

Спасова А.П.¹, Курбатова И.В.², Барышева О.Ю.¹, Тихова Г.П.¹

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹Медицинский институт ФГБОУ «Петрозаводский государственный университет»
Министерства образования и науки РФ, 185910, Петрозаводск;

²ФГБУН «Институт биологии» Карельского научного центра РАН, 185910, Петрозаводск

Цель. Изучить влияние однонуклеотидных полиморфизмов гена *COMT* на формирование и особенности хронического болевого синдрома, уровень тревоги и депрессии, эффективность обезболивания морфином у онкологических больных.

Материалы и методы. 196 пациентов с онкологической патологией, соответствующие критериям включения, были оценены через год после оперативного вмешательства на предмет формирования хронического болевого синдрома с использованием оценки интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале, опроснику боли McGill, PainDetect. На основании данных генотипирования пациентов оценивали по распределению частот генотипов и гаплотипов по полиморфизмам rs4680, rs740603, rs2097603 = rs2070577, rs4633 гена *COMT*. Связь между различными генотипами, гаплотипами и интенсивностью хронической боли, выраженностью рангового индекса боли для сенсорных и аффективных характеристик по шкале McGill, наличием нейропатического компонента боли и тревоги изучалась в целом по всей выборке. Такой же анализ проводился с целью выявить различие в потреблении морфина (мг/сут) и степени выраженности центральных побочных эффектов, таких как сонливость, спутанность и галлюцинации.

Результаты. Установлено, что через год болевой синдром сформировался у 134 человек. Показана прямая зависимость интенсивности хронического болевого синдрома, выраженности тревоги от наличия мутантного аллеля по полиморфизмам rs4680 в экзоне и rs740603 в интроне гена *COMT* и обратная зависимость в потребности в морфине у этих лиц в сравнении с лицами с генотипом GG по данным маркерам.

Заключение. Генотипирование по указанным полиморфизмам может быть полезным для выбора оптимальной тактики обезболивания у пациентов с хроническим онкологическим болевым синдромом.

Ключевые слова: диагностика болевого синдрома, лечение болевого синдрома, генотип, *COMT*.

Для цитирования: Спасова А.П., Курбатова И.В., Барышева О.Ю., Тихова Г.П. Влияние полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы на формирование болевого синдрома и эффективность обезболивания у онкологических больных. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2017; 11(2): 112–127. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-2-112-127>.

Для корреспонденции: Спасова Арина Павловна, 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.¹, Kurbatova I.V.², Barysheva O.Yu.¹, Tikhova G.P.¹

THE INFLUENCE OF SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE GENE ON THE FORMATION OF PAIN SYNDROME AND EFFECTIVENESS OF ANALGESIA IN ONCOLOGICAL PATIENTS

¹Medical Institution of Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, 185910, Russian Federation;

²Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the RAS, , Petrozavodsk, 185910, Russian Federation

The **objective** is to study the effect of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of *COMT* gene on the formation and characteristics of chronic pain, level of anxiety and depression, effectiveness of analgesia in oncological patients. **Material and Methods.** The study includes 196 patients with oncological pathology. The formation of chronic pain syndrome was estimated in all patients one year after surgery using the assessment of pain intensity by numeric rating scale, pain questionnaire of McGill, PainDetect. Basing on the patients genotyping data the genotypes and haplotypes frequency distribution on SNPs of rs4680, rs740603, rs2097603=rs2070577, rs4633 of *COMT* gene was estimated. The relationship between different genotypes, haplotypes and chronic pain intensity, severity of ranking index of pain for sensor and affective characteristics on McGill scale, presence of neuropathic component of pain and anxiety was studied in all patients sample. The same analysis was carried out in order to clarify difference in morphine consumption (mg/24h) and severity of adverse side effects such as drowsiness, confusion and hallucinations. **Results.** It is found that after one year the pain syndrome was developed in 134 patients. It was showed that there is direct relationship between chronic pain intensity, anxiety level and presence of

mutant allele on polymorphisms of rs4680 in exon and rs740603 in intron of COMT gene. There was also revealed inverse relationship between morphine requirement and presence of pointed polymorphisms in comparison with the patients who have GG genotype of these markers. **Conclusion.** The determination of pointed SNPs may be useful for choosing the optimal tactics of analgesia in patients with chronic oncological pain syndrome.

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

For citation: Spasova A.P., Kurbatova I.V., Barysheva O.Yu., Tikhova G.P. The influence of single-nucleotide polymorphisms of COMT gene on the formation of pain syndrome and effectiveness of analgesia in oncological patients. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management)* 2017; 11(2): 112–127. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-2-112-127>.

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

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 25 March 2017

Accepted 10 April 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 [1]. Существует множество классификаций боли: по продолжительности, происхождению, механизмам развития (ноцицептивная, нейропатическая, дисфункциональная). В формировании болевого синдрома у онкологических больных задействовано множество механизмов, зависящих от физических, эмоциональных, когнитивных и генетических факторов, и их понимание способствует облегчению боли [2, 3].

Для больных раком боль является симптомом, которого больше всего боятся и который в значительной степени влияет на качество жизни. Болевой синдром может быть первым симптомом болезни и одним из самых распространенных симптомов при прогрессировании онкопатологии. Поэтому эффективное облегчение боли является высоко приоритетной и достаточно сложной задачей в клинической практике на всех стадиях заболевания. Предыдущие исследования показывают, что генетическая изменчивость может влиять на восприятие боли и эффективность опиоидных анальгетиков [4].

К настоящему времени идентифицированы «болевы» гены, одним из которых является ген, кодирующий фермент катехол-о-метилтрансферазу (COMT). Важной функцией фермента является метаболизм катехоламинов, участвующих в модуляции боли посредством воздействия на функцию эндогенной опиоидной системы и норадренергических и адренергических механизмов модуляции антиноцицептивных путей в ЦНС [5–7]. Ген COMT содержит полиморфные локусы, однонуклеотидные замены в которых вносят вклад в межиндивидуальные различия болевой чувствительности, хронизацию боли и реакцию на анальгетики [8].

Наиболее изученным полиморфизмом в гене COMT 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 растворимой S-COMT (Val108Met) (частота мутантной аллели: 0,4–0,95) [9]. 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 [10]. Существуют доказательства того, что полиморфизмы в некодирующих областях гена (расположенные в зоне интронов и промоторов) могут влиять на активность фермента вследствие изменения уровня экспрессии мРНК. Так, однонуклеотидный полиморфизм в области P2 промотора гена COMT (rs2075507) также может влиять на активность кодируемого фермента, т.к. замена в промоторе более вероятно влияет на уровень транскрипции, чем замена в интроне.

Активно обсуждается влияние полиморфизмов гена COMT на эффективность и безопасность опиоидных анальгетиков (в основном морфина) при лечении боли. Было показано, что вариант COMT Val158Met 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 [11, 12]. Ross J. и соавт. установили, что однонуклеотидный полиморфизм в интроне 1 (rs740603) оказывает влияние на развитие сонливости или галлюцинации у онкологических пациентов, получающих морфин [13]. Неблагоприятные эффекты, предотвращающие дальнейшую эскалацию дозы и таким образом ограничивающие степень достигнутой анальгезии, являются значительной проблемой

в клинической практике и требуют перевода на альтернативный опиоид. Выделение группы риска таких больных на основании генетического подхода позволило бы значительно улучшить переносимость анальгезии и повысить качество жизни пациентов.

Цель исследования: изучить влияние наличия однонуклеотидных полиморфизмов гена *COMT* на формирование и особенности хронического болевого синдрома, уровень тревоги и депрессии, эффективность обезболивания морфином у онкологических больных.

Материалы и методы

Проспективное когортное исследование выполнено на базе ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» г. Петрозаводска в течение 2014–2016 гг. и включало на первом этапе 196 пациентов, оперированных по поводу онкологической патологии (стадии II–IV).

Критерии включения:

- получение информированного согласия,
- подтвержденный диагноз онкопатологии независимо от локализации,
- возраст старше 18 лет,
- отсутствие тяжелой печеночной, почечной и сердечной недостаточности, инсулинозависимого сахарного диабета, психических расстройств.

Критерии исключения:

- возраст младше 18 лет,
- неподтвержденная онкопатология,
- наличие тяжелой печеночной, почечной и сердечной недостаточности, инсулинозависимого сахарного диабета, психических расстройств,

– отказ или неспособность заполнить опросники.

Все пациенты оперированы в условиях тотальной в/в анестезии с применением пропофола и фентанила, малых субнаркологических доз севофлюрана, миоплегия мивакуриумом.

Второй этап исследования проведен через 12 мес (рис. 1). Проанализированы катанамнестические данные, проведено нейроортопедическое обследование, что позволило включить в исследуемую группу для дальнейшего анализа только пациентов с болевым синдромом, обусловленным онкологической патологией и связанным с ней лечением. Оценка интенсивности боли проводилась по краткому болевому опроснику, для последующего анализа использовали средний балл выраженности боли по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ). Для выявления тревоги и депрессии использовали опросник HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), предназначенный для скринингового выявления признаков тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара. Нейропатический компонент боли оценивался по опроснику PainDetect. Сенсорный, аффективный и эволюативный компонент боли оценивался по опроснику McGill, подсчитывали ранговый индекс боли по сенсорным (РИБ сен) и аффективным характеристикам (РИБ афф).

