

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-5-5-11>

АССОЦИАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГУАНОЗИНТРИФОСФАТ ЦИКЛОГИДРОЛАЗЫ И КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ С ЧАСТОТОЙ ПОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ

Б. Е. ГАБОВИЧ^{1,2}, А. ВЕСКЕ², Ф. ДАЙ³, Ю. А. КОЛЕСНИКОВ¹¹Медицинский центр «Мединум», Таллинн, Эстония²Таллиннский технологический университет, Таллинн, Эстония³Йельский центр аналитических наук, Йельский университет, Нью-Хейвен, Коннектикут, США

Цель исследования: выявление связи между частотой возникновения персистирующих болей в отдаленном послеоперационном периоде и полиморфизма (SNP) генов гуанозинтрифосфат циклогидролазы (GCH1) и катехол-О-метилтрансферазы (COMT).

Материал и методы. После получения письменного информированного согласия 102 пациентам (57 женщин и 45 мужчин) с физическим состоянием по классификации ASA I/II была проведена трансабдоминальная радикальная простатэктомия ($n = 45$) или гистерэктомия ($n = 57$) по поводу патологии онкологического генеза. Частота и интенсивность послеоперационной остаточной боли в области таза и рубца оценивались медицинской сестрой у всех пациентов с помощью телефонного опроса через 3 мес. после выписки из клиники. Генотипирование проводили в области Chr14q22.1 и 22q11.21, содержащей гены GCH1 и COMT соответственно. Определяли пять SNP GCH1, которые, как было показано, имеют значительную связь с болевыми реакциями: rs752688, rs4411417, rs8007201, rs3783641 и rs8007267 и один SNP COMT – rs4680 G1947A.

Результаты и обсуждение. В первые 3 мес. после выписки из стационара выявлено 35 (34,3%) больных, страдающих умеренной и сильной болью разной продолжительности. В этой группе у 6 (17,1%) пациентов обнаружены симптомы хронической нейропатической боли. Статистический анализ данных о 102 пациентах, перенесших операцию на нижнем этаже брюшной полости, показал статистически значимую связь только между GCH1 rs752688 и более частым появлением хронических послеоперационных болей. Эта связь обнаружена в основном у мужчин, что указывает на гендерно-зависимый эффект. SNP GCH1rs752688 может использоваться как клинический «маркер» хронической боли.

Ключевые слова: хроническая послеоперационная боль, полиморфизм генов

Для цитирования: Габович Б. Е., Веске А., Дай Ф., Колесников Ю. А. Ассоциация генетического полиморфизма гуанозинтрифосфат циклогидролазы и катехол-О-метилтрансферазы с частотой появления хронической боли после операций // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 5. – С. 5-11. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-5-5-11

ASSOCIATION OF GENETIC POLYMORPHISM OF GUANOSINTRIPHOSPHATE OF CYCLOHYDROLASES AND CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE WITH THE FREQUENCY OF THE APPEARANCE OF CHRONIC PAIN AFTER SURGERY

B. E. GABOVICH^{1,2}, A. VESKE², F. DAI³, YU. A. KOLESNIKOV¹¹Medicum, Tallinn, Estonia²Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia³Yale Center for Analytical Sciences, Yale University, New Heaven, Connecticut, USA

The objective of our clinical study was to identify the relationship between the incidence of persistent pain in the late postoperative period and polymorphisms (SNP) in the COMT and GCH1 genes.

Subjects and methods. Following the provision of written informed consent, 102 patients (57 women and 45 men) with ASA physical condition I/II underwent transabdominal radical prostatectomy ($n = 45$) or hysterectomy ($n = 57$) for cancer-related pathology. The frequency and intensity of postoperative residual pain in the pelvic and scar areas were assessed by a nurse in all patients using a telephone survey three months after discharge from the clinic. Genotyping was performed in the region Chr14q22.1 and 22q11.21 containing the genes GCH1 and COMT, respectively. We identified five SNP GCH1s that, as shown, had a significant association with pain reactions in a previous study by Tegeder and co-authors: rs752688, rs4411417, rs8007201, rs3783641 and rs8007267, and one SNP COMT-rs4680 G1947A.

Results and discussion. In the first three months after discharge from the hospital, 35 patients (34.3%) were diagnosed with moderate and severe pain of varying duration. In this group, 6 (17.1%) patients manifested signs of chronic neuropathic pain. Statistical analysis of 102 patients undergoing surgery on the lower floor of the abdominal cavity showed a statistically significant relationship only between GCH1 rs752688 and the more frequent occurrence of chronic postoperative pain. This relationship was mainly found in the male patient group, which indicated a gender-dependent effect. SNP GCH1rs752688 can be used as a clinical "marker" of chronic pain.

