and Brain Science*. 12: 499–513. doi: 10.4236/jbbs.2022.1210029.
31. Zhou X. (2022). DNA Sequence Variation of Single Nucleotide Polymorphism (SNP) *J Genet Syndr Gene Ther*. 13; 1: 351.

Відомості про авторів:

Неволя Марія Василівна — аспірант каф. педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Хмельницький, вул. Кам'янецька, 94. <https://orcid.org/0000-0001-7661-9457>.

Пипа Лариса Володимирівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Хмельницький, вул. Кам'янецька, 94. <https://orcid.org/0000-0002-4448-5308>.

Свістільнік Руслан Вікторович — к.мед.н., доц. каф. неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: провулок Пилипчака, 1. <https://orcid.org/0000-0002-9378-7388>.

Зимак-Закутня Наталя Олегівна — директор КП «Хмельницька міська дитяча лікарня» ХМР, головний експерт з питань дитячої генетики ДООЗ ХОР.

Адреса: 29001, м. Хмельницький, вул. Ольжича, 1. <https://orcid.org/0009-0006-8973-1054>.

Стаття надійшла до редакції 30.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.