Третий этап исследования включал в себя наблюдение за пациентами с хроническим онкологическим болевым синдромом, нуждавшимися в назначении морфина. Оценивалось потребление морфина в первую неделю, а также отслеживалась степень выраженности центральных побочных эффектов по балльной шкале, таких как сонливость, спутанность и галлюцинации.

Генотипирование выполнено в лаборатории генетики ФГБУ науки «Института биологии

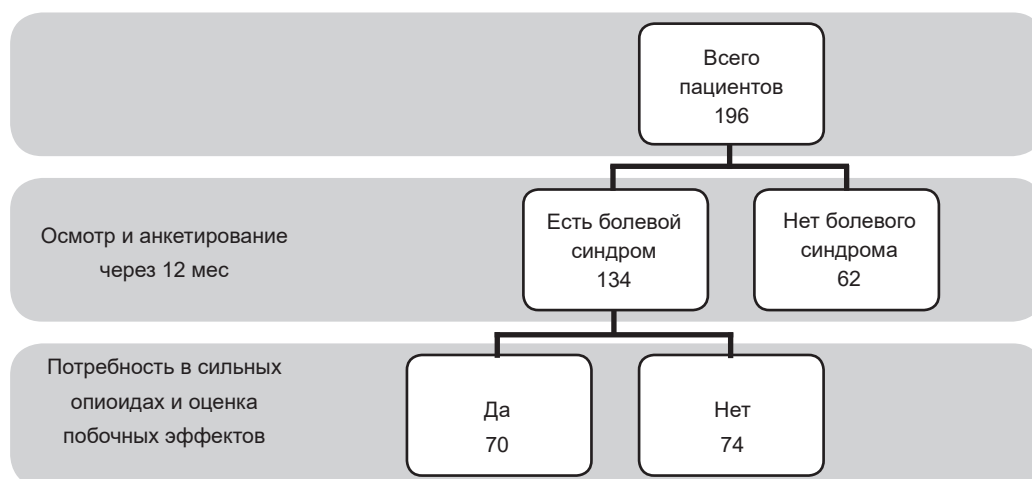


Рис. 1. Этапы исследования
Picture 1. Research stages

Карельского научного центра Российской академии наук» на научном оборудовании Центра коллективного пользования «Комплексные фундаментальные и прикладные исследования особенностей функционирования живых систем в условиях Севера». Генотипирование проводилось по следующим полиморфным маркерам гена катехол-О-метилтрансферазы *COMT*: rs4680 (1222G>A, экзон 4 гена *COMT*; миссенс-мутация в кодирующей области, приводит к замене Val158Met в аминокислотной последовательности белка), rs740603 (-4873G>A, интрон 1 гена *COMT*), rs2097603 (-21958A>G, промотор гена *COMT*), rs4633 (186C>T, экзон 3 гена *COMT*; синонимическая мутация в кодирующей области). Все исследуемые варианты генов являются точковыми мутациями (однонуклеотидными заменами). В названии полиморфного маркера в скобках отражена позиция (номер нуклеотида) однонуклеотидной замены относительно стартового кодона ATG в нуклеотидной последовательности данного гена и альтернативные варианты аллелей.

ДНК выделяли из 700 мкл венозной крови с помощью набора для выделения тотальной ДНК «innuPREP DNA MicroKit» («Analytik Jena», Германия). Генотипирование по изучаемым полиморфным маркерам гена *COMT* проводилось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) на приборе «Maxygene II ThermalCycler» («Axygen», США). Электрофорез ПЦР-продуктов проводили в 2% агарозном геле с использованием прибора для электрофореза «WideMiniSubCell GT» («Bio-Rad», США) и визуализировали с помощью системы «Kodak EDAS 290» («Kodak», США).

На основании данных генотипирования пациентов оценивали по распределению частот генотипов и гаплотипов по полиморфизмам rs4680, rs740603, rs2097603 = rs2070577, rs4633 гена *COMT*. Связь между различными генотипами, гаплотипами и интенсивностью хронической боли, выраженностью рангового индекса боли для сенсорных и аффективных характеристик по шкале McGill, наличия нейрпатического компонента боли и тревоги изучалась в целом по всей выборке. Такой же анализ проводился с целью выявить различие в потреблении морфина (мг/сут) и степени выраженности центральных побочных эффектов, таких как сонливость, спутанность и галлюцинации.

Статистический анализ данных, полученных в ходе клинического исследования, включал следующие методы:

- процедуры описательной статистики: расчет средних значений и среднеквадратических отклонений числовых величин с нормальным или

близким к нормальному законом распределения, расчет медиан, квартилей и размахов для балльных величин и показателей, закон распределения которых статистически значимо отличался от нормального; расчет абсолютных и относительных частот для качественных и бинарных показателей;

- однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для проверки статистической достоверности различия средних;
- критерий Краскела-Уоллиса и медианный критерий для проверки статистически значимых различий 3 выборок, статистически достоверно отклоняющихся от нормального закона распределения;
- критерий Манна-Уитни для 2 независимых выборок, статистически достоверно отклоняющихся от нормального закона распределения;
- критерий χ^2 для проверки статистически значимого межгруппового различия распределения частот.

Результаты по числовым показателям представлены в виде средних и среднеквадратических отклонений или медианы с 25 и 75% квартилями, частоты счетных и бинарных показателей отражены абсолютными (N) и относительными (%) значениями. Проверка распределения каждого числового показателя на статистическое соответствие нормальному распределению проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса.

При использовании критериев проверки гипотезы о достоверности различия, а также проверки значимости отличия расчетных статистических параметров от нулевого эффекта, уровень значимости был принят равным 0,05. Мощность всех применяемых критериев была установлена на уровне 0,80. Для проведения статистического анализа данных использовались программные пакеты MSExcel 2010 и Statistica v.10. Гаплотипный анализ проводился с применением программы ARLEQUIN VER 3.1.

Результаты

На первом этапе исследования были проанализированы результаты генотипирования 196 пациентов, оперированных по поводу онкологической патологии. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Результаты по частотам генотипов, аллелей для 4 исследуемых участков гена *COMT* и тест на соответствие распределений аллелей и генотипов по полиморфным маркерам гена *COMT* равновесию Харди-Вайнберга представлены в нашей работе, опубликованной ранее [14].

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель	Значение
Возраст, годы	61 (25-83)
Пол, м/ж	75/121
Рак молочной железы	54 (28,1%)
Рак легких	32 (16,7%)
Рак желудка	27 (14,1%)
Рак толстой кишки	39 (20,3%)
Рак матки, яичников	30 (15,6%)
Другие	14 (7,1%)
Всего	196 (100,%)

Гаплотипы, составленные из 3 исследованных локусов гена *COMT* (rs4680-rs740603-rs2097603), и частота их встречаемости в выборке представлены в таблице 2.

Частоты трех наиболее часто встречающихся в данной выборке гаплотипов (rs4680-rs740603-rs2097603) составили 15,4 (GG-GA-AG) и 11,8% (GA-GA-AG; AA-AA-AG). Четырнадцать различных гаплотипов с частотой более 2% описывали 94% всей выборки. Статистически достоверного различия между распределением частот генотипов и гаплотипов между подгруппами мужчин и женщин, а также в разных возрастных подгруппах не наблюдалось [14].

Таблица 2. Распределение частоты гаплотипов гена *COMT* в выборкеTable 2. Frequency distribution of *COMT* gene haplotypes in patients

	rs4680	rs740603	rs2097603	N (%)
1	GG	GA	AG	30 (15,4)
2	GA	GA	AG	23 (11,8)
3	AA	AA	AG	23 (11,8)
4	GA	AA	AG	18 (9,2)
5	AA	GA	AG	17 (8,7)
6	GA	GG	AG	15 (7,7)
7	GG	GG	AG	14 (7,2)
8	GG	AA	AG	10 (5,1)
9	AA	GG	AG	8 (4,1)
10	GG	GA	AA	7 (3,6)
11	GA	GG	AA	5 (2,6)
12	GA	GA	AA	5 (2,6)
13	GG	GG	AA	4 (2,1)
14	AA	GA	AA	4 (2,1)
ОСТ.				12 (6,0)

Таблица 3. Распределение частоты гаплотипов гена *COMT* в выборке пациентов с хроническим болевым синдромом (второй этап исследования)Table 3. Frequency distribution of *COMT* gene haplotypes in patients with chronic pain syndrome (second stage of research)

Гаплотипы по локусам rs4680-rs740603-rs2097603 гена <i>COMT</i>	Частота среди пациентов, n(%)
AAAAAG	21 (15,7)
GAGAAG	17 (12,7)
AAGAAG	17 (12,7)
GAAAAG	16 (11,9)
GGGAAG	12 (9,0)
GAGGAG	9 (6,7)
GGAAAG	8 (6,0)
AAGGAG	8 (6,0)
AAGAAA	4(3,0)
GGGGAG	3 (2,2)
GGGGAA	3 (2,2)
GAAAAA	3 (2,2)
AAGGAA	3 (2,2)
GGAAAA	2 (1,5)
GAGAAA	2 (1,5)
AAAAAA	2 (1,5)
GGGAAA	1(0,7)
GAGGAA	1(0,7)
GAGAGG	1(0,7)
GAAAGG	1(0,7)

Через 12 мес при проведении осмотра и анкетирования хронический онкологический болевой синдром был диагностирован у 134 пациентов.

Распределение частоты гаплотипов, из 3 исследованных локусов гена *COMT* (rs4680-rs740603 - rs2097603), в выборке пациентов с хроническим болевым синдромом представлено в таблице 3.

