

Спасова А.П., Барышева О.Ю., Тихова Г.П.

## Полиморфизм гена катехол-О-метилтрансферазы и боль

Медицинский институт ФГБОУ «Петрозаводский государственный университет»  
Министерства образования и науки РФ, 185910, Петрозаводск

Фермент катехол-О-метилтрансфераза (COMT) участвует в метаболизме дофамина, норадреналина, адреналина, регулирующих такие важные физиологические функции, как настроение, познание, ответ на стресс и реакцию на боль. Ген, кодирующий фермент COMT, имеет функциональные полиморфизмы, которые вносят вклад в индивидуальные различия болевого фенотипа человека, такие как болевой порог, интенсивность болевое ощущение, хронизация болевого синдрома и реакция на анальгетики. В обзоре суммированы результаты генетических исследований функциональных полиморфизмов гена *COMT* и их влияние на феномен боли. Изучение механизмов влияния полиморфизма гена *COMT* позволит персонализировать лечение болевых синдромов различного генеза.

**Ключевые слова:** ген *COMT*, полиморфизм, генотип, лечение боли.

**Для цитирования:** Спасова А.П., Барышева О.Ю., Тихова Г.П. Полиморфизм гена катехол-О-метилтрансферазы и боль. *Региональная анестезия и лечение острой боли.* 2017; 11(1): 6–12. DOI: 10.18821/1993-6508-2017-11-1-6-12.

**Для корреспонденции:** Спасова Арина Павловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом критической и респираторной медицины Медицинского института ФГБОУ «Петрозаводский государственный университет» Министерства образования и науки РФ, 185910, Петрозаводск. E-mail: arina22@mail.ru

Spasova A.P., Barysheva O.Y., Tikhova G.P.

### THE POLYMORPHISM OF CATHECHOL-O-METHYLTRANSFERASE GENE AND PAIN

Medical Institution of Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, 185910, Russian Federation

The catechol-O-methyltransferase (COMT) enzyme is involved in metabolism of dopamine, noradrenalin, adrenalin regulating such important physiologic functions as attitude, cognition and response to stress or pain. The gene encoding the COMT has functional polymorphisms that contribute to individual differences of human pain phenotype such as pain threshold, pain sensitivity, chronization of pain and response to analgesics. The review summarizes the results of genetic studies of *COMT* gene functional polymorphisms and their effect on pain phenomenon. The knowledge about mechanisms of gene *COMT* polymorphism effects allows to personalize treatment of pain of different genesis.

**Key words:** pain diagnostic, pain treatment, genotype, *COMT*, genetic analysis.

**For citation:** Spasova A.P., Barysheva O.Y., Tikhova G.P. The polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and pain. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management)* 2017; 11(1): 6–12. (In Russ.). DOI: 10.18821/1993-6508-2017-11-1-6-12.

**For correspondence:** Arina P. Spasova, MD, PhD, Assistant Professor of Chair of X-Ray diagnostic and X-Ray treatment with course of Critical And Respiratory Medicine of Medical Institution of Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, 185910, Russian Federation. E-mail: arina22@mail.ru

**Information about authors:**

Spasova A.P. orcid.org/0000-0002-2797-4740

Barysheva O.Y., orcid.org/0000-0001-6317-1243

Tikhova G.P. orcid.org/0000-0003-1128-9666

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 15 December 2016

Accepted 20 January 2017

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) определяет боль как неприятное ощущение и эмоциональное переживание, возникающее в связи с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей или описываемое в терминах такого повреждения (Merskey, Bogduk, 1994). Патофизиология болевых синдромов продолжает активно изучаться. Появляется все больше данных, свидетельствующих

о значительном влиянии генетических факторов на распространение и интенсивность боли, а также на эффективность и побочное действие анальгетиков. Логично предположить, что выявление мутаций и полиморфизмов в генах, вовлеченных в формирование болевого ощущения, открывало бы возможность выявления пациентов с высоким риском развития выраженного болевого синдрома и нетипичной

реакцией на анальгетики, позволяя в конечном итоге персонифицировать лечение.

СОМТ – ген, который кодирует фермент катехол-О-метилтрансферазу (СОМТ), является одним из наиболее подробно изучаемых генов, влияющих на формирование болевого ощущения [1].

