Гормональные показатели и генетический полиморфизм в норме и при невротических, связанных со стрессом, расстройствах

Рядовая Л.А., Гуткевич Е.В., Иванова С.А., Семке В.Я., Епанчинцева Е.М.

Hormonal parameters and genetic polymorphism at norm and neurotic stress-related disorders

Ryadovaya L.A., Gutkevich Ye.V., Ivanova S.A., Semke V.Ya., Yepanchintseva Ye.M.

НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Рядовая Л.А., Гуткевич Е.В., Иванова С.А., и др.

Исследовано содержание стероидных и тиреоидных гормонов и полиморфизм генов *5-HTR2A* и *5-HTT* у лиц с истерическими расстройствами невротического уровня, расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций и у психически здоровых лиц. Выявлены гормональные особенности и генетические полиморфизмы.

Ключевые слова: стероидные и тиреоидные гормоны, гены серотонинового обмена.

The concentrations of steroid and thyroid hormones and polymorphic variants of genes *5-HTR2A* and *5-HTT* at patients with dissociative (conversion) disorders, patients with adjustment disorders and mentally healthy persons has been studied. We revealed the hormonal peculiarities and genetic polymorphisms.

Key words: steroid and thyroid hormones, genes of serotonin exchange.

УДК 616.8-008.615:577.17

Введение

Невротические расстройства относятся к числу наиболее универсальных проявлений состояний психической дезадаптации, в развертывании которой важное значение имеют эндокринно-биохимические механизмы стрессорной реакции и полиморфные варианты генов серотонинергической системы. Реакция эндокринной системы организма обусловлена изменениями активностей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем, находящихся в реципрокных отношениях с серотонинергической системой мозга [12, 13]. Метаболизм серотонина играет определенную роль в формировании и проявлении симп-

томов невротических расстройств [4]. Актуальность данного исследования объясняется все большим распространением в последнее время невротических, связанных со стрессом, расстройств и возникающей необходимостью изучения индивидуальных реакций на психический стресс [3].

Цель настоящего исследования — изучение гормональных показателей и генетических маркеров у лиц с истерическими расстройствами невротического уровня и расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций.

В задачи исследования входило:

1. Определение содержания кортизола и дегидроэпандростерона у пациентов с истерическими невротическими расстройствами и

расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций и у психически здоровых лиц.

2. Исследование концентраций трийодтиронина, тироксина и тиреотропного гормона у лиц с невротическими расстройствами и у психически здоровых лиц.

3. Изучение полиморфизма гена серотонинового рецептора типа α A 5-*HTR2A* и гена переносчика серотонина 5-*HTT* у пациентов с истерическими невротическими расстройствами и расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций и у психически здоровых лиц.

Материал и методы

Исследование проводили в группе пациентов с истерическими расстройствами невротического уровня — F44 по МКБ-10 (104 пациента, из которых 93 женщины и 11 мужчин, средний возраст $(41,3 \pm 14,3)$ года), больных с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций — F43.20, F43.21, F43.22 по МКБ-10 (69 пациентов, из них 60 женщин и 9 мужчин, средний возраст $(42,0 \pm 13,1)$ года) и в группе соматически и психически здоровых лиц (85 человек, в том числе 68 женщин и 17 мужчин, средний возраст $(38,8 \pm 13,8)$ года).

В группе лиц с невротическими психическими расстройствами и у психически здоровых лиц кровь для биологических исследований брали из локтевой вены утром натощак при поступлении в стационар. Концентрацию гормонов дегидроэпиандростерона (ДГЭАС), кортизола, трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) и тиреотропного гормона (ТТГ) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией по применению наборов реактивов для иммуноферментного определения гормонов в сыворотке крови человека (ЗАО «Алкор Био», г. Санкт-Петербург; ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Исследование полиморфных локусов $T_{102}C$ и A-1438-G гена рецептора серотонина типа α A 5-*HTR2A* и локусов VNTR-17 и 5'-HTTLPR гена переносчика серотонина 5-*HTT* включало выделение

ДНК фенол-хлороформным методом, проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей рестрикцией полученных фрагментов, идентификацию последовательностей в УФ-свете и определение генных частот с помощью генетико-математических методов.