Далее расчет средних значений и других статистических параметров проводился только для гаплотипов с частотой не менее 3%. Средние значения интенсивности боли по ЧРШ, соответствующие гаплотипам с частотой не менее 3%, представлены на рисунке 2. Данные представлены в виде средних значений и их 95% доверительных интервалов (95%ДИ).

Можно отметить, что интенсивность боли по ЧРШ возрастает с ростом количества мутаций в 3 исследованных локусов гена *COMT*. Из общей картины выбивается гаплотип AAGAAA, обладатели которого имеют относительно низкую среднюю оценку боли и самый большой разброс индивидуальных оценок. Оценка интенсивности боли по ЧРШ статистически значимо

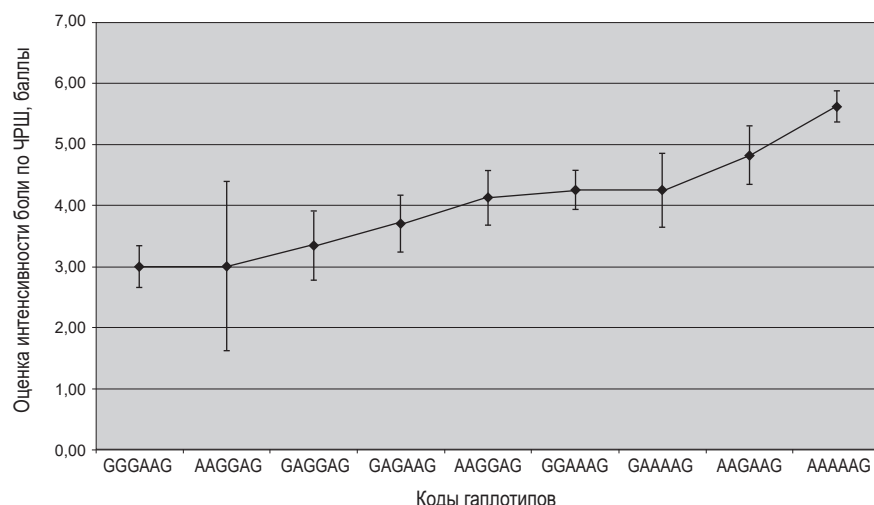


Рис. 2. Оценка интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) для гаплотипов с частотой не менее 3% (данные представлены в виде среднего и его 95%ДИ в порядке возрастания средних значений)

Picture 2. Intensity pain estimation using numeric rating scale (NRS) for haplotypes with frequency not less than 3% (the results are presented as mean value and its 95%CI in ascending order of means)

различается между пациентами с гаплотипом GGGAAG и всеми другими гаплотипами.

Вся выборка пациентов, имеющих балльные оценки боли по опросникам PainDetect и McGill, была стратифицирована по генотипам для каждого локуса в отдельности.

Как средние значения, так и медианы всех исследованных параметров статистически значимо различаются между генотипами по локусу rs4680 (уровень значимости 0,001). Средние значения и оценка боли по шкале PainDetect снижаются от генотипа GG (дикий тип) к генотипу AA (содержащему

миссенс-мутацию в кодирующей области). Сумма рангового индекса боли по сенсорным и аффективным характеристикам также наиболее низкая у генотипа AA, однако различие между диким и смешанным типом небольшое и статистически незначимое, тогда как различие между носителями генотипа GG и носителями аллели A по данному локусу статистически и клинически значимое (рис. 3).

Рассмотренные по отдельности ранговые индексы боли по сенсорным и аффективным характеристикам также показали статистически значимое различие средних и медиан между пациентами с

Таблица 4. Балльные оценки боли по опросникам PainDetect и McGill у носителей разных генотипов по локусу 4680

Table 4. Ball pain assessment by questionnaires of PainDetect and McGill in carriers of different genotypes at locus 4680

Балльные оценки	Генотипы rs4680			Генотипы rs4680		
	GG	GA	AA	GG	GA	AA
PainDetect	23,28 ± 1,04	20,48 ± 0,39	14,98 ± 0,99	23,00 (20,00–26,00)	20,00 (19,00–22,00)	14,98 (10,00–18,00)
РИБ сен	17,59 ± 0,77	16,68 ± 0,50	10,33 ± 0,67	16,00 (14,00–22,00)	16,00 (15,00–18,00)	10,00 (7,00–15,00)
РИБ аф	0,72 ± 0,14	2,84 ± 0,17	3,85 ± 0,18	1,00 (0,00–1,00)	3,00 (2,00–4,00)	4,00 (3,00–5,00)
РИБ сен + аф	18,31 ± 0,80	19,52 ± 0,68	14,18 ± 0,79	17,00 (15,00–26,00)	19,00 (17,00–22,00)	14,00 (9,00–19,00)
РИБ сен%	96,05 ± 0,79	85,63 ± 1,80	70,30 ± 1,44	95,83 (93,75–100,00)	84,62 (83,33–88,89)	73,33 (66,67–77,78)
РИБ аф%	3,95 ± 0,79	14,37 ± 1,80	29,70 ± 1,44	4,17 (0,00–6,25)	15,38 (11,11–16,67)	26,67 (22,22–33,33)

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. РИБ сен – ранговый индекс боли сенсорный компонент; РИБ сен% – % составляющей рангового индекса боли сенсорного компонента; РИБ аф – ранговый индекс боли аффективный компонент; РИБ аф% – % составляющей рангового индекса боли аффективного компонента.

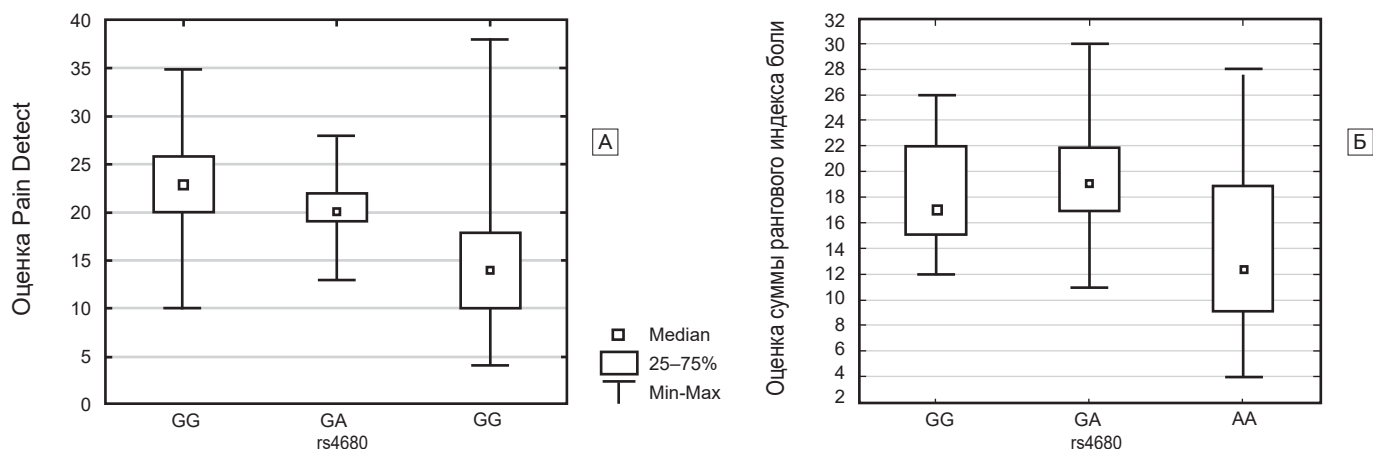


Рис. 3. Оценка болевого синдрома по опроснику PainDetect и ранговому индексу боли у носителей разных генотипов по локусу rs4680 гена COMT. А. Оценка PainDetect в баллах. Б. Оценка суммы рангового индекса боли сенсорного и аффективного компонента

Picture 3. Pain assessment by questionnaires of PainDetect and rank index of pain in carriers of different genotypes at locus 4680. A. PainDetect scores. B. Sum assessment of sensor and affective components of rank index of pain

генотипом GG, GA и AA, причем сенсорная характеристика снижается от дикого типа к содержащему миссенс-мутацию, а ранговый индекс боли по аффективным характеристикам, наоборот, увеличивается (рис. 4).

Были рассчитаны также % доли рангового индекса боли, составляющие сумму сенсорного и аффективного компонента (РИБ сен% и РИБ аф%). Здесь также получены статистически значимые различия между генотипами. Так, среди пациентов с генотипом GG по rs4680 почти 100% вклад в суммарную оценку вносит сенсорный компонент, а на аффективный компонент приходится всего 4 % в среднем. Тогда как у пациентов с генотипом GA это распределение существенно иное – около 86 и 14%

соответственно – и наиболее выраженное отличие от GG генотипа распределение этих двух компонентов среди генотипа AA (примерно 70 и 30%). Эту картину демонстрируют как средние значения, так и медианы оценок (рис. 5).

Расчет средних значений и медиан оценок боли в группах пациентов, полученных после стратификации по генотипам по rs740603, не дал клинически заметных различий между группами. Небольшое исключение составляет процентный вклад аффективного компонента в сумму рангового индекса боли по сенсорному и аффективному компоненту опросника McGill. Наибольший вклад аффективного компонента (в %) наблюдается в группе с генотипом GA по rs740603.