### Фермент СОМТ

Фермент СОМТ был выделен из ткани печени доктором Julius Axelrod и его коллегами в 1957 г. Фермент СОМТ катализирует разрушение дофамина, адреналина, норадреналина и катехоластрогенов путем передачи метильной группы от коэнзима S-аденозил-L-метионина к одной из гидроксильных групп катехинов в присутствии магния. Катехоламины участвуют во многих физиологических процессах, включая познание, функцию сердечно-сосудистой системы, ответ на стресс и формирование болевого ощущения. В дополнение к своей функции в метаболизме катехоламинов, СОМТ играет важную роль в разрушении лекарственных средств, используемых для лечения гипертонии, астмы и болезни Паркинсона [2].

Уникальность СОМТ заключается в существовании 2 форм этого фермента – мембран-связанной (МВ-СОМТ) и цитозольной (S-СОМТ). S-СОМТ доминирует в периферических тканях, таких как печень, кровь и почки, а МВ-СОМТ представлена преимущественно в нервной ткани [3]. МВ-СОМТ имеет более высокое сродство к допамину и норэпинефрину, чем S-СОМТ [4]. В мозге СОМТ присутствует в глиальных клетках и постсинаптических нейронах, нейронах гипоталамуса и префронтальной коры, где является главным ферментом, разрушающим катехоламины [5, 6]. В ноцицептивной системе СОМТ представлена в поверхностных слоях дорсального рога спинного мозга и сенсорных ганглиях, так же как во всех супраспинальных ноцицептивных структурах [7]. В больших количествах СОМТ присутствует в префронтальной коре, которая получает ноцицептивную информацию от нейронов спинального тракта. Ноцицептивные адренергические нейроны спинобульбарного пути, экспрессирующие СОМТ, широко взаимодействуют со структурами головного мозга, обеспечивающими гормональный гомеостаз, тонкую настройку сердечно-сосудистой и респираторной системы в ответ на повреждение [8].

Таким образом, катехоламины принимают активное участие в модуляции боли [9, 10]. Поэтому изменчивость гена *СОМТ*, вероятно, будет способствовать различиям в чувствительности боли и реакции на анальгезирующие средства.

### Ген *СОМТ*

Ген, кодирующий фермент СОМТ, находится на 22-й хромосоме (22q11.2), имеет 6 экзонов и 2 промотора, регулирующих синтез 2 различных транскриптов (мРНК). Дистальный промотор (P2) регулирует синтез мРНК, кодирующую мембраносвязанную форму СОМТ (МВ-СОМТ, 271 аминокислота) и цитозольную форму (S-СОМТ, 221 аминокислота). Второй промотор (P1) регулирует синтез транскрипта, кодирующего только S-СОМТ [3].

### Полиморфизм гена *СОМТ*

Однонуклеотидный полиморфизм, ОНП, (англ. Single nucleotide polymorphism, SNP) — отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в геноме (или в другой сравниваемой последовательности) представителей одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом индивида. Однонуклеотидный полиморфизм встречается в пределах кодирующих последовательностей генов (экзонах), в некодирующих участках или в участках между генами. Однонуклеотидные полиморфизмы кодирующих участков бывают 2 типов: синонимические и несинонимические. Синонимические ОНП оставляют аминокислотную последовательность белка без изменения, тогда как несинонимические ОНП изменяют ее. Несинонимические ОНП можно разделить на миссенс-мутации (точечная мутация, в результате которой измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту) и нонсенс-мутации (точечная мутация, превращающая смысловой кодон в бессмысленный или стоп-кодон, и наоборот, стоп-кодон — в смысловой). Однонуклеотидный полиморфизм, встречающийся в некодирующих участках гена, влияет на генетический сплайсинг, деградацию мРНК, связывание транскрипционных факторов, в итоге изменяя активность кодируемого белка.

Ген *СОМТ* имеет большое количество полиморфизмов. В базе National Center for Biotechnology Information (база dsSNP NCBI) находится информация о более чем 314 вариантах однонуклеотидных полиморфизмов, однако многие из них не подтверждены, значительное их количество в популяции встречается чрезвычайно редко. Подавляющее большинство этих полиморфизмов находится в интронах, т.е. в некодирующих участках гена, и их функция неизвестна.

Наиболее изученным полиморфизмом в гене *СОМТ* является полиморфизм rs4680 в экзоне 4. Это миссенс-мутация в кодирующей области, которая приводит к замене валина на метионин в аминокислотной последовательности белка в положении

158 мембраносвязанной MB-COMT (Val158Met) и 108 в S-COMT (Val108Met) (частота аллели: 0,4–0,95) [11]. Met158 форма COMT кодирует фермент COMT с более низкой термостабильностью и, следовательно, его активность при 37°C оказывается в 3–4 раза ниже, по сравнению с формой Val158 [12].