Статистическую обработку результатов производили с помощью программ Statistica, версия 6.0 для Windows, Microsoft Excel и GraphPad Prism, версия 5.0. Достоверность различий определяли с использованием непараметрического рангового критерия Краскала–Уоллиса. с помощью критерия Колмогорова–Смирнова оценивали отличия распределения генеральной совокупности от нормального. Для корреляционного анализа использовали критерий Спирмена. Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга использовался модифицированный критерий χ^2 Пирсона (p), определяемый с помощью программы GraphPad Prism версии 5.0. При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах лиц с невротическими психическими расстройствами и психически здоровых лиц применяли критерий χ^2 (p) с поправкой Йетса для небольших выборок. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Изучение стероидных гормонов показало, что уровень концентрации кортизола у лиц с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций был достоверно выше данных показателей в группе лиц с истерическими невротическими расстройствами и у психически здоровых лиц ($(642,87 \pm 29,05)$; $(489,75 \pm 19,30)$ и $(443,13 \pm 23,00)$ нмоль/л соответственно, $p < 0,05$). Содержание ДГЭАС у пациентов с расстройствами адаптации достоверно снижено по сравнению с контролем и показателями в группе лиц с истерическими расстройствами ($(1,51 \pm 0,1)$; $(2,44 \pm 0,24)$ и $(2,59 \pm 0,19)$ мкг/мл соответственно, $p < 0,05$). Соотношение ДГЭАС к кортизолу, характеризующее анаболическо-катаболический баланс и

устойчивость организма к различным нарушениям [1], оказалось сниженным в группе лиц с расстройствами адаптации по сравнению со значениями в группе психически здоровых людей и пациентов с истерическими расстройствами ($0,26 \pm 0,02$; $0,60 \pm 0,07$ и $0,58 \pm 0,04$ соответственно, $p < 0,05$).

Исследование тиреоидных гормонов выявило повышенный уровень содержания T_3 у лиц с истерическими невротическими расстройствами по сравнению с данным показателем в группе больных с расстройством адаптации с преобладанием депрессивных реакций и в группе психически здоровых лиц ($1,71 \pm 0,12$; $1,26 \pm 0,02$) и ($1,34 \pm 0,04$) нмоль/л соответственно). Концентрация T_4 у больных истерическими невротическими расстройствами достоверно выше показателей психически здоровых лиц и значений в группе пациентов с расстройствами адаптации ($23,68 \pm 1,07$; $17,64 \pm 1,43$) и ($14,69 \pm 0,53$) пмоль/л соответственно, $p < 0,05$). Содержание ТТГ у лиц с истерическими невротическими расстройствами составляет ($1,8 \pm 0,21$) мМЕ/л, у лиц с расстройствами адаптации выявлен статистически значимый повышенный уровень ТТГ по сравнению со значениями психически здоровых лиц ($2,63 \pm 0,3$) и ($1,2 \pm 0,15$) мМЕ/л соответственно, $p < 0,05$).

Генотипирование по локусу $T_{102}C$ гена серотонинового рецептора типа $2A$ *5-HTR2A* выявило статистически значимые различия между распределением генотипов A_1A_1 и A_1A_2 у пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций по сравнению с психически здоровыми лицами ($\chi^2 = 4,26$; $df = 1$; $p = 0,02$). Различия между распределением генотипов A_1A_1 , A_1A_2 и A_2A_2 локуса $T_{102}C$ среди пациентов с расстройствами адаптации и психически здоровых лиц не достигают уровня статистической значимости ($\chi^2 = 5,4$; $df = 2$; $p = 0,07$). Статистический анализ показал достоверные различия между распределением генотипов AA , AG и GG локуса $A-1438-G$ гена *5-HTR2A* у пациентов с истерическими расстройствами и у психически здоровых людей ($\chi^2 = 7,2$; $df = 2$; $p = 0,03$).