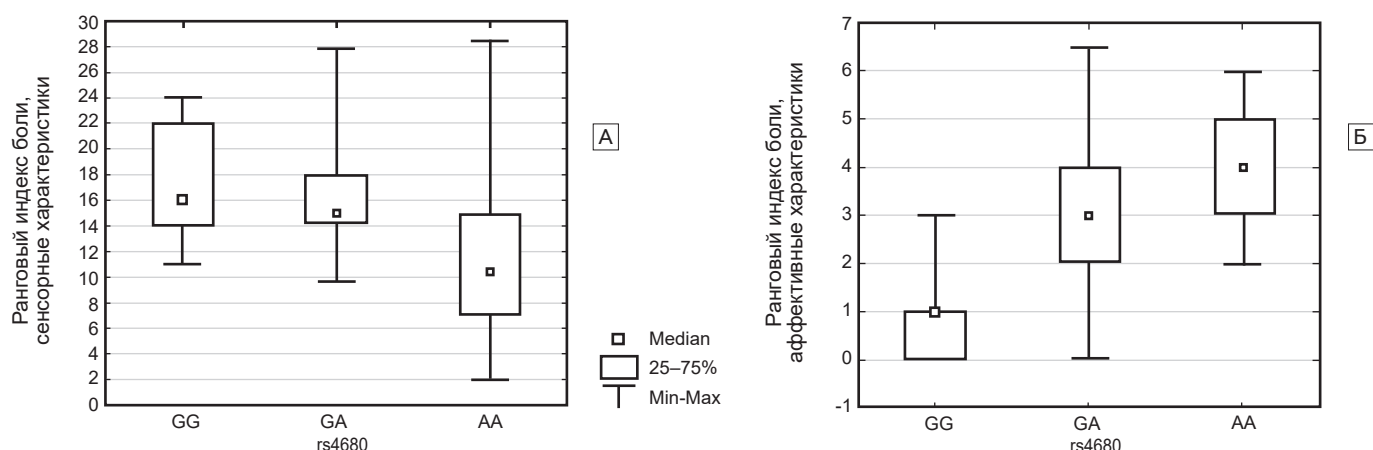


Рис. 4. Ранговые индексы боли по шкале McGill для сенсорных и аффективных характеристик у носителей разных генотипов по локусу rs4680 гена COMT. А. Ранговый индекс боли по сенсорным характеристикам. Б. Ранговый индекс боли по аффективным характеристикам

Picture 4. Rank index of pain by McGill scale for sensor and affective characteristics in carriers of different genotypes at rs4680 locus of COMT gene. A. Rank index of pain using sensor characteristics. B. Rank index of pain using affective characteristics

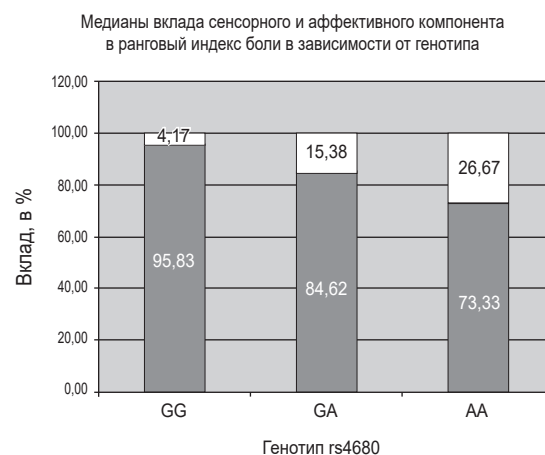
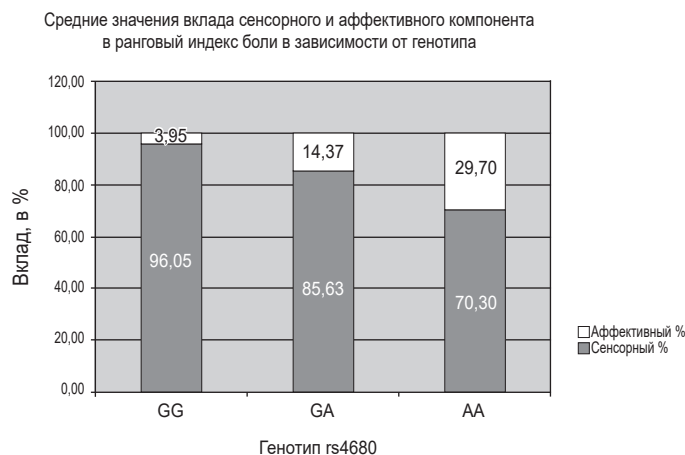


Рис. 5. Средние значения и медианы вкладов сенсорного и аффективного компонентов (%) в сумму рангового индекса боли у носителей разных генотипов по локусу rs4680 гена COMT

Picture 5. Mean values and medians of sensor and affective component contribution (%) to summary rank index of pain in carriers of different genotypes at locus 4680

Таблица 5. Балльные оценки боли по опросникам PainDetect и McGill у носителей разных генотипов по локусу 740603

Table 5. Ball pain assessment by questionnaires of PainDetect and McGill in carriers of different genotypes at locus 740603

Балльные оценки	Генотипы rs740603			Генотипы rs740603		
	GG	GA	AA	GG	GA	AA
PainDetect	17,63 ± 1,04	19,98 ± 0,89	18,33 ± 0,96	19,00 (13,00–21,00)	20,00 (16,00–22,00)	19,50 (13,00–22,00)
РИБ сен	14,44 ± 0,93	14,20 ± 0,68	14,25 ± 0,85	15,00 (12,00–18,00)	15,00 (12,00–17,00)	15,00 (10,00–19,00)
РИБ аф	2,56 ± 0,32	2,80 ± 0,25	2,92 ± 0,21	3,00 (,00–4,00)	3,00 (1,00–4,00)	3,00 (2,00–4,00)
РИБ сен + аф	17,00 ± 0,94	17,00 ± 0,68	17,17 ± 0,86	17,00 (14,00–21,00)	17,00 (14,00–20,00)	17,00 (13,00–22,00)
РИБ сен%	83,79 ± 2,08	82,01 ± 1,80	80,05 ± 1,85	84,62 (76,19–93,75)	81,53 (76,19–92,86)	83,33 (75,00–88,24)
РИБ аф%	16,21 ± 2,08	17,99 ± 1,80	19,95 ± 1,85	15,38 (6,25–23,81)	18,47 (7,14–23,81)	16,67 (11,76–25,00)

Примечание: данные представлены в виде M+m в левом блоке и медианы и интерквартильного размаха в правом блоке.

Таблица 6. Балльные оценки боли по опросникам PainDetect и McGill у носителей разных генотипов по локусу 2097603

Table 6. Ball pain assessment by questionnaires of PainDetect and McGill in carriers of different genotypes at locus 2097603

	Генотипы rs2097603		Генотипы rs2097603	
	AA	AG	AA	AG
PainDetect	18,38 ± 1,14	18,86 ± 0,64	18,00 (17,00 – 22,00)	18,86 (14,00 – 22,00)
РИБ сен	12,52 ± 1,26	14,57 ± 0,50	14,00 (8,00 – 16,00)	14,57 (1,00 – 18,00)
РИБ аф	2,38 ± 0,37	2,88 ± 0,16	2,00 (1,00 – 4,00)	2,88 (2,00 – 4,00)
РИБ сен + аф	14,90 ± 1,22	17,45 ± 0,51	14,00 (10,00 – 18,00)	17,45 (14,00 – 21,00)
РИБ сен%	80,60 ± 3,53	81,67 ± 1,17	80,00 (70,00 – 94,12)	81,67 (75,00 – 91,67)
РИБ аф%	19,40 ± 3,53	18,33 ± 1,17	20,00 (5,88 – 30,00)	18,33 (8,33 – 25,00)

Примечание: данные представлены в виде M+m в левом блоке и медианы и интерквартильного размаха в правом блоке.

Пациентов с генотипом AA в локусе rs2097603 было всего 2, поэтому проводилось сравнение только генотипа GG и AA по данному локусу. Статистически

значимым ($p < 0,05$) было различие только медиан суммы сенсорного и аффективного компонентов между двумя указанными группами пациентов (табл. 6).

Таблица 7. Балльные оценки боли по опросникам PainDetect и McGill у носителей разных генотипов по локусу 4633
Table 7. Ball pain assessment by questionnaires of PainDetect and McGill in carriers of different genotypes at locus 4633

Балльные оценки	Генотипы rs4633			Генотипы rs4633		
	CC	CT	TT	CC	CT	TT
PainDetect	20,95 ± 1,56	18,50 ± 0,62	18,67 ± 2,19	22,00 (18,00–26,00)	19,00 (14,50–22,00)	20,00 (14,00–22,00)
РИБ сен	14,95 ± 1,17	14,08 ± 0,53	15,50 ± 2,22	15,00 (13,00–18,00)	15,00 (10,00–18,00)	14,00 (11,0–22,00)
РИБ аф	1,84 ± 0,38	2,90 ± 0,15	4,00 ± 0,68	1,00 (1,00–3,00)	3,00 (2,00–4,00)	4,00 (4,00–5,00)
РИБ сен + аф	16,79 ± 1,06	16,98 ± 0,54	19,50 ± 2,13	17,00 (14,00–21,00)	17,00 (13,00–21,00)	17,50 (16,00–26,00)
РИБ сен%	87,09 ± 3,44	80,81 ± 1,19	78,37 ± 4,49	93,75 (80,00–95,83)	81,82 (75,00–88,89)	78,02 (68,75–84,62)
РИБ аф%	12,91 ± 3,44	19,19 ± 1,19	21,63 ± 4,49	6,25 (4,17–20,00)	18,18 (11,11–25,00)	21,98 (15,38–31,25)

Примечание: данные представлены в виде M+m в левом блоке и медианы и интерквартильного размаха в правом блоке.