Интерес к полиморфизму rs4680 гена COMT возник после исследований, доказавших влияние мутации на дофаминовую передачу в префронтальной коре, т.е. в областях, отвечающих за планирование, принятие решений, оценку последствий, разрешение конфликтов и т.д. [13]. Для метаболизма дофамина (ДА) принципиально важны два момента: пресинаптический синтез и постсинаптическая инактивация (инактивация осуществляется в основном путем метилирования). Префронтальная кора отличается от других отделов мозга, где дофамин инактивируется преимущественно обратным захватом и перемещением в пресинаптические везикулы. В префронтальной коре обратного захвата дофамина почти не происходит. Поэтому метилирование дофамина ферментом COMT является одним из главных путей метаболизма [14]. У женщин в префронтальной коре регистрируется более высокий уровень дофамина, т.к. эстрогены снижают его метаболизм примерно на 30%.

Под влиянием стресса концентрация дофамина увеличивается, что усиливает активность мозга. Если уровень дофамина оказывается избыточным, то развивается функциональный сбой в работе нейронов. Люди с высокой активностью фермента COMT способны лучше справляться со стрессовой ситуацией, потому что избыток дофамина быстро нейтрализуется. Оказалось, что эти люди меньше реагируют на боль, чем ниже адренергическая стимуляция, тем лучше переносимость болевых стимулов. Люди со сниженной активностью фермента переносят стресс хуже, что приводит к нарушению поведенческого восприятия, повышению болевого порога и увеличению риска развития персистирующих болевых состояний. Некоторые ученые выдвинули предположение, что все человечество делится на «воителей» (высокая активность COMT) и «паникеров» (низкая активность COMT) [15]. Складывается впечатление, что быть «воителем» хорошо, а «паникером» – плохо. На самом деле не все так однозначно. Исследования показывают, что люди с низкой активностью COMT способны лучше разрабатывать сложнейшие планы, просчитывать вероятности событий и думать о последствиях, у них лучше память, способность к синтезу новой информации, но только в спокойной обстановке, при отсутствии стресса.

Следует отметить, что полиморфизм Val158Met не обнаружен у других животных, в том числе у

приматов [11], свиней [16] и собак [17]. Таким образом, представляется вероятным, что данный полиморфизм специфичен только для человека (т.е. «паникеров» среди животных нет).

Второй полиморфизм гена COMT, rs6267, находится в экзоне 3 (Ala72Ser [Ala22Ser в S-COMT]), влияет на термостабильность белка, уменьшая каталитическую активность кодируемого фермента [18]. Несмотря на то что rs6267 также оказывает значительное влияние на функцию COMT, он встречается значительно реже, чем Val158Met полиморфизм (частота аллели: 0–0,025 в европейской популяции), что обуславливает меньшее количество исследований. Однако этот полиморфизм значительно чаще встречается в азиатской популяции (частота аллели: ~0,06). Третья миссенс-мутация – полиморфизм rs5031015 (Ala102Thr [Ala52Thr в S-COMT]) – не влияет на ферментную активность COMT [18].

Существуют доказательства того, что некодирующие полиморфизмы (т.е. полиморфизмы, расположенные в зоне интронов (нетранслируемые области) влияют на активность фермента, по-видимому, воздействуя на экспрессию мРНК, а однонуклеотидный полиморфизм в области P2 промотора (rs2075507) также может влиять на активность кодируемого фермента, т.к. замена в промоторе более вероятно влияет на экспрессию гена, чем замена в интроне.

### **Механизмы влияния активности фермента COMT на формирование болевого ощущения**

Первоначально предполагалось, что проноцицептивные эффекты низкой активности COMT обусловлены изменениями в работе эндогенной опиоидной системы через изменения активности допаминэргических нейронов в определенных зонах мозга, что приводит к уменьшению выделения эндогенных опиоидных пептидов и увеличению плотности опиоидных рецепторов (Zubieta et al., 2003). Эти факты нашли подтверждение в работах Berthele и Kowarik, выполненных на посмертных образцах различных отделов мозга носителей аллели Met158, обнаруживших увеличение количества опиоидных рецепторов в хвостатом ядре, прилежащем ядре и медиадорсальных ядрах таламуса [20, 21]. Однако в эксперименте на мышах было показано, что кратковременное назначение ингибиторов COMT, оказывающих однозначный проноцицептивный эффект, не изменяется ответ на анальгезию опиоидами (Kambur и Männistö, 2009), т.е. влияние низкой активности фермента COMT нельзя объяснить только особенностями работы эндогенной опиоидной системы [22].

Большинство исследований указывает на причастность норадренергических и адренергических

механизмов в объяснении влияния СОМТ с низкой активностью на боль [23–25].

