

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА OPRM1 118A/G НА ПЕРЦЕПЦИЮ БОЛИ И ФАРМАКОДИНАМИКУ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ

В. М. Женило, О. А. Махарин

Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Ростов-на-Дону

Полиморфизм μ -опиоидного рецептора является одним из наиболее изученных полиморфизмов, влияющих на активность наркотических анальгетиков. Несмотря на большое количество публикаций, посвященных данной проблеме, полученные результаты в настоящее время не применяются в клинической практике. Целью данного обзора является описание влияний данного полиморфизма на восприятие болевого стимула и чувствительности к наркотическим анальгетикам. Показано, что носители генотипа 118G/G μ -опиоидного рецептора толерантны к действию наркотических анальгетиков и для достижения желаемого эффекта им требуется большая доза по сравнению с носителями нормального генотипа. При этом вероятность возникновения побочных эффектов, связанных с назначением наркотических анальгетиков, существенно не отличается между носителями мажорного генотипа и носителями генотипов 118A/G, 118G/G. **Ключевые слова:** μ -опиоидный рецептор, боль, фармакогенетика, аналгезия.

Введение

Изучение генетических механизмов развития критических состояний является актуальным направлением анестезиологии-реаниматологии [1–4]. Опииодные анальгетики широко используются для лечения остро и хронического болевых синдромов. В то же время такие побочные эффекты опиоидов, как тошнота, рвота, угнетение дыхания, развитие психической и физической зависимости существенно ограничивают их применение. Эти побочные эффекты, как правило, дозозависимы, и их возникновение у пациента требует либо снижения дозы наркотических анальгетиков, либо отмены анальгетика, что в свою очередь приводит к снижению качества обезболивания и может способствовать развитию хронического болевого синдрома [5, 6]. Эффективность наркотических анальгетиков существенно варьирует у пациентов. Индивидуальная чувствительность к наркотическим анальгетикам может быть обусловлена как генетическими, так и другими (не генетическими) факторами, такими как пол, возраст, эмоциональный статус, функциональное состояние печени, почек и т. д. [7–13]. В настоящее время роль генетических факторов в процессе восприятия боли активно изучается во всем мире.

Так, установлено, что полиморфизм гена глутаминазы (*GLS1*) может приводить к развитию когнитивной дисфункции и формированию хронического болевого синдрома [14–16]. Генетический полиморфизм серотониновых рецепторов (*HTR-1A*) существенно влияет на восприятие боли, связанной с термическим раздражением. Низкая экспрессия гена транспортера серотонина приводит к формированию гипоалгезии в ответ на пороговую термическую боль и к формированию гипералгезии в ответ на надпороговый термический ноцицеп-

тивный стимул [17–18]. У пациентов со сниженной активностью катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) отмечается более высокий болевой порог в ответ на повторный ноцицептивный стимул [19, 20].

Касательно антиноцицептивной системы наиболее изученным является ген μ -опиоидного рецептора *OPRM1*. Данный рецептор является основной мишенью для неселективных наркотических анальгетиков, таких как морфин, фентанил, промедол.

Цель обзора – обобщение имеющейся в литературе информации о влиянии однонуклеотидной мутации μ -опиоидного рецептора *OPRM1* 118A/G на чувствительность пациентов к наркотическим анальгетикам и восприятие ноцицептивного стимула.

μ -Опиоидный рецептор относится к родопсиновому семейству рецепторов, связанных с G-белком. Он состоит из семи трансмембранных доменов, трех внеклеточных и трех внутриклеточных петель, внеклеточного N-окончания и внутриклеточного C-окончания. Данный рецептор может связываться как с эндогенными опиоидами, такими как β -эндорфины, так и с наркотическими анальгетиками. Активация данных рецепторов приводит к ингибированию аденилатциклазы, снижению тока через потенциалзависимые кальциевые каналы, открыванию ряда калиевых каналов. Гиперполяризация, вызванная повышением калиевого тока и подавлением входа кальция, способствует уменьшению высвобождения медиатора, что в свою очередь замедляет проведение возбуждения по ноцицептивному тракту. Ген μ -опиоидного рецептора расположен в локусе шестой хромосомы 6q24-q25.3. В настоящее время установлено более 100 одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) *OPRM1* гена [21–22]. Наиболее часто встречающимся полиморфизмом, сопровождающимся аминокислотной заменой, является полиморфизм 118A/G. При данном полиморфизме происходит замена аденозина на гуанозин в экзоне 1, в результате чего в 40 позиции аминокислотной последовательности аспарагин меняется на аспартат (Asn40Asp), что в свою очередь приводит к изменению экстрацеллюлярной части

Адрес для корреспонденции:

Махарин Олег Андреевич
E-mail: olegmaharin@yandex.ru

рецептора [23]. Данная мутация встречается в 27–48% среди лиц азиатской популяции, в 2,2% — афроамериканской популяции и в 4–17% — европейской популяции (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>). Таким образом, данная мутация встречается достаточно часто, и изучение ее влияния на перцепцию ноцицептивного стимула, а также на чувствительность к наркотическим анальгетикам может представлять интерес для клинической практики.