Медианы и средние значения оценок боли не имеют статистически значимых различий между генотипами по локусу rs4633, за исключением рангового индекса боли по аффективным характеристикам (табл. 7), который существенно увеличивается от генотипа CC к гетерозиготе и генотипу TT, а также % доли этой компоненты в сумму ранговых индексов боли по двум характеристикам (рис. 6).

Оценка тревоги

Средние уровни тревоги статистически значимо различаются между генотипами для всех изучаемых локусов (уровень значимости 0,01), за исключением rs2097603.

На диаграммах, построенных для каждого из локусов (рис. 7), видно, что у гомозиготных носителей мутантной аллели балльная оценка тревоги существенно выше, чем у носителей других генотипов.

Взаимосвязи между ранговыми индексами характеристик боли по шкале McGill, PainDetect и тревожной

В той же выборке из 134 пациентов (второй этап исследования) была проанализирована связь между ранговым индексом боли для сенсорных и аффективных характеристик, их суммой, оценкой нейропатического компонента боли по PainDetect и оценкой тревоги по шкале HADS.

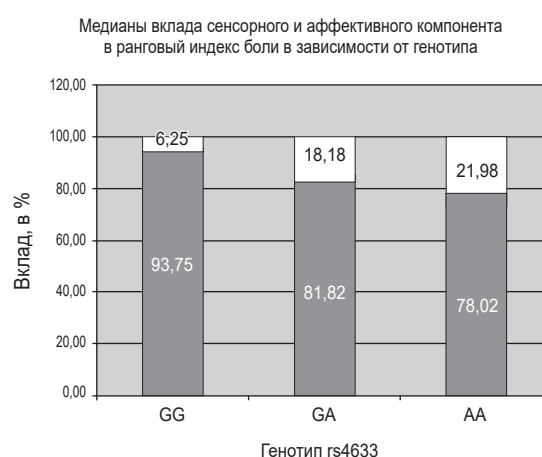
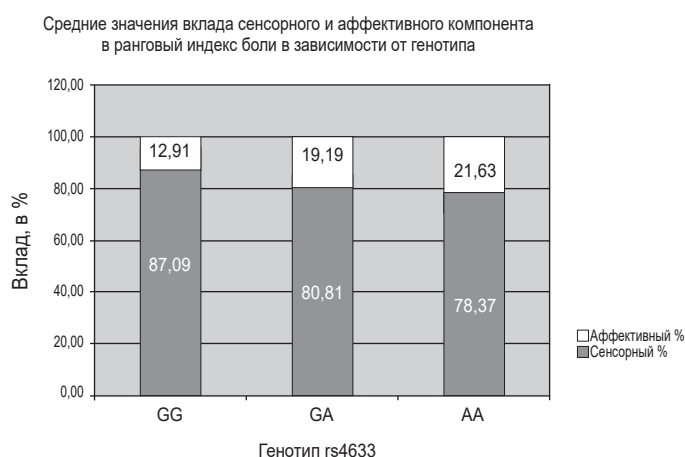


Рис. 6. Средние значения и медианы вкладов сенсорного и аффективного компонентов (%) в сумму рангового индекса боли у носителей разных генотипов по локусу rs4633 гена COMT

Picture 6. Mean values and medians of sensor and affective component contribution (%) to summary rank index of pain in carriers of different genotypes at locus 4633

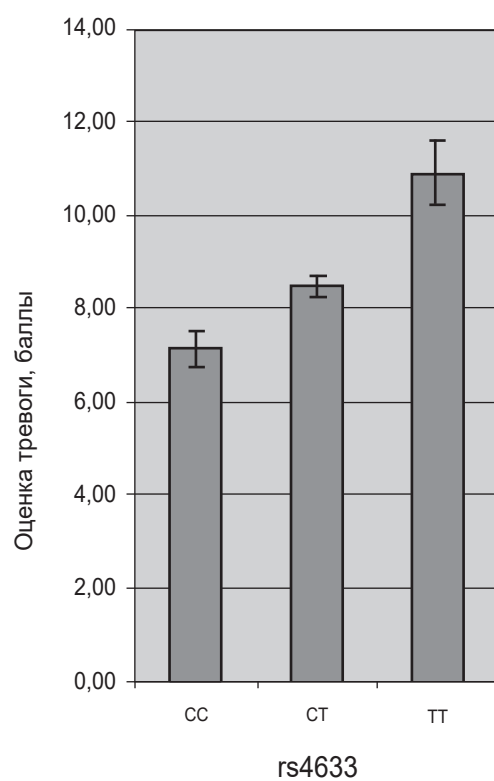
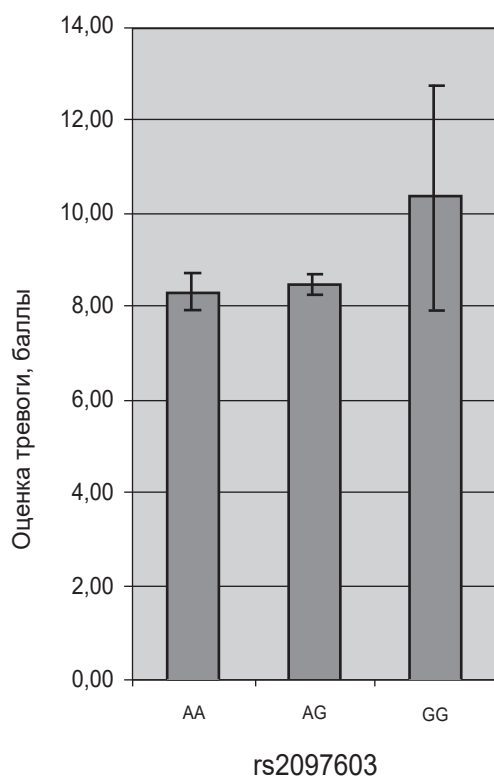
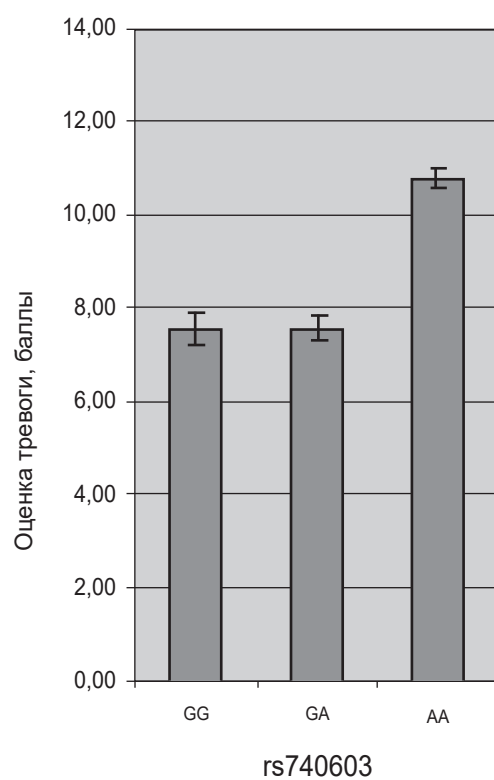
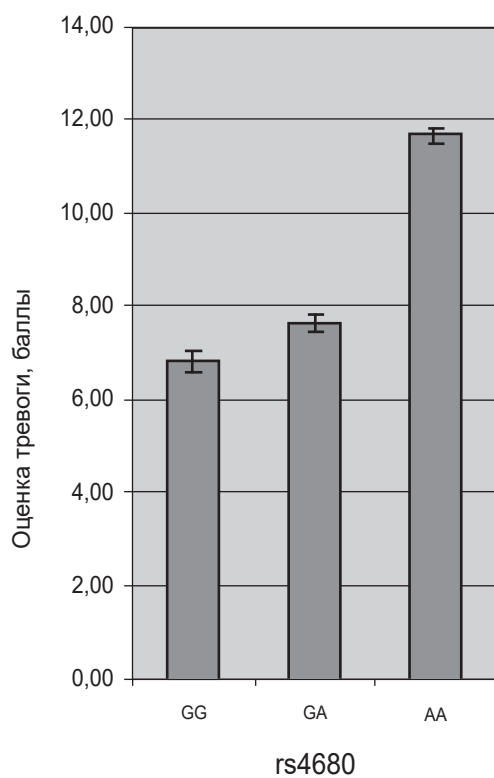


Рис. 7. Оценка тревоги в зависимости от генотипа по локусам rs4680-rs740603-rs2097603-rs4633 гена COMT
 Picture 7. Anxiety assessment depending on genotype at rs4680-rs740603-rs2097603-rs4633 loci of COMT gene

Клинически заметные и статистически значимые ($<0,05$) значения парных коэффициентов корреляции по Спирмену наблюдались между ранговым индексом боли по аффективным характеристикам и тревогой ($+0,63$). Оценка по опроснику PainDetect статистически значимо коррелировала с сенсорным компонентом, но имела очень слабую обратную линейную связь с ранговым индексом боли по аффективным характеристикам ($+0,63$ и $-0,24$ соответственно). Оценки тревоги и депрессии имели статистически значимые, но слабые линейные связи с сенсорным компонентом и оценкой PainDetect (все значения менее $0,4$ по модулю). Из полученных результатов можно сделать заключение, что ранговый индекс боли по аффективным характеристикам отражает уровень стресса пациента (тревожность и депрессию), а сенсорный компонент более всего соответствует балльной оценке PainDetect.

