

## MEDICAL SCIENCES

УДК 678.746.47

Гулюк Сергій Анатолійович,  
Вербицька Тамара Георгіївна

Одеський національний медичний університет

DOI: [10.24412/2520-6990-2021-29116-4-7](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2021-29116-4-7)

### ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ СЕРОТОНИНОВОЇ СИСТЕМИ 5-HTTLPR (L/S), HTR2A (T102C; A1438G) ПРИ МІОФАСЦІАЛЬНОМУ БОЛЬОВОМУ СИНДРОМІ ОБЛИЧЧЯ

Guljuk Sergij Anatolijovych,  
Verbyc'ka Tamara Georgii'vna  
Odesa National Medical University

### 5-HTTLPR (L/S), HTR2A (T102C; A1438G) SEROTONIN SYSTEM GENE POLYMORPHISM IN MYOFASCIAL FACIAL PAIN SYNDROME

#### Анотація.

Одним з підходів вивчення міофасціального болю є проведення асоціативних досліджень генів-кандидатів, здатних підвищувати ризик захворювання або визначати особливості його перебігу. Показана роль генів, зокрема регулюючих активність серотонінергічної і дофамінергічної систем, і т.д. У регуляції больової чутливості істотне значення надається серотоніну. Переносник серотоніну (5-HTT) є ключовим регулятором метаболізму серотоніну. Серотонін діє через велике сімейство рецепторів 5-HT. Зменшення вмісту серотоніну призводить до ослаблення анальгетичного ефекту, зниження больових порогів, підвищення частоти больових синдромів. Генетичний аналіз генів серотонінової системи здатний допомогти спрогнозувати перебіг захворювання і вибрати ефективну патогенетичну терапію.

#### Abstract.

One approach to studying myofascial pain is to conduct associative studies of candidate genes that can increase the risk of the disease or determine the features of its course. The role of genes that regulate the activity of the serotonergic and dopaminergic systems, etc.in. The regulation of pain sensitivity, serotonin is shown. The serotonin transporter (5-HTT) is a key regulator of serotonin metabolism. Serotonin acts through a large family of 5-HT receptors. A decrease in the serotonin content leads to a weakening of the analgesic effect, a decrease in pain thresholds, and an increase in the frequency of pain syndromes. Genetic analysis of serotonin system genes can help predict the course of the disease and choose an effective pathogenetic therapy.

**Ключові слова:** міофасціальний больовий синдром, генетичний поліморфізм, переносник серотоніна, рецептор серотоніну

**Keywords:** myofascial pain syndrome, genetic polymorphism, serotonin transporter, serotonin receptor

**Актуальність.** Сучасні дослідження болю підкреслюють важливість механізмів центральної нервової системи для регуляції гострого і хронічного болю. Великі індивідуальні відмінності в чутливості до болю, реакції на анальгетики і ризик розвитку хронічного болю частково пояснюються генетичними факторами, що впливають на модуляцію ендогенного болю, яка має місце в центральній нервовій системі [1]. Міофасціальний больовий синдром є проявом первинної дисфункції міофасціальних тканин [2]. Відповідно до сучасних уявлень про патофізіологію больових синдромів, за виникнення відчуття болю відповідає ноцицептивна система людини. Ноцицептивний біль характерна при пошкодженні м'язів, сухожиль, суглобів, наявності міофасціальних тригерних точок, містять множинні локуси сенситизації [3]. Одним з підходів вивчення міофасціального болю є проведення асоціативних досліджень генів-кандидатів, здатних підвищувати ризик захворювання або визначати особливості його перебігу. Показана роль багатьох генів, зокрема регулюючих активність серотонінергічної і дофамінергічної систем, і т.д. Основний внесок

вносять гени-кандидати, які кодують білки, які беруть участь в обробці хворобливих стимулів серотонінергічної і катехоламінергічних систем [4]. У регуляції больової чутливості істотне значення надається серотоніну. Серотонінергічна модуляція охоплює спадні інгібуєчі і активуючі провідні шляхи, впливаючи як на ноцицептивну, так і на антиноцицептивну системи. Переносник серотоніна (5-HTT) є ключовим регулятором метаболізму серотоніну. 5-HT бере участь в ряді больових розладів, включаючи мігрень, скронево-нижнечелепний біль і больові стани, опосередковані трійчастою системою [5]. Основна функція переносника серотоніна полягає в тому, щоб видалити серотонін з синапсу, повертаючи його в пресинаптичний нейрон, де нейромедіатор може бути зруйнований або повторно вивільнено в більш пізній час [6].

