

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА μ -ОПИОИДНОГО РЕЦЕПТОРА OPRM1 A118G НА ТЕЧЕНИЕ ТОТАЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ У ПАЦИЕНТОК ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В. М. Женило, О. А. Махарин

Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра анестезиологии и реаниматологии, Ростов-на-Дону, Россия,
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29

The Influence of the A118G Polymorphism of the μ -Opioid Receptor Gene (OPRM1) on the Course of Total Intravenous Anesthesia in Gynecological Patients

V. M. Zhenilo, O. A. Makharin

Department of Anesthesiology and Rheumatology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
29, Nakhichevansky Per., Rostov-on-Don 344022

Цель исследования — изучение влияния полиморфизма A118G μ -опиоидного рецептора OPRM1 на течение тотальной внутривенной анестезии. **Материалы и методы.** Выборку составила 161 пациентка гинекологического профиля, которым были выполнены оперативные вмешательства в плановом порядке в условиях стандартной схемы тотальной внутривенной анестезии. Всем обследованным осуществляли мониторинг частоты сердечных сокращений (ЧСС), неинвазивного среднего артериального давления (САД), пульсоксиметрии (SpO_2), биспектрального индекса и соматосенсорных вызванных потенциалов до и после введения индукционной дозы анестетика, интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде. Полиморфные варианты изучаемого гена определяли методом аллель-специфической ПЦР. **Результаты.** В зависимости от выявленного генотипа пациентки были распределены на три группы: I группа — носительницы генотипа 118A/A ($n=101$ пациентка), II группа — носительницы генотипа 118A/G ($n=48$ пациенток), III группа — носительницы генотипа 118G/G ($n=12$ пациенток). Интраоперационно у носительниц генотипа 118G/G отмечали склонность к гипертензии, более высокий расход фентанила и дроперидола по сравнению с носительницами генотипов 118A/A и 118A/G. Межгрупповая разница значений биспектрального индекса была статистически недостоверной во время операции. В раннем послеоперационном периоде у гомозигот 118G-аллеля отмечали более глубокий уровень седации, что коррелировало с достоверно более низкими значениями биспектрального индекса ($p<0,01$) и увеличением частоты развития побочных реакций ($p<0,01$). При этом латентность и амплитуда соматосенсорных вызванных потенциалов у носительниц генотипа 118G/G имели наименьшие колебания, по сравнению с гомо- и гетерозиготами по A-аллелю ($p<0,01$). **Заключение.** Полиморфизм A118G μ -опиоидного рецептора OPRM1 влияет на течение тотальной внутривенной анестезии. Пациентки с генотипом 118 G/G нуждались в больших дозах наркотических анальгетиков, что требовало более длительного наблюдения в раннем послеоперационном периоде. **Ключевые слова:** тотальная внутривенная анестезия, полиморфизм, μ -опиоидный рецептор, соматосенсорные вызванные потенциалы.

Objective: to investigate the influence of the A118G polymorphism of the μ -opioid receptor gene (OPRM1) on the course of total intravenous anesthesia. **Subjects and methods.** A sample consisted of 161 gynecological patients who had undergone elective surgery under conventional total intravenous anesthesia. Heart rate, noninvasive mean blood pressure, peripheral oxygen saturation, bispectral index, and somatosensory evoked potentials were monitored in all the examinees before and after administration of the induction dose of an anesthetic, in the intraoperative and early postoperative period. The polymorphic variants of the gene in question were determined by allele-specific PCR. **Results.** According to the identified genotype, the patients were divided into 3 groups: 1) 118A/A genotype carriers ($n=101$); 2) 118A/G genotype carriers ($n=48$); 3) 118G/G genotype carriers ($n=12$). It was intraoperatively found that the 118G/G genotype carriers tended to have hypertension and to consume higher quantities of fentanyl and droperidol than the 118A/A and 118A/G carriers. The intergroup difference in the bispectral index was statistically insignificant during surgery. In the early postoperative period, the 118G-allele homozygotes showed a deeper level of sedation, which correlated with the significantly lower values of the bispectral index ($p<0.01$) and the higher incidence of adverse reactions ($p<0.01$). At the same time, the latency and amplitude of somatosensory evoked potentials in the 118G/G genotype carriers showed the least variations as compared to the A-allele homozygotes and heterozygotes ($p<0.01$). **Conclusion.** The A118G polymorphism of the μ -opioid receptor gene (OPRM1) affects the course of total intravenous anesthesia. The 118G/G genotype patients needed larger

Адрес для корреспонденции:

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

Correspondence to:

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

doses of narcotic analgesics, requiring a longer follow-up in the early postoperative period. **Key words:** total intravenous anesthesia, polymorphism, μ -opioid receptor, somatosensory evoked potentials.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-1-53-63

Введение

Совершенствование способов обезболивания при проведении хирургических вмешательств является актуальной проблемой анестезиологии [1–4]. Восприятие и ответ на один и тот же ноцицептивный стимул у пациентов происходит по-разному [5–7]. Генетические особенности индивида играют в этом немаловажную роль [8–12]. Так, полиморфизм гена глутаминазы может приводить к развитию когнитивной дисфункции и формированию хронического болевого синдрома [13, 14]. Генетический полиморфизм серотониновых рецепторов 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 ноцицептивный стимул [15–17]. У пациентов со сниженной активностью катехолортометилтрансферазы отмечается более высокий болевой порог в ответ на повторный ноцицептивный стимул [18–20]. Применительно к антиноцицептивной системе установлено, что у носителей изоформы опиоидного рецептора MOR-1K существенно снижена эффективность наркотических анальгетиков [21, 22]. Ряд исследователей показал, что у носителей генотипов 118A/G, 118G/G μ -опиоидного рецептора OPRM1 снижается ответ на введение фентанила и альфентанила и такие пациенты нуждались в больших дозах наркотических анальгетиков в раннем послеоперационном периоде [23–25]. У гомозиготных носительниц минорной аллели в раннем послеоперационном периоде чаще отмечались побочные эффекты в виде тошноты и рвоты, связанные с введением наркотических анальгетиков [26, 27]. Однако другие авторы не выявили каких-либо статистически достоверных различий в расходе наркотических анальгетиков среди носительниц различных генотипов OPRM1 [24].

Цель работы — оценка влияния полиморфизма A118G μ -опиоидного рецептора OPRM1 на течение тотальной внутривенной анестезии.

Материал и методы

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 20112 от 20.12.2012). Работа выполнена в рамках рандомизированного, двойного слепого клинического исследования.

В исследование были включены 161 пациентка (европеиды и монголоиды) в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст $33,25 \pm 6,26$ лет), проживающие в Ростовской области, госпитализированные в отделение гинекологии МБУЗ «Городская больница №6» г. Ростова-на-Дону, которым вы-

Introduction

The improving pain relief strategies in surgery is a challenging problem in contemporary anesthesiology-reanimatology [1–4]. The perception and response to the sample nociceptive stimulus in patients occurs in different ways [5–7]. Genetic characteristics of an individual might play important role in this process [8–12]. For example, gene polymorphism of glutaminase leads to the development of cognitive dysfunction and formation of chronic pain syndrome [13–14]. Genetic polymorphism of serotonin receptors significantly affects the perception of pain associated with thermal irritation. Low expression of the serotonin transporter leads to the formation of hypoalgesia to a threshold heat pain and above-threshold thermal nociceptive stimuli [15–17]. Patients with reduced activity of catechol-O-methyltransferase possess higher pain threshold to repeated nociceptive stimuli [18–20]. In relation to the antinociceptive system the native isoforms of opioid receptor MOR-1K significantly reduce the effectiveness of narcotic analgesics [21, 22]. Carriers of genotypes of 118A/G, 118G/G of μ -opioid receptor gene OPRM1 are characterized by reduced responses to the fentanyl and alfentanil resulted in a need in higher doses of narcotic analgesics in early postoperative period [23–25]. Side effects such as nausea and vomiting associated with the administration of narcotic analgesics were reported more frequently in post-surgery homozygous carriers of the minor alleles [26, 27]. However, other authors did not reveal any statistically significant differences in the consumption of narcotic analgesics among the different carriers of the OPRM1 genotypes [28].

The aim of our study was to evaluate the effect of the A118G polymorphism in μ -opioid receptor OPRM1 gene on total intravenous anesthesia.

Materials and Methods

The study was approved by the local independent ethics committee of the Rostov state medical university (Protocol No.20112 from 20.12.2012). The work was performed as two randomized, double-blind clinical studies.

Study enrolled 161 patients (European and Asian population) of 20 to 45 years old (mean age 33.25 ± 6.26 years) who were residents of the Rostov region, hospitalized in the Department of gynecology, City Hospital №6, Rostov-on-Don. All patients received total intravenous anesthesia during gynecological operations.

Criteria for inclusion in the study:

1. Age of patients (20–45 years).
2. No comorbidity in patients on admittance.
3. Patients with chronic bronchitis, chronic pharyngitis, chronic gastritis with remission for at least 3 months and more (patients with diseases of central nervous system, liver and kidneys without failure were excluded from the study).
4. No history of alcohol, drug, nicotine addiction, or durable medication.

полняли тотальную внутривенную анестезию при операциях гинекологического профиля.

Критерии включения в исследование:

- Возраст пациенток 20–45 лет
- Отсутствие сопутствующей патологии
- При наличии в анамнезе хронического бронхита, хронического фарингита, хронического гастрита вне обострения и т.д., период ремиссии составлял не менее 3 месяцев

• Отсутствие в анамнезе алкогольной, наркотической, никотиновой зависимости, а также длительного приема каких-либо лекарственных средств

- Индекс массы тела до 27,5 кг/м²
- Плановые оперативные вмешательства

Критерии исключения из исследования:

- Наличие в анамнезе патологии центральной нервной системы, в т.ч. вегето-сосудистой дистонии;
- Наличие в анамнезе патологии сердечно-сосудистой системы;

• Наличие в анамнезе дыхательной недостаточности;

• Наличие в анамнезе патологии печени и желчевыводящих путей;

• Наличие в анамнезе заболеваний почек;

• Наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний, аллергии;

- Наличие в анамнезе сахарного диабета;
- Наличие в анамнезе ВИЧ-инфекции
- Индекс массы тела более 27,5 кг/м².

Всем больным были выполнены оперативные вмешательства в плановом порядке в условиях тотальной внутривенной анестезии (ТВА). Наиболее типичными оперативными вмешательствами были: резекция кисты яичника, лапароскопическая консервативная миомэктомия, надвлагалищная ампутация матки, экстирпация матки. Продолжительность операции колебалась в пределах от 35 до 98 минут (в среднем 62,48±11,27 минут).

Схема тотальной внутривенной анестезии была стандартной и включала следующие этапы:

- Преднарковая подготовка, которая подразумевала назначение сибазона в дозе 10 мг в/м в ночь накануне операции и за два часа до поступления в операционную.

• Интраоперационный период. При поступлении пациенток в операционную им вводили внутривенно атропин в дозе 0,5 мг, сибазон 10 мг (ФГУП «Московский эндокринный завод»), промедол 20 мг и кетамин в дозе 0,4 мг/кг (ФГУП «Московский эндокринный завод»). Индукцию проводили внутривенным ступенчатым введением пропофола (Пропофол-Лиуро, В.Вауп, Германия) по 10 мг каждые 5 секунд до тех пор, пока уровень биспектрального индекса не опускался до уровня менее 60. Интубацию трахеи производили через 3–5 минут после введения сукцинилхолина в дозе 1,5–2 мг/кг, при значениях биспектрального индекса от 45 до 55. Искусственную вентиляцию легких проводили смесью воздуха и кислорода в соотношении 2:1 в режиме нормовентиляции (наркочный аппарат Datex Ohmeda Aespire). За 2 минуты до начала операции вводили фентанил в дозе 0,005±0,0007 мг/кг. Миорелаксацию осуществляли введением пипекурония в дозе 0,06–0,07 мг/кг. В дальнейшем гипнотический эффект поддерживали микроструйным введением пропофола в дозе 100–150 нг/кг/мин и микроструйным введением кетамина в дозе 0,2 мг/кг/час. Анальгезию осуществляли болюсным введением фентанила в дозе 0,003±0,00045 мг/кг при увеличении частоты сердечных сокращений и/или среднего артериального давления более, чем на 20%.

Оценку адекватности общей анестезии проводили согласно Гарвардским стандартам мониторинга анестезии с дополнительным анализом биспектрального индекса и соматосенсорных вызванных потенциалов. Мониторировались насыщение крови кислородом (SpO₂) методом пульсоксиметрии, частота сердечных сокращений (ЧСС), неинвазивное среднее артериальное давление (САД — неинвазивно), данные

5. Elective surgery.

6. The body mass index less than 27.5 kg/m².

Criteria for exclusion from the study:

1. A history of pathology of the central nervous system including vegetative vascular dystonia.

2. A history of pathology of the cardiovascular system.

3. A history of respiratory failure.

4. A history of liver disease and biliary tract.

5. A history of kidney disease.

6. A history of autoimmune diseases, allergies.

7. A history of diabetes.

8. A history of HIV infection.

9. The body mass index more than 27.5 kg/m².

All patients were operated in a planned manner under total intravenous anesthesia (TIVA). The most common operations were: resection of ovarian cysts, laparoscopic conservative myomectomy, supracervical amputation of the uteri, hysterectomy. The operative time ranged from 35 to 98 minutes (average 62.48±11.27 minutes).

Scheme of total intravenous anesthesia was standard and included the following step. Premedication: administration of sibazon at a dose of 10 mg at night before surgery and two hours before entering the operating room.

Intraoperative period: after admittance at the operating room patients were administered with atropine intravenously at a dose of 0.5 mg, sibazon 10 mg («Moscow endocrine plant»), promedol 20 mg and ketamine 0.4 mg/kg («Moscow endocrine plant»). Induction was performed by intravenously bolus injection of propofol (Propofol-Lipuro, B. Braun, Germany), 10 mg every 5 seconds, until the level of bispectral index decreased less than 60. Tracheal intubation was performed in 3–5 minutes after administration of succinylcholine (1.5–2 mg/kg), in means of bispectral index from 45 to 55. Mechanical lung ventilation was performed with a mixture of air and oxygen in the ratio 2:1 (DatexOhmedaAespire) in a normoventilation mode. In two minutes before the incision fentanyl at a dose of 0.005±0.0007 mg/kg was administered. Myorelaxation was carried out by the introduction of pipecuronii at a dose of 0.06 to 0.07 mg/kg. During the surgery propofol (100–150 ng/kg/min) and ketamine (0.2 mg/kg/hour) were administered for maintenance of anaesthesia. Analgesia was carried out by bolus administration of fentanyl at a dose of 0.003±0.00045 mg/kg if heart rate and/or mean arterial pressure increased more than 20% of initial values.

The assessment of the adequacy of general anesthesia was performed according to Harvard standards monitoring anesthesia (heart rate (HR), noninvasive mean arterial pressure (NIMBP), electrocardiography (I — first standard abstraction) and plethysmography were analyzed, the oxygen saturation (SpO₂) was estimated by pulse oximetry and analysis of changes of bispectral and somatosensory evoked potentials (SSEP).

The study of the bioelectric activity of the cerebral cortex was carried out by evaluating the bispectral index (monitor «miter-01-RD» (Russia) and somatosensory evoked potentials changes (two channel monitor «Neuromian», Russia). Registration of somatosensory evoked potentials was carried out using the median nerve (between the middle and lower third of the forearm). The threshold of pain was determined before induction and then spent the stimulation of the median nerve rectangular pulse current duration of 1 msec with a frequency of 5 pulses per second. The intensity of the stimulus was 110–120% of a pain threshold, number of incentives for the same averaging — 512, the values of a band varied from 2 Hz to 100 Hz. The duration of epoch analysis was 50 msec. The latency (the time from the moment of stimulation until the component was registered) and the amplitude (the difference between the components N19 and P23 was estimated) of the three main components (N19, P23, N32) of SSEP were studied. The latency and amplitudes of components were registered automatically according to the recommendations of V. V. Gnezdicki (1997)

All functional studies were conducted at following stages:

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей гена OPRM1 среди пациенток различных рас, вошедших в исследование.**Table 1. The frequency of genotypes and alleles of the μ -opioid receptor gene (OPRM1) in patients.**

Parameters	Parameter values in the groups			
	Europeans		Mongoloids	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Genotypes				
118A/A	91	65.94	10	43.48
118A/G	40	28.99	8	34.78
118G/G	7	5.07	5	21.73
Alleles				
A	222	80.43%	28	60.87
G	54	19.57%	18	39.13

Note (примечание): Parameters – показатели; parameter values in the groups – значение параметров в группах; europeans – европеоиды; mongoloids – монголоиды; genotypes – генотипы; alleles – аллели; *n* – число больных.

электрокардиографии (I – первое стандартное отведение) и плетизмограмма.

Изучение биоэлектрической активности коры головного мозга проводилось с помощью оценки биспектрального индекса в режиме реального времени (монитор «Митар-01-РД» Россия), а также путем анализа соматосенсорных вызванных потенциалов (двухканальный нейромонитор «Нейромиан», Россия). Регистрацию соматосенсорных потенциалов осуществляли со срединного нерва (граница средней и нижней трети предплечья). Перед индукцией в наркоз определяли болевой порог, после чего проводили стимуляцию срединного нерва прямоугольным импульсным током длительностью 1 мс с частотой 5 импульсов в секунду. Интенсивность стимула составила 110–120% болевой порога. Количество стимулов для одного усреднения – 512. Полоса частот была в пределах 2–100 Гц. Эпоха анализа составляла 50 мс. Изучали латентность (время от момента стимуляции до появления компонента) и амплитуду (разность между компонентами (N19) и (P23)) трех основных компонентов (N19, P23, N32) ССВП.

Определение латентности компонентов и межпиковых амплитуд производилось автоматически согласно рекомендациям В. В. Гнездицкого (1997).

Все функциональные исследования проводились на следующих этапах:

1. При поступлении пациентки в операционную (данные показатели принимались за исходные);
2. После введения индукционной дозы и оротрахеальной интубации (через 2 минуты), но до кожного разреза;
3. Во время лапаротомии (на этапе наиболее выраженного соматического компонента боли);
4. На этапе экстирпации, ампутации матки, энуклеации узла (на этапе наиболее выраженного висцерального компонента боли);
5. В раннем послеоперационном периоде (через 15 минут после окончания операции).

Исследование полиморфизма μ -опиоидного рецептора OPRM1 проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием специфических прямого и обратного праймеров (Biosune Biotechnology Co. Ltd, Китай) по методике описанной ранее [27]. В зависимости от выявленного генотипа больные были распределены на три группы (табл. 1): I группа – 101 носительница генотипа 118A/A (носительницы нормальной аллели, мажорный вариант), II группа – 48 носительниц генотипа 118A/G (гетерозиготные носительницы полиморфной аллели), III группа – 12 носительниц генотипа 118G/G (гомозиготные носительницы полиморфной (минорной) аллели) ($p=0,073$ согласно уравнению Харди-Вайнберга). Генотипирование было выполнено в лаборатории генетики человека НИИ Биологии ЮФУ (г. Ростов-на-Дону).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel, SPSS 17,0, с

1. after the patient entered the operating room (start point);
2. after induction and intubation (in 2 minutes), but prior to skin incision;
3. during laparotomy (on a stage of the most significant somatic component of pain);
4. at the stage of removing, amputation of the uterus, enucleation of the node (at the stage of most significant visceral component of pain);
5. in early postoperative period (15 minutes after the surgery was completed).

The polymorphism of the μ -opioid receptor gene OPRM1 was detected by polymerase chain reaction using specific forward and reverse primers (Biosune Biotechnology Co. Ltd, China) according to the method described previously [27]. Depending on the identified genotype patients were divided into three groups (table 1): group I – 101 carriers genotype 118A/A (carriers of the normal allele, the major variant), group II – 48 carriers 118A/G genotype (heterozygous carriers of the polymorphic alleles), group III – 12 carriers of genotype 118G/G (homozygous carriers of the polymorphic (minor) alleles) ($P=0.073$ demonstrating not significant difference from the Hardy-Weinberg equilibrium). Genotyping was performed in the laboratory of human genetics, Institute of Biology, Southern Federal University, Rostov-on-Don).

Statistical processing of the obtained data was performed using analysis of variance (ANOVA) and discriminant analysis by SPSS 17,0 and Microsoft Excel. To evaluate the significance of intra-group differences between the original and final values of variables nonparametric Wilcoxon criterion was employed. Statistically significant differences were considered at $P \leq 0,05$.

Results and Discussion

Statistically significant differences between East Europeans and ethnic Asian carriers of the same genotypes were not identified in consumption of drugs for TIVA, course of anesthesia and early postoperative period ($P \leq 0,05$).

Comparison of doses of drugs for general anesthesia revealed increased consumption of fentanyl in heterozygous and homozygous carriers of the minor G-allele compared to homozygous carriers of the major A-alleles. Thus in the first hour of operation the dose of fentanyl in the first group (the carriers of the genotype 118A/A) was 0.0045 ± 0.0003 mg/kg, in second group (118A/G) – 0.0054 ± 0.0004 mg/kg, and in the third group (118G/G) – 0.0081 ± 0.0008 mg/kg. The total dose of fentanyl in homozygous carriers of the a-allele was 0.0059 ± 0.0006 mg/kg, heterozygous carriers of the G-allele 0.0073 ± 0.0007 mg/kg and in homozygous carriers of the G-allele –

**Таблица 2. Расход средств для анестезии у носительниц генотипов μ -опиоидного рецептора OPRM1 ($M \pm m$).
Table 2. The dose of the drugs for anesthesia in carriers of different genotypes of μ -opioid receptor gene (OPRM1) ($M \pm m$).**

Drug	Induction dose (mg/kg)			Doses on the first hour of surgery (mg/kg)			Total doses (mg/kg)		
	118A/A	118A/G	118G/G	118A/A	118A/G	118G/G	118A/A	118A/G	118G/G
Propofol	3.11±0.16	3.08±0.16	3.33±0.18	3.76±0.19	4.19±0.21	4.26±0.24	4.41±0.18	4.66±0.18	4.78±0.22
Ketamine	0.42±0.014	0.39±0.012	0.41±0.02	0.86±0.02	0.83±0.01	0.83±0.04	1.21±0.01	1.24±0.02	1.32±0.02
Fentanyl	0.0029± 0.0004	0.0031± 0.0003	0.0030± 0.0002	0.0045± 0.0003	0.0054± 0.0004	0.0081± 0.0008**	0.0059± 0.0006	0.0073± 0.0007	0.010± 0.002**
	0.041±	0.041±	0.046±	0.059±	0.061±	0.073±	0.073±	0.076±	0.082±
	0.003	0.004	0.002	0.004	0.008	0.004	0.007	0.008	0.005
Droperidol	0.05±0.01	0.07±0.01	0.06±0.01	0.24±0.02	0.26±0.01	0.34±0.02*	0.31±0.01	0.31±0.02	0.41±0.09*

Note (примечание): drug – препарат; induction dose (mg/kg) – индукционная доза (мг/кг); doses on the first hour of surgery (mg/kg) – расход препарата за первый час операции (мг/кг); total doses (mg/kg) – суммарная доза (мг/кг); propofol – пропофол; ketamine – кетамин; fentanyl – фентанил; droperidol – дроперидол; m – the average error. * – $p < 0,05$ (ANOVA); ** – $p < 0,01$ (ANOVA).

использованием метода однофакторного дисперсного анализа (ANOVA), дискриминантного анализа. Для установления внутригрупповых различий между исходными и окончательными результатами использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Статистически значимыми расценивались эффекты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Статистически значимые различия расхода медикаментов для ТВА, течения анестезии и раннего послеоперационного периода между европеоидами и монголоидами, носительницами одинаковых генотипов, выявлены не были ($p > 0,05$), что позволило объединить их в общие группы.

Сравнение расхода средств для общей анестезии выявило повышенный расход фентанила у гетерозиготных и гомозиготных носительниц минорной G-аллели по сравнению с гомозиготными носительницами мажорной A-аллели. Так, за первый час операции расход фентанила в первой группе (носительницы генотипа 118A/A) составил $0,0045 \pm 0,0003$ мг/кг, во второй группе (118A/G) расход колебался в пределах $0,0054 \pm 0,0004$ мг/кг, а в третьей группе (118G/G) μ -опиоидного рецептора OPRM1 средняя доза фентанила за первый час операции была $0,0081 \pm 0,0008$ мг/кг. Общая доза фентанила у гомозиготных носительниц A-аллели была $0,0059 \pm 0,0006$ мг/кг, у гетерозиготных носительниц G-аллели $0,0073 \pm 0,007$ мг/кг, у гомозиготных носительниц G-аллели $0,01 \pm 0,0015$ мг/кг. Таким образом, расход фентанила был достоверно выше у носительниц генотипа 118A/G ($p \leq 0,05$) и 118G/G ($p \leq 0,01$) по сравнению с носительницами генотипа 118A/A μ -опиоидного рецептора OPRM1. У гомозиготных носительниц минорной аллели μ -опиоидного рецептора также отмечался более высокий суммарный расход дроперидола в сравнении с гомозиготными носительницами мажорной аллели на $30,21 \pm 3,11\%$ ($p \leq 0,01$).

Различия в расходе других препаратов, используемых для проведения анестезии, были не достоверны (табл. 2).

$0,01 \pm 0,0015$ мг/кг. Thus, the consumption of fentanyl was significantly higher in carriers of the genotype 118A/G ($P \leq 0,05$) and 118G/G ($P \leq 0,01$) when compared with carriers of the genotype 118A/A of μ -opioid receptor OPRM1. Homozygous carriers of the minor allele of μ -opioid receptor needed higher total doses of droperidol ($30,21 \pm 3,11\%$, $P \leq 0,01$), compared to homozygous carriers of the major allele.

Differences in the consumption of other drugs for anesthesia were not significant (Table 2).

Differences in changes between groups in values of bispectral index were minor and statistically insignificant on the first, second, third and fourth stages of the study. However, at the fifth stage of the research, values of bispectral index were significantly lower ($P \leq 0,05$) in carriers of the genotype 118G/G of μ -opioid receptor OPRM1 ($76,75 \pm 4,94$) compared to the values of this parameter in carriers of a genotype 118A/A ($82,32 \pm 3,48$) and 118A/G ($82,73 \pm 3,95$) indicating a deeper level of sedation, and was associated with higher total dose of fentanyl and droperidol during operation.

The dynamic of changes in the amplitude and latency of somatosensory evoked potentials at the second, third and fourth stages demonstrated that the patients of group III had less variation of that parameters than in the I and II groups, and exhibited an increased sensitivity to nociceptive stimuli despite the higher doses of narcotic analgesics (table 3). This fact is presumably related to altered μ -opioid receptor signaling in brain compartments of carriers of 118G/G genotype [30].

Homozygous carriers of the A-allele OPRM1 had decreased amplitude of N19 compared to the original data at the 2nd stage ($34,71 \pm 1,29\%$, $P < 0,01$), 3rd stage ($29,53 \pm 2,12\%$, $P < 0,01$), and 4th stage ($36,25 \pm 1,8$, $P < 0,01$). Heterozygous carriers of the G-allele OPRM1 had less pronounced changes of the amplitude of N19: on the 2nd stage this parameter was decreased to $33,86 \pm 3,38\%$ ($P < 0,05$), on 3rd stage – to $25,22 \pm 2,93\%$ ($P < 0,05$), on 4th stage to $27,62 \pm 1,31\%$ ($P < 0,05$). Homozygous carriers of the G-allele of OPRM1 had decreased amplitude of this component only to $7,93 \pm 0,64\%$ (2nd stage), $10,89 \pm 0,26\%$

Таблица 3. Динамика показателей компонентов соматосенсорных вызванных потенциалов на этапах исследования у пациентов разных генотипов OPRM1 (M±m).
 Table 3. Dynamics of the components of SSEP during studies in carriers of different genotypes of μ -opioid receptor gene (OPRM1) (M±m).

Genotype/ Indicators of SSEP nsec/mV	Value of indicators in the stages of the study														
	I			II			III			IV			V		
	N19	P23	N32	N19	P23	N32	N19	P23	N32	N19	P23	N32	N19	P23	N32
118A/A															
Latency (nsec)	19,75± 0,84	22,89± 0,62	32,74± 0,81	26,37± 0,83	29,78± 0,96	40,03± 0,61	27,57± 0,63	29,61± 1,46	42,08± 0,58	23,47± 0,87	27,73± 0,86	44,02± 0,90	22,76± 0,76	25,66± 0,97	41,63± 0,81
Amplitude(mV)	528,39± 13,84	-487,55± 13,15	—	344,55± 21,27	-379,81± 14,97	—	371,97± 14,52	-368,38± 17,47	—	336,91± 21,69	-392,68± 14,47	—	348,13± 26,86	-417,78± 86,45	—
118A/G															
Latency (nsec)	19,87± 0,95	23,34± 0,86	33,52± 1,03	24,87± 1,21	28,66± 1,22	40,82± 0,85	26,83± 1,29	29,35± 1,43	42,26± 2,08	26,33± 1,07	29,21± 1,23	43,25± 1,71	22,08± 1,33	26,55± 1,56	39,07± 1,53
Amplitude(mV)	524,57± 13,37	-508,46± 16,62	—	373,13± 17,47	-405,79± 19,06	—	376,35± 17,64	-397,88± 19,95	—	374,19± 16,12	-407,21± 17,94	—	446,73± 26,72	-471,52± 20,19	—
118G/G															
Latency (nsec)	20,37± 0,91	23,04± 0,36	32,93± 0,69	22,33± 0,9	24,25± 0,96*	35,31± 1,02*	21,25± 0,73*	24,11± 0,59*	35,42± 0,58*	21,88± 0,64	25,11± 0,67	36,27± 0,97*	21,26± 0,61	23,93± 0,97	35,23± 1,06
Amplitude(mV)	511,49± 18,27	-504,08± 17,38	—	469,01± 18,03	-468,33± 22,23**	—	451,92± 12,16**	-464,25± 8,69**	—	454,47± 8,25**	-467,58± 14,82**	—	484,58± 19,01**	-490,01± 8,51**	—

Note (примечание): genotype — генотип; indicators of SSEP (somatosensory evoked potentials) nsec/mV — показатели соматосенсорные вызванные потенциалы нс/мВ; value of indicators in the stages of the study — значение показателей на этапах исследования; latency (nsec) — латентность (нс); amplitude (mV) — амплитуда (мВ); 118AA — генотип 118A/A, 118AG — генотип 118A/G; 118GG — генотип 118G/G. N19, P23 и W32 — основные компоненты соматосенсорных вызванных потенциалов. * — $p < 0,05$ (ANOVA); ** — $p < 0,01$ (ANOVA).

При сопоставлении межгрупповых различий изменений значений биспектрального индекса мы установили, что на первом, втором, третьем и четвертом этапах исследования межгрупповые различия значения биспектрального индекса были незначительными и статистически недостоверными. Однако на пятом этапе исследования значения биспектрального индекса были достоверно ниже ($p < 0,05$) у носительниц генотипа 118G/G μ -опиоидного рецептора OPRM1 ($76,75 \pm 4,94$), по сравнению со значениями данного показателя у носительниц генотипа 118A/A ($82,32 \pm 3,48$) и 118A/G ($82,73 \pm 3,95$), что указывало на более глубокий уровень седации, и было связано с большей суммарной дозой введенного фентанила и дроперидола.

При сопоставлении динамики изменений амплитуды и латентности соматосенсорных вызванных потенциалов на втором, третьем и четвертом этапах регистрации данных показателей мы установили, что у пациенток III группы колебания значений были менее выражены, чем в I-й и II-й группах, что указывало на повышенную чувствительность к ноцицептивному стимулу, несмотря на больший расход наркотических анальгетиков (табл. 3), что вероятнее всего, связано с замедлением образования циклического аденозинмононуклеотида [30].

Наиболее значимое снижение амплитуды N19, по сравнению с исходными данными, было зарегистрировано у гомозиготных носительниц A-аллели OPRM1: на 2-ом этапе на $34,71 \pm 1,29\%$ ($p < 0,01$), на 3-ем этапе на $29,53 \pm 2,12\%$ ($p < 0,01$), на 4-м этапе на $36,25 \pm 1,81\%$ ($p < 0,01$). У гетерозиготных носительниц G-аллели OPRM1 изменение амплитуды N19 было менее выраженным: 2-й этап — уменьшалась на $33,86 \pm 3,38\%$ ($p < 0,05$), 3-й на $25,22 \pm 2,93\%$ ($p < 0,05$), 4-й на $27,62 \pm 1,31\%$ ($p < 0,05$). У гомозиготных носительниц G-аллели исследуемого гена OPRM1 амплитуда данного компонента уменьшалась только на $7,93 \pm 0,64\%$ (2-й этап), на $10,89 \pm 0,26\%$ (3-й этап) и на $10,96 \pm 0,78\%$ (4-й этап), что было достоверно ниже, по сравнению с носительницами генотипов 118A/A и 118A/G ($p < 0,01$).

При сопоставлении значений N19 в раннем послеоперационном периоде с исходными данными, установлено, что у носительниц мажорного генотипа отмечалось увеличение латентности N19 на $15,24 \pm 0,32\%$ с одновременным снижением амплитуды N19 на $34,14 \pm 1,82\%$ ($p < 0,01$). У носительниц генотипа 118A/G латентность N19 была больше исходных значений на $11,18 \pm 0,92\%$, а амплиту-

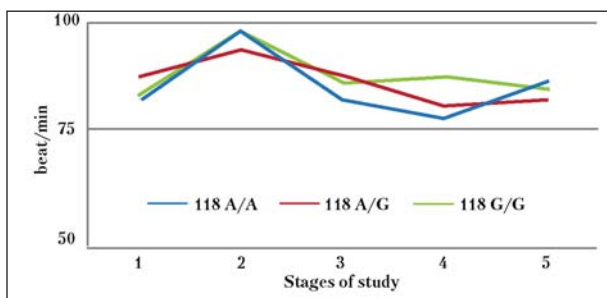


Рис. 1. Динамика изменения частоты сердечных сокращений у пациенток различных генотипов.

Fig.1. Dynamics of changes in heart rate of patients included in the study.

Note (примечание). beat/min – уд./мин. Here and figure 2 – здесь и на рисунке 2: stages of study – стадии исследования; A/A – генотип 118A/A; A/G – генотип 118A/G; G/G – генотип 118G/G.

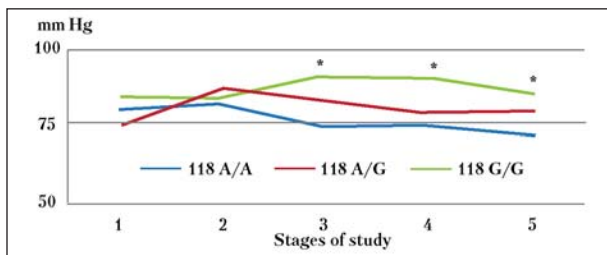


Рис. 2. Динамика изменений среднего артериального давления у пациенток различных генотипов.

Fig.2. Dynamics of changes of NIBP (noninvasive mean arterial pressure).

Note (примечание). mm Hg – мм рт. ст. * – $P < 0,05$ (ANOVA).

да была меньше на $18,34 \pm 2,27\%$ ($p < 0,05$). У носительниц минорного генотипа латентность N19 была больше на $4,37 \pm 0,06\%$, а амплитуда данного показателя была меньше исходных значений всего на $5,26 \pm 0,16\%$. Таким образом у гомозиготных носительниц полиморфной аллели μ -опиоидного рецептора OPRM1 показатели латентности и амплитуды ССВП незначительно отличались от исходных данных, что указывало на практически полное восстановление проведения ноцицептивного импульса, в то время как у носительниц генотипа 118A/A и генотипа 118A/G сохранялось замедление проведения импульса (остаточная аналгезия).

Анализ гемодинамики не выявил достоверных межгрупповых различий колебания частоты сердечных сокращений ни на одном из этапов исследования (рис. 1 и 2).

В тоже время среднее артериальное давление (САД) было достоверно выше у гомозиготных носительниц минорной G-аллели на 3–5-м этапах исследования, в сравнении с гомозиготными носительницами мажорной A-аллели ($p < 0,05$). На третьем этапе у гомозиготных носительниц мажорной аллели средние значения САД составили $77,29 \pm 3,43$ мм рт.ст., у гетерозиготных носительниц минорной аллели – $84,31 \pm 5,38$ мм рт. ст., а у гомозиготных носительниц минорной аллели – $91,25 \pm 8,37$ мм рт. ст.

На четвертом этапе у гомозиготных носительниц A-аллели средние значения САД составили $76,14 \pm 3,32$ мм рт. ст., у гетерозиготных носительниц G-аллели $81,35 \pm 6,12$ мм рт. ст. и у гомозиготных носительниц G-аллели OPRM1 $91,02 \pm 6,34$ мм рт. ст.

(3rd stage) and to $10,96 \pm 0,78\%$ (4th stage), which was significantly lower compared with carriers of genotypes 118A/A and 118A/G ($P < 0,01$).

In early postoperative period carriers of major genotype had increased latency of N19 ($15,24 \pm 0,32\%$) with a simultaneous decrease of the amplitude of N19 ($34,14 \pm 1,82\%$, $P < 0,01$) in comparison with the original data (start point). Carriers of the genotype 118A/G had higher latency of N19 in comparison with original values ($11,18 \pm 0,92\%$), and the amplitude was lower in comparison with original values ($18,34 \pm 2,27\%$, $P < 0,05$). Carriers of the minor genotype exhibited an increased latency of N19 ($4,37 \pm 0,06\%$), with a simultaneous decrease of the amplitude of N19 ($5,26 \pm 0,16\%$). Thus in homozygous carriers of the polymorphic alleles of μ -opioid receptor gene OPRM1 the latency and amplitude of SSEP differed in comparison with the original data, which indicated almost complete recovery of conduction of nociceptive impulse, while the carriers of the genotype 118A/A genotype 118A/G were characterized by slower speed of the impulse conduction (residual analgesia).

Significant differences were not revealed among groups in heart rate at any stage of the study (Fig. 1–2).

At the same time, medium arterial pressure (NIMBP) was significantly higher in homozygous carriers of the minor G-allele at 3–5-m phases of the study, compared to homozygous carriers of the major A-allele ($P < 0,05$). At the third stage medium arterial pressure of homozygous carriers of the major allele was $77,29 \pm 3,43$ mm Hg, in heterozygous carriers of the minor allele – $84,31 \pm 5,38$ mm Hg, and in homozygous carriers of the minor allele it was $91,25 \pm 8,37$ mm Hg.

At the fourth stage in homozygous carriers of the A-allele NIMBP value was $76,14 \pm 3,32$ mm Hg., in heterozygous carriers of the G-allele it was $81,35 \pm 6,12$ mm Hg and in homozygous carriers of the G-allele OPRM1 – $91,02 \pm 6,34$ mm Hg.

In early postoperative period (the fifth stage) NIMBP in carriers of genotype 118A/A OPRM1 was $73,93 \pm 3,36$ mm Hg, in carriers of the genotype 118A/G OPRM1 was $81,15 \pm 4,67$ mm Hg, and in carriers of the genotype 118G/G was $85,33 \pm 5,52$ mm Hg (Fig. 2).

Homozygous carriers of the major allele began execute verbal commands on $6,63 \pm 3,11$ minutes, the extubation in that group was made on $9,74 \pm 3,46$ minutes after surgery. Heterozygous carriers of the minor alleles began execute verbal commands on $9,27 \pm 3,69$ minute, and extubation was performed on $14,69 \pm 4,42$ minute. In homozygous carriers of the minor allele execution start time of verbal commands were $27,75 \pm 8,23$ minutes, and the time of extubation was $34,08 \pm 11,13$ minutes after surgery, which was significantly higher ($P \leq 0,01$) in comparison with the patients of first and second groups.

In addition, the analysis of the occurrence of postoperative nausea and vomiting showed that this complication was observed in twelve (11.88%) patients in the first group, eight (16.7%) patients in the second group and seven (58.3%) in the third group that corresponded to

Problems of anesthesia

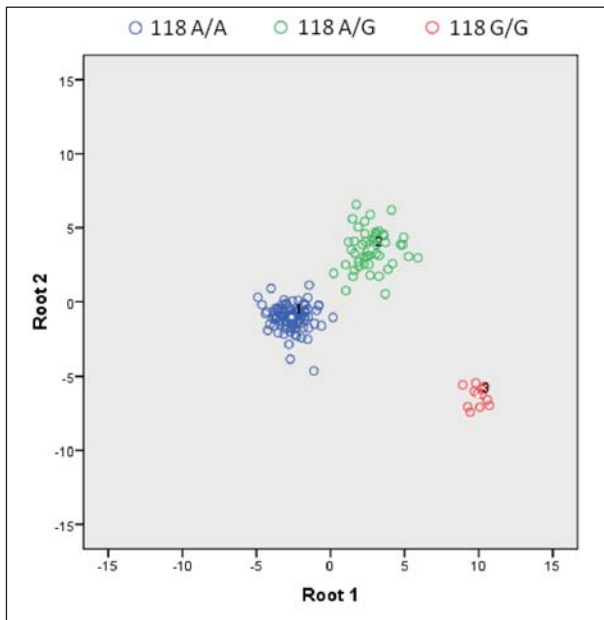


Рис. 3. Диаграмма рассеяния для канонических значений групп пациентов с генотипом 118A/A, 118A/G, 118G/G.

Fig. 3. Scatterplot for the canonical values of the patient group with genotype 118A/A, 118A/G, 118G/G.

Note (примечание): root – корень.

В раннем послеоперационном периоде (пятый этап) средние значения САД у носительниц генотипа 118A/A OPRM1 составили $73,93 \pm 3,36$ мм рт. ст., у носительниц генотипа 118A/G OPRM1 $81,15 \pm 4,67$ мм рт. ст., а у носительниц генотипа 118G/G – $85,33 \pm 5,52$ мм рт. ст. (рис. 2).

Среднее время начала выполнения вербальных команд составило в пределах $6,63 \pm 3,11$ мин. у гомозиготных носительниц мажорной аллели, а среднее время экстубации у пациенток, вошедших в данную группу, составило $9,74 \pm 3,46$ мин. после оперативного вмешательства. Гетерозиготные носительницы минорной аллели начинали выполнять вербальные команды на $9,27 \pm 3,69$ минуте, а экстубация выполнялась в среднем на $14,69 \pm 4,42$ минуте. У гомозиготных носительниц минорной аллели время начала выполнения вербальных команд составило $27,75 \pm 8,23$ мин., а время экстубации колебалось в пределах $34,08 \pm 11,13$ минут, что было достоверно выше ($p \leq 0,01$) в сравнении с пациентками первой и второй групп. Помимо этого, анализ встречаемости послеоперационной тошноты и рвоты показал, что данное осложнение отмечалось у двенадцати (11,88%) пациенток в первой группе, у восьми (16,7%) пациенток во второй группе и у семи (58,3%) пациенток в третьей группе, что схоже с результатами, полученными другими авторами [26, 27]. Таким образом, это осложнение значительно чаще встречалось у носительниц генотипа 118G/G μ -опиоидного рецептора ($p \leq 0,01$).

Применение дискриминантного анализа позволило выявить наиболее значимые критерии прогнозирования течения анестезии у носительниц полиморфных

Таблица 4. Стандартизированные коэффициенты для канонических переменных в дискриминантной модели.
Table 4. Standardized coefficients for canonical variables in discriminant model.

Parameters	Root 1	Root 2
Latency of N19 (4 th stage)	-0,030	-0,822
Amplitude of N19 (2 nd stage)	-0,389	0,198
Amplitude of N19 (3 rd stage)	-0,546	0,382
Amplitude of N19 (5 th stage)	-0,372	-0,575
Latency of N32 (5 th stage)	0,596	-0,107
NIMBP (2 nd stage)	0,124	-0,285
Extubation time	0,309	-0,676
Time start of verbal commands execution	-0,799	0,916
Eigen values	15,490	7,913
Cumulative proportion	0,662	1,000

Note (примечание). Here and in table 5 (здесь и в табл. 5): parameters – показатели; latency of N19 (4th stage) – латентность 19 (4 этап); amplitude of N19 (2nd stage) – амплитуда 19 (2 этап); amplitude of N19 (3rd stage) – амплитуда 19 (3 этап); amplitude of N19 (5th stage) – амплитуда 19 (5 этап); latency of N32 (5th stage) – латентность 32 (5 этап); NIMBP (noninvasive mean blood pressure) – неинвазивное среднее артериальное давление; extubation time – время экстубации; time start of verbal commands execution – время начала выполнения вербальных команд; eigen values – собственные значения; cumulative proportion – кумулятивная доля; root – корень; N – компонента соматосенсорных вызванных потенциалов.

results obtained by other authors [26, 27]. This complication was significantly more frequent in carriers of genotype 118G/G of μ -opioid receptor ($P \leq 0.01$).

The application of discriminant analysis allowed to identify the most important criteria for predicting the course of anesthesia in carriers of the polymorphic variants of the gene OPRM1. Standardized coefficients that determine the value (weight) in the discrimination of the studied groups (Table. 4) were established. Analysis of the results showed that the important value in predicting the course of anesthesia and early postoperative period depending on the OPRM1 genotype were: latency and amplitude of somatosensory evoked potentials (primarily the amplitude N19 on 2nd, 3rd and 5th phases of the study, the latency N19 on the 4th stage, latency N19 and N32 on the 5th stage) and extubation time.

The distribution of the canonical values are presented in Fig. 3

On the figure had shown that the difference between homozygotes carriers of G-allele and homo- or heterozygous carries of A-allele, were caused mainly by the values of the root 1 of canonical function, and the difference between patients of I and II group were caused mainly by values of root 2. The difference in the group of patients with genotype 118G/G OPRM1 from patients with genotypes 118A/A and 118A/G was determined primarily by the changes of latency of N32 on the 5th stage of the study (standard rate 0.596), amplitude N19 on 2nd, 3rd phases of the study (standard rate -0.389; -0.546), the start time of verbal commands (standard rate -0.799). At the same time, the difference between patients with genotype 118A/A and 118A/G OPRM1 was determined, primarily, by the

Таблица 5. Статистическая значимость переменных, включенных в дискриминантную модель.**Table 5. Statistical significance of the variables included in the discriminant model.**

Parameters	P-уровень
Latency of N19 (4 th stage)	0,000000
Amplitude of N19 (2 nd stage)	0,000004
Amplitude of N19 (3 rd stage)	0,000000
Amplitude of N19 (5 th stage)	0,000000
Latency of N32 (5 th stage)	0,000000
NIMBP (2 nd stage)	0,004911
Extubation time	0,016137
Time start of verbal commands execution	0,000011

вариантов гена OPRM1. Были установлены стандартизированные коэффициенты, определяющие значение (вес) в дискриминации исследуемых групп (табл. 4). Анализ полученных результатов показал, что наибольшее значение в прогнозировании течения анестезии и раннего послеоперационного периода в зависимости от генотипа OPRM1 имеют: латентность и амплитуда соматосенсорных вызванных потенциалов (в первую очередь амплитуда N19 на 2-м, 3-м и 5-м этапах исследования, латентность N19 на 4-ом этапе, латентность N19 и N32 на 5-м этапе), а также время экстубации.

Графически распределение канонических значений представлено на рис. 3.

Из рисунка видно, что различие между гомозиготами G-аллеля и обладательницами A-аллеля в гомоили гетерозиготной форме обусловлено в основном значениями корня 1 канонической функции, а различие между пациентками I-й и II-й групп — значениями корня 2. Различие группы пациенток с генотипом 118G/G OPRM1 от пациенток с генотипами 118A/A и 118A/G определяется, в первую очередь, величиной латентности N32 на 5-м этапе исследования (стандарт. коэфф. 0,596), амплитудой N19 на 2–3-м этапах исследования (стандарт. коэфф. соответственно -0,389, -0,546), временем начала выполнения вербальных команд (стандарт. коэфф. -0,799). В тоже время различие между пациентками с генотипом 118A/A и 118A/G OPRM1 определяется, в первую очередь, временем начала выполнения вербальных команд (стандарт. коэфф. -0,916), латентностью N19 на 4-м этапе исследования (стандартизированный коэфф. -0,822), амплитудой N19 на 5-м этапе исследования (стандартизированный коэфф. -0,575), временем экстубации (стандартизированный коэфф. -0,676).

Литература

1. Козлов И.А. Агонист 62-адренорецепторов дексмететомидин в практике современной седации. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 55–65. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-55>
2. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Шмелева Е.В., Левиков Д.И., Сунгуров В.А., Скрипкин Ю.В. Ингаляционные индукция и поддержание анестезии на основе севофлурана или тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола и фентанила у пациентов с сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатией. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 41–47. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-41>
3. Неймарк М.И., Ковалев А.И. Влияние анальгезии на течение самопроизвольных родов у женщин, страдающих сахарным диабетом.

time of execution of the verbal commands (standard. coeff. -0.916), latency N19 at the 4-th stage of the study (standardized coeff. -0.822), amplitude N19 at the 5th stage of the study (standardized coefficient -0.575), time extubation (standardized coefficient -0.676).

All of the indicators included in the model have a high statistical significance (table 5).

The high statistical significance of variables allowed to apply this results to other patients.

Conclusion

1. The carrier genotypes 118A/G and 118G/G μ -opioid receptor OPRM1, primarily 118G/G are more tolerant to narcotic analgesics ($P \leq 0.01$) and required higher doses of narcotic analgesics to achieve adequate analgesia during surgery.

2. Homozygous carriers of the minor allele had deeper level of sedation, and they recovered the spontaneous breathing later demonstrating that the patients with 118A/G and 118G/G genotypes needed more attention in early postoperative period ($P \leq 0.01$). This fact could be connected to higher doses of narcotic analgesics, which were administered during surgery.

Все показатели, включенные в модель, обладают высокой статистической значимостью (табл. 5).

Высокая значимость переменных позволяет применить полученные результаты моделирования к другим выборкам пациентов.

Выводы

1. Носительницы генотипов 118A/G и 118G/G μ -опиоидного рецептора OPRM1, в первую очередь 118G/G, имеют толерантность к наркотическим анальгетикам ($p \leq 0,01$), и требуют более высоких доз наркотических анальгетиков для достижения адекватной анальгезии во время операции.

2. У гомозиготных носительниц минорной аллели восстановление дыхания и уровня сознания наступало значительно позже ($p \leq 0,01$), что требовало большего контроля за этими пациентками и, возможно, связано с большими дозами наркотических анальгетиков, вводимых во время операции.

References

1. Kozlov I.A. Agonist 62-adrenoretseptorov deksmedetomidin v praktike sovremennoi sedatsii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The 62-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in current sedation practice. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (2): 55–65. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-55>. [In Russ.]
2. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Shmeleva E.V., Levikov D.I., Sungurov V.A., Skripkin Yu.V. Ingalyatsionnaya induksiya i podderzhanie anesteziy na osnove sevoflurana ili totalnaya vnutrivennaya anesteziya na osnove propofola i fentanila u patsientov s soputstvuyushchei distsirkulyatornoi entsefalopatiei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhalational induction and maintenance of sevoflurane-based anesthesia or total intravenous anesthesia using propofol and fentanyl in patients with concomi-

Problems of anesthesia

- Общая реаниматология.* 2013; 9 (1): 58–62. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-58>
- Женло В.М., Махарин О.А. Влияние полиморфизма гена OPRM1 118A/G на перцепцию боли и фармакодинамику наркотических анальгетиков. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (1): 58–67. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-58-67>
 - Махамбетчин М.М. Вторичная болевая реакция — новый параметр болевой чувствительности. *Боль.* 2009; 2: 19–23.
 - Бычков А.А., Женло В.М. К вопросу об анальгетическом эффекте кетамина, флунизропема и клофелина. Мат-лы 17-ой Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Болевые синдромы в медицинской практике». Ростов-на-Дону; 2011: 89.
 - Coghill R.C. Individual differences in the subjective experience of pain: new insights into mechanisms and models. *Headache.* 2010; 50 (9): 1531–1535. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01763.x>. PMID: 20958300
 - Азимова Ю.Э., Мещерина М.И., Сергеев А.В., Климов Е.А., Табеева Г.Р. Полиморфизм гена MTHFR при рефрактерной мигрени. Мат-лы 17-ой Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Болевые синдромы в медицинской практике». Ростов-на-Дону; 2011: 25–26.
 - Пишеникова 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». Кироводск; 2012: 22–23.
 - Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. Клинические рекомендации. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. М.: ИМА ПРЕСС; 2009.
 - Орлова Ж.Р. Возможность и перспективы использования ботулотоксина в клинической практике. *РМЖ.* 2006; 14 (23): 1700–1708.
 - LaCroix-Fralish M.L., Mogil J.S. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2009; 49: 97–121. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-061008-103222>. PMID: 18834308
 - Шнайдер Н.А. Новый взгляд на проблему послеоперационной когнитивной дисфункции. *Острые и неотложные состояния в практике врача.* 2008; 5–6: 64–67.
 - Яхно Н.Н. Боль. Руководство для врачей и студентов. М.: МЕДпресс — Информ; 2009.
 - Neziri A.Y., Scaramozzino P., Andersen O.K., Dickenson A.H., Arendt-Nielsen L., Curatolo M. Reference values of mechanical and thermal pain tests in a pain-free population. *Eur. J. Pain.* 2011; 15 (4): 376–383. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.08.011>. PMID: 20932788
 - Bär K.J., Terhaar J., Boettger M.K., Boettger S., Berger S., Weiss T. Pseudohypoalgesia on the skin: a novel view on the paradox of pain perception in depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011; 31 (1): 103–107. <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182046797>. PMID: 21192152
 - 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
 - Andersen S.E. Drug dispensing errors in a ward stock system. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2010; 106 (2): 100–105. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00481.x>. PMID: 19912167
 - 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
 - Vossen H., Kenis G., Rutten B., van Os J., Hermens H., Lousberg R. The genetic influence on the cortical processing of experimental pain and the moderating effect of pain status. *PLoS One.* 2010; 5 (10): e13641. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0013641>. PMID: 21049025
 - Бурлев А.В., Шифман Е.М. Фармакогенетические аспекты клинической анестезиологии. *Анестезиология и реаниматология.* 2010; 6: 83–86. PMID: 21400801
 - 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
 - Hayashida M., Nagashima M., Satoh Y., Katoh R., Tagami M., Ide S., Kasai S., Nishizawa D., Ogai Y., Hasegawa J., Komatsu H., Sora I., Fukuda K., Koga H., Hanaoka K., Ikeda K. Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with OPRM1 gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharmacogenomics.* 2008; 9 (11): 1605–1616. <http://dx.doi.org/10.2217/14622416.9.11.1605>. PMID: 19018716
 - tant dycirculatory encephalopathy. *General Reanimatology.* 2013; 9 (3): 41–47. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-41>. [In Russ.]
 - Neimark M.I., Kovalev A.I. Vliyanie analgezii na techenie samoproizvolnykh rodov u zhenshchin, stradayushchikh sakharnym diabetom. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Impact of analgesia on the course of spontaneous labor in women with diabetes mellitus. *General Reanimatology.*] 2013; 9 (1): 58–62. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-58>. [In Russ.]
 - Zhenilo V.M., Makharin O.A. Vliyanie polimorfizma gena OPRM1 118A/G na pertsepsiyu boli i farmakodinamiku narkoticheskikh analgetikov. *Obshchaya Reanimatologiya.* [The influence of gene polymorphism OPRM1 118A/G on the perception of pain and pharmacodynamics of narcotic analgesics. *General Reanimatology.*] 2014; 10 (1): 58–67. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-58-67>. [In Russ.]
 - Makhambetchin M.M. Vtorichnaya bolevaya reaktsiya — novyi parametr bolevoy chuvstvitelnosti. [Secondary pain reaction is a new indicator of pain sensitivity]. *Bol.* 2009; 2: 19–23. [In Russ.]
 - Bychkov A.A., Zhenilo V.M. K voprosu ob analgeticheskom effekte keta-mina, flunitrozepama i klofeline. Materialy 17-oi Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Bolevye sindromy v meditsinskoj praktike». [On the analgesic effect of ketamine, flunitrazepam, and clofeline. Proceedings of the 17th Russian Scientific and Practical Conference on Pain Syndromes in Medical Practice with international participation]. Rostov-on-Don; 2011: 89. [In Russ.]
 - Coghill R.C. Individual differences in the subjective experience of pain: new insights into mechanisms and models. *Headache.* 2010; 50 (9): 1531–1535. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01763.x>. PMID: 20958300
 - Azimova Yu.E., Meshcherina M.I., Sergeev A.V., Klimov E.A., Tabeyeva G.R. Polimorfizm gena MTHFR pri refrakternoi migreni. Materialy 17-oi Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Bolevye sindromy v meditsinskoj praktike». [MTHFR gene polymorphism in refractory migraine. Proceedings of the 17th Russian Scientific and Practical Conference on Pain Syndromes in Medical Practice with international participation]. Rostov-on-Don; 2011: 25–26. [In Russ.]
 - Pshennikova M.G., Popkova E.V., Smirnova E.S., Kukushkin M.L. Izmenenie ustoychivosti k razvitiyu nevroпатического болевого синдрома на фоне стресса у крыс различных генетических линий: rol katecholaminov. Materialy 18-oi Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Khronicheskaya bol». [Change in resistance to neuropathic pain syndrome during stress in rats of different genetic lines: role of catecholamines. Proceedings of the 18th Russian Scientific and Practical Conference on Chronic Pain]. Kislovodsk; 2012: 22–23. [In Russ.]
 - Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. Клинические рекомендации. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. [Clinical guidelines. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. Moscow: IMA PRESS; 2009. [In Russ.]
 - Орлова Ж.Р. Возможности и перспективы использования ботулотоксина в клинической практике. [Possibilities and prospects for using botulinum toxin in clinical practice]. *Russky Meditsinsky Zhurnal.* 2006; 14 (23): 1700–1708. [In Russ.]
 - LaCroix-Fralish M.L., Mogil J.S. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2009; 49: 97–121. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-061008-103222>. PMID: 18834308
 - Shneider N.A. Novyi vzglyad na problemu послеоперационной когнитивной дисфункции. [A new view of the problem of postoperative cognitive dysfunction]. *Острые и Неотложные Состояния в Практике Врача.* 2008; 5–6: 64–67. [In Russ.]
 - Яхно Н.Н. Боль. Рукководство для врачей и студентов. [Pain. A manual for physicians and students]. Moscow: MEDpress — Inform; 2009. [In Russ.]
 - Neziri A.Y., Scaramozzino P., Andersen O.K., Dickenson A.H., Arendt-Nielsen L., Curatolo M. Reference values of mechanical and thermal pain tests in a pain-free population. *Eur. J. Pain.* 2011; 15 (4): 376–383. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.08.011>. PMID: 20932788
 - Bär K.J., Terhaar J., Boettger M.K., Boettger S., Berger S., Weiss T. Pseudohypoalgesia on the skin: a novel view on the paradox of pain perception in depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011; 31 (1): 103–107. <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182046797>. PMID: 21192152
 - 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
 - Andersen S.E. Drug dispensing errors in a ward stock system. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2010; 106 (2): 100–105. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00481.x>. PMID: 19912167
 - 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

24. Huang C.J., Liu H.F., Su N.Y., Hsu Y.W., Yang C.H., Chen C.C., Tsai P.S. Association between human opioid receptor genes polymorphisms and pressure pain sensitivity in females. *Anaesthesia*. 2008; 63 (12): 1288–1295. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05760.x>. PMID: 19032295
25. Ginosar Y., Davidson E.M., Meroz Y., Blotnick S., Shacham M., Caraco Y. Mu-opioid receptor (A118G) single-nucleotide polymorphism affects alfentanil requirements for extracorporeal shock wave lithotripsy: a pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *Br. J. Anaesth.* 2009; 103 (3): 420–427. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aep192>. PMID: 19605407
26. 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
27. 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
28. 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
29. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: изд-во ТРТУ; 1997.
30. Oertel B.G., Kettner M., Scholich K., Renné 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
- 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
20. Vossen H., Kenis G., Rutten B., van Os J., Hermens H., Lousberg R. The genetic influence on the cortical processing of experimental pain and the moderating effect of pain status. *PLoS One*. 2010; 5 (10): e13641. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0013641>. PMID: 21049025
21. Burlev A.V., Shifman E.M. Farmakogeneticheskie aspekty klinicheskoi anesteziologii. [Pharmacogenetical aspects of clinical anaesthesiology]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2010; 6: 83–86. PMID: 21400801. [In Russ.]
22. 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
23. Hayashida M., Nagashima M., Satoh Y., Katoh R., Tagami M., Ide S., Kasai S., Nishizawa D., Ogai Y., Hasegawa J., Komatsu H., Sora I., Fukuda K., Koga H., Hanaoka K., Ikeda K. Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with OPRM1 gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharmacogenomics*. 2008; 9 (11): 1605–1616. <http://dx.doi.org/10.2217/14622416.9.11.1605>. PMID: 19018716
24. Huang C.J., Liu H.F., Su N.Y., Hsu Y.W., Yang C.H., Chen C.C., Tsai P.S. Association between human opioid receptor genes polymorphisms and pressure pain sensitivity in females. *Anaesthesia*. 2008; 63 (12): 1288–1295. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05760.x>. PMID: 19032295
25. Ginosar Y., Davidson E.M., Meroz Y., Blotnick S., Shacham M., Caraco Y. Mu-opioid receptor (A118G) single-nucleotide polymorphism affects alfentanil requirements for extracorporeal shock wave lithotripsy: a pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *Br. J. Anaesth.* 2009; 103 (3): 420–427. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aep192>. PMID: 19605407
26. 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
27. 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
28. 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
29. Gnezditsky V.V. Vyzvannye potentsialy mozga v klinicheskoi praktike. [Brain evoked potentials in clinical practice]. Таганрог: изд-во ТРТУ; 1997. [In Russ.]
30. Oertel B.G., Kettner M., Scholich K., Renné 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

Поступила 03.05.14

Submitted 03.05.14