Key words: chronic postoperative pain, gene polymorphisms

For citations: Gabovich B. E., Veske A., Dai F., Kolesnikov Yu. A. Association of genetic polymorphism of guanosinotriphosphate of cyclohydrolases and catechol-O-methyltransferase with the frequency of the appearance of chronic pain after surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 5, P. 5-11. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-5-5-11

Хроническая послеоперационная боль является одним из наиболее распространенных и серьезных осложнений хирургических вмешательств – миллионы людей по всему миру страдают от болевого

синдрома в течение месяцев или даже лет после оперативного вмешательства [2]. Частота появления хронической боли варьирует в зависимости от типа хирургического вмешательства, анестезии

и психосоматического статуса больного [1, 2, 22]. В результате многочисленных исследований определены факторы риска этого осложнения, такие как интенсивность боли до операции, тип операции и анестезии, интенсивность послеоперационной боли и психосоциальный статус больного [5, 19]. Несомненно, хирургическая техника операции, степень повреждения ткани представляют значительный риск появления хронической или длительной боли в отдаленном послеоперационном периоде (ХБПП) [10]. Так, по данным W. A. Masgae, хронические боли развиваются в 25–35% случаев после удаления грыжи и в 50–60% после мастэктомии и торакотомии [17]. Однако высокая частота появления хронической послеоперационной боли после такого далеко не травматичного вмешательства, как грыжесечение, не может быть объяснена только факторами, связанными с хирургической техникой или видом анестезии [22]. Клиницисты давно обратили внимание на значительное различие в восприятии боли больными после операций. Таким образом, поиск других причин, ответственных за экспрессию хронической боли, важен в контексте разработки тактики по диагностике и предотвращению этого осложнения.

Известно, что многие гены принимают участие в формировании болевого ощущения человека в нормальных физиологических условиях. Появляется все больше исследований, указывающих на то, что генетические факторы также способствуют появлению хронической боли после операции [7, 9]. Многими авторами обнаружено, что генетические полиморфизмы ферментов гуанозинтрифосфат циклогидролазы (GCH1) и катехол-О-метилтрансферазы (COMT) связаны с возникновением стойкого послеоперационного хронического болевого синдрома после хирургической дискэктомии и ампутации конечностей [4, 8, 9]. Фермент GCH1 играет определенную роль в синтезе тетрагидробиоптерина (tetrahydrobiopterin, или BH_4) – химического помощника ферментов, участвующих в производстве оксида азота (NO), серотонина и допамина – одних из ключевых молекул, модулирующих болевое ощущение на периферическом и центральном уровне [3]. В свою очередь фермент COMT контролирует в основном метаболизм эпинефрина, норэпинефрина и допамина [8]. Хорошо известен COMT полиморфизм гена как G1947A, кодирующий аминокислоты валин и метионин (Val158Met) в ферменте [3]. В лабораторных исследованиях показано, что гомозиготность по варианту 158Met связана с трех-четырёхкратным снижением активности фермента COMT по сравнению с гомозиготностью по варианту 158Val, что приводит к снижению деградации синаптических катехоламинов и порога восприятия болевых ощущений [3].

Цель клинических исследований – выявление связи между частотой возникновения персистирующих болей в отдаленном послеоперационном периоде и полиморфизма (SNP) генов COMT и GCH1.

Материал и методы

Анестезия и послеоперационное обезболивание. Дизайн исследования – когортное проспективное. Протокол исследования утвержден таллинским этическим комитетом (протокол № 1356). После предоставления письменного информированного согласия 102 пациентам (57 женщин и 45 мужчин) с физическим состоянием по классификации ASA I/II проведена трансабдоминальная радикальная простатэктомия ($n = 45$) или гистерэктомия ($n = 57$) по поводу патологии онкологического генеза. Перед началом анестезии забирали 5 мл крови. Кровь хранили в течение нескольких дней в холодильнике ($4-5^{\circ}\text{C}$) для последующего генетического анализа.

У всех пациентов применяли стандартизированный метод общей анестезии. Для индукции анестезии использовали фентанил (2 мг/кг), пропофол (2 мг/кг) и атракурий (0,3 мг/кг), после индукции для поддержания анестезии – севофлуран и атракурий. В конце операции остаточный нервно-мышечный блок антагонизирован внутривенным введением 2,5 мг неостигмина и 1 мг атропина. Пациенты были экстубированы и переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии. Послеоперационное обезболивание проводили с помощью контролируемого пациентом насоса. Насос был настроен на постоянную инфузию морфина в дозе 1 мг/ч (фоновая инфузия). В случае необходимости больные самостоятельно вводили болюсную дозу (1 мг) морфина с интервалом между введениями 10 мин. Интенсивность послеоперационной боли оценивалась сестринским персоналом каждые 4 ч в течение первых 48 ч после операции с использованием числовой аналоговой шкалы.