Анализ полиморфизма локуса $VNTR-17$ гена переносчика серотонина *5-HTT* выявил достоверные различия между распределением генотипов $12/12$, $12/10$ и $12/9$ среди лиц с расстройствами адаптации и психически здоровых людей ($\chi^2 = 7,2$; $df = 2$; $p = 0,03$). Статистический анализ не показал достоверных различий между распределением генотипов LL , LS и SS локуса $5'-HTTLPR$ гена *5-HTT* среди пациентов с истерическими расстройствами, расстройствами адаптации и у психически здоровых лиц, однако частота аллеля L локуса $5'-HTTLPR$ оказалась выше у пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций, чем у лиц с истерическими невротическими расстройствами и у психически здоровых лиц ($65,1$; $61,7$ и $59,2\%$ соответственно).

Изучение полиморфизма генов серотонинового обмена у лиц с невротическими расстройствами и психически здоровых людей с учетом пола обнаружило ассоциации генотипов A_1A_2 и A_2A_2 локуса $T_{102}C$ гена *5-HTR2A* у женщин с расстройствами адаптации и генотипа GG локуса $A-1438-G$ у женщин с истерическими расстройствами.

Обсуждение

Исследование содержания стероидных и тиреоидных гормонов показало, что для пациентов с истерическими невротическими расстройствами характерна повышенная концентрация трийодтиронина, тироксина и тиреотропного гормона при физиологических концентрациях кортизола, ДГЭАС и соотношения ДГЭАС и кортизола. Для лиц с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций характерен высокий уровень концентрации кортизола, снижение содержания ДГЭАС и соотношения ДГЭАС и кортизола на фоне снижения концентрации трийодтиронина и тироксина и повышения уровня тиреотропного гормона.

По данным В.Я. Семке [7], концентрация кортизола у лиц с острыми психоэмоциональными расстройствами достоверно выше, чем у пациентов с затяжными психоэмоциональными нарушениями и у психически здоровых людей. Повышение содержания кортизола в крови связано с

адаптивным ответом организма на острый или хронический стресс [2]. Однако длительная гиперсекреция кортизола сдвигает метаболизм в сторону катаболических процессов, снижая уровень анаболических гормонов, в том числе ДГЭАС. Низкий уровень ДГЭАС приводит к формированию депрессивных расстройств [5, 6] и может характеризовать стадию истощения генерализованного адаптационного синдрома [10].

Повышенный уровень глюкокортикоидов при психических расстройствах ингибирует гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему таким образом, что у данных лиц отсутствует ночной подъем уровня ТТГ, приводя к общему снижению тиреоидных гормонов [11]. Подобные явления могут быть следствием центральной активации гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, которая приводит к возрастанию секреции ТТГ с последующим повышением уровня циркулирующего T_4 , подтверждением этого выступает обнаруженная положительная корреляция T_4 — ТТГ ($r = 0,51$; $p < 0,05$) у лиц с истерическими невротическими расстройствами.

Исследование полиморфных вариантов гена серотонинового рецептора типа $2A$ *5-HTR2A* выявило ассоциацию локуса $T_{102}C$ гена *5-HTR2A* с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций и локуса $A-1438-G$ этого же гена с истерическими невротическими расстройствами. Лица с истерическими расстройствами и расстройствами адаптации отличаются распределением генотипов локуса $VNTR-17$ и $5'-HTTLPR$ гена переносчика серотонина *5-HTT*. Частота аллеля 12 локуса $VNTR-17$ гена *5-HTT* выше у лиц с истерическими невротическими расстройствами, чем у лиц с расстройствами адаптации и у психически здоровых лиц. Частота аллеля L локуса $5'-HTTLPR$ гена *5-HTT* выше у пациентов с расстройствами адаптации, чем у лиц с истерическими невротическими расстройствами и у психически здоровых лиц. Присутствие аллеля L локуса $5'-HTTLPR$ обеспечивает высокий уровень экспрессии гена, большую интенсивность метаболизма и снижение активности серотонина, что ведет к возникновению тревожных и депрессивных состояний [9]. Повышенная частота аллеля L среди пациентов с расстройствами адаптации с преоб-

ладанием депрессивных реакций, вероятно, объясняет высокий уровень концентрации кортизола, снижение содержания ДГЭАС, соотношения ДГЭАС и кортизола и концентраций трийодтиронина и тироксина, которые наблюдаются у пациентов этой группы. Уменьшение содержания биогенных аминов в головном мозге коррелирует с гиперпродукцией кортикостероидов и снижением концентрации тиреоидных гормонов [8]. В конечном итоге все эти нарушения ведут к возникновению порочного круга — дефицит серотонина усиливает секрецию кортизола, повышенный уровень которого ингибирует гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему.