Установлено, что некоторые из эффектов СОМТ блокируются антагонистами  $\beta 2$ - и  $\beta 3$ -адренорецепторов [22]. Плотность  $\beta 2$  и  $\beta 3$  адренергических рецепторов в дорсальном ганглии низка и гораздо выше в периферических тканях и некоторых отделах головного мозга [26]. Происхождение и природа веществ, вызывающих активацию  $\beta 2$  или рецепторов  $\beta 3$ , неизвестны. Периферический  $\beta 2$  или рецепторы  $\beta 3$  могут быть активированы норадреналином, выделяемым симпатическими нервными окончаниями, или катехоламинами, циркулирующими в крови. Было показано, что в нейронах дорсального ганглия норадренергические рецепторы могут активироваться АТФ [27]. Хроническое возбуждение  $\beta 3$ -рецептора увеличивает экспрессию митохондриального несвязанного протеина (UCPs), который обнаруживается в первичных сенсорных нейронах, выделяющих субстанцию Р, проноцицептивный пептид, который понижает ноцицептивный порог [28]. Ингибиторы СОМТ опосредуют свое проноцицептивное действие именно через этот механизм [29]. Поэтому  $\beta$ -блокаторы могут уменьшить интенсивность боли при хронических скелетно-мышечных болевых синдромах при условии наличия СОМТ с низкой активностью [25].

Повышенные уровни норадреналина и адреналина, вследствие снижения активности СОМТ, стимулируют  $\beta 2$ - и  $\beta 3$ -адренорецепторы, способствуют освобождению NO, запускают выброс TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6, усугубляя повышенную болевую чувствительность [30].

Последние исследования показали наличие связи между СОМТ и иммунной системой. Они могут лежать в основе связи вариации активности СОМТ с острым и воспалительным фенотипом боли: провоспалительный цитокин, фактор некроза опухоли альфа, подавляет экспрессию мРНК гена *COMT* и синтез фермента в ЦНС, посредством связи ядерного фактора NF- $\kappa$ B с дистальным промотором гена *COMT*. Однако точный механизм, посредством которого СОМТ модулирует болевую чувствительность человека, остается загадкой и требует дальнейшего изучения [31].

Эффекты низкой активности СОМТ и ингибиторов СОМТ на ноцицепцию зависят от типа боли. В эксперименте крысы, имеющие высокую активность фермента СОМТ, демонстрировали большую устойчивость к химическим и температурным ноцицептивным стимулам, чем в тестах с повреждением нерва (вариант нейропатической боли). У мышей с нокаутированным (выключенным) геном *COMT* развивалась повышенная реакция на термальные и химические стимулы, тогда как трансгенные мыши,

экспрессирующие человеческую СОМТ, оказывались устойчивы к температурным ноцицептивным раздражителям [32].

На периферии низкая активность СОМТ, приводя к повышению количества катехоламинов, оказывает проноцицептивное действие [22, 23]. В спинном и головном мозге ситуация является обратной: низкий СОМТ (высокий катехоламиновый фон) оказывает антиноцицептивное действие [33].

### **Влияние генотипов и гаплотипов гена *COMT***

В 2005 г. Дьяченко Л.Б. и соавт. на большой выборке пациентов идентифицировали наиболее часто встречающиеся однонуклеотидные полиморфизмы гена *COMT* (rs6269, rs4633, rs4818 и rs4680), охватывающие участки гена со 2-го интрона по 4-й экзон, связанные с изменением чувствительности к болевым стимулам. Анализ неравновесного сцепления гена *COMT* позволил выявить 3 гапблока, чаще всего встречающихся в популяции.

Исследователи идентифицировали их как низко- (LPS), средне- (APS) и высоко- (HPS) болевые чувствительные гаплотипы и обнаружили корреляцию с гораздо более значимыми изменениями в активности фермента СОМТ (почти 20-кратное различие), вследствие нарушений вторичной структуры РНК. Гаплотип LPS кодирует наиболее короткую и наименее стабильную структуру в области Val158, а гаплотип HPS – наиболее длинную и стабильную. Было установлено, что более стабильный фермент СОМТ менее активен и метаболизирует катехоламинами не столь эффективно, что приводит к усилению боли. Дальнейшие исследования подтвердили, что LPS/LPS гомозиготы имели минимальный, APS/APS – средний, а (гетерозиготы) APS/HPS – наибольший уровень чувствительности к боли [34].