Оценка персистирующей послеоперационной боли. Частота и интенсивность послеоперационной остаточной боли в животе и в области послеоперационного рубца оценивались у всех пациентов медицинской сестрой с помощью телефонного опроса через 3 мес. после выписки из клиники. Были заданы следующие вопросы: 1) чувствовали ли вы боль в области рубца или в области таза в течение последних трех месяцев? 2) если боль присутствовала, каковы были ее продолжительность и интенсивность? 3) какие лекарственные средства вы принимали для облегчения боли? Если пациенты сообщали о сильной интенсивности боли или изменении болевых ощущений, им рекомендовали обратиться в клинику боли. Эти пациенты были обследованы в клинике боли с использованием стандартизированного опросника DN4.

Генотипирование. Пробы цельной крови доставляли на кафедру химии и биотехнологии Таллиннского технологического университета, где проводили генотипирование в области Chr14q22.1 и 22q11.21, содержащих гены GCH1 и COMT соответственно. Определяли пять SNP GCH1, которые, как было показано в предыдущем исследовании I. Tegeder et al., имеют значительную связь с болевыми реакциями: rs752688, rs4411417, rs8007201,

rs3783641 и rs8007267 (реф) и один SNP COMT – rs4680 G1947A (Val158Met) [20]. Геномную ДНК лейкоцитов экстрагировали с использованием набора Gentra Puregene (Qiagen). Генотипирование осуществляли с помощью метода 5'-нуклеазы с использованием флюорогенных аллель-специфических зондов. Наборы олигонуклеотидных праймеров и зондов были разработаны на основе комбинаций праймеров для зондов TaqMan™, доступных из коллекции генотипирования SNP человека Assay-on-Demand™ от Applied Biosystems Incorporated (США). Аллель-специфические сигналы определяли путем измерения интенсивности флюоресценции в конечной точке 6-FAM или VIC с использованием прибора системы определения последовательности ABI 7900HT, а генотипы генерировали с использованием пакета программ SDS v2.1 (Applied Biosystems). В качестве контроля качества проводили повторное генотипирование 18% образцов, общая частота ошибок составила < 0,005. Степень завершенности генотипа – 100%.

Статистический анализ. Все 102 пациента завершили исследование. Числовые переменные суммированы с использованием среднего и стандартного отклонений, а категориальные переменные – как N и процент (%). Демографические данные и исходные характеристики пациентов с ХБПП и не-ХБПП сравнивали с использованием t-критерия или точного критерия Фишера. Анализ начинали с определения у пациентов равновесия Харди – Вайнберга (HWE) для SNP GCH1 и COMT с использованием точного теста. Затем использовали множественный логистический регрессионный анализ с целью выявления связей между ХБПП и каждым из SNP с учетом исходной боли (острой послеоперационной боли в течение 48 ч после операции), возраста, пола, интенсивности и продолжительности боли в отдаленном послеоперационном периоде (в течение первых 3 мес.). Также оценивали аддитивную, доминантную и рецессивную генетическую наследственность для каждого SNP в отношении статуса ХБПП, где генотипы закодированы как (0, 1, 2), (0, 1, 1) и (0, 0, 1) на основе числа вариантных аллелей. Все

статистические анализы выполнены с использованием программного обеспечения SAS версии 9.2 (SAS Institute, Cary, NC) и программного обеспечения PLINK [13]. Значение *p* менее 0,05 считалось статистически значимым.

Результаты

В первые 3 мес. после выписки из стационара выявлено 35 (34,3%) больных, страдающих умеренной и сильной болью (в среднем оценка по шкале боли составила $3,7 \pm 1,5$) разной продолжительности (средняя величина $10,3 \pm 12,0$ дня). В этой группе у 6 (17,1%) пациентов обнаружены симптомы хронической нейропатической боли при осмотре в клинике боли. Двадцать из 35 пациентов использовали обезболивающие препараты, включая диклофенак, парацетамол и/или ибупрофен. Статистически значимых различий в демографических показателях пациентов с ХБПП и без ХБПП не обнаружили: средний возраст пациентов каждой группы составил $53,9 \pm 9,8$ и $54,8 \pm 10,6$ года соответственно ($p = 0,65$). Распределение по полу (40,0% мужчин против 46,3% женщин) также было одинаковым ($p = 0,55$). Не имелось никаких существенных различий в интенсивности острой боли или потреблении морфина в раннем послеоперационном периоде (первые 48 ч) между пациентами с ХБПП и пациентами без ХБПП ($73,6 \pm 27$ мг против $74,3 \pm 35$ мг, $p = 0,13$). Более того, каких-либо статистических различий в интенсивности боли у пациентов мужского и женского пола в раннем послеоперационном периоде не обнаружено (в первые 48 ч после операции). Тем не менее через 3 мес. после операции выявлена незначительная разница в интенсивности боли между группами мужчин и женщин (шкала боли: $4,2 \pm 1,2$ и $3,1 \pm 1,6$ соответственно).