Три основные взаимосвязи отражены на графиках ниже (рис. 8).

Гаплотипы

Было проведено стратифицирование всей выборки пациентов второго этапа исследования по гаплотипам, образованным 3 из 4 локусов: rs4680, rs740603 и rs2097603. В тех подгруппах, где объем выборки позволял применить методы описательной статистики, были рассчитаны средние значения и медианы, а также другие статистики всех оценок боли.

Результаты представлены на рисунке 9 и также в таблице 8.

Оценки по опроснику PainDetect, сумма ранговых индексов боли сенсорных и аффективных характеристик, а также ранговый индекс боли по сенсорным характеристикам снижаются по мере увеличения количества копий мутантной аллели (одна или две) в генотипе и гаплотипе. Оценки тревоги, депрессии и рангового индекса боли по аффективным характеристикам увеличиваются с ростом количества копий мутантной аллели по 3 локусам, что соответствует и результатам корреляционного анализа. Наиболее

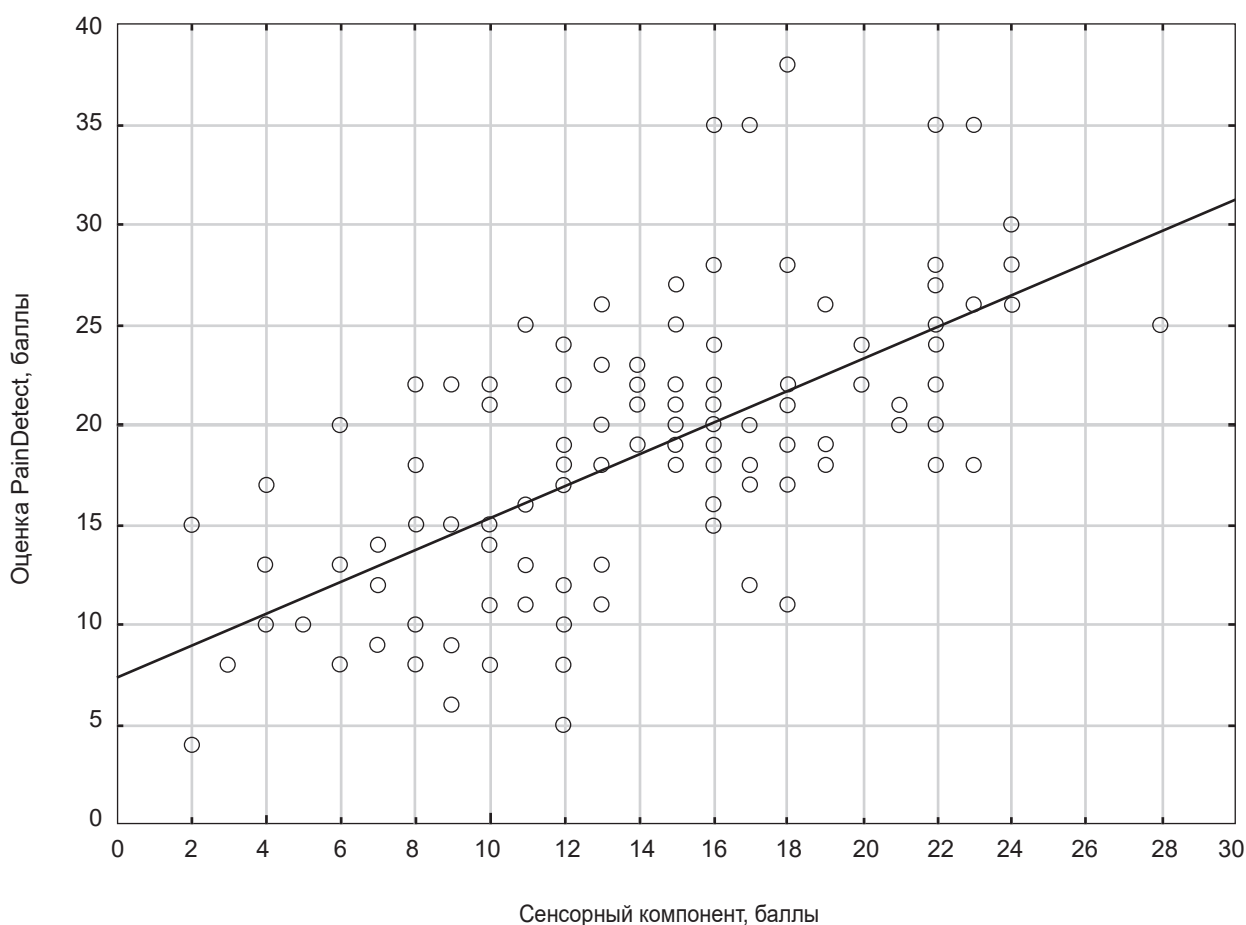


Рис. 8. Зависимость между значениями рангового индекса боли по сенсорным характеристикам и балльной оценкой PainDetect у пациентов с хроническим онкологическим болевым синдромом

Picture 8. The relationship between sensor characteristics values of rank index of pain and ball estimation of PainDetect in patients with chronic cancer pain syndrome

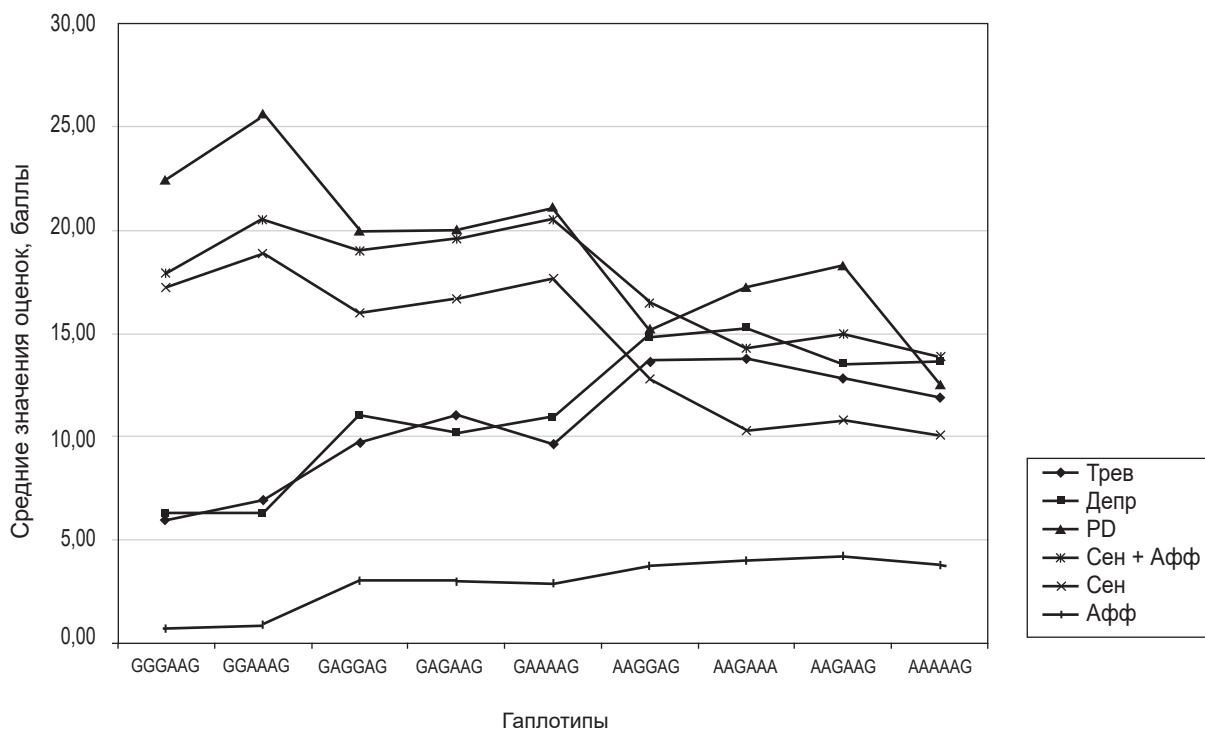


Рис. 9. Зависимость средних значений оценок боли и их компонентов от гаплотипов по трем локусам гена COMT
 Picture 9. The dependence of mean values of pain estimation and their components on haplotypes formed by 3 loci of COMT gene

Таблица 8. Балльные оценки боли по опросникам PainDetect и McGill у носителей разных гаплотипов, образованных тремя локусами

Table 8. Ball pain assessment by questionnaires of PainDetect and McGill in carriers of different haplotypes formed by 3 loci