Переносник серотоніна діє через велике сімейство рецепторів 5-HT. Рецептори 5-HT<sub>2A</sub> в постсинаптичних закінченнях опосередковують ущільнену серотоніном гіпералгію і пов'язані з посиленням запального болю при різних

захворюваннях, які викликані дисфункцією серотонінергичної системи. Рецептори 5-HT<sub>2</sub> беруть участь в процесах регуляції пам'яті, навчання, настрою, больової чутливості [7]. Зменшення вмісту серотоніну призводить до ослаблення анальгетичного ефекту, зниження больових порогів, підвищення частоти больових синдромів.

Генетичний аналіз генів серотонинової системи здатний допомогти спрогнозувати перебіг захворювання і вибрати ефективну патогенетичну терапію.

**Метою дослідження** було вивчення поліморфізму генів SLC6A4 5-HTTLPR (L / S), HTR2A (T102C; A1438G) при міофасціальному больовому синдромі обличчя.

**Матеріали і методи.** Для молекулярно-генетичного аналізу використовували зразки ДНК генома 10 пацієнтів з діагнозом: міофасціальний больовий синдром обличчя.

Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex [8]. Аллельні варіанти гена HTTLPR (L/S) оцінювали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Виявлення однонуклеотидних замін локусів генів HTR2A проводили методом ПЛР-ПДРФ-аналізу, застосовуючи відповідні ендонуклеази рестрикції (Fermentas, Литва). Праймери синтезували в фірмі Metabion (Німеччина). ПЛР-буфер фірми Fermentas (Литва). Ампліфікацію проводили на термоциклере «Labcycler» (SensQuest, Німеччина). Результати ампліфікації оцінювали шляхом проведення горизонтального електрофорезу в 2 % -ному агарозному гелі.

**Результати.** Проведено дослідження поліморфізму (L / S) поліморфного ділянки 5-HTTLPR гена SLC6A4 у пацієнтів з міофасціальним больовим си-

ндромом обличчя. Встановлено, що серед обстежених пацієнтів переважає аллель (S) гена SLC6A4 5-HTTLPR (55 %) в положенні 5-HTTLPR (табл.). Гомозиготний генотип (S/S). Гетерозиготний генотип L / S виявлено у 50 % пацієнтів у досліджуваній групі. Частота алеля L серед пацієнтів з міофасціальним больовим синдромом обличчя склала 45 %. Генотип L/L виявлено у 20 % пацієнтів у досліджуваній групі (табл.).

Переносник серотоніна (5-НТТ) є ключовим регулятором метаболізму серотоніну. 5-НТТ кодується одним геном, SLC6A4, який містить кілька поліморфізмів в його промоторній ділянці, які впливають на транскрипційну ефективність гена 5-НТТ, наприклад 5-HTTLPR (поліморфний область, пов'язана з 5-НТТ) [9]. 5-HTTLPR складається з вставки / делеції довжиною 43 пар основ, дає короткий аллель (S) і довгий аллель. S-аллель знижує ефективність транскрипції промотора гена 5-НТТ, що призводить до зниження експресії і доступності 5-НТТ. Один або два S-алеля знижують транскрипцію 5-НТТ на 60-70 % в головному мозку і на 30-40 % в лімфоцитів по порівняно з гомозиготою по L-аллелем [10]. Повідомлялося, що s-аллель впливає на мозкову відповідь на емоційні стимули і пов'язаний з вищим невротизмом. Короткий аллель гена транспортера серотоніну пов'язаний з емоційно негативною реакцією на біль, яка модулюється на супраспинальному рівні [11]. У нашому дослідженні пацієнти, які мають короткий S, в гомозиготному і гетерозиготному варіанті, складають 80 %, що потенційно обумовлює емоційно негативну реакцію на біль. У клінічному контексті s-аллель пов'язаний з тривожними розладами, зловживанням психоактивними речовинами, а також з синдромами хронічного болю, такими як фіброміалгія, синдромом подразненого кишечника і головними болями [12].