### **Полиморфизм *COMT* и экспериментальная боль**

Zubieta и соавт. показали, что люди с генетическим вариантом Val158Met *COMT* при введении 5% гипертонического раствора натрия хлорида по данным позитронно-эмиссионной томографии имеют более высокие сенсорные, эмоциональные оценки при восприятии боли и повышенную плотность  $\mu$ -опиоидных рецепторов в мозге. У людей, у которых гомозигот по Val158, наблюдались противоположные эффекты. Было сделано заключение о том, что СОМТ влияет на восприятие боли человеком и может определять межличностные различия при болевом стимуле и других стрессовых факторах [19].

Mobascher и соавт. исследовали влияние Val158Met полиморфизма на уровень кислорода в крови (BOLD) в ответ на болезненный лазерный стимул, используя магнитно-резонансную визуализацию. Met158 аллель была связана с повышенным BOLD ответом на болевой раздражитель в передней части поясной извилины коры [35].

### **Полиморфизм COMT и послеоперационная боль**

В исследованиях у пациентов после ортопедических, абдоминальных и кардиохирургических вмешательств rs4680A (Met) был связан с более высокими рейтингами послеоперационной боли [36, 37].

При изучении влияния полиморфизма Val158 Met (rs4680) на потребность в наркотических анальгетиках при острой боли исследователи получили противоречивые результаты [38]. Candioti K. показал, что генотип Val/Val COMT rs4680 связан с большим потреблением морфина в послеоперационном периоде по сравнению с Met/Met гомозиготами, перенесшими нефрэктомия [39]. Deng J. и соавт. обнаружили, что носители GA и AA генотипов по rs4680 требуют меньше фентанила через 48 ч после хирургического вмешательства на поясничном отделе позвоночника, чем пациенты, имеющие GG генотип [40]. Zhang F. в исследовании потребления фентанила после гастрэктомии не нашел существенных различий у пациентов с разными генотипами по однонуклеотидным полиморфизмам rs6269, rs4633, rs4818 и rs4680 [41]. Тем не менее гаплотипы гена COMT по локусам rs6269, rs4633, rs4818 и rs4680 оказывали значимое влияние на потребление фентанила с обезболивающей целью. Среди всех пациентов больные с гаплотипом A-C-C-G по rs6269, rs4633, rs4818 и rs4680 потребляли больше всего фентанила в первые 48 ч после операции.

Проспективное наблюдение за пациентами с хронической послеоперационной болью после вмешательств на плечевом суставе продемонстрировало взаимодействие между катастрофизацией боли и COMT диплотипом (APS/HPS), итогом которого является формирование интенсивного болевого синдрома в послеоперационном периоде, большая потребность в обезболивающих препаратах и риск хронизации боли [42].

### **Ген COMT и хронические болевые синдромы**

#### *Костно-мышечная боль*

Функциональные гаплотипы гена COMT оказались связаны с риском развития темпоромандибулярного болевого дисфункционального синдрома

(ТМБДС, ранее – болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, синдром Костена). Наличие даже одного-единственного LPS гаплотипа снижает более чем в 2,3 раза риск развития этой патологии у молодых здоровых женщин [34]

Изучение пациентов с острой мышечно-скелетной болью в шее после автодорожной травмы показало увеличение интенсивности боли (от умеренной до тяжелой) у пациентов, гомозиготных по гаплотипу с высокой чувствительностью к боли. Им также требовалось больше времени для физической и психологической реабилитации [43].

#### *Фибромиалгия*

Фибромиалгия – это хронический идиопатический ревматический синдром, характеризующийся увеличением болевой чувствительности (диффузная боль и болезненные точки), сопровождающийся нарушениями сна, тревогой и депрессией. Нейроэндокринные и генетические факторы играют значительную роль в развитии этого заболевания, а полиморфизм гена COMT считается одним из наиболее значимых. Гомозиготы по Met158 аллели демонстрируют увеличение болевой чувствительности и более выраженную катастрофизацию [44, 45].

#### *Ген COMT и мигрень*

У пациенток, носителей аллели Met158, страдающих мигренью, отмечалась более высокая интенсивность головной боли во время приступа и чаще сопровождалась выраженной тошнотой и рвотой [46].

#### *Нейропатическая боль*

На сегодняшний день опубликовано одно исследование о влиянии полиморфизма гена COMT на нейропатические болевые синдромы [47]. Armero и соавт. не нашли связи между Val158 Met и болью в анализе случай-контроль, изучая смешанную группу пациентов с разными диагнозами невропатической боли (рефлекторная симпатическая дистрофия, каузалгия, синдром неудачной операции на позвоночнике, фантомный болевой синдром, периферические болевые полинейропатии). Поэтому не ясно, чем был обусловлен такой результат: гетерогенностью исследуемой группы, популяционными особенностями когорты, отсутствием генетической информации о функциональных гаплотипах или действительно отсутствием влияния полиморфизмов гена COMT на частоту формирования нейропатической боли.