Гаплотипы	Тревога	Депрессия	PainDetect	РИБ сен + аф	РИБ сен	РИБ аф	РИБ сен%	РИБ аф%
GGGAAG	6,00 ± 0,64	6,25 ± 0,99	22,42 ± 2,03	17,92 ± 1,16	17,25 ± 0,26	0,67 ± 1,14	96,16 ± 1,59	3,84 ± 1,59
GGAAAG	6,88 ± 0,58	6,25 ± 0,62	25,63 ± 1,86	20,50 ± 1,67	18,88 ± 0,30	0,88 ± 1,81	95,72 ± 1,33	4,28 ± 1,33
GAGGAG	9,78 ± 0,62	11,00 ± 0,62	20,00 ± 1,39	19,00 ± 0,94	16,00 ± 0,47	3,00 ± 1,07	84,38 ± 2,28	15,62 ± 2,28
GAGAAG	11,00 ± 0,56	10,24 ± 0,38	20,06 ± 0,63	19,59 ± 0,69	16,65 ± 0,31	2,94 ± 0,89	85,34 ± 1,20	14,66 ± 1,20
GAAAAG	9,63 ± 0,54	10,88 ± 0,64	21,06 ± 0,56	20,56 ± 1,03	17,69 ± 0,22	2,88 ± 1,05	85,69 ± 1,18	14,31 ± 1,18
AAGGAG	13,63 ± 0,92	14,88 ± 0,81	15,13 ± 1,64	16,50 ± 1,53	12,75 ± 0,45	3,75 ± 1,83	76,40 ± 2,29	23,60 ± 2,29
AAGAAA	13,75 ± 1,65	15,25 ± 1,11	17,25 ± 0,75	14,25 ± 3,28	10,25 ± 0,71	4,00 ± 3,97	66,96 ± 6,04	33,04 ± 6,04
AAGAAG	12,82 ± 0,63	13,53 ± 0,77	18,29 ± 2,26	14,94 ± 1,19	10,76 ± 0,36	4,18 ± 1,35	70,43 ± 2,68	29,57 ± 2,68
AAAAAG	11,90 ± 0,32	13,67 ± 0,55	12,55 ± 1,46	13,86 ± 1,14	10,10 ± 0,29	3,76 ± 1,38	69,84 ± 2,31	30,16 ± 2,31

Примечание: данные представлены в виде М±m.

яркий вклад в изменение значений вносит мутация rs4680 в экзоне гена COMT (рис. 10).

По мере увеличения количества мутаций в 3 локусах возрастает вклад аффективной составляющей в оценку рангового индекса боли по опроснику McGill (рис. 10).

В третий этап исследования вошли пациенты, потребовавшие для купирования болевого синдрома использования морфина.

Распределение частот гаплотипов из 3 исследованных локусов гена COMT (rs4680- rs740603-rs2097603), в выборке пациентов с хроническим болевым

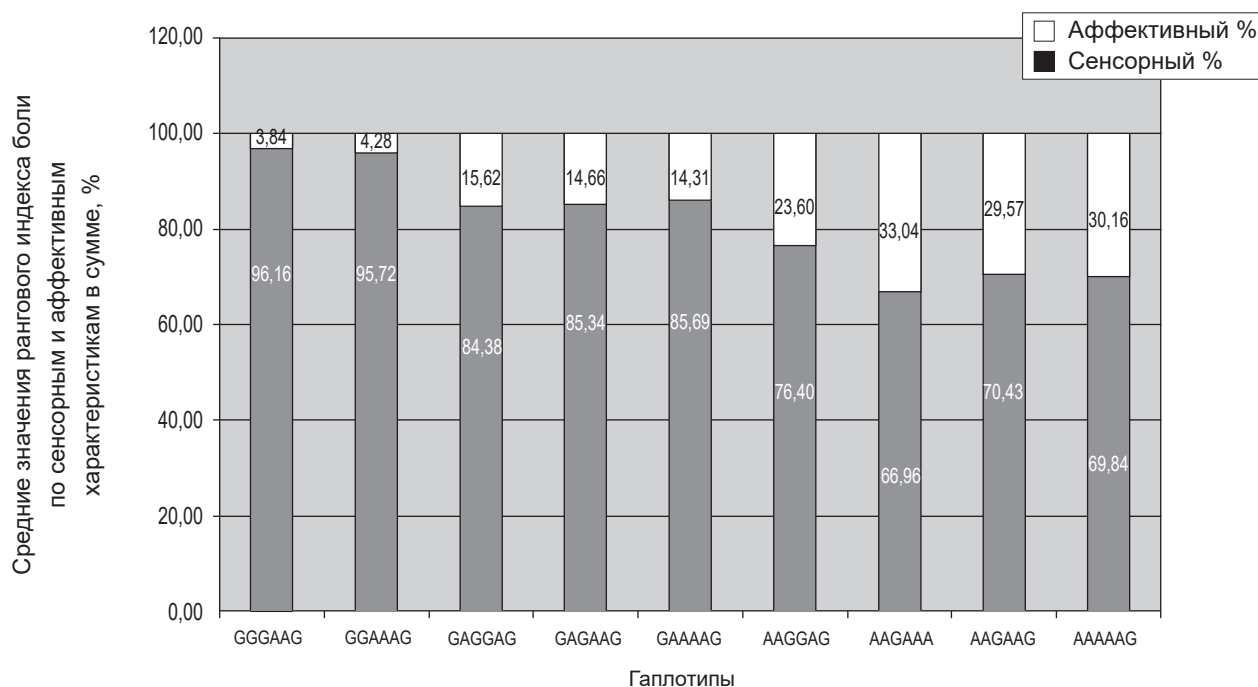


Рис. 10. Доля (%) рангового индекса боли по сенсорным и аффективным характеристикам в зависимости от гаплотипа по 3 локусам гена *COMT*

Picture 10. Proportions of sensor and affective characteristics (%) in summary rank index of pain depending on haplotype formed by 3 loci of *COMT* gene

Таблица 9. Распределение частот гаплотипов по локусам rs4680-rs740603-rs2097603 гена *COMT* среди пациентов, потребовавших назначения морфина

Table 9. Frequency distribution of haplotypes formed by rs4680-rs740603-rs2097603 loci of *COMT* gene in patients required morphine administration

Гаплотип	Частота среди пациентов, n (%)
AAAAAG	13 (18,8)
GAAAAG	10 (14,5)
AAGAAG	9 (12,9)
GGGAAG	8 (11,6)
GAGAAG	7 (10,1)
GAGGAG	6 (8,7)
GGAAAG	3 (4,3)
GGGGAA	2 (2,9)
AAGGAG	2 (2,9)
AAGAAA	2 (2,9)
GGGGAG	1 (1,4)
GGAAAA	1 (1,4)
GAGGAA	1 (1,4)
GAAAAA	1 (1,4)
GAAAGG	1 (1,4)
AAGGAA	1 (1,4)
AAAAAA	1 (1,4)

синдромом, потребовавших для купирования боли использования морфина, представлено в таблице 9.

Расчет средних значений и других статистических параметров проводился только для гаплотипов с частотой более 3%.

Средние дозы морфина (в порядке возрастания), которые требуются пациентам с определенными гаплотипами, представлены в таблице 10.

Таблица 10. Дозы морфина, соответствующие определенным гаплотипам по локусам rs4680-rs740603-rs2097603 гена *COMT* (данные представлены в виде $M \pm m$)

Table 10. Morphine doses corresponding to several haplotypes formed by rs4680- rs740603-rs2097603 loci of *COMT* gene (results are represented as $M \pm m$)

Гаплотип	Доза морфина, мг/сут
AAAAAG	40,62 $\pm$ 2,61
AAGAAG	55,78 $\pm$ 4,99
GGAAAG	95,00 $\pm$ 2,89
GAAAAG	122,20 $\pm$ 7,00
GAGGAG	143,33 $\pm$ 9,89
GAGAAG	154,57 $\pm$ 1,88
GGGAAG	167,50 $\pm$ 13,59

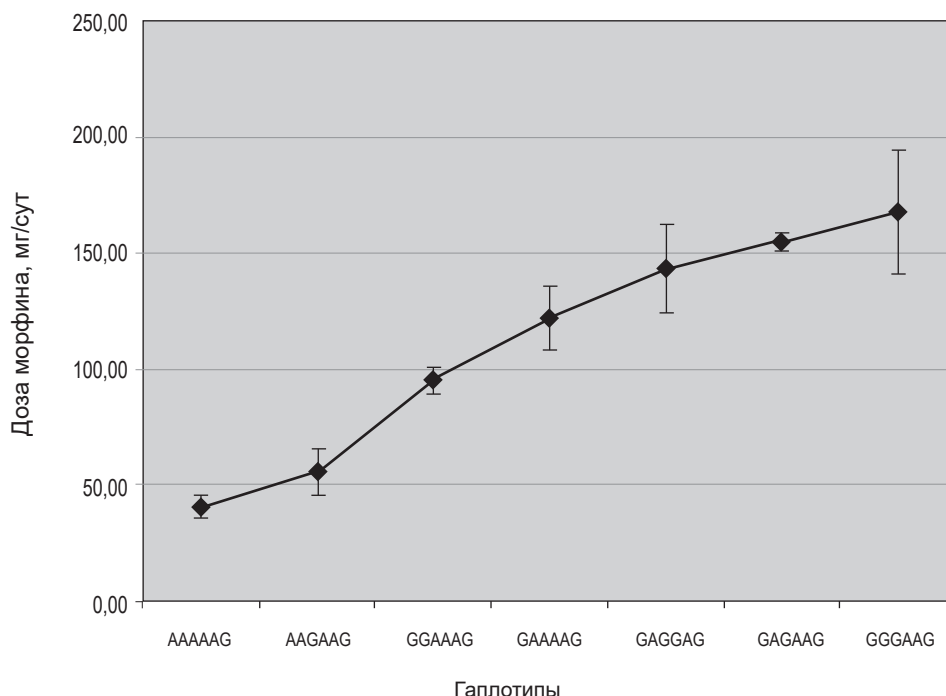


Рис. 11. Дозы морфина для гаплотипов по локусам rs4680- rs740603-rs2097603 гена *COMT* с частотой более 3% (данные представлены в виде среднего и его 95%ДИ в порядке возрастания средних доз)

Picture 11. Morphine doses for haplotypes formed by rs4680- rs740603-rs2097603 loci of *COMT* gene with frequency not less than 3% (the results are presented as mean value and its 95%CI in ascending order of means)

Эта же зависимость средних значений доз морфина по локусам rs4680- rs740603-rs2097603 гена *COMT* отражена на рисунке 11. Данные представлены в виде средних значений и их 95% доверительных интервалов (95%ДИ). Различия между средними значениями доз морфина, рассчитанными для различных гаплотипов, статистически значимы. Можно отметить, что дозы возрастают с уменьшением количества копий мутантной аллели (одна или две) в генотипе каждого из трех учтенных локусов.

