

Ассоциация полиморфизма гена опиоидных рецепторов *OPRM1* с фенотипическим разнообразием хронического болевого синдрома онкологического генеза

Боброва О.П.^{1,2}, Шнайдер Н.А.¹, Зырянов С.К.³, Модестов А.А.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, г. Красноярск, 660022, ул. П.Железняк 1, e-mail: bop_351971@mail.ru

² КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Россия, г. Красноярск, 660133, ул.1 Смоленская 16, e-mail: bop_351971@mail.ru

³ ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов, Россия, Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6, e-mail: sergeui_kensarin@hotmail.ru

Авторами представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, отражающий результаты современных исследований ассоциаций носительства однонуклеотидного полиморфизма *OPRM1* гена опиоидных рецепторов, участвующих в перцепции боли и ответе на анальгетическую терапию. Сделан акцент на фенотипическом разнообразии хронического болевого синдрома у пациентов с онкопатологией.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, онкология, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), опиоидные рецепторы, ген мю-опиоидного рецептора 1 типа (*OPRM1*), фармакогенетика, эффективность, безопасность.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Association of opioid receptors gene *OPRM1* polymorphism and phenotypic diversity of chronic pain syndrome of oncological genesis

Bobrova O.P.^{1,2}, Shnayder N.A.¹, Zyryanov S.K.³, Modestov A.A.^{1,2}

¹ FSBEI of HE Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenyetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Krasnoyarsk, 660022, Partizan Zheleznyak Str.1, e-mail: bop_351971@mail.ru

² RSBHI «Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky», Russia, Krasnoyarsk, 6601331 stSmolenskaya Str.16, e-mail: bop_351971@mail.ru

³ FSAEI Peoples' Friendship University of Russia, Russia, Moscow, 117198, Miklukho-Maklaya str.,6, e-mail: sergeui_kensarin@hotmail.ru

The authors presented an overview of literature, which reflects the results of the recent studies of associations of carrying single nucleotide polymorphisms of the *OPRM1* gene for opioid receptors involved in pain perception and response to analgesic therapy. The authors emphasized the phenotypic variability of chronic pain syndrome in patients with oncopathology.

Key words: chronic pain syndrome, oncology, single nucleotide polymorphisms (SNPs), opioid receptors, mu-opioid receptor type 1 gene (*OPRM1*), pharmacogenetics, efficacy, safety.

Введение

Совершенствование фармакотерапии хронического болевого синдрома является актуальной проблемой клинической фармакологии и онкологии [1]. Генетическое разнообразие рецепторного аппарата ноцицептивной системы, обеспечивающей восприятие боли предопределяет фенотипическое разнообразие хронического болевого синдрома у пациентов онкологического профиля, а также может влиять на эффективность и безопасность наркотических анальгетиков [2]. Функциональный полиморфизм генов, кодирующих ноцицептивную составляющую болевой чувствительности, в настоящее время может рассматриваться мишенью для проведения таргетной анальгетической терапии, что особенно важно при фармакорезистентной боли и формировании вторичной гипералгезии на фоне опиоидной терапии. Межиндивидуальная изменчивость восприятия боли, а также эффективности и безопасности анальгетической терапии предопределяют значимость проводимых исследований в этой области [3].

Опиоидные рецепторы

В настоящее время доказана роль в перцепции болевого синдрома опиоидных рецепторов, обозначаемых как MOR (мю опиоидный рецептор), DOR (дельта опиоидный рецептор), KOR (каппа опиоидный рецептор) и NOR (ноцицептивный опиоидный рецептор) [4].

MOR расположены в основном в стволе головного мозга, а также медиальном таламусе, где они опосредуют обезболивание, угнетение дыхания, эйфорию, седативный эффект, снижение моторики желудочно-кишечного тракта и физическую зависимость.

KOR обнаружены в лимбической системе, стволе мозга и спинном мозге. Их основные эффекты включают спинальное обезболивание, седативный эффект, вызывают одышку и угнетение дыхания, зависимость и дисфорию.

DOR расположены по всему головному и спинному мозгу и опосредуют спинальное и супраспинальное обезболивание.

Функциональная характеристика опиоидных рецепторов

| Эффект | MOR | KOR | DOR | NOR |
|--|-----|-----|-----|---------------------------------------|
| Анальгезия | +++ | + | + | Развитие толерантности к мю-агонистам |
| Седация | + | ++ | + | + |
| Эйфория | +++ | | + | + |
| Дисфория | | + | | + |
| Респираторная токсичность | +++ | | + | |
| Замедление моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта | +++ | + | + | + |
| Стимуляция диуреза | | + | | |

Примечание. MOR — мю-опиоидный рецептор; KOR — каппа-опиоидный рецептор; DOR — дельта-опиоидный рецептор; NOR — ноцицептивный опиоидный рецептор

NOR локализованы в гипокампе, гипоталамусе, миндалевидном теле, таламусе, спинномозговых ганглиях, передних и задних рогах спинного мозга, симпатических ганглиях, *locus coeruleus* (голубом пятне), *n. raphe dorsalis* (передних ядрах шва), *n. tractus solitarius* (ядрах солитарного тракта) [4].

Эффекты экзогенных опиоидов опосредуются через опиоидные рецепторы мю, каппа и дельта [5, 32]. Название рецепторов происходит от первоначально открытых субстанций, взаимодействующих с этими рецепторами: «MOR» происходит от первой буквы морфина, «DOR» — от «vas deference» (семявыносящий проток), «KOR» — от кетоцикласосина [5].

Вышеуказанные опиоидные рецепторы представляют собой встроенные в плазматическую мембрану соединения, изолированно взаимодействующие со специфическими лигандами — опиоидами экзогенными и эндогенными (рис. 1). Мю-рецепторы — наиболее важный класс рецепторов, имеющий клиническое значение, так как они являются основными сайтами связывания с опиоидными анальгетиками [6].

MOR состоят из 7 трансмембранных доменов, 3-х внеклеточных и 3-х внутриклеточных петель, внеклеточного N-окончания и внутриклеточного C-окончания

[6]. Внеклеточные петли определяют связывание лигандов. Известные типы опиоидных рецепторов идентичны примерно на 70%, различаются по аминокислотной последовательности, расположенной на N- и C-концах [8]. Структурные различия внутриклеточного карбоксильного конца опиоидного рецептора влияют на передачу сигнала после активации рецептора, объясняя тем самым межиндивидуальные различия. Внутри- и межиндивидуальные вариации в ответ на опиоиды объясняются существованием функционально активных подтипов MOR [9].

Наличие подтипов MOR ($\mu 1$, $\mu 2$ и $\mu 3$), KOR ($k1$, $k2$, $k3$) и DOR ($d1$, $d2$) обусловлено механизмом альтернативного сплайсинга, приводящего к разнообразию семи трансмембранных G-белков, кодируемых одним геном, что позволяет производить ротацию опиоидов в клинической практике [9]. Известно, что мю-1-рецепторы ответственны за обезболивание и эйфорию, мю-2-рецепторы опосредуют угнетение дыхания, спинальную анальгезию и зависимость, а функция мю-3-рецепторов неизвестна [9]. На сегодняшний день выявлено около 20 вариантов сплайсинга MOR у человека, функциональное значение имеют только некоторые из них [7].

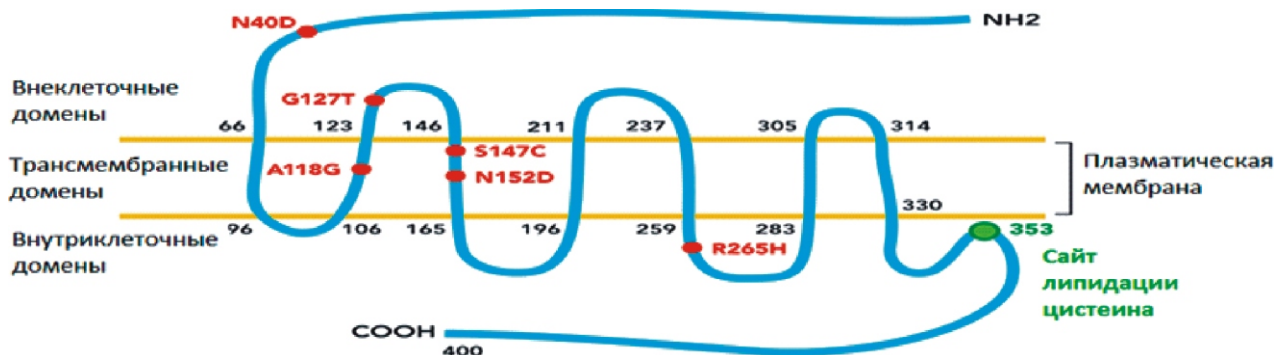


Рис. 1. Структура мю-опиоидного рецептора [Lennon F.E., Moss J., Singleton P.A., 2012].

NOR включены в другие известные семейства опиоидных рецепторов, учитывая его структурную гомологию: на 48–49% они идентичны известным опиоидным рецепторам [9]. Каждый подтип опиоидных рецепторов представляет собой мембрану семейства G-белков, каждый из которых имеет свой фармакологический профиль (таблица).

Опиоидный рецептор может быть активирован с помощью эндогенных лигандов, а также опиоидных препаратов (например, морфин, фентанил, метадон и др.) [17, 34]. Наиболее широко применяемые в России опиоидные анальгетики морфин, фентанил, тримеперидин, трамадол, кодеин, пропионилфенилэтоксипиридин (просидол) и омнопон являются агонистами MOR [1, 12]. Сродство опиоидных анальгетиков к соответствующим опиоидным рецепторам, локализованным практически по всей центральной и периферической нервной системе организма посредством $G_{i/o}$ -белка тормозит аденилатциклазу, снижая вход кальция на пресинаптической мембране нейрона и увеличивая поток калия через постсинаптическую мембрану, стимулируя выброс калия в межсинаптическую щель, а также запускает систему киназных каскадов, включая G-белок-сопряженные рецепторные киназы (GR), семейство митоген-активированных протеинкиназ (MAPK): экстрацеллюлярную сигнал-регулируемую киназу (ERK1/2), p38 MAPK (p38), c-Jun N-терминальную киназу (JNK); изменяют экспрессию генов, опосредованно активируют фосфолипазу A2, гуанилатциклазу, NO-синтазу [36].

Изменение потока Ca^{2+}/K^{+} приводит к угнетению возбуждающих медиаторов, вызывая гиперполяризацию постсинаптической мембраны с уменьшением чувствительности нейронов к возбуждающему действию нейромедиаторов, стабилизацию постсинаптической мембраны нейронов (рис. 2). Уменьшенная нейронная возбудимость приводит к торможению передачи нервных им-

пульсов и блокированию выброса нейротрансмиттеров, приводя к ослаблению или блокированию передачи болевого импульса. Различные агонисты опиоидных рецепторов могут избирательно активировать один или несколько путей селективной активации сигнальных путей через один подтип рецептора. Механизмы, участвующие в десенситизации рецепторов, также представляют собой киназозависимые пути. G-белок-независимые процессы, ведущие к эндоцитозу, могут влиять на MOR-сигналы с помощью как прямых, так и косвенных механизмов [13, 36].

Гены опиоидных рецепторов

Ген *OPRD1*, кодирующий DOR, локализован на хромосоме 1 в локусе p36.1-p34.2. Ген *OPRK1*, кодирующий KOR, локализован на хромосоме 1 в локусе 8q11.2. Ген *OPRL1*, кодирующий NOR, расположен на хромосоме 20 в локусе 20q13.33. Ген *OPRM1*, кодирующий MOR, у человека локализован на хромосоме 6 в локусе 6q24-q25, охватывает более 200 т.п.н. и состоит из 11 экзон [14].

Поиск одиночных нуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в генах, связанных с чувствительностью к опиоидам, привел к выбору фармакогенетического биомаркера функционирования MOR-1 рецептора — гена *OPRM1*. Ген *OPRM1* влияет на основные места действия наиболее часто используемых опиоидов, а также эндогенных опиоидов (β -эндорфинов и энкефалинов), на модификацию действия наиболее часто используемых опиоидов, включая морфин, трамадол, фентанил, тримеперидин и др., а также играет важную роль в формировании алкогольной и наркозависимости через модуляцию системы дофамина. В гене *OPRM1* зарегистрировано более 3000 ОНП, но лишь немногие из них имеют функциональное значение и этнические особенности распространённости [20]. Наиболее изученным ОНП

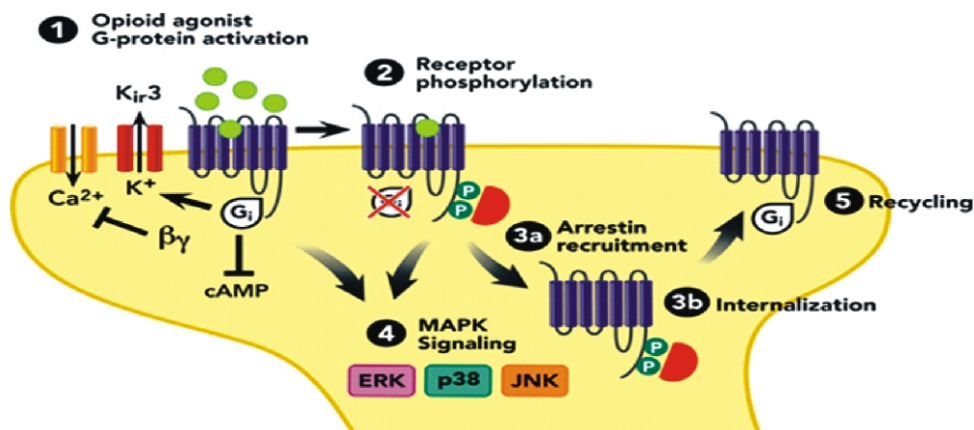


Рис. 2. Механизм активации опиоидных рецепторов под действием агонистов [Al-Hasani R, Bruchas MR, 2011]: opioid agonist G-protein activation — опиоидный агонист активации G-белка, receptor phosphorylation — рецептор фосфорилиции, recycling — рециклирование, cAMP — циклический аденозин монофосфат; $\beta\gamma$ — G-белок В — гамма субъединицы; ERK — внеклеточная регулируемая киназа; JNK — Jun N-терминальная киназа; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; P — фосфорилирование; Ca^{2+} — кальциевый канал; K^{+} — калиевый канал.

является замена аденина (A) на гуанин (G) в 118 позиции (*A118G rs1799971*) в экзоне 1 гена *OPRM1*, что, в свою очередь, приводит к замене аспарагина на аспарагиновую кислоту в положении 40 белка мю-1-рецептора N40D и потере одного из пяти аспарагинсвязанных N-гликозилированных участков внеклеточной рецепторной области [18]. Частота встречаемости ОНП *A118G* у лиц европейского происхождения 15–30%, у азиатского населения — 40–50%, у афроамериканцев и латиноамериканцев — 1–3% [23]. Данный ОНП предопределяет межиндивидуальные различия опиоидчувствительности при лечении хронической боли у пациентов онкологического профиля, а также ассоциирован с повышением выживаемости пациенток с раком молочной железы [18], с более высокой аффинностью связывания и активностью эндогенного лиганда бета-эндорфина и более низкой активностью экзогенных опиоидных лигандов. Генетическая изменчивость *OPRM1* предопределяет болевое восприятие не только при развитии хронического болевого синдрома онкологического генеза, но также и при остром болевом синдроме в клинической онкологии, обуславливая межиндивидуальные различия дозового режима морфина. Пациентам, гомозиготным носителям аллеля *G (118G/G)*, требуются более высокие дозы опиоидов, гомозиготным носителям аллеля *A (118A/A)* — более низкие дозы с одинаковой частотой опиоид-обусловленных нежелательных побочных реакций (НПР) у гомозиготных носителей (*118G/G*) и более высоким уровнем послеоперационной тошноты и рвоты у гомозиготных носителей (*118A/A*) в сравнении с гетерозиготными носителями (*118A/G*) [16].

Способность предсказывать фармакодинамические и специфические НПР опиоидных препаратов на основе фармакогенетических исследований позволит минимизировать риск серьезных НПР связанных с абсолютной или относительной передозировкой опиоидов, обеспечивая тем самым адекватное обезболивание [21]. Показано, что у гомозиготных носителей аллеля *A* по ОНП-маркеру *rs1799971* гена *OPRM1 (118A/A)* чаще регистрируются гастротоксичность и запоры (63%) в связи с ассоциацией носительства аллеля *A* с более низкой экспрессией мРНК мю-рецепторов, а также более высокой аффинностью опиоидного рецептора к бета-эндорфину и более низкой аффинностью к экзогенным опиоидам [19]. Однако не найдено ассоциации этого ОНП-маркера (*A118G rs1799971*) с фентанил-индуцированной послеоперационной тошнотой и рвотой в исследовании у 165 китайских женщин, которые подверглись гинекологическим операциям [31]; метаанализ генетических ассоциативных исследований опиоидов показал слабую связь с тошнотой у гомозиготных носителей аллеля *G* [24]. Однако у пациентов, получавших морфин после операции, носительство аллеля *G* ассоциировалось с меньшим седативным эффектом [24, 28].

Другие исследования свидетельствуют о том, что данный ОНП-маркер (*A118G rs1799971*) связан, прежде все-

го, с изменчивостью анальгетического ответа на морфин: гомозиготные носители аллеля *G (118G/G)* имели наименьший анальгетический эффект по сравнению с гомозиготными (*118A/A*) или гетерозиготными (*118G/A*) носителями аллеля *A* [22, 26]. Сходная низкая эффективность и необходимость повышения дозы опиоидов также показана у гомозиготных носителей аллеля *G (118G/G)* при назначении альфентанила, морфин-6-глюкуронида и левометадона [27]. В исследованиях показано, что носительство аллеля *G* чаще выявляется в группе опиоиднаивных (ранее не получавших сильные опиоиды) пациентов по сравнению с пациентами, получающими наркотические анальгетики по поводу хронической онкологической боли [27]. Пациентам, являющимся гомозиготными носителями аллеля *A (118A/A)* требуется средняя доза морфина (112 мг в течение 24 часов), в то время как гетерозиготным (*118A/G*) и гомозиготным (*118G/G*) носителям аллеля *G* требуется средняя доза 132 мг и 216 мг в течение того же времени соответственно [32]. Сходные результаты показаны и в другой работе на примере пациентов с различной онкологической патологией [21]: гомозиготные носители аллеля *G (118G/G)* нуждались в больших пероральных дозах морфина (143 мг/сут.) по сравнению с гетерозиготными носителями аллеля *G (118A/G)* и гомозиготными носителями аллеля *A (118A/A)* — 89 и 50 мг/сут. соответственно. У носителей генотипа *118G/G* концентрация морфина и его метаболитов в крови М6G и морфин-3-глюкуронида (М3G)) была существенно выше по сравнению с носителями двух других генотипов [10, 15] из-за возможного фармакодинамического антагонизма с эндогенными опиатами. Данный факт может объясняться различным уровнем М6G [15], что объясняет неэффективность морфина у пациентов с хроническим болевым синдромом в 10–30% случаев [7].

Следует отметить, что вышеуказанные дозы морфина превышают дозы другого наркотического анальгетика (фентанила) из-за более высокого (втрое) сродства фентанила по сравнению с морфином к связыванию с MOR. Увеличение аффинности бета-эндорфина к опиоидным рецепторам может обеспечить большую конкуренцию последнего с морфином в результате чего требуются более высокие дозы опиоида, необходимые для вытеснения бета-эндорфина из MOR [30].

Таким образом, проведенный анализ доступной литературы свидетельствует о том, что ОНП *A118G (rs1799971)* гена *OPRM1* ассоциирован с вариабельной эффективностью и безопасностью опиоидов [29]. Однако, несмотря на большое количество публикаций, посвященных данной проблеме, полученные результаты в настоящее время не используются должным образом в клинической практике [7, 20].

Редкие (<0,1% населения) ОНП *G779A (R260H)*, *G794A (R265H)*, *T802C (S268P)* также приводят к снижению связывания G-белка сигнального рецептора и десенсibilизации, что вызывает неэффективность опиоидов у пациентов онкологического профиля. Показано,

что ОНП G554A предопределяет уменьшение, а A1320G — увеличение транскрипции MOR с отсутствием изменений должной функциональной значимости [33].

Полиморфизмы C17T (A6V) и C440G (S147C) не имеют функциональной клинической значимости, но ОНП C17T(A6V) может быть соответствующим маркером низкого уровня бупренорфина в опиоидной терапии наркозависимости [25]. Другой ОНП-маркер rs563649 также может вносить вклад в индивидуальные различия ответа на опиоидные анальгетики [8], что требует дальнейшего изучения. Влияние ассоциаций ОНП 118A/G гена OPRM1 и ОНП C3435T гена MDR1/ABCB1, кодирующего Р-гликопротеин, а также ОНП 118A/G гена OPRM1 и ОНП в гене 158Val/Met, кодирующем катехол-О-метилтрансферазу, приводящему к замене 158Val/Met, на восприятие болевого синдрома и эффективность опиоидной терапии, также показана у онкологических больных [35].

Полиморфизм генов OPRK1 и OPRD1 ассоциирован с зависимостью и пристрастием к различным веществам, включая алкоголь, опиаты, героин и кокаин [7, 11, 14]. Найдены немногочисленные исследования влияния генов OPRK1 и OPRD1 на реализацию болевой чувствительности или чувствительности к опиоидам: DOR играет роль в формировании нейропатической и воспалительной боли, а KOR — в опосредовании висцеральной боли [23]. Так, формирование болевой чувствительности ассоциировалось с ОНП гена OPRK1 rs6473799 в экспериментальном исследовании [37]. Показано, что ОНП генов, кодирующих каппа- и дельта-опиоидные рецепторы соответственно, ассоциировались с алкогольной и наркотической зависимостью [27]. Наиболее значимые ассоциации с опиоидной зависимостью наблюдались для ОНП rs2236861 в гене OPRD1 [38].

Таким образом, на сегодняшний день проведенные исследования не показали четкой ассоциации фенотипического разнообразия опиоидчувствительности пациентов онкологического профиля, имеющих хронический болевой синдром, с большинством изученных ОНП опиоидных рецепторов, что может свидетельствовать о множественности факторов, предопределяющих индивидуальность ответа на опиоиды у пациентов онкологического профиля [19]. Тем не менее, ассоциации ОНП нескольких генов, отвечающих за перцепцию боли, являются актуальным предметом фундаментальных и клинических исследований в современной онкофармакологии.

Заключение

В основе формирования хронической онкологической боли лежит взаимодействие множества механизмов сенсорной, моторной, эмоциональной, когнитивной составляющих с вовлечением факторов окружающей среды, гендерных особенностей, предопределенных в значительной мере генетическими и не генетическими факторами, каждый из которых вносит индивидуальный

вклад в кумулятивный риск снижения эффективности и безопасности опиоидной терапии. Некоторые из проведенных исследований свидетельствуют о клинически значимой ассоциации носительства ОНП A118G гена OPRM1, кодирующего MOD с восприятием болевого стимула и чувствительностью к наркотическим анальгетикам, но данные других исследований не подтверждают этот результат, что не позволяет широко внедрять полученные результаты в повседневную клиническую практику и требует дальнейшего изучения данного вопроса. Оценка комбинированных эффектов ОНП A118G гена OPRM1 и ОНП других генов является предметом дальнейших исследований причин фенотипической изменчивости эффективности опиоидов и фармакодинамической активности опиоидов на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта, дыхательный центр и другие отделы центральной нервной системы для обеспечения эффективной и безопасной анальгетической терапии.

Список литературы:

1. Абузарова ГР. Диагностика и дифференцированная фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических больных. ГЭОТАР-Медия, 2015.
2. Bar KJ, Terhaar J, Boettger MK et al. Pseudohypoalgesia on the skin: a novel view on the paradox of pain perception in depression. J. Clin. Psychopharmacol. 2011; 31 (1): 103-107. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182046797.
3. Andersen SE. Drugdispensingerrors in a wardstocksystem. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2010; 106 (2): 100-105. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00481.x.
4. McKeen MJ and Quraishi SA. Clinical review of intravenous opioids in acute care. Journal of Anesthesiology and Clinical Science. 2013; 1-11. doi : http://dx.doi.org/10.7243/2049-9752-2-1.
5. Арбак ДМ, Абузарова ГР, Алексеева ГС. Опиоидные анальгетики в клинической медицине ххIв. Российский журнал боли. 2014; 2:39 — 50.
6. Lennon FE, Moss J, Singleton PA. The μ -opioid receptor in cancer progression: is there a direct effect? Anesthesiology. 2012; 116: 940-945. doi:10.1097/ALN.0b013e31824b9512.
7. Bastami S. Practical and clinical use of opioids. Liu-Tryck, 2013.
8. Gretton SK and Droney J. Splice variation of the mu-opioid receptor and its effect on the action of opioids. British Journal of Pain. 2014; 8(4):133-138. doi:10.1177/2049463714547115.
9. Diets N, Rowbotham DJ and Lambert DG. Opioid receptor subtypes: factor artifact? Br J Anaesth. 2011 Jul; 107(1):8 — 18. doi: 10.1093/bja/aer115.
10. Pasternak GW. Molecular insights into mu opioid pharmacology: from the clinic to the bench. Clin J Pain. 2010 Jan; 26 (10): 10:3 — 9. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181c49d2e.
11. Nezir AY, Scaramozzino P, Andersen OK. et al. Reference values of mechanical and thermal pain tests in a pain free population. Eur. J. Pain. 2011; 15 (4): 376-383. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.08.011.
12. Ross JR, Riley J, Quigley C. et al. Clinical pharmacology and pharmacotherapy of opioid switching in cancer patients. The Oncologist. 2006; 11:765 — 773. doi:10.1634/theoncologist.11-7-765.
13. Williams JT, Ingram SL, Henderson G et al. Regulation of μ -opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization

and tolerance. *Pharmacol Rev.* 2013 Jan 15; 65 (1): 223 — 54. doi: 10.1124/pr.112.005942.

14. Branford R, Droney J, Ross JR. Opioid genetics: the key to personalized pain control? *Clin Genet.* 2012; 82: 301-310. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01923.x.

15. Huang P, Chen C, Mague S Det al. A common single nucleotide polymorphism A118G of the μ -opioid receptor alters its N-glycosylation and protein stability. *Biochem J.* 2012; 441(1): 379 — 386. doi: 10.1042/BJ20111050.

16. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and Opioid Analgesics: Clinical Implications. *International Journal of Genomics.* 2015; 1 — 8. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/368979>.

17. Gregori S de, Gregori M de, Guglielmina N R. et al. Morphine metabolism transport and brain disposition. *Metab Brain Dis.* 2012; (27): 1 — 5. doi: 10.1007/s11011-011-9274-6.

18. Knapman A, Connor M. Cellular signalling of non-synonymous single-nucleotide polymorphisms of the human μ -opioid receptor (OPRM1). *Br J Pharmacol.* 2015; (172): 349 — 363. doi: 10.1111/bph.12644.

19. Laugsand EA, Skorpen F, Kaasa S et al. Genetic and non-genetic factors associated with constipation in cancer patients receiving opioids. *Clinical and Translational Gastroenterology.* 2015; 1 — 6. doi: 10.1038/ctg.2015.19

20. Klepstad P, Fladvad T, Skorpen F et al. Influence from genetic variability on opioid use for cancer pain: a European genetic association study of 2294 cancer pain patients. *Pain.* 2011; 152(5): 1139 — 1145. doi: 10.1016/j.pain.2011.01.040.

21. Argoff CE. Clinical Implications of opioid pharmacogenetics. *Clinical journal of pain.* 2010 January ; 26 (10) : 16 — 20. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181c49e11.

22. Женило ВМ, Махари ОА. Влияние полиморфизма гена *oprm1 118a/g* на перцепцию боли и фармакодинамику наркотических анальгетиков. *Общая реаниматология.* 2014 г; (1): 58-63.

23. Sato H, Droney J, Ross J, Olesen AE, Staahl C, Andresen T, Branford R, Riley J, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Gender, Variation in opioid receptor genes and sensitivity to experimental pain. *Molecular Pain.* 2013. 9:20. doi: 10.1186/1744-8069-9-20

24. Jones JD, Luba RR, Vogelmann JL et al. Searching for Evidence of Genetic Mediation of Opioid Withdrawal by opioid receptor gene polymorphisms. *The American Journal on Addictions.* 2016; (25): 41- 48. doi: 10.1111/ajad.12316.

25. Knapman A, Santiago M, Connor M. A6V polymorphism of the human μ -opioid receptor decreases signalling of morphine and endogenous opioids in vitro. *British Journal of Pharmacology.* 2015; (172): 2258 — 2272. doi: 10.1111/bph.13047.

26. Fenech AG and Grech G. Pharmacogenetics: the science of predictive clinical pharmacology. *Xjenza Online — Journal of the*

Malta Chamber of Scientists. 2013; 15-32. doi: <http://dx.medra.org/10.7423/xjenza.2014.1.03>.

27. Janicki PK. Pharmacogenomics of Pain Management. *American Academy of Pain Medicine,* 2013.

28. Muralidharan A, Smith MT. Pain analgesia and genetics. *J Pharm Pharmacol.* 2011 Nov; 63(11): 1387 — 400. doi: 10.1111/j.2042-7158.2011.01340.x.

29. Droney JM., Gretton SK, Sato H. et al. Analgesia and central side-effects: two separate dimensions of morphine response. *Br J Clin Pharmacol.* 2013 May; 75(5): 1340—1350. doi: 10.1111/bcp.12008.

30. Lotsch J, Geisslinger G. Pharmacogenetics of new analgesics. *British Journal of Pharmacology.* 2011; (163): 447 — 460. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01074.x.

31. Zhang W, Chang YZ, Kan QC. et al. Association of human μ -opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia.* 2010; (65): 130 — 135. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.06193.x.

32. Lu Z, Xu J, Xu M. et al. Morphine regulates expression of μ -opioid receptor MOR-1a intron-retention carboxyl terminal splice variant of the μ -opioid receptor (OPRM1) gene via miR — 103/miR-107s. *Pan Mol Pharmacol.* 2014 February; (85) : 368 — 380. doi: 10.1124/mol.113.089292.

33. Kasai S, Ikeda K. Pharmacogenomics of the human μ -opioid receptor. *Pharmacogenomics.* 2011; (12): 1305-1320. doi: 10.1124/mol.113.089292.

34. Janicki PK. Pharmacogenomics of pain management. *American Academy of Pain Medicine.* 2013: 23 — 33. doi: 10.1007/978-1-4614-1560-2_2.

35. Yao P, Ding Y-Y, Wang Z-B et al. Effect of gene polymorphism of COMT and OPRM1 on the preoperative pain sensitivity in patients with cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(6): 10036-10039.

36. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular Mechanisms of opioid receptor-dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology.* 2011(115): 1363 — 81. doi: 10.1097/ALN.0b013e318238bba6.

37. Nielsen LM, Olesen AE, Sato H, Christrup LL, Drewes AM. Association between gene polymorphisms and pain sensitivity assessed in a multi-modal multi-tissue human experimental model — an explorative study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016 Oct; 119(4): 360-6. doi: 10.1111/bcpt.12601.

38. Beer B, Erb R, Pavlic M, Ulmer H, Giacomuzzi S, Riemer Y, Oberacher H. Association of polymorphisms in pharmacogenetic candidate genes (OPRD1, GAL, ABCB1, OPRM1) with opioid dependence in European population: a case-control study. *PLoS One.* 2013 Sep 25; 8(9): e75359. doi: 10.1371/journal.pone.0075359.