Таблиця

**Частота народження аллелів і генотипів генів 5-HTTLPR (L / S), HTR2A (T102C; A1438G) при міофасціальному больовому синдромі обличчя**

5-HTTLPR L / S		HTR2A T102C		HTR2A A1438G	
Аллель, генотип	N = 10 n, %	Аллель, генотип	N = 10 n, %	Аллель, генотип	N = 10 n, %
L	9 (45)	T	14 (70)	A	13 (65)
S	11 (55)	C	6 (30)	G	7 (35)
L / L	2 (20)	T / T	6 (60)	A / A	4 (40)
L / S	5 (50)	T / C	2 (20)	A / G	5 (50)
S / S	3 (30)	C / C	2 (20)	G / G	1 (10)

Серотонін діє через велике сімейство рецепторів 5-НТ. Рецептори 5-HT<sub>2</sub> беруть участь в процесах регуляції пам'яті, навчання, настрою, больової чутливості [13]. Рецептори 5-HT<sub>2A</sub> в постсинаптичних закінченнях опосередковують ущільнену серотоніном гіпералгію і пов'язані з посиленням запального болю при різних захворюваннях, які викликані дисфункцією серотонінергичної системи [14].

Дослідження показують, що ген рецептора серотоніну HTR2A, розташований на довгому плечі хромосоми 13 (13q14-q21), має певні генетичні поліморфізм.

При дослідженні A1438G поліморфізму гена HTR2A у пацієнтів з міофасціальним больовим синдромом обличчя встановлено, що серед обстежених пацієнтів з даного поліморфізму гена HTR2A переважає аллель А. Частота даного алеля склала 65 %, гомозиготний генотип А/А представлений у 40 % пацієнтів. 50 % пацієнтів є носіями функціонально повноцінного алеля А в гетерозиготній формі. Частота мінорного генотипу G/G в гомозиготній формі в даній групі становить 10 %. Частота алеля G поліморфізму A1438G гена HTR2A в нашому дослідженні становить 35%.

Було показано, що в разі заміни аденіну на гуанін в локусі 1 438 значно знижується експресія серотоніну, що в свою чергу підвищує ризик розвитку депресивних розладів, зв'язок з деякими захворюваннями, такими як ревматоїдний артрит і фіброміалгія [15]. Виявлена асоціація генотипу GG G1438A гена HTR2A з поганою якістю сну в комбінації зі стресовими факторами [16].

При вивченні другого поліморфізму 102T-C гена HTR2A встановлено, що серед обстежених пацієнтів переважають гомозиготи по функціонально повноцінному алелю T (60 %) і 20% пацієнтів мають алель T в гетерозиготній формі. Мутантний гомозиготний генотип C / C гена HTR2A був присутній в 20 % пацієнтів з міофасціальним больовим синдромом обличчя. Мутантний алель C виявлено у 30 % в досліджуваній групі. Мутантом гомозиготних генотипом CC мають 20 % пацієнтів.

Поліморфізм 102T-C гена рецептора серотоніну HTR2A є функціональним поліморфізмом, тому що алелі T і C визначають експресію гена: алель C в порівнянні з алелем T знижує експресію гена і, отже, кількість рецепторів 5-HT<sub>2A</sub> [17]. При зниженні кількості постсинаптичних рецепторів концентрація серотоніну в синаптичній щілині збільшується; таким чином, результуючий збільшення зворотного захоплення серотоніну пресинаптичним закінченням знижує постсинаптичні рівні серотоніну. Ці низькі рівні серотоніну недостатні для стимуляції центральної анальгетичної системи, викликаючи больові відчуття або гіпералгезію [14]. При тривало існуючому больовому синдромі відбувається виснаження кількісних запасів серотоніну і зниження його метаболізму як в мозкових структурах, в міжсинаптичному просторі, спинномозкової рідини, так і в крові [18].