При анализе степени выраженности центральных побочных эффектов сонливость и спутанность у носителей мутаций в локусах rs4680 и rs740603 встречались чаще.

Обсуждение

Пациенты с онкологической патологией нередко имеют ограниченный прогноз продолжительности жизни, и важно, как можно быстрее добиться адекватного контроля боли с минимальными побочными эффектами. В исследовании представлены данные по одному из генов, участвующих в модуляции боли и влияющего на особенности формирования хронического болевого синдрома. Раскрытие роли наследственных факторов, модулирующих боль

и эффекты обезболивающих препаратов, вселяет оптимизм, что генотипирование пациентов с болевым синдромом будет способствовать эффективному управлению болью [15, 16]. Однако многие из генетических исследований проведены в ограниченных условиях с жестко заданными параметрами (с определенной локализацией, стадией онкологического процесса), что затрудняет перенос полученных результатов на реальную клиническую практику. В связи с этим в настоящей работе мы провели комплексное проспективное исследование связи наиболее известных полиморфизмов гена *COMT* с особенностями формирования хронического болевого синдрома и эффективностью и безопасностью терапии морфином.

Функциональные гаплотипы *COMT*, кодирующие фермент с низкой активностью, представляют большой риск развития хронических неонкологических болевых синдромов, таких как фибромиалгия, мигрень, болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, влияют на отдаленные результаты вмешательств на плечевом суставе [17–19].

По нашим данным, увеличение количества копий мутантной аллели (одна или две) в генотипе по локусам rs4680 и rs740603 влияют на оценку интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале, а также вносят свой вклад в соотношение сенсорных

и аффективных характеристик болевого синдрома, что демонстрирует опросник McGill. Оценки тревоги, депрессии и рангового индекса боли по аффективным характеристикам увеличиваются с ростом количества копий мутантной аллели по 3 локусам, что соответствует и результатам корреляционного анализа. Наиболее яркий вклад в изменение значений вносит мутация rs4680 в экзоне 4 гена *COMT*. Эти данные впервые получены нами для российской популяции и корреспондируют с данными других исследователей, которые изучали европейскую популяцию онкологических больных [11, 20].

Интересен потенциал взаимодействия между связанными с болью психологическими и наследственными факторами. Результаты нашего исследования согласуются с результатами наблюдения за пациентами с хронической послеоперационной болью после вмешательств на плечевом суставе, в котором продемонстрировано взаимодействие между психологическими характеристиками (катастрофизацией) боли и мутациями в гене *COMT*, последствиями которой являются формирование интенсивного болевого синдрома, большая потребность в обезболивающих препаратах и высокий риск хронизации боли [21]. Интересным является тот факт, что тревога и беспокойство у онкологических больных влияет на уровень секреции кортизола и его циркадный ритм [22, 23]. Генетические различия в дофаминергической системе ЦНС (модифицированные, например, полиморфизмами гена *COMT*) могут приводить к различным сбоям в реакции гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы. Носители Met / Met генотипа более подвержены этим нарушениям и имеют более высокий уровень кортизола, что снижает иммунную защиту и может способствовать росту опухоли [24, 25]. Этот факт обуславливает важность использования медикаментозных и немедикаментозных методов, направленных на купирование тревоги и депрессии в программе лечения хронического болевого синдрома в онкологии у пациентов с наличием мутаций в гене *COMT*.

В нашем исследовании различия между средними значениями доз морфина, рассчитанными для различных гаплотипов, статистически значимы и отличались друг от друга четырехкратно. Можно отметить, что дозы возрастают с уменьшением количества копий мутантной аллели (одна или две) в генотипе каждого из трех учтенных локусов.

Это наблюдение весьма неожиданно, поскольку, по данным других исследователей, люди с генетическим вариантом Val158Met *COMT* имеют низкую толерантность к боли [26]. Одним из возможных объяснений нашего наблюдения более низких доз морфина, требуемых для купирования боли

у онкологических больных с данным генотипом, может быть факт увеличения плотности μ -опиоидных рецепторов, что обуславливает более эффективное действие препарата. По данным Rakvåg T. и соавт., этот феномен определяет только наличие мутантной аллели, а пол, возраст, функция почек и печени, концентрация активных метаболитов морфина не оказывают влияния [8]. Кроме того, в нашем исследовании мы выявили тенденцию неблагоприятных центральных побочных эффектов на морфин, таких как спутанность, сонливость и галлюцинации, которые также зависели от количества копий мутантных аллелей гена *COMT*. Из вышесказанного следует важный клинический вывод: пациентам с мутантной аллелью необходимо медленно и аккуратно титровать морфин для предотвращения развития опиоид-индуцируемой гипералгезии и центральных побочных эффектов на наркотический анальгетик [27].

Заключение

Результаты данного исследования предполагают, что полиморфизм гена *COMT* может обуславливать различия в формировании хронического болевого синдрома у онкологических больных и способствовать вариабельности клинической эффективности морфина. Эти данные представляют принципиальный интерес, т.к. показывают, что изменчивость генов, относящихся к неопиоидным системам, может обуславливать различия в клинической эффективности опиоидов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(n.n.1-13, 15-27 см. REFERENCES)

14. Спасова А.П., Курбатова И.В., Барышева О.Ю., Тихова Г.П. Влияние полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы на эффективность обезболивания у онкологических больных. *Российский журнал боли*. 2016; 3–4(51):32–42.

REFERENCES

1. Merskey H., Bogduk N. *Classification of chronic pain*. 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994.
2. Portenoy R. K., Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet*. 353(9165):1695–700.
3. Andersen S., Skorpen F. Variation in the *COMT* gene: implications for pain perception and pain treatment. *Pharmacogenomics*. 2009; 10(4):669–84.
4. Madadi P., Sistonen J., Silverman G., Gladly R., Ross C.J., Carleton B.C., Carvalho J.C., Hayden M.R., Koren G. Life-threatening adverse events following therapeutic opioid administration in adults: Is pharmacogenetic analysis useful? *Pain Res. Manag.* 2013; 18:133–6.

5. Khasar S.G., McCarter G., Levine J.D. Epinephrine produces β -adrenergic receptor-mediated mechanical hyperalgesia and in vitro sensitization of rat nociceptors. *J. Neurophysiol.* 1999; 81: 1104–12.
6. 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.
7. 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.
8. Belfer I., Wu T., Kingman A., Krishnaraju R.K., Goldman D., Max M.B. Candidate gene studies of human pain mechanisms: methods for optimizing choice of polymorphisms and sample size. *Anesthesiology*. 2004; 100(6):1562–72.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Ross J.R., Riley J., Taegtmeyer A.B., Sato H., Gretton S., du Bois R.M., et al. Genetic variation and response to morphine in cancer patients: catechol-O-methyltransferase and multidrug resistance-1 gene polymorphisms are associated with central side effects. *Cancer*. 2008; 112:1390–403.
14. Spasova A.P., Kurbatova I.V., Barysheva O.Yu., Tikhova G.P. The effect of polymorphism of catechol-o-methyltransferase gene on efficiency of analgesia in cancer patients. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2016; 3–4 (51):32–42. (in Russian)
15. Lötsch J., Weiss M., Ahne G., Kobal G., Geisslinger G. Pharmacokinetic modeling of M6G formation after oral administration of morphine in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1999; 90:1026–38.
16. Cherny N., Ripamonti C., Pereira J., Davis C., Fallon M., McQuay H., Mercadante S., Pasternak G., Ventafridda V. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: An evidence-based report. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19:2542–54.
17. 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.
18. 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.
19. Diatchenko L., Slade G.D., Nackley A.G., Bhalang K., Sigurdson 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.
20. 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.
21. Georgea S., Wallaceb M.R., Wrightc T.W., Moserc 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.
22. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol. Bull.* 2004; 130:601–30.
23. Miller G.E., Cohen S., Ritchey A.K. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: A glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol.* 2002; 21:531–41.
24. Sephton S.E., Lush E., Dedert E.A., Floyd A.R., Rebholz W.N., Dhabhar F.S., et al. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival. *Brain Behav. Immun.* 2013; 30: S163–S170.
25. Jabbi M., Kema I.P., van der Pompe G., teMeerman G.J., Ormel J., den Boer J.A. Catechol-o-methyltransferase polymorphism and susceptibility to major depressive disorder modulates psychological stress response. *Psychiatr. Genet.* 2007; 17:183–93.
26. 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.
27. Ross J.R., Riley J., Quigley C., Welsh K.I. Clinical pharmacology and pharmacotherapy of opioid switching in cancer patients. *Oncologist*. 2006; 11(7):765–73.

Поступила 25.03.17

Принята к печати 10. 04.17