#### *COMT и анальгезия при хронической боли*

Одной из очевидных целей генетических ассоциативных исследований является применение индивидуального подхода в управлении болью,

предсказывающее индивидуальный ответ на лекарства и вмешательства.

Вариант COMT Val158Met был связан со снижением потребности в морфине для обезболивания у онкологических больных: пациенты, гомозиготные по аллели Val158, нуждались в значительно большей дозе морфина, по сравнению с имевшими одну или две копии Met158 аллели [48, 49].

Недавнее исследование группы Diatchenko L. показало значимость определения функционального галотипа COMT в терапии пропранололом ТМДБС. Когда женщин с этим хроническим болевым синдромом стратифицировали по активности гаплотипа COMT, то положительный эффект пропранолола в перцепции боли был отмечен у пациенток с гаплотипом высокочувствительным к боли, т.е. со значительным снижением активности COMT. Это пилотное исследование является первым свидетельством успешного применения COMT генотипирования до терапии, чтобы определить подгруппу, у которой терапия окажется более эффективной [25].

Наконец COMT может взаимодействовать с другими генетическими факторами (эпистаз, взаимодействие между генами), влияя на исходы лечения боли. Недавнее исследование пациентов с онкологической болью показало, что гетерозиготные пациенты, носители генотипа A118G по гену  $\mu$ -опиоидного рецептора и Val158Met по гену COMT, имели лучшее качество анальгезии при обезболивании морфином (потребляли меньше морфина), меньшую частоту тошноты и седации по сравнению с другими группами генотипов. Этот вывод подтверждает важность генетического взаимодействия в понимании генетического механизма анальгезии, включая роль COMT [50].

## Заключение

Эра генома позволила исследователям определить гены, влияющие на этапы формирования и интерпретацию болевого ощущения. Полиморфизм гена COMT может считаться одним из таких генов, хотя до конца роль вариантов гена COMT в перцепции, хронизации боли и ответе на анальгетики на настоящий момент до конца не ясна. Существующие немногочисленные работы по полиморфизму гена COMT доказывают важность его определения для выбора обезболивания и требуют дальнейших хорошо спланированных и стандартизированных исследований, которые позволят разобраться и в сложности полиморфизма гена, и в сложности боли.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Devor M. How Do Pain Genes Affect Pain Experience? In: Belfer I., Diatchenko L., eds. *Pain Genetics: Basic to Translational Science*. John Wiley & Sons Inc., 2014.
2. Männistö P.T., Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev* 1999; 51:593–628.
3. Tenhunen J., Salminen M., Lundström K., Kiviluoto T., Savolainen R., Ulmanen I. Genomic organization of the human catechol-O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur. J. Biochem.* 1994; 223(3):1049–59.
4. Lotta T., Vidgren J., Tilgmann C., Ulmanen I., Melén K., Julkunen I., Taskinen J. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*. 1995; 34(13): 4202–10.
5. Karhunen T., Tilgmann C., Ulmanen I., Panula P. Catechol-O-methyltransferase (COMT) in rat brain: immunoelectron microscopic study with an antiserum against rat recombinant COMT protein. *Neurosci Lett.* 1995a; 187:57–60.
6. Karhunen T., Tilgmann C., Ulmanen I., Panula P. Neuronal and non-neuronal catechol-O-methyltransferase in primary cultures of rat brain cells. *Int. J. Dev. Neurosci.* 1995b; 13:825–34.
7. Karhunen T., Ulmanen I., Panula P. Catechol-O-methyltransferase in rat sensory ganglia and spinal cord. *Neuroscience*. 1996; 73:267–76.
8. Myöhänen T.T., Schendzielorz N., Männistö P.T. Distribution of catechol-O-methyltransferase (COMT) proteins and enzymatic activities in wild-type and soluble COMT deficient mice. *J. Neurochem.* 2010; 113:1632–43.
9. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol.* 2006; 80(2):53–83.
10. Ali Z., Raja S. N. Wesselmann U., Fuchs P.N., Meyer R.A., Campbell J.N. Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain.* 2000; 88(2):161–8.
11. Palmatier M.A., Kang A.M., Kidd K.K. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biol. Psychiatry.* 1999; 46:557–67.
12. Chen J., Lipska B., Halim N., Ma D., Matsumoto M., Melhem S. et al. Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 75(5):807–21.
13. Eisenhofer G., Kopin I.J., Goldstein D.S. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol. Rev.* 2004; 56:331–49.
14. Sesack S.R., Hawrylack V.A., Matus C., Guido M.A., Levey A.I. Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *J. Neurosci.* 1998; 18:2697–708.
15. Stein D.J., Newman T.K., Savitz J., Ramesar R. Warriors versus worriers: The role of COMT gene variants. *CNS Spectrums.* 2006; 11:745–748.
16. Lotta T., Vidgren J., Tilgmann C., Ulmanen I., Melén K. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry.* 1995; 34(13):4202–10.
17. Masuda K., Hashizume C., Kikusui T., Takeuchi Y., Mori Y. Breed differences in genotype and allele frequency of catechol O-methyltransferase gene polymorphic regions in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 2004; 66(2):183–7.
18. Li Y., Yang X., van Breemen R.B., Bolton J.L. Characterization of two new variants of human catechol O-methyltransferase in vitro. *Cancer Lett.* 2005; 230(1):81–9.
19. Zubieta J., Heitzeg M., Smith Y., Bueller J., Xu K., Xu Y. et al. COMT Val158Met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science.* 2003; 299:1240–3.
20. Berthele A., Platzer S., Jochim B., Boecker H., Buettner A., Conrad B. et al. COMT Val108/158Met genotype affects the