Генетическому анализу подвергались пять SNP GCH1 и один COMT: rs752688, rs4411417, rs8007201, rs3783641, rs8007267 и rs4680, поскольку ранее показано, что они в значительной степени связаны с модуляцией болевых ощущений [5]. Все SNP были в равновесии Харди – Вайнберга (табл. 1). Статисти-

Таблица 1. Суммарная информация генетического полиморфизма GCH1 и COMT

Table 1. Summary information of GCH1 and COMT genetic polymorphism

SNP	Chr	Позиция	Аллели ^а		ЧМА ^б	Генотип			HWP ^с
			A1	A2		A1/A1	A1/A2	A2/A2	
rs752688	14	55311569	A	G	0,201	6 (9,7%)	29 (46,8%)	67 (43,5%)	0,2279
rs4411417	14	55320563	G	A	0,1863	4 (3,9%)	30 (29,4%)	68 (66,7%)	0,7453
rs8007201	14	55324848	C	T	0,451	18 (17,6%)	56 (54,9%)	28 (27,5%)	0,3219
rs3783641	14	55360139	T	A	0,1863	3 (2,9%)	32 (31,4%)	67 (65,7%)	1
rs8007267	14	55378991	A	G	0,1765	2 (1,9%)	32 (31,4%)	68 (66,7%)	0,7314
rs4680	22	19951271	A	G	0,4901	22 (21,6%)	55 (53,9%)	25 (24,5%)	0,55

Примечание: а – A1: минорная аллеля; A2: главная или «дикая» аллеля

б – ЧМА: частота минорной аллели.

с – Hardy-Weinberg Равновесие (HWE), P-уровень.

ческий анализ 102 пациентов выявил статистически значительную связь только между аддитивным ($p = 0,028$) и доминантными ($p = 0,485$) эффектами SNP rs752688 GCH1 и частотой возникновения ХБПП в общей когорте пациентов (табл. 2) в соответствии с моделью аддитивного генетического эффекта после корректирования с базовым показателем боли (послеоперационная острая боль), возрастом и полом. Минорная аллель А в варианте rs752688 значительно чаще представлена у пациентов с ХБПП. В то же время, анализируя частоту rs752688 SNP у мужчин и женщин по отдельности, обнаружили значительную связь между rs752688 и ХБПП в выборке только для мужчин (табл. 3). Напротив, в выборке только из женщин не выявили никакой связи между наблюдаемыми SNP GCH1 и частотой появления хронической послеоперационной боли.

Обсуждение

Тридцать пять (34,3%) пациентов в нашем исследовании имели хроническую боль через 3 мес. после абдоминальных операций, у 6 пациентов этой группы выявлен нейропатический болевой синдром. Следует отметить, что послеоперационный период у этих больных протекал без малых и больших осложнений, интенсивность послеоперационной боли и потребление анальгетиков не отличались от больных, у которых не обнаружено появления

персистирующей боли через 3 мес. после операции. Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых сообщалось о частоте возникновения боли до 32% после операций на нижнем этаже брюшной полости [1, 17]. Молекулярные механизмы трансформации острой боли в хроническую сложны и не до конца понятны. Конечно, не последнюю роль играет хирургическое повреждение ткани, которое приводит к неконтролируемой экспрессии в кератиноцитах и тучных клетках проноцицептивных цитокинов, простагландинов, брадикинина, оксида азота, которые в свою очередь вызывают повышенную чувствительность (сенситизацию) кожных нервных окончаний к механическим и термическим стимулам, вследствие чего какая-то часть больных продолжает жаловаться после выписки из стационара на сильные боли в области раны [21, 23]. Одно из возможных объяснений того, почему у одних больных острая послеоперационная боль трансформируется в хроническую, а у других этого не происходит, лежит в многообразии полиморфизма генов, контролирующих ноцицептивную и антиноцицептивную системы [15]. Другими словами, именно генетическая изменчивость в большей степени отвечает за риск развития болевого синдрома после оперативного вмешательства, чем известные клинические факторы – тип операции, анестезии и послеоперационного обезболивания.