Заключение

Состояние психической дезадаптации обусловливается не столько дезорганизацией биологических механизмов психической деятельности или нарушением социальных взаимоотношений, сколько нарушениями функциональных возможностей всей адаптивной системы организма человека в целом. Воздействие внешней среды определяют факт возникновения невротического, связанного со стрессом расстройства, а формирование и проявление симптомов психической дезадаптации определяется внутренними факторами, в том числе генетическими и гормональными. При психической дезадаптации изменяется не только абсолютная концентрация гормонов, но и нарушается равновесное состояние между ними — баланс, присущий здоровому организму. Полиморфизм генов-кандидатов психических расстройств и их генопродукты с большой вероятностью образуют единую ось, которая участвует в ответе организма на стрессорные ситуации.

Работа выполнена при поддержке грантов РГНФ № 06-06-00691а, № 07-06-95673и/М и № 08-06-00284а.

Литература

1. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Нижник А.Н. Дегидроэпиандростерон и функции мозга // Вестн. Рос. АМН. 2005. № 8. С. 37—43.
2. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: ИД «Медпрактика-М», 2007. 312 с.

Экспериментальные и клинические исследования

3. Гуткевич Е.В., Семке В.Я. Медико-генетические основы превентивной психиатрии. Томск, 2004. 319 С.
4. Зозуля А.А., Кост Н.В., Балашов А.М. Нейроэндокринные пептиды в регуляции тревоги // Актуальные вопросы теоретической и клинической психондокринологии: Сб. науч. трудов / Под ред. В.Н. Краснова, Л.Н. Горобец. М.: Московский НИИ психиатрии Росздрава, 2007. С. 106—118.
5. Иванова С.А. Психонейроиммунотерапия в клинике и терапии невротических и аффективных расстройств: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2000. 43 С.
6. Кочетков Я.А. Депрессия и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось: новые стратегии изучения // Современные проблемы психиатрической эндокринологии: Сб. науч. трудов / Под ред. В.Н. Краснова, Л.Н. Горобец. М., 2004. С. 160—175.
7. Семке В.Я. Превентивная психиатрия. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1999. 403 С.
8. Bauer M., Heinz A., Whybrow P.C. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain // Mol. Psychiatry. 2002. V. 7 (2). P. 140—156.
9. Bondy B., Erfurth A., de Jonge S. et al. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide // Mol. Psychiatry. 2000. V. 5. P. 193—195.
10. Hatzinger M. Neuropeptides and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (HPA) System: review of recent research strategies in depression // World J. Biol. Psychiatry. 2000. № 1. P. 105—111.
11. Hennessey J.V., Jackson I.M.D. The interface between thyroid hormones and psychiatry // Endocrinologist. 1996. V. 6. P. 214—223.
12. Ressler K.J., Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // Depression and Anxiety. 2000. V. 12 (Suppl. 1). P. 2—19.
13. Rosmond R., Bouchard C., Bjorntorp P. 5-HT_{2A} receptor gene promoter polymorphism in relation to abdominal obesity and cortisol // Obes Res. 2002. V. 10. № 7. P. 585—589.

Поступила в редакцию 03.06.2008 г.

Сведения об авторах

- Л.А. Рядовая** — мл. науч. сотрудник лаборатории клеточных и молекулярно-биологических исследований НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН (г. Томск).
- Е.В. Гуткевич** — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН (г. Томск).
- С.А. Иванова** — д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клеточных и молекулярно-биологических исследований НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН (г. Томск).
- В.Я. Семке** — д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН (г. Томск).
- Е.М. Епанчинцева** — канд. мед. наук, зав. отделением пограничных состояний НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН (г. Томск).

Для корреспонденции

Рядовая Людмила Александровна, тел. 8-913-882-16-69, e-mail: rla2003@list.ru