- mu-opioid receptor system in the human brain: evidence from ligand-binding, G-protein activation and preproenkephalin mRNA expression. *Neuroimage*. 2005; 28:185–93.
21. Kowarik M.C., Einhauser J., Jochim B., Buttner A., Tolle T.R., Riemenschneider M. et al. Impact of the COMT Val(108/158)Met polymorphism on the mu-opioid receptor system in the human brain: Mu-opioid receptor, met-enkephalin and beta-endorphin expression. *Neurosci. Lett.* 2012; 506:214–9.
  22. Nackley A.G., Tan K.S., Fecho K., Flood P., Diatchenko L., Maixner W. Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both beta(2)- and beta(3)-adrenergic receptors. *Pain*. 2007; 128:199–208.
  23. Khasar S.G., McCarter G., Levine J.D. Epinephrine produces a  $\beta$ -adrenergic receptor-mediated mechanical hyperalgesia and in vitro sensitization of rat nociceptors. *J. Neurophysiol.* 1999; 81:1104–12.
  24. Liang D.Y., Liao G., Wang J., Usuka J., Guo Y., Peltz G. et al. A genetic analysis of opioid-induced hyperalgesia in mice. *Anesthesiology*. 2006; 104:1054–62.
  25. Tchivileva I.E., Lim P.F., Smith S.B., Slade G.D., Diatchenko L., McLean S.A. et al. Effect of catechol-O-methyltransferase polymorphism on response to propranolol therapy in chronic musculoskeletal pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study. *Pharmacogenet. Genomics*. 2010; 20:239–48.
  26. Nicholson R., Dixon A.K., Spanswick D., Lee K. Noradrenergic receptor mRNA expression in adult rat superficial dorsal horn and dorsal root ganglion neurons. *Neurosci. Lett.* 2005; 380:316–21.
  27. Kanno T., Yaguchi T., Nishizaki T. Noradrenaline stimulates ATP release from DRG neurons by targeting beta(3) adrenoceptors as a factor of neuropathic pain. *J. Cell Physiol.* 2010; 224:345–51.
  28. Horvath B., Spies C., Warden C.H., Diano S., Horvath T.L. Uncoupling protein 2 in primary pain and temperature afferents of the spinal cord. *Brain Res.* 2002b; 955: 260–3.
  29. Borges N. Tolcapone in Parkinson's disease: liver toxicity and clinical efficacy. *Expert Opin. Drug Saf.* 2005; 4:69–73.
  30. Hartung J.E., Ciszek B.P., Nackley A.G.  $\beta$ 2- and  $\beta$ 3-adrenergic receptors drive COMT-dependent pain by increasing production of nitric oxide and cytokines. *Pain*. 2014; 155(7):1346–55.
  31. Tchivileva I.E., Nackley A.G., Qian L., Wentworth S., Conrad M., Diatchenko L.B. Characterization of NF- $\kappa$ B-mediated inhibition of catechol-O-methyltransferase. *Mol. Pain*. 2009; 5:13.
  32. Papaleo F., Crawley J.N., Song J., Lipska B.K., Pickel J., Weinberger D.R. et al. Genetic dissection of the role of catechol-O-methyltransferase in cognition and stress reactivity in mice. *J. Neurosci.* 2008; 28:8709–23.
  33. Jacobsen L.M., Eriksen G.S., Pedersen L.M., Gjerstad J. Catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibition reduces spinal nociceptive activity. *Neurosci. Lett.* 2010; 473:212–5.
  34. Diatchenko L., Slade G.D., Nackley A.G., Bhalang K., Sigurdsson A., Belfer I. et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14:135–43.
  35. Mobascher A., Brinkmeyer J., Thiele H., Brinkmeyer J., Mohammad T., Steffens M. The Val158Met polymorphism of human catechol-O-methyltransferase (COMT) affects anterior cingulate cortex activation in response to painful laser stimulation. *Molecular Pain*. 2010, 6:32.