Зниження його змісту призводить до ослаблення анальгетичного ефекту, зниження больових порогів і посилення болю, при цьому змінюється щільність рецепторів і функціональна активність інших нейротрансмітерів антиноцицептивної системи: дофамінергічної, опіатної і в тому числі серотонінергічної [19]. Від змісту серотоніну в ЦНС залежить і ступінь вираженості беззаспокоїливої дії морфіну та інших наркотичних анальгетиків. Вважають, що анальгетичну дію серотоніну може бути опосередковано ендogenousними опіатами, так як він сприяє вивільненню бета ендорфіну з клітин передньої долі гіпофіза, тим самим блокуючи больову передачу [20].

У нашому дослідженні міофасціального болю обличчя третина пацієнтів зі зниженою експресією гена рецептора серотоніну HTR2A в результаті поліморфізму 1438G і 102C мають більш низький поріг больової чутливості і нижчу ступінь беззаспокоїливих анальгетиків.

**Висновки.** Вивчення групи пацієнтів з міофасціальним болем обличчя показало, що 80 % є носіями S-алеля гена переносника серотоніна 5-HTTLPR, третина групи має низько функціональні алелі 3 локусу T102C і G локусу A1438-G гена серотонінового рецепторів 5-HT<sub>2A</sub>.

Дані поліморфізми обумовлюють низький поріг больової чутливості і нижчу ступінь беззаспокоїливих анальгетиків.

У клінічній практиці отримані дані застосовні для диференціальної діагностики і критеріїв вибору методів лікування.

#### Список літератури

1. Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007. – №21. – P.535–547. doi: 10.1016/j.berh.2007.02.011.
2. Зозуля І.С., Бредихин А.В. Миофасціальний болевой синдром: діагностика, лечение. *Український медичний часопис.* 2011. – №3 (83). – V - VI.
3. Головач Ю.Л. Комбіновані анальгетичні препарати в симптоматичній терапії больового синдрому у ревматологічних хворих. *Мистецтво лікування.* 2008. – №2(48). – С. 72–75
4. Visscher C.M., Lobbzoo. F. TMD pain is partly heritable. A systematic review of family studies and genetic association studies. *J Oral Rehab.* 2015. – №42. –386–399.
5. Smith N.L. Serotonin mechanisms in pain and functional syndromes: management implications in comorbid fibromyalgia, headache, and irritable bowel syndrome - case study and discussion. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2004. – №18. – P. 31–45.
6. Serretti A, Calati R, Mandelli L, DeRonchi D. Serotonin transporter gene variants and behavior: A comprehensive review. *Current Drug Targets.* 2006. – №7. – P. 1659–1669. doi:10.2174/138945006779025419
7. Patel R., Dickenson A.H. Modality selective roles of pro-nociceptive spinal 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors in normal and neuropathic states. *Neuropharmacology.* 2018. – V. 143. – P. 29-37.
8. P. Sean Walsh, David A. Metzger, Russell Higuchi. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques.* – 2013. Vol. 54, №. 3, – P. 134–139).
9. Lesch K-P, Bengel D, Heils A, Sabol S, Greenberg B, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of Anxiety-Related Traits with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. *Science.* 1996. – №274. – P. 1527–1531. doi: 10.1126/science.274.5292.1527.
10. Зинченко М.В., Коновицкий А.М., Веракса А.М., Исаичев М.А., Леонов М.В., Меншикова М.В. и др. Технологии виртуальной реальности в психологии спорта достижений: теория, практика, перспективы. *Психология спорта.* МГУ. 2011. – №4. – С. 129-152.
11. Palit S, Sheaff RJ, France CR et al., Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) polymorphisms are associated with emotional modulation of pain but not emotional modulation of spinal nociception. *Biol Psychol.* 2011. – №86 (3). – P. 360-369.
12. Kosek E., Jensen K.B., Lonsdorf T.B., Schalling M., Ingvar M. Genetic variation in the serotonin transporter gene (5-HTTLPR, rs25531) influences the analgesic response to the short acting opioid Remifentanyl in humans. *Mol Pain.* 2009. – №5. – 37. Published 2009 Jul 1. doi:10.1186/1744-8069-5-37.