Наиболее изученной в клинике мутации гена, контролирующего антиноцицепцию, является

Таблица 2. Корреляция между генетическим полиморфизмом GCH1 и COMT и появлением хронической боли в отдаленном послеоперационном периоде

Table 2. Correlation between GCH1 and COMT genetic polymorphism and development of chronic pain in the postponed postoperative period

SNP	Генотипы	ХБПП	Нет боли	Всего	OR (95% доверительный интервал), P-уровень		
					аддитивный эффект	доминантный эффект	рецессивный эффект
rs752688	AA	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6	2,177 (1,088–4,356), 0,028	2,414 (1,010–5,794), 0,0485	4,992 (0,774–32,198), 0,0909
	AG	13 (44,8%)	16 (55,2%)	29			
	GG	18 (26,9%)	49 (73,1%)	67			
rs4411417	GG	2 (50,0%)	2 (50,0%)	4	1,238 (0,595–2,575), 0,5674	1,183 (0,488–2,869), 0,7102	2,361 (0,274–20,342), 0,4342
	GA	11 (36,7%)	19 (63,3%)	30			
	AA	22 (32,4%)	46 (67,6%)	68			
rs8007201	CC	5 (27,8%)	13 (72,2%)	18	0,960 (0,515–1,79), 0,8978	1,225 (0,474–3,165), 0,6759	0,661 (0,211–2,076), 0,4787
	CT	21 (37,5%)	35 (62,5%)	56			
	TT	9 (32,1%)	19 (67,9%)	28			
rs3783641	TT	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3	1,285 (0,603–2,737), 0,5163	1,404 (0,585–3,369), 0,4474	0,954 (0,072–12,575), 0,9712
	TA	13 (40,6%)	19 (59,4%)	32			
	AA	21 (31,3%)	46 (68,7%)	67			
rs8007267	AA	0 (0,0%)	2 (100,0%)	2	0,888 (0,390–2,019), 0,7765	0,977 (0,399–2,389), 0,9588	
	AG	12 (37,5%)	20 (62,5%)	32			
	GG	23 (33,8%)	45 (66,2%)	68			
rs4680	GG	9 (36,0%)	16 (64,0%)	25	0,656	0,545	0,874
	GA	16 (29,1%)	39 (70,9%)	55			
	AA	10 (45,5%)	12 (54,5%)	22			
					0,343	0,122	0,654
					0,742	0,448	0,7901

Примечание: P-уровень, после логистически регрессионного анализа 102 больных

Таблица 3. Корреляция между генетическим полиморфизмом GCH1 и появлением хронической боли у мужчин в отдаленном послеоперационном периоде

Table 3. Correlation between GCH1 and COMT genetic polymorphism and development of chronic pain in male patients in the postponed postoperative period

SNP	Генотипы	ХБПП	Нет боли	Всего	OR (95% доверительный интервал), P-уровень		
					аддитивный эффект	доминантный эффект	рецессивный эффект
rs752688	AA	3 (60,0%)	2 (40,0%)	5	2,822 (1,067–7,464), 0,0365	4,804 (1,114–20,707), 0,0353	5,668 (0,691–46,499), 0,1062
	AG	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7			
	GG	7 (21,2%)	26 (78,8%)	33			
rs4411417	GG	2 (50,0%)	2 (50,0%)	4	1,695 (0,623–4,608), 0,3014	1,933 (0,443–8,431), 0,3806	3,187 (0,323–31,470), 0,3212
	GA	3 (42,9%)	4 (57,1%)	7			
	AA	9 (26,5%)	25 (73,5%)	34			
rs8007201	CC	2 (22,2%)	7 (77,8%)	9	1,034 (0,406–2,633), 0,9448	1,814 (0,389–8,465), 0,4489	0,523 (0,090–3,042), 0,4702
	CT	9 (39,1%)	14 (60,9%)	23			
	TT	3 (23,1%)	10 (76,9%)	13			
rs3783641	TT	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3	1,428 (0,496–4,110), 0,5093	1,865 (0,440–7,893), 0,3974	1,127 (0,075–17,007), 0,931
	TA	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9			
	AA	9 (29,0%)	24 (71,0%)	31			
rs8007267	AA	0 (0,0%)	2 (100,0%)	2	1,443 (0,445–4,683), 0,5413	2,276 (0,526–9,853), 0,2714	NA
	AG	5 (55,6%)	4 (44,4%)	9			
	GG	9 (26,5%)	25 (73,5%)	34			