  36. Henker R., Lewis A, Dai F, Lariviere W., Meng L., Gruen G. et al. The associations between OPRM1 and COMT genotypes and postoperative pain, opioid use, and opioid-induced sedation. *Biol. Res. Nurs.* 2013; 15:309–17.
  37. Ahlers S., Elens L., Gulik L., Schaik R. The Val158Met polymorphism of the COMT gene is associated with increased pain sensitivity in morphine-treated patients undergoing a painful procedure after cardiac surgery. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 1506–15.
  38. Kim H., Lee H., Rowan J., Brahim J., Dionne R.A. Genetic polymorphisms in monoamine neurotransmitter systems show only weak association with acute post-surgical pain in humans. *Molecular Pain*. 2006; 2:24:1–9.
  39. Candiotti K., Yang Zh., Buric D., Arheart K. Catechol-O-Methyltransferase polymorphisms predict opioid consumption in postoperative pain. *Anesth. Analg.* 2014; 119 (5):1194–200.
  40. Deng J., Wu X.Z., Li M., Chen G.Z., Song H.T. Effects of COMT G472A genetic polymorphism on postoperative analgesia with fentanyl. *Chinese J. Anesthesiol.* 2011; 31(9):1039–41.
  41. Zhang F., Tong J., Hu J., Zhang H., Ouyang W., Huang D. et al. COMT gene haplotypes are closely associated with postoperative fentanyl dose in patients. *Anesth Analg* 2015; 120:933–40.
  42. Georgea S., Wallace M.R., Wright T.W., Moser M.W., Greenfield W.H., Brandon K. Evidence for a biopsychosocial influence on shoulder pain: Pain catastrophizing and catechol-O-methyltransferase (COMT) diplotype predict clinical pain ratings. *Pain*. 2008; 136(1-2):53–61.
  43. McLean S.A., Diatchenko L., Lee Y.M., Swor R.A., Domeier R.M., Jones J.S. et al. Catechol O-methyltransferase haplotype predicts immediate musculoskeletal neck pain and psychological symptoms after motor vehicle collision. *J. Pain*. 2011; 12(1):101–7.
  44. Vargas-Alarcón G., Fragoso J.M., Cruz-Robles D., Vargas A., Vargas A., Lao-Villadóniga J.I. et al. Catechol-O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia. *Arthritis. Res. Ther.* 2007; 9(5): R110.
  45. Barbosa F.R., Matsuda J.B., Mazucato M., de Castro França S., Zingaretti S.M., da Silva L.M. Influence of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms in pain sensibility of Brazilian fibromyalgia patients. *Rheumatol. Int.* 2012; 32(2): 427–30.
  46. Park J.W., Lee K.S., Kim J.S., Kim Y.I., Shin H.E. Genetic Contribution of Catechol-O-methyltransferase Polymorphism in Patients with Migraine without Aura. *J. Clin. Neurol.* 2007; 3(1):24–30.
  47. Armero P., Muriel C., Santos J., Sanchez-Montero F.J., Rodriguez R.E., Gonzalez-Sarmiento R. COMT (Val158Met) polymorphism is not associated to neuropathic pain in a Spanish population. *Eur. J. Pain*. 2005; 9:229–32.
  48. Rakvåg T.T., Klepstad P., Baar C., Kvam T.M., Dale O., Kaasa S. et al. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain*. 2005; 116:73–8.
  49. Rakvåg T.T., Ross J.R., Sato H., Skorpen F., Kaasa S., Klepstad P. Genetic variation in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and morphine requirements in cancer patients with pain. *Mol. Pain*. 2008; 4:64.
  50. Reyes-Gibby C.C., Shete S., Rakvag T., Bhat S.V., Skorpen F., Bruera E. et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain*. 2007; 130:25–30.

Поступила 15.12.16  
Принята к печати 20.01.17