13. Patel R., Dickenson A.H. Modality selective roles of pro-nociceptive spinal 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors in normal and neuropathic states. *Neuropharmacology*. 2018. – V. 143. – P. 29-37.

14. Mutlu N., Erdal M.E., Herken H., Oz G., Bayazit Y.A. T102C polymorphism of the HT2A receptor gene may be associated with temporomandibular dysfunction. *Oral Dis.* 2004. – №10. – P.349–352.

15. Lee Y.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and metaanalysis. *Rheumatol Int.* 2012. – №32. – P. 417–726.

16. Dickel D.E., Veenstra-VanderWeele J., Bivens N.C. Association studies of serotonin system candidate genes in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2007. – T.15. – №25. – P.1053.

17. Poleskaya O.O., Sokolov B.P. Differential expression of the “C” and “T” alleles of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *J Neurosci Res*. 2002. – №67. – P. 812–822.

18. Celada P. Control of serotonergic system by the medial prefrontal cortex: potential role in the etiology of PTSD and depressive disorders/ P. Celada, MV Puig, R. Martin Ruitz et al. *Neurotox. Res.* 2002. – Vol. 4(5-6). – P. 409-419.

19. Leonard B. Clinical Implications of mechanisms of action of antidepressants. *Advancens in Psychiatric Treatment*. 2000. – Vol. 6. – P. 178-186.

20. Griffin R.S., Woolf C.J. The pathophysiologic basis of drug therapy. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Galanter JM (eds.). *Principles of pharmacology*. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, MD; 2005. – P. 229–246..

УДК 61; 331.1

**Балакирев Юрий Сергеевич**

кандидат медицинских наук,

Лечебный факультет, кафедра факультетской хирургии №1

РНИМУ им. Н.И. Пирогова

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ УПРАВЛЕНИЯ ПЕРСОНАЛОМ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**Balakirev Yury Sergeevich**

Candidate of Medical Sciences

Pirogov Russian National Research Medical University

Medical Faculty, Department of Faculty Surgery No. 1

## ADVANCED HEALTHCARE PERSONNEL MANAGEMENT TECHNOLOGIES

### **Аннотация.**

В статье освещены ключевые современные технологии управления персоналом в сфере здравоохранения. Автором отмечено, что в последние годы исследования проблематики государственного управления и регулирования, финансово-хозяйственного механизма и экономических основ развития системы здравоохранения России являются одними из самых актуальных в рамках государственного управления, экономики и управления национальным хозяйством. Проблема управления персоналом в современных социально-экономических реалиях является ключевой, поскольку управление персоналом любой организации является одним из основных факторов ее конкурентоспособности. Будущее отечественной системы здравоохранения и ее устойчивое развитие также напрямую зависят от специалистов отрасли, использующих свои навыки и способности, стремящихся к самосовершенствованию и мотивированных к успешной профессиональной деятельности, что и является основной задачей системы управления персоналом современного учреждения здравоохранения.

### **Abstract.**

The article highlights the key modern technologies of personnel management in the healthcare sector. The author notes that in recent years, studies of the problems of public administration and regulation, the financial and economic mechanism and the economic foundations of the development of the healthcare system in Russia are among the most relevant in the framework of public administration, economics and management of the national economy. The problem of personnel management in modern socio-economic realities is key, since personnel management of any organization is one of the main factors of its competitiveness. The future of the domestic health care system and its sustainable development also directly depend on industry specialists using their skills and abilities, striving for self-improvement and motivated to successful professional activity, which is the main task of the personnel management system of a modern health care institution.

**Ключевые слова:** сфера здравоохранения, современные технологии, управление персоналом, кадровая система, мотивация, стимулирование.

**Keywords:** healthcare, modern technologies, personnel management, personnel system, motivation, incentives.