

Влияние полиморфизма генов *OPRM1*, *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* на варибельность хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы

Боброва О. П.^{1,2}, Шнайдер Н. А.³, Зырянов С. К.⁴, Дмитренко Д. В.¹, Зобова С. Н.^{1,5}, Зуков Р. А.^{1,2}

¹ — ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

² — КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского», Красноярск

³ — ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

⁵ — ФГБНУ ВО ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск

Аннотация. *Обоснование.* Одним из облигатных клинических проявлений рака поджелудочной железы (РПЖ) является хронический болевой синдром (ХБС), реализуемый у 80 % пациентов с прогрессирующим течением заболевания. Изучение молекулярно-генетических факторов, влияющих на фенотипическую реализацию ХБС, у пациентов с РПЖ является важным шагом на пути к персонализации дорожной карты. *Цель.* Изучить ассоциативное влияние однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов *OPRM1*, *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* на межличностную варибельность ХБС у пациентов с РПЖ. *Материалы и методы.* В исследование включён 81 пациент в возрасте от 18 до 75 лет с гистологической верификацией, оперативно пролеченный по поводу РПЖ согласно основному критерию включения в исследование. Молекулярно-генетические исследования проводились с определением аллельных вариантов rs1799971 гена *OPRM1*, rs1045642, rs2032582, rs1128503 гена *ABCB1*, rs 1143627 гена *IL1B*, rs5275 гена *PTGS2*, rs1800795 гена *LOC 541472*. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0. *Результаты.* Носители гомозиготного генотипа AA гена *OPRM1* преобладали среди наблюдаемых пациентов Красноярского края с РПЖ. Генотип AG *IL1B* продемонстрировал увеличение шансов возникновения ХБС в 18,46 раза у пациентов с РПЖ. Носители генотипов GG гена *ABCB1* rs1045642 и AA гена *ABCB1* rs2032582 составили группу риска для реализации ХБС у пациентов с РПЖ. *Заключение.* Проведённое исследование продемонстрировало, что наиболее значимыми в отношении повышения шансов реализации ХБС у пациентов с РПЖ являются гомо- и гетерозиготные генотипы гена *IL1B*.

Ключевые слова: хронический болевой синдром; рак поджелудочной железы; однонуклеотидные полиморфизмы; молекулярно-генетическое исследование

Для цитирования:

Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Дмитренко Д.В., Зобова С.Н., Зуков Р.А. Влияние полиморфизма генов *OPRM1*, *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* на варибельность хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы. // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №3. — С.53—59. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10083.

The effect of *OPRM1*, *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* gene polymorphism on the variability of chronic pain syndrome in patients with pancreatic cancer

Bobrova OP^{1,2}, Schnider NA³, Zyryanov SK⁴, Dmitrenko DV¹, Zobova SN^{1,5}, Zukov RA^{1,2}

¹ — FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk

² — RSBHI “Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky”, Krasnoyarsk

³ — V.M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology, St. Petersburg

⁴ — FSAEI Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow

⁵ — Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Krasnoyarsk

Abstract. *Background.* One of the obligate clinical manifestations of pancreatic cancer is chronic pain syndrome, which is realized in 80 % of patients with a progressive course of the disease. Studying the molecular genetic factors that influence the phenotypic realization of chronic pain syndrome in patients with pancreatic cancer is an important step towards personalizing the roadmap. *Aims.* To study the associative effect of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *OPRM1*, *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* genes on the interindividual variability of chronic pain syndrome in patients with pancreatic cancer. *Materials and methods.* The study included 81 patients aged 18 to 75 years with histological verification, promptly treated for prostate cancer

according to the main criterion for inclusion in the study. Molecular genetic studies were performed to determine the allelic variants of rs1799971 of the *OPRM1* gene, rs1045642, rs2032582, rs1128503 of the *ABCB1* gene, rs1143627 of the *IL1B* gene, rs5275 of the *PTGS2* gene, rs1800795 of the *LOC* gene 541472. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 10.0 program. **Results.** Carriers of the homozygous AA genotype of the *OPRM1* gene prevailed among the observed patients of the Krasnoyarsk Territory with pancreatic cancer. Genotype AG *IL1B* showed an increase in the chances of chronic pain by 18,46 times in patients with pancreatic cancer. Carriers of the GG genotypes of the *ABCB1* rs1045642 and AA genes of the *ABCB1* rs2032582 gene constituted a risk group for the implementation of chronic pain in patients with pancreatic cancer. **Conclusions.** The study showed that the most significant in terms of increasing the chances of chronic pain in patients with pancreatic cancer are the homo- and heterozygous genotypes of the *IL1B* and *LOC 541472* genes encoding IL-6.

Keywords: chronic pain syndrome; pancreatic cancer; single nucleotide polymorphisms; molecular genetic research

For citations:

Bobrova OP, Schnider NA, Zyryanov SK, Dmitrenko DV, Zobova SN, Zukov RA. The effect of *OPRM1*, *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* gene polymorphism on the variability of chronic pain syndrome in patients with pancreatic cancer. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;3:53—59. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10083.