Влияние мутации на сродство μ -опиоидного рецептора к экзогенным и эндогенным лигандам и внутриклеточную передачу сигнала. Впервые в эксперименте Bond и соавт установили, что замена аденина на гуанин в 118 сайте гена *OPRM1* повышает сродство μ -опиоидного рецептора к β -эндорфинам, при этом чувствительность к экзогенным опиоидам не изменяется [24]. Это исследование указывает на тот факт, что носители полиморфной аллели более восприимчивы к ноцицептивному стимулу по сравнению с носителями мажорной аллели, а не толерантны к воздействию наркотических анальгетиков. Однако в последующем другие авторы не выявили достоверного влияния данного полиморфизма на аффинитет опиоидных рецепторов к эндогенным опиатам [25, 26].

В исследованиях, посвященных влиянию полиморфизма 118A/G на внутриклеточную передачу сигнала, было показано, что в двух типах клеток (клетки почки эмбриона человека и клетки почек обезьян) наличие полиморфной аллели 118G приводило к уменьшению образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) при воздействии на μ -опиоидный рецептор экзогенных опиоидов (морфин, метадон), однако при воздействии β -эндорфина образование цАМФ существенно не изменялось [27]. Исследуя соматосенсорную зону коры головного мозга, полученную при аутопсии, авторы установили, что наличие 118G аллели приводило к замедлению образования цАМФ под действием экзогенных опиоидов [28].

Таким образом, полученные результаты указывают на тот факт, что у носителей генотипа 118A/G и 118G/G снижение эффективности наркотических анальгетиков может быть опосредовано внутриклеточными механизмами.

Влияние данной мутации на уровень экспрессии рецептора. Исследование головного мозга курильщиц с помощью позитронно-эмиссионной томографии показало, что плотность μ -опиоидных рецепторов у носителей генотипа 118G/G меньше в миндалине, таламусе, передней центральной извилине, но не в стриатуме в сравнении с носителями нормального генотипа [29]. Данный феномен по-разному объясняется в литературе. Так как данная мутация локализуется не в промоторной, а в кодирующей зоне, возможно, имеется сцепленный генетический вариант. Однако все попытки верифицировать данную мутацию закончились неудачно [30, 31]. В другом исследовании отмечено, что замена аденина в 118 сайте может приводить к нарушению процесса транскрипции [32]. Также установлено, что дан-

ная мутация приводила к дополнительному метилированию 117 сайта, в результате чего экспрессия данного гена уменьшалась [33]. Помимо этого было показано отличие во вторичной структуре матричной РНК у носителей более распространенного генотипа по сравнению с носителями генотипа 118G/G [34].

Влияние полиморфизма μ -опиоидного рецептора на эндокринную систему. При изучении данного вопроса авторы установили, что у носителей генотипов 118A/G, 118G/G на фоне введения налоксона уровень кортизола был выше, по сравнению с носителями генотипа 118A/A в течении первых десяти часов после введения препарата. В том же исследовании авторы показали, что между носителями различных генотипов также имелись отличия в изменении уровня адренокортикотропного гормона в течении первых 90 минут [35]. Повышенный уровень кортизола в свою очередь стимулирует синтез эпинефрина и тормозит обратный захват катехоламинов в синаптической щели. Кроме того, в некоторых работах отражена связь между повышенным уровнем глюкокортикоидов и изменением активности допаминэргических нейронов мезолимбической системы [36]. Таким образом, у носителей G аллели может отмечаться нарушение стресс-обусловленных реакций, связанных с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в ответ на операционную травму.

Влияние данного полиморфизма на лечение хронической боли и формирование толерантности к наркотическим анальгетикам. Не секрет, что длительный прием наркотических анальгетиков приводит к прогрессирующему снижению их эффективности, т. е. к развитию толерантности. Толерантность может преодолеваться путем увеличения дозы наркотического анальгетика. При этом, в отличие от десенсибилизации, толерантность существенно снижается после прекращения приема наркотических анальгетиков в течение нескольких недель, что указывает на наличие адаптационных механизмов. Однако толерантность, как правило, связана с развитием зависимости. Зависимость на клеточном уровне также представляет собой адаптацию рецептора к повышенной концентрации наркотического анальгетика, в результате чего снижение дозы последнего или введение антагониста наркотического анальгетика приводит к формированию абстинентного синдрома. Таким образом, можно говорить о том, что зависимость и толерантность имеют одинаковые клеточные механизмы развития. Считается, что длительный прием наркотических анальгетиков приводит к повышению активности аденилатциклазы, в результате чего в клетке растет уровень цАМФ [37]. Повышение цАМФ, приводит к активации цАМФ-зависимой протеинкиназы, увеличению уровня фосфорилаткиназы и фосфорилированию фактора транскрипции, увеличению уровня внутриклеточного белка [38, 39]. Все эти изменения приводят к нарушению регуляции передачи сигнала в синаптической щели (в первую очередь — за счет изменения катионного тока по средствам активации цАМФ-зависимой протеинкиназы) и повышению высвобождения медиатора

в химическом синапсе при прекращении приема наркотических анальгетиков [40]. Конечным результатом этого процесса является формирование патологической активности нейронов задних рогов спинного мозга и спинобульбарного тракта. Болевые ощущения, связанные с патологической активностью ноцицептивной системы, приводят к изменению личности и формированию компульсивного поведения, направленного на постоянный поиск и прием наркотических анальгетиков. С другой стороны, изменение активности транскрипционных факторов приводит к изменению морфологии нейронов и синаптической щели в коре головного мозга и может быть причиной формирования психологической зависимости [41, 42].

Учитывая роль вышеперечисленных внутриклеточных посредников на формирование толерантности, психической и физической зависимости, предпринимались попытки установить роль полиморфизма μ -опиоидного рецептора 118A/G на внутриклеточный уровень данных ферментов. В эксперименте было показано, что при генотипе 118G/G активность фосфорилаткиназы была выше по сравнению с генотипом 118A/A, в то время как отличия в активности цАМФ-зависимой протеинкиназы установлены не были [43]. Таким образом, можно предположить, что носители генотипа 118G/G более предрасположены к развитию толерантности и зависимости при длительном приеме наркотических анальгетиков, чем носители других генотипов.

Влияние полиморфизма μ -опиоидного рецептора OPRM1 118A/G на индивидуальное восприятие ноцицептивного стимула. При анализе персонализированного ответа на ноцицептивный стимул в зависимости от носительства генотипа изучаемой мутации в эксперименте Fukuda и соавт. установили, что носительницы генотипа 118G/G имели более низкий болевой порог во время выполнения болевого теста, инициированного холодовым воздействием, в сравнении с носительницами генотипа 118A/G и 118G/G [44]. В последующем те же авторы показали, что в раннем послеоперационном периоде носительницы генотипа 118G/G нуждались в больших дозах фентанила по сравнению с носительницами других генотипов в первые сутки после операции. При этом в своих последующих исследованиях, сопоставляя влияния различных факторов на потребность в наркотических анальгетиках, авторы показали, что необходимость в больших дозах опиоидов зависит значительно больше от наличия полиморфной аллели G, чем от половой принадлежности [45].

Большинство фармакогенетических исследований, посвященных данной проблеме, изучали влияние данного полиморфизма на частоту назначения наркотических анальгетиков в раннем послеоперационном периоде и качество анальгезии после различных операций. Так, Chou и соавт. показали, что при контролируемой пациентом анальгезии в раннем послеоперационном периоде после выполнения артропластики коленного сустава носители генотипа 118G/G суммарно вводили себе большие дозы морфина ($40,4 \pm 22$ мг) по сравнению с но-

сительницами генотипа 118A/G ($25,6 \pm 11,7$ мг) и 118A/A ($25,3 \pm 15,5$ мг) [46]. В этом же исследовании показано, что пациенты чаще вводили себе наркотический анальгетик по сравнению с носителями других генотипов. В то же время исследователи не установили статистически достоверных различий в оценке болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде по визуальноаналоговой шкале среди носительниц генотипов 118G/G, 118A/G, 118A/A. В другом исследовании те же авторы показали, что в раннем послеоперационном периоде после выполнения гистерэктомии пациентки с генотипом 118G/G также нуждались в больших дозах наркотических анальгетиков по сравнению с пациентками с генотипом 118A/G и 118A/A [47].

Эти результаты подтверждаются другими авторами, которые изучали влияние данного полиморфизма на выраженность болевого синдрома и потребность в наркотических анальгетиках у пациенток, которым выполнялись различные гинекологические и лапароскопические операции [48–50]. В нашей работе мы получили схожие результаты. Так, в нашем исследовании носительницы генотипа 118G/G μ -опиоидного рецептора *OPRM1* интраоперационно нуждались в больших дозах наркотических анальгетиков по сравнению с носительницами других генотипов [51]. При этом анализ качества анальгезии путем оценки амплитуды и латентности основных компонентов соматосенсорных потенциалов (N19, P23, N32), показал, что у носительниц генотипа 118G/G *OPRM1* во время проведения тотальной внутривенной анестезии они изменялись в значительно меньшей степени в сравнении с носительницами других генотипов ($p < 0,01$), что указывало на повышенную чувствительность к ноцицептивному стимулу. Различия в амплитуде и латентности изучаемых компонентов соматосенсорных вызванных потенциалов между носительницами генотипа 118A/G и 118A/A в нашем исследовании были недостоверны.

В другом исследовании авторы установили, что носительницы генотипа GG нуждались в больших дозах наркотических анальгетиков, вводимых эпидурально, по сравнению с носительницами генотипа AA и AG и, несмотря на это, отмечали более интенсивный болевой синдром (более высокая оценка по визуально-аналоговой шкале) после выполненного кесарева сечения [50]. Однако другие авторы не выявили достоверных различий в расходе наркотических анальгетиков среди носителей генотипов AA, AG и GG в раннем послеоперационном периоде среди пациентов, оперированных по поводу рака желудка [52], а также после родоразрешения [53, 54].

Влияние полиморфизма μ -опиоидного рецептора *OPRM1* на потребность в наркотических анальгетиках при их пероральном приеме также противоречиво. Так, ряд авторов показал, что носители генотипа 118G/G с различной онкологической патологией нуждались в больших пероральных дозах морфина (225 ± 143 мг/сут) по сравнению с носителями генотипа 118A/G (66 ± 50 мг/сут) и 118A/A (97 ± 89 мг/сут). При этом в той же работе показа-

но, что у носителей генотипа 118G/G концентрация морфина и его метаболитов в крови (морфин-6-глюкуронида и морфин-3-глюкуронида) была существенно выше по сравнению с носителями других генотипов [55]. Другие авторы установили, что у носителей генотипа 118G/G чаще отмечалась толерантность к наркотическим анальгетикам по сравнению с носителями других генотипов при лечении хронического болевого синдрома, не связанного с онкологической патологией [56].

Влияние полиморфизма 118A/G OPRM1 на развитие побочных эффектов. Касательно побочных эффектов, исследователи в первую очередь описывают связь между полиморфизмом 118A/G μ -опиоидного рецептора *OPRM1* и возникновением таких побочных эффектов, как депрессия дыхания, а также тошнота и рвота.

В анализированной нами литературе данные о частоте возникновения тошноты и рвоты неоднозначны. Некоторые авторы указывают на слабую связь между данным полиморфизмом [49, 57–60] и возникновением тошноты и рвоты в раннем послеоперационном периоде. Другие авторы отмечают, что у носителей генотипа GG это осложнение возникает реже, чем у носителей других генотипов [53, 61]. Последний метаанализ, посвященный данному вопросу, не показал достоверных отличий в частоте возникновения послеоперационной тошноты и рвоты у носительниц различных генотипов μ -опиоидного рецептора *OPRM1* [62]. Некоторые авторы указывают на тот факт, что среди носительниц генотипа GG угнетение дыхания развивалось в меньшей степени, несмотря на введение больших доз наркотиче-

ских анальгетиков в раннем послеоперационном периоде [46, 53, 59]. Другие авторы показывают, что при увеличении дозы наркотического анальгетика вероятность угнетения дыхания повышается независимо от генотипа [63]. Исследования, посвященные влиянию полиморфизма 118A/G *OPRM1* на торможение перистальтики и возникновение зуда, не выявили достоверных отличий в возникновении этих осложнений между носителями генотипов 118A/A, 118A/G, 118G/G данного гена.

Заключение

Имеющиеся в литературе данные о влиянии полиморфизма μ -опиоидного рецептора на восприятие болевого стимула и чувствительность к наркотическим анальгетикам достаточно противоречивы, что не позволяет широко внедрять полученные результаты в повседневную клиническую практику и требует дальнейшего изучения данного вопроса.

Определение оптимальной дозы анальгетика для достижения адекватного обезболивания без развития побочных эффектов будет несомненным прорывом в лечении как острой, так и хронической боли. Исследования в области фармакогенетики будут способствовать приближению данного момента. Возможно, в будущем эти исследования позволят разработать концепцию «персонализированного» назначения наркотических анальгетиков, что существенно повысит качество обезболивания и значительно снизит вероятность развития побочных эффектов.

Литература

1. Дугиева М.З., Свиридов С.В., Слепцова Н.И., Морозова К.В. Факторы риска развития длительного болевого синдрома после гинекологических операций. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 56–60.
2. Мороз В.В., Смелая Т.В., Голубев А.М., Сальникова Л.Е. Генетика и медицина критических состояний: от теории к практике. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 5–12.
3. Осипова Н.А. Послеоперационное обезболивание в России: клинические и организационные аспекты. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (4): 5–10.
4. Ершов А.В., Долгих В.Т., Долгих Т.И., Морозов С.В., Орлов Ю.П., Рейс А.Б. Мутация Лейдена и течение острого панкреатита тяжелой степени. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 36–44.
5. Benyamin R., Trescot A.M., Datta S., Buenaventura R., Adlaka R., Sehgal N., Glaser S.E., Vallejo R. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008; 11 (Suppl 2): S105–S120. PMID: 18443635
6. Højsted J., Sjøgren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur. J. Pain*. 2007; 11 (5): 490–518. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.08.004>. PMID: 17070082
7. Волчков В.А., Игнатов Ю.Д., Страшнов В.И. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии. М.: МЕДпресс-Информ; 2006: 320.
8. Allegri M., De Gregori M., Niebel T., Minella C., Tinelli C., Govoni S., Regazzi M., Braschi A. Pharmacogenetics and postoperative pain: a new approach to improve acute pain management. *Minerva Anesthesiol*. 2010; 76 (11): 937–944. PMID: 21102389
9. Glare P.A., Walsh T.D. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther. Drug Monit*. 1991; 13 (1): 1–23. <http://dx.doi.org/10.1097/00007691-199101000-00001>. PMID: 2057987
10. Macintyre P.E., Jarvis D.A. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain*. 1996; 64 (2): 357–364. [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00128-X](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(95)00128-X). PMID: 8740614
11. Cepeda M.S., Farrar J.T., Roa J.H., Boston R., Meng Q.C., Ruiz F., Carr D.B., Strom B.L. Ethnicity influences morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2001; 70 (4): 351–361. <http://dx.doi.org/10.1067/mcp.2001.118632>. PMID: 11673751
12. Ozalp G., Sarioglu R., Tuncel G., Aslan K., Kadiogullari N. Preoperative emotional states in patients with breast cancer and postoperative pain. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2003; 47 (1): 26–29. PMID: 12492793
13. Aubrun F., Salki N., Coriat P., Riou B. Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology*. 2005; 103 (1): 156–160. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200507000-00023>. PMID: 15983468
14. Шнайдер Н.А. Новый взгляд на проблему послеоперационной когнитивной дисфункции. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2008; 5–6: 64–67.
15. Яхню Н.Н., Кукушкин М.Л., Подчуфарова Е.В. О дисфункциональном механизме хронической боли. Мат-лы 18-ой Рос. науч.-практ. конф. «Хроническая боль». Кисловодск; 2012: 24–25.
16. Öngür D., Haddad S., Prescott A.P., Jensen J.E., Sibirian R., Cohen B.M., Renshaw P.F., Smoller J.W. Relationship between genetic variation in the glutaminase gene *GLS1* and brain glutamine/glutamate ratio measured in vivo. *Biol. Psychiatry*. 2011; 70 (2): 169–174. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.033>. PMID: 21457947
17. Jovanovic H., Perski A., Berglund H., Savic I. Chronic stress is linked to 5-HT1A receptor changes and functional disintegration of the limbic networks. *Neuroimage*. 2011; 55 (3): 1178–1188. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.060>. PMID: 21211567
18. Kosek E., Jensen K., Lonsdorf T., Schalling M., Ingvar M. Genetic variation in the serotonin transporter gene (5-HTTLPR, rs25531) influences the analgesic response to the short acting opioid Remifentanyl in humans. *Mol. Pain*. 2009; 5: 37. <http://dx.doi.org/10.1186/1744-8069-5-37>. PMID: 19570226
19. Пшеничкова М.Г., Попкова Е.В., Смирнова Е.С., Кукушкин М.Л. Изменение устойчивости к развитию невропатического болевого синдрома на фоне стресса у крыс различных генетических линий: роль катехоламинов. Мат-лы 18-ой Рос. науч.-практ. конф. «Хроническая боль». Кисловодск; 2012: 22–23.
20. Nicholl B.I., Holliday K.L., Macfarlane G.J., Thomson W., Davies K.A., O'Neill T.W., Bartfai G., Boonen S., Casanueva F., Finn J.D., Forti G., Givercman A., Huhtaniemi I.T., Kula K., Punab M., Silman A.J., Vanderschueren D., Wu F.C., McBeth J.; European Male Ageing Study Group. No evidence for a role of the catechol-O-methyltransferase pain sensitivity haplotypes in chronic widespread pain. *Ann. Rheum. Dis*. 2010; 69 (11): 2009–2012. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126086>. PMID: 20570835
21. Shabalina S.A., Zaykin D.V., Gris P., Ogurtsov A.Y., Gauthier J., Shibata K., Tchivileva I.E., Belfer I., Mishra B., Kiselycznyk C., Wallace M.R.,

- Staud R., Spiridonov N.A., Max M.B., Goldman D., Fillingim R.B., Maixner W., Diatchenko L. Expansion of the human mu-opioid receptor gene architecture: novel functional variants. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18 (6): 1037–1051. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddn439>. PMID: 19103668
22. Pasternak G.W. Molecular insights into mu opioid pharmacology: From the clinic to the bench. *Clin. J. Pain.* 2010; 26 (Suppl 10): S3–S9. <http://dx.doi.org/10.1097/AJP0b013e3181c49d2e>. PMID: 20026962
 23. Huang P., Chen C., Mague S.D., Blendy J.A., Liu-Chen L.Y. A common single nucleotide polymorphism A118G of the μ opioid receptor alters its N-glycosylation and protein stability. *Biochem. J.* 2012; 441 (1): 379–386. <http://dx.doi.org/10.1042/BJ20111050>. PMID: 21864297
 24. Bond C., LaForge K.S., Tian M., Melia D., Zhang S., Borg L., Gong J., Schluger J., Strong J.A., Leal S.M., Tischfield J.A., Kreek M.J., Yu L. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95 (16): 9608–9613. PMID: 9689128
 25. Befort K., Filliol D., Decaillet F.M., Gaveriaux-Ruff C., Hoehe M.R., Kieffer B.L. A single nucleotide polymorphic mutation in the human mu-opioid receptor severely impairs receptor signaling. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (5): 3130–3137. PMID: 11067846
 26. Beyer A., Koch T., Schröder H., Schulz S., Höllt V. Effect of the A118G polymorphism on binding affinity, potency and agonist-mediated endocytosis, desensitization, and resensitization of the human mu-opioid receptor. *J. Neurochem.* 2004; 89 (3): 553–560. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02340.x>. PMID: 15086512
 27. Krosiak T., Laforge K.S., Gianotti R.J., Ho A., Nielsen D.A., Kreek M.J. The single nucleotide polymorphism A118G alters functional properties of the human mu opioid receptor. *J. Neurochem.* 2007; 103 (1): 77–87. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04738.x>. PMID: 17877633
 28. Oertel B.G., Kettner M., Scholich K., Remé C., Roskam B., Geisslinger G., Schmidt P.H., Lötsch J. A common human micro-opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (10): 6530–6535. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M807030200>. PMID: 19116204
 29. Ray R., Ruparel K., Newberg A., Wileyto E.P., Loughhead J.W., Divgi C., Blendy J.A., Logan J., Zubieta J.K., Lerman C. Human Mu Opioid Receptor (OPRM1 A118G) polymorphism is associated with brain mu-opioid receptor binding potential in smokers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (22): 9268–9273. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1018699108>. PMID: 21576462
 30. Luo X., Kranzler H.R., Zhao H., Gelemtier J. Haplotypes at the OPRM1 locus are associated with susceptibility to substance dependence in European-Americans. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2003; 120B (1): 97–108. PMID: 12815747
 31. Hoehe M.R., Köpke K., Wendel B., Rohde K., Flachmeier C., Kidd K.K., Berrettini W.H., Church G.M. Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: association of mu opioid receptor gene variation with substance dependence. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9 (19): 2895–2908. PMID: 11092766
 32. Pang G.S., Wang J., Wang Z., Goh C., Lee C.G. The G allele of SNP E1/A118G at the mu-opioid receptor gene locus shows genomic evidence of recent positive selection. *Pharmacogenomics.* 2009; 10 (7): 1101–1109. <http://dx.doi.org/10.2217/pgs.09.63>. PMID: 19604083
 33. Oertel B.G., Doehring A., Roskam B., Kettner M., Hackmann N., Ferreirós N., Schmidt P.H., Lötsch J. Genetic-epigenetic interaction modulates mu-opioid receptor regulation. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21 (21): 4751–4760. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/dds314>. PMID: 22875838
 34. Johnson A.D., Zhang Y., Papp A.C., Pinsonneault J.K., Lim J.E., Saffen D., Dai Z., Wang D., Sadée W. Polymorphisms affecting gene transcription and mRNA processing in pharmacogenetic candidate genes: detection through allelic expression imbalance in human target tissues. *Pharmacogenet. Genomics.* 2008; 18 (9): 781–791. <http://dx.doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283050107>. PMID: 18698231
 35. Wand G.S., McCaul M., Yang X., Reynolds J., Gotjen D., Lee S., Ali A. The mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) alters HPA axis activation induced by opioid receptor blockade. *Neuropsychopharmacology.* 2002; 26 (1): 106–114. PMID: 11751037
 36. Piazza P.V., Le Moal M.L. Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1996; 36: 359–378. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.36.1.359>. PMID: 8725394
 37. Bailey C.P., Connor M. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 5 (1): 60–68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2004.08.012>. PMID: 15661627
 38. Fan P., Jiang Z., Diamond I., Yao L. Up-regulation of AGS3 during morphine withdrawal promotes cAMP superactivation via adenylyl cyclase 5 and 7 in rat nucleus accumbens/striatal neurons. *Mol. Pharmacol.* 2009; 76 (3): 526–533. <http://dx.doi.org/10.1124/mol.109.057802>. PMID: 19549762
 39. Narita M., Ioka M., Suzuki M., Narita M., Suzuki T. Effect of repeated administration of morphine on the activity of extracellular signal regulated kinase in the mouse brain. *Neurosci. Lett.* 2002; 324 (2): 97–100. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00141-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00141-6). PMID: 11988336
 40. Guitart X., Thompson M.A., Mirante C.K., Greenberg M.E., Nestler E.J. Regulation of cyclic AMP response element-binding protein (CREB) phosphorylation by acute and chronic morphine in the rat locus coeruleus. *J. Neurochem.* 1992; 58 (3): 1168–1171. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb09377.x>. PMID: 1531356
 41. Nestler E.J. Molecular neurobiology of addiction. *Am. J. Addict.* 2001; 10 (3): 201–217. <http://dx.doi.org/10.1080/105504901750532094>. PMID: 11579619
 42. Nestler E.J. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2002; 78 (3): 637–647. <http://dx.doi.org/10.1006/nlme.2002.4084>. PMID: 12559841
 43. Deb I., Chakraborty J., Gangopadhyay P.K., Choudhury S.R., Das S. Single-nucleotide polymorphism (A118G) in exon 1 of OPRM1 gene causes alteration in downstream signaling by mu-opioid receptor and may contribute to the genetic risk for addiction. *J. Neurochem.* 2010; 112 (2): 486–496. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06472.x>. PMID: 19891732
 44. Fukuda K., Hayashida M., Ide S., Saita N., Kokita Y., Kasai S., Nishizawa D., Ogai Y., Hasegawa J., Nagashima M., Tagami M., Komatsu H., Sora I., Koga H., Kaneko Y., Ikeda K. Association between OPRM1 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *Pain.* 2009; 147 (1–3): 194–201. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.004>. PMID: 19783098
 45. Fukuda K., Hayashida M., Ikeda K., Koukita Y., Ichinohe T., Kaneko Y. Diversity of opioid requirements for postoperative pain control following oral surgery – is it affected by polymorphism of the mu-opioid receptor? *Anesth. Prog.* 2010; 57 (4): 145–149. <http://dx.doi.org/10.2344/0003-3006-57.4.145>. PMID: 21174568
 46. Chou W.Y., Yang L.C., Lu H.F., Ko J.Y., Wang C.H., Lin S.H., Lee T.H., Concejero A., Hsu C.J. Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006; 50 (7): 787–792. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2006.01058.x>. PMID: 16879459
 47. Chou W.Y., Wang C.H., Liu P.H., Liu C.C., Tseng C.C., Jawan B. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology.* 2006; 105 (2): 334–337. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200608000-00016>. PMID: 16871067
 48. Zhang W., Chang Y.Z., Kan Q.C., Zhang L.R., Lu H., Chu Q.J., Wang Z.Y., Li Z.S., Zhang J. Association of human micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia.* 2010; 65 (2): 130–135. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.06193.x>. PMID: 20003118
 49. Zhang W., Yuan J.J., Kan Q.C., Zhang L.R., Chang Y.Z., Wang Z.Y. Study of the OPRM1 A118G genetic polymorphism associated with postoperative nausea and vomiting induced by fentanyl intravenous analgesia. *Minerva Anesthesiol.* 2011; 77 (1): 33–39. PMID: 21150856
 50. Wong C.A., McCarthy R.J., Blouin J., Landau R. Observational study of the effect of mu-opioid receptor genetic polymorphism on intrathecal opioid labor analgesia and post-cesarean delivery analgesia. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2010; 19 (3): 246–253. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2009.09.005>. PMID: 20171873
 51. Женило В.М., Махарун О.А. Влияние полиморфизма м-опиоидного рецептора OPRM1 на течение тотальной внутривенной анестезии. Мат-лы 15-ой Всерос. конф. с междунар. участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях». 18–19 ноября 2013 г. М.: 2013: 43.
 52. Zhang F., Liao Q., Li L., Wang S.Y., Hu R., Tang Y.Z., Ouyang W. The correlation between post-operative fentanyl requirements and mu-opioid receptor gene A118G polymorphism in patients undergoing radical gastrectomy. *Exp. Ther. Med.* 2013; 5 (4): 1147–1152. PMID: 23599738
 53. Sia A.T., Lim Y., Lim E.C., Goh R.W., Law H.Y., Landau R., Teo Y.Y., Tan E.C. A118G single nucleotide polymorphism of human mu-opioid receptor gene influences pain perception and patient-controlled intravenous morphine consumption after intrathecal morphine for post-cesarean analgesia. *Anesthesiology.* 2008; 109 (3): 520–526. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e318182af21>. PMID: 18719451
 54. Tan E.C., Lim E.C., Teo Y.Y., Lim Y., Law H.Y., Sia A.T. Ethnicity and OPRM1 variant independently predict pain perception and patient-controlled analgesia usage for post-operative pain. *Mol. Pain.* 2009; 5: 32. <http://dx.doi.org/10.1186/1744-8069-5-32>. PMID: 19545447
 55. Lötsch J., Skarke C., Grösch S., Darimont J., Schmidt H., Geisslinger G. The polymorphism A118G of the human mu-opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine. *Pharmacogenetics.* 2002; 12 (1): 3–9. PMID: 11773859
 56. Janicki P.K., Schuler G., Francis D., Bohr A., Gordin V., Jarzembowski T., Ruiz-Velasco V., Mets B. A genetic association study of the functional

- A118G polymorphism of the human mu-opioid receptor gene in patients with acute and chronic pain. *Anesth. Analg.* 2006; 103 (4): 1011–1017. PMID: 17000822
57. Coulbault L., Beaussier M., Verstuyft C., Weickmans H., Dubert L., Trégouët D., Descot C., Parc Y., Lienhart A., Jaillon P., Becquemont L. Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 79 (4): 316–324. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clpt.2006.01.007>. PMID: 16580900
58. Zwisler S.T., Enggaard T.P., Mikkelsen S., Verstuyft C., Becquemont L., Sindrup S.H., Brosen K. Lack of association of OPRM1 and ABCB1 single-nucleotide polymorphisms to oxycodone response in postoperative pain. *J. Clin. Pharmacol.* 2012; 52: 234–242. PMID: 21383334
59. Klepstad P., Raskvåg T.T., Kaasa S., Holthe M., Dale O., Borchgrevink P.C., Baar C., Vikan T., Krokan H.E., Skorpén F. The 118A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2004; 48 (10): 1232–1239. PMID: 15504181
60. Lötsch J., von Hentig N., Freynhagen R., Griessinger N., Zimmermann M., Doebering A., Rohrbacher M., Sittl R., Geisslinger G. Cross-sectional analysis of the influence of currently known pharmacogenetic modulators on opioid therapy in outpatient pain centers. *Pharmacogenet. Genomics.* 2009; 19 (6): 429–436. PMID: 19514130
61. Kolesnikov Y., Gabovits B., Levin A., Voiko E., Veske A. Combined catechol-O-methyltransferase and mu-opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects. *Anesth. Analg.* 2011; 112 (2): 448–453. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e318202cc8d>. PMID: 21127283
62. Walter C., Lötsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A > G genetic variant for pain treatment. *Pain.* 2009; 146 (3): 270–275. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.07.013>. PMID: 19683391
63. Romberg R.R., Olofsen E., Bijl H., Taschner P.E., Teppema L.J., Sarton E.Y., van Kleef J.W., Dahan A. Polymorphism of mu-opioid receptor gene (OPRM1:c.118A > G) does not protect against opioid-induced respiratory depression despite reduced analgesic response. *Anesthesiology.* 2005; 102 (3): 522–530. PMID: 15731588

Поступила 15.03.2013

The Influence of Gene Polymorphism *OPRM1* 118A/G on the Perception of Pain and Pharmacodynamics of Narcotic Analgesics

V. M. Zhenilo, O. A. Makharin

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

The polymorphism of μ -opioid receptor is one of the most studied polymorphisms that affect the activity of narcotic analgesics. Despite that there are a large number of publications dealing with the problem, the obtained results are not being currently used in clinical practice. The purpose of this review is to describe the impact of this polymorphism on the perception of pain and sensitivity to narcotic analgesics. It is shown that patients with the G118G genotype of μ -opioid receptor are tolerant to narcotic analgesics and need a larger dose to achieve the desired effect than that in normal genotype. At the same time, the likelihood of side effects associated with the use of narcotic analgesics does not significantly differ between the carriers of normal genotype and those of the A118G, G118G genotypes. **Key words:** μ -opioid receptor, pain, pharmacogenetics, analgesia.

Introduction

Studies of genetic mechanisms of critical illness represent an actual area of anesthesiology-reanimatology research [1–4]. Opioid analgesia is widely used for the treatment of acute and chronic pain syndromes. At the same time, the side effects of opioids as nausea, vomiting, respiratory depression, the development of psychic and physical dependence significantly limit their use. These side effects are generally dose-dependent, and the appearance of the patient requires or reduce doses of narcotic analgesics, or cancellation of drug, which leads to lower quality of anesthesia and may contribute to the development of chronic pain [5, 6]. The effectiveness of narcotic analgesics varies significantly among patients. Individual sensitivity to narcotic analgesics can be caused by both genetic and other (non-genetic) factors, such as gender, age, emotional status, ethnicity, functional state of liver, etc. [7–13]. Currently, the role of genetic factors in the process of perception of pain is intensively studied.

It was found that polymorphism of glutaminase gene (GLS1) led to the development of cognitive dysfunction and formation of chronic pain syndrome [14–16]. Genetic

polymorphism in the serotonin receptors (HTR-1A) significantly affected the perception of pain associated with thermal irritation. Low expression of the serotonin transporter gene led to the formation of hypoalgesia in response to the threshold thermal pain and formation of hyperalgesia in response to higher thermal nociceptive stimulus [17, 18]. Patients with decreased activity of catechol-O-methyltransferase (COMT) possessed a higher pain threshold to repeated nociceptive stimulus [19, 20].

Within the antinociceptive system the best studied gene is the gene of mu-opioid receptor *OPRM1*. This receptor is considered as the main target for selective narcotic analgesics such as morphine, fentanyl, promedol.

The purpose of this review is to summarize the available information on the impact of a single nucleotide polymorphism (SNP) variant 118A/G of mu-opioid receptor *OPRM1* to sensitivity of patients to narcotic analgesics and perception of nociceptive stimulus.

mu-Opioid receptor belongs to rhodopsin family of the G protein-coupled receptors. It consists of seven transmembrane domains, three extracellular and three intracellular loops, extracellular N-end and intracellular C-end. This receptor can communicate both with endogenous opioids, such as β -endorphins and narcotic analgesics. The activation of these receptors leads to inhibition of adenylatecyclase, the reduction of current through voltage-calcium channels and opening a number of potassium channels. Hyperpolarization caused by the increase of potassium cur-

Correspondence to:

Makharin Oleg Andreevich
E-mail: olegmakharin@yandex.ru