Примечание: P-уровень, после логистически регрессионного анализа 45 больных

однонуклеотидный полиморфизм μ -опиоидного рецептора, OPRM1 A118G. В наших предыдущих исследованиях у носителей аллели G выявлено повышенное потребление морфина в послеоперационном периоде [12]. Тем не менее статистически значимой связи в этой когорте больных между полиморфизмом μ -опиоидного рецептора, OPRM1 SNP (A118G) и частотой возникновения хронической боли не обнаружено [10, 13]. Однако интенсивность боли была значительно выше у носителей аллели G по сравнению с гомозиготными носителями AA [13]. При исследовании других генетических маркеров у этой же когорты больных обнаружена статистически значимая корреляция между полиморфизмом (SNP) в гене GCH1 и частотой возникновения хронической боли у мужчин после радикальной простатэктомии. Важно отметить, что в основном минорная аллель A в варианте rs752688 найдена в нашей выборке пациентов. Другие исследованные SNP GCH1 (rs4411417, rs8007201, rs3783641 и rs8007267) не связаны с экспрессией хронической послеоперационной боли в этой группе пациентов. Результаты частично согласуются с экспериментальными данными, представленными С. М. Campbell et al., где авторы обнаружили статистически значимую связь между тремя ранее идентифицированными SNP GCH1 (rs4411417, rs3783641 и rs752688) и интенсивностью боли после подкожного введения капсаицина [6]. В других клинических исследованиях показано, что наличие одного из полиморфизмов (SNP) в гене GCH1 оказывает защитное влияние в отношении послеоперационного болевого синдрома [11]. У носителей

этого SNP снижена активность GTP-циклогидролазы-1, что приводит к снижению синтеза тетрагидробиоптерина (BH₄) и ассоциировано с субъективным восприятием меньшего уровня боли, а также меньшей потребностью в обезболивании [11]. У носителей других SNP, наоборот, повышена активность GTP-циклогидролазы-1, что приводит к повышению синтеза тетрагидробиоптерина (BH₄) и снижению порога восприятия боли. Возможно, что именно rs752688 вариант фермента GCH1 обладает повышенной активностью. Если же концентрация фермента BH₄ в периферической ткани и спинном мозге повышается, то это может привести к увеличению синтеза оксида азота и гуанозинмонофосфата и последующим изменениям в восприятии боли [16]. Экспериментальные исследования показали, что ингибирование синтеза BH₄ *de novo* у лабораторных животных ослабляет нейропатическую и воспалительную боль, тогда как интратекальное введение BH₄ ускоряет формирование патологической боли [18]. На основании полученных данных можем предположить, что в этой группе пациентов мутационный вариант фермента гуанозинтрифосфат циклогидролазы (rs752688) может быть ответственным за модуляцию биохимического каскада BH₄/NO/cGMP и появление хронической боли [14], т. е. rs752688 может использоваться как клинический «маркер» хронической боли. Нет сомнений, что эта гипотеза должна быть подтверждена в более крупных клинических исследованиях с использованием протоколов, специально разработанных для исследования интенсивности, качества и продолжительности боли в разные временные

отрезки (например, через 3, 6, 12 и 24 мес.) после операции и в разных гендерных группах.

Таким образом, логистически регрессионный анализ пациентов, перенесших операцию на нижнем этаже брюшной полости, показал статистически

значимую связь между GCH1 rs752688 и более частым появлением хронических послеоперационных болей. Эта связь была обнаружена в основном у мужчин, что указывает на гендерно-зависимый эффект.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овечкин А. М. Хронический послеоперационный болевой синдром – подводный камень современной хирургии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 5–18.
2. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты // Вестник РАМН. – 2012. – № 9. – С. 54–58.
3. Belfer I, Dai F, Kehlet H, Finelli P et al. Association of functional variations in COMT and GCH1 genes with postherniotomy pain and related impairment // Pain. – 2015. – Vol. 156, № 2. – P. 273–279.
4. Belfer I, Segall S. COMT genetic variants and pain // Drugs Today (Barc). – 2011. – № 47. – P. 457–467.
5. Brandsborg B., Nikolajsen L., Hansen C. T. et al. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study // Anesthesiology. – 2007. – Vol. 106, № 5. – P. 1003–1012.
6. Campbell C. M., Edwards R. R., Carmona C. et al. Polymorphisms in the GTP cyclohydrolase gene (GCH1) are associated with ratings of capsaicin pain // Pain. – 2009. – Vol. 141, № 6. – P. 114–118.
7. Clarke H., Katz J., Flor H. et al. Genetics of chronic post-surgical pain: a crucial step toward personal pain medicine // Can. J. Anaesth. – 2015. – № 62. – P. 294–303.
8. Dai F, Belfer I, Schwartz C. E. et al. Association of catechol-O-methyltransferase genetic variants with outcome in patients undergoing surgical treatment for lumbar degenerative disc disease // Spine J. – 2010. – Vol. 10, № 11. – P. 949–957.
9. Diatchenko L., Slade G. D., Nackley A. G. et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition // Hum. Mol. Genet. – 2005. – № 14. – P. 135–143.
10. Flatters S. J. Effect of analgesic standards on persistent postoperative pain evoked by skin/muscle incision and retraction (SMIR) // Neurosci. Lett. – 2010. – № 14. – P. 43–47.
11. Kim H., Dionne R. A. Lack of influence of GTP cyclohydrolase gene (GCH1) variations on pain sensitivity in humans // Mol. Pain. – 2007. – № 4. – P. 3–6.
12. Kolesnikov Y., Gabovits B., Levin A. et al. Combined catechol-O-methyltransferase and mu-opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects // Anesth. Analg. – 2011. – Vol. 112, № 2. – P. 448–453.
13. Kolesnikov Y., Gabovits B., Levin A. et al. Chronic pain after lower abdominal surgery: do catechol-O-methyl transferase/opioid receptor μ -1 polymorphisms contribute? // Mol. Pain. – 2013. – № 9. – P. 19–24.
14. Kolesnikov Y., Chereshev I., Criesta M. et al. Opposing actions of neuronal nitric oxide synthase isoforms in formalin-induced pain in mice // Brain. Res. – 2009. – Vol. 1289. – P. 14–21.
15. Lötsch J., Geisslinger G., Tegeder I. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain // Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 124. – P. 168–184.
16. Lotsch J., Belfer I., Kirchhof A. et al. Reliable screening for a pain-protective haplotype in the GTP cyclohydrolase 1 gene (GCH1) through the use of 3 or fewer single nucleotide polymorphisms // Clin. Chem. – 2007. – № 53. – P. 1010–1015.
17. Macrae W. A. Chronic pain after surgery // Br. J. Anaesth. – 2001. – № 87. – P. 88–98.
18. Nasser A., Möller L. B. GCH1 variants, tetrahydrobiopterin and their effects on pain sensitivity // Scand. J. Pain. – 2014. – № 5. – P. 121–128.
19. Perkins F. M., Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery: review of predictive factors // Anesthesiology. – 2000. – Vol. 93. – P. 1123–1133.
20. Tegeder I., Costigan M., Griffin R. S. et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence // Nat. Med. – 2006. – № 12. – P. 1269–1277.

REFERENCES

1. Ovechkin A.M. Chronic post-operative pain syndrome – a hidden rock of modern surgery. were. Anesthesia i Lecheniye Ostroy Boli, 2016, vol. 10, no. 1, pp. 5–18. (In Russ.)
2. Yakhno N.N., Kukushkin M.L. Chronic pain: medical, biological and socio-economic aspects. Vestnik RAMN, 2012, no. 9, pp. 54–58. (In Russ.)
3. Belfer I, Dai F, Kehlet H, Finelli P et al. Association of functional variations in COMT and GCH1 genes with postherniotomy pain and related impairment. Pain, 2015, vol. 156, no. 2, pp. 273–279.
4. Belfer I, Segall S. COMT genetic variants and pain. Drugs Today (Barc), 2011, no. 47, pp. 457–467.
5. Brandsborg B., Nikolajsen L., Hansen C.T. et al. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. Anesthesiology, 2007, vol. 106, no. 5, pp. 1003–1012.
6. Campbell C.M., Edwards R.R., Carmona C. et al. Polymorphisms in the GTP cyclohydrolase gene (GCH1) are associated with ratings of capsaicin pain. Pain, 2009, vol. 141, no. 6, pp. 114–118.
7. Clarke H., Katz J., Flor H. et al. Genetics of chronic post-surgical pain: a crucial step toward personal pain medicine. Can. J. Anaesth., 2015, no. 62, pp. 294–303.
8. Dai F, Belfer I, Schwartz C.E. et al. Association of catechol-O-methyltransferase genetic variants with outcome in patients undergoing surgical treatment for lumbar degenerative disc disease. Spine J., 2010, vol. 10, no. 11, pp. 949–957.
9. Diatchenko L., Slade G.D., Nackley A.G. et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. Hum. Mol. Genet., 2005, no. 14, pp. 135–143.
10. Flatters S.J. Effect of analgesic standards on persistent postoperative pain evoked by skin/muscle incision and retraction (SMIR). Neurosci. Lett., 2010, no. 14, pp. 43–47.
11. Kim H., Dionne R.A. Lack of influence of GTP cyclohydrolase gene (GCH1) variations on pain sensitivity in humans. Mol. Pain, 2007, no. 4, pp. 3–6.
12. Kolesnikov Y., Gabovits B., Levin A. et al. Combined catechol-O-methyltransferase and mu-opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects. Anesth. Analg., 2011, vol. 112, no. 2, pp. 448–453.
13. Kolesnikov Y., Gabovits B., Levin A. et al. Chronic pain after lower abdominal surgery: do catechol-O-methyl transferase/opioid receptor μ -1 polymorphisms contribute? Mol. Pain, 2013, no. 9, pp. 19–24.
14. Kolesnikov Y., Chereshev I., Criesta M. et al. Opposing actions of neuronal nitric oxide synthase isoforms in formalin-induced pain in mice. Brain. Res., 2009, vol. 1289, pp. 14–21.
15. Lötsch J., Geisslinger G., Tegeder I. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain. Pharmacol. Ther., 2009, vol. 124, pp. 168–184.
16. Lotsch J., Belfer I., Kirchhof A. et al. Reliable screening for a pain-protective haplotype in the GTP cyclohydrolase 1 gene (GCH1) through the use of 3 or fewer single nucleotide polymorphisms. Clin. Chem., 2007, no. 53, pp. 1010–1015.
17. Macrae W.A. Chronic pain after surgery. Br. J. Anaesth., 2001, no. 87, pp. 88–98.
18. Nasser A., Möller L.B. GCH1 variants, tetrahydrobiopterin and their effects on pain sensitivity. Scand. J. Pain, 2014, no. 5, pp. 121–128.
19. Perkins F.M., Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery: review of predictive factors. Anesthesiology, 2000, vol. 93, pp. 1123–1133.
20. Tegeder I., Costigan M., Griffin R.S. et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. Nat. Med., 2006, no. 12, pp. 1269–1277.

21. Voscopoulos C., Lema M. When does acute pain become chronic? // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 105. – P. 69–85.
22. Visser E. J. Chronic post-surgical pain: Epidemiology and clinical implications for acute pain management // *Acute Pain.* – 2006. – № 8. – P. 73–81.
23. Wylde V., Hewlett S., Learmonth I. D., Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants // *Pain.* – 2011. – Vol. 152, № 3. – P. 566–572.
21. Voscopoulos C., Lema M. When does acute pain become chronic? *Br. J. Anaesth.*, 2010, vol. 105, pp. 69-85.
22. Visser E.J. Chronic post-surgical pain: Epidemiology and clinical implications for acute pain management. *Acute Pain.*, 2006, no. 8, pp. 73-81.
23. Wylde V., Hewlett S., Learmonth I.D., Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*, 2011, vol. 152, no. 3, pp. 566-572.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Медицинский центр «Медикум»,
Пунане 61, Таллинн, Эстония.

Колесников Юрий Алексеевич

кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог, алголог.
Тел.: +372 53663264.
E-mail: juri.kolesnikov@mail.ru

Габович Борис Евгеньевич

анестезиолог, алголог.
Тел.: +372 53445431
E-mail: boris.gabovits@gmail.com

Веске Андрес

Таллиннский технологический университет,
заведующий лабораторией генных технологий,
ассоциативный профессор, PhD.
Эхитаяте тее 5, Таллинн Эстония.
Тел.: +372 5161186.
E-mail: andres.veske@taltex.ee

Дай Фенг

Йельский центр аналитических наук,
Йельский университет,
научный сотрудник, PhD, биостатистик.
Нью-Хейвен, Коннектикут, 06511, США.
Тел.: + 1 203.737.5248
E-mail: feng.dai@yale.edu

FOR CORRESPONDENCE:

Medicum,
Punane 61, 13619 Tallinn, Estonia

Yury A. Kolesnikov

Candidate of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician, Alchologist.
Phone: +372 53663264.
Email: juri.kolesnikov@mail.ru

Boris E. Gabovich

Anesthesiologist, Algologist.
Phone: +372 53445431
Email: boris.gabovits@gmail.com

Andres Veske

Tallinn University of Technology,
Head of Genetic Technologies Laboratory,
Associate Professor, PhD.
Ehitajate tee 5, Tallinn, Estonia.
Phone: +372 5161186.
Email: andres.veske@taltex.ee

Dai Feng

Yale Center for Analytical Sciences, Yale University, Researcher,
PhD, Biostatistician.
New Heaven, Connecticut, 06511, USA
Phone: + 1 203.737.5248
Email: feng.dai@yale.edu