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований (ЗНО) с поздней выявляемостью и низкой пятилетней выживаемостью [1, 2]. С учетом высокой смертности, несмотря на применяемые современные методы терапии, возрастает роль одновременно проводимого комбинированного и поддерживающего лечения с целью контроля симптомов и улучшения качества жизни пациентов с РПЖ [3]. Распространённость хронического болевого синдрома (ХБС), сопровождающего пациентов с РПЖ с прогрессирующим течением опухолевого процесса, составляет 80 %, что предопределяет проведение анальгетической терапии [3]. Индивидуальная вариабельность ХБС предопределяется гендерными, клиничко-демографическими факторами, а также коморбидностью, лекарственными взаимодействиями и генетическими факторами [4, 5]. Пациенты с РПЖ характеризуются различной вариабельностью ХБС: смешанным характером, высокоинтенсивными показателями, резистентностью к анальгетической терапии на фоне имеющихся изменений соматического статуса в виде синдрома «рак обусловленной слабости», нутритивной недостаточности, синдрома малого всасывания и малого переваривания [6]. Изучение молекулярно-генетических факторов, влияющих на фенотипическую реализацию ХБС, эффективность и безопасность анальгетической терапии, является важным шагом на пути к персонализации тактики лечения в паллиативной онкологии [7]. Согласно литературным данным, наиболее распространёнными генами, ОНП которых предопределяют механизм-обусловленную фенотипическую изменчивость боли, могут быть: ген *OPRM1*, кодирующий мю-1 опиоидный рецептор; ген *ABCB1*, кодирующий транспортёр Р-гликопротеин; ген провоспалительного интерлейкина 1 *IL1B*; ген фермента циклооксигеназы *PTGS2*, ген интерлейкина 6 *LOC 541472* [8]. В настоящее время активно изучается влияние ОНП

генов на фенотипическую изменчивость ХБС [9, 10], однако в условиях многокомпонентного паллиативного лечения пациентов с ХБС онкологического профиля в общемировой литературе найдены немногочисленные разрозненные данные об ассоциативном влиянии нескольких одновременно присутствующих факторов у одного пациента на межиндивидуальные различия.

Цель

Изучение ассоциативного влияния ОНП генов *OPRM1*, *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* на межиндивидуальную вариабельность ХБС у пациентов с РПЖ.

Материалы и методы

В исследование включён 81 пациент в возрасте от 18 до 75 лет с гистологической верификацией, оперативно пролеченный по поводу РПЖ, согласно основному критерию включения в исследование. Распределение пациентов по стадиям ЗНО проводилось согласно классификации TNM 8-го пересмотра [11]. Оценку степени интенсивности ХБС при его реализации проводили согласно цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), согласно которой боль лёгкой интенсивности оценивалась в 1-4/10 баллов, умеренной — в 5/10 баллов, сильной — 6-9/10 баллов, очень сильной — в 10/10 баллов. Физический статус онкологического больного оценивался по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Пациенты с фенотипически реализованным ХБС были разделены на три группы: 1) ХБС умеренной степени выраженности, 2) сильный ХБС, 3) очень сильный ХБС. Не включались в исследование пациенты с ECOG4б, уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин, уровнем гиперферментемии печёночных аминотрансфераз более трёх норм. Забор крови у пациентов с РПЖ для выделения ДНК проводили однократно.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов с раком поджелудочной железы, n=81

Параметры	Группа пациентов РПЖ
Средний возраст, годы	60 ± 9,59
Мужчины, количество, n (%) / женщины, количество, n (%)	38 (46,91 %) / 43 (53,09 %)
ИМТ, кг/м ²	24,18 (15,85-35,51)
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин	93,3±17,61
ЕСОG 16, n (%)	15 (18,52 %)
ЕСОG 26, n (%)	55 (67,9 %)
ЕСОG 36, n (%)	11 (13,58 %)
T2, n (%)	6 (7,5 %)
T3, n (%)	39 (48,15 %)
T4, n (%)	36 (44,44 %)
Аденокарцинома, n (%)	81 (100 %)
Сахар крови, ммоль/л	6,68±3,06
АСТ, Ед	34,65 (69-572,8)
АЛТ, Ед	45,5 (9,3-864,2)
Билирубин, ммоль/л	19,7 (2,4-471)
Общий белок, г/л	47±11,92
Амилаза крови, Ед/л	44 (4-610)
Гемоглобин, г/л	124,39 ±19,88
«Рак-обусловленная слабость», n (%)	59 (48 %)
Потеря массы тела более 10 кг, n (%)	37 (45,12 %)
Желтуха, n (%)	27 (48 %)
Асцит, n (%)	11 (13 %)
Диспепсические проявления, n (%)	32 (39 %)
Язвенная болезнь желудка, n (%)	7 (7 %)
Цереброваскулярная патология, n (%)	27 (32,93 %)
ХЗЛ, n (%)	14 (17 %)
ХСН, n (%)	17 (20,73 %)
Варикозная болезнь сосудов нижних конечностей, n (%)	6 (7,32 %)

Примечания: ХБС — хронический болевой синдром; РПЖ — рак поджелудочной железы; TNM — международная классификация стадий ЗНО; ИМТ — индекс массы тела; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ХЗЛ — хронические заболевания лёгких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СКД-ЕРІ — эпидемиологическая формула расчёта СКФ; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЕСОG — шкала оценки физического статуса онкологического пациента.

Молекулярно-генетические исследования проводились на базе кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (заведующая кафедрой — д. м. н., профессор Д.В. Дмитренко). Определение носительства ОНП rs1799971 гена *OPRM1*, rs1045642, rs2032582, rs1128503 гена *ABCB1*, rs1143627 гена *IL1B*, rs5275 гена *PTGS2*, rs1800795 гена *LOC 541472* осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на детектирующем амплификаторе «Rotor-Gene 6000» (Corbett Life Science, Австралия) с использованием технологии аллельной дискриминации TaqMan и коммерчески доступных флуоресцентных зондов («Applied Biosystems», США; «Синтол», РФ).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0. Описательная статистика при нормальном распределении признака (в соответствии с результатами теста Колмогорова-Смирнова) была представлена в виде среднего значения и стандартного отклонения; при ненормальном распределении — в виде медианы и 25 и 75 % квартилей; описательная статистика качественных признаков — в виде абсолютных и относительных (в процентах) частот. Для сопоставления двух выборок по частоте признака и определения уровня значимости различия процентных долей использовали критерий χ^2 . Для оценки статистической значимости выявленной связи между исходом и фактором риска применяли показатель отношения шансов с расчётом границы 95 % ДИ. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты с РПЖ на момент включения в проспективное исследование характеризовались превалированием клинических проявлений в виде синдрома рак-обусловленной слабости, диспепсических проявлений, механической желтухи, нарушения углеводного обмена, гиперферментемии, нутритивной недостаточности; ко-морбидности (табл. 1). Высокая стадийность основного процесса (Т3-Т4) и наличие аденокарциномного гистологического варианта не обозначили региональных клинико-морфологических особенностей пациентов РПЖ в Красноярском крае [12]. Количество пациентов с метастатическим раком составило 26,83 %, с местнораспространённым — 74,17 %, что объясняется критериями включения в данное исследование.

Частота встречаемости изучаемых генотипов у пациентов с РПЖ продемонстрирована в таблице 2 и не отличалась от наблюдаемых частот в популяции европеоидов [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp], что свидетельствует об отсутствии ассоциации изучаемых ОНП с РПЖ.

Таблица 2

Распределение аллелей и генотипов у пациентов с раком поджелудочной железы, n=81

Аллель, генотип	OPRM1	PTGS2	LOC 541472	IL1B
	rs1799971	rs5275	rs1800795	rs1143627
A	0,883	0,648	C 0,463	0,636
A(NCBJ)	0,857	0,6725	C(0,4601)	0,6449
G	0,117	0,352	G0,537	0,364
G(NCBJ)	0,143	0,3275	G0,5399	0,3551
PXB	0,9	0,64	0,95	0,55
AA	0,778	0,407	CC0,210	0,420
AG	0,210	0,481	GC0,284	0,432
GG	0,012	0,111	GG 0,506	0,148
p	0,000	0,14	0,3	0,14
ABCB1				
	rs1045642	rs2032582	rs1128503	
A	0,536	0,457	0,457	
A(NCBJ)	0,55	0,449	0,444	
G	0,444	0,543	0,543	
G(NCBJ)	0,49	0,551	0,551	
PXB	0,65	0,9	0,9	
AA	0,296	0,272	0,203	
AG	0,519	0,543	0,595	
GG	0,185	0,272	0,203	
p	0,82	1,000	0,6	

Примечания: NCBJ — Национальный центр биотехнологической информации; PXB — равновесие Харди-Вайнберга.

Носителей гомозиготного генотипа AA по мажорной аллели гена *OPRM1* было статистически значимо больше по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа AG и гомозиготного GG по минорной аллели, что может предопределять фенотипическую вариабельность болевого синдрома у данных пациентов и различия в ответе на анальгетическую терапию. Гетерозиготные носители изучаемых ОНП генов *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2* доминировали среди пациентов с РПЖ. Гомозиготный генотип GG по мажорной аллели гена *LOC 541472* является наиболее часто встречаемым у пациентов с РПЖ, проживающих в Красноярском крае. Различий по частотам встречаемости генотипов изучаемых ОНП генов *OPRM1*, *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* у мужчин и женщин с РПЖ нами не найдено (табл. 3).

Период клинического наблюдения составил 7,85±0,99 месяцев. Реализация ХБС после проведенного хирургического лечения зафиксирована у 62,96 % пациентов с РПЖ. Пациенты с ХБС 26 составили 14,81 % (12 чел.), с ХБС 36 — 33,33 % (27 чел.) и с ХБС 46 — 14,81 % (12 чел.).

Из приведённой табл. 4 видно, что частота встречаемости генотипов при болевой и безболевой формах РПЖ статистически различалась по генотипам AG *OPRM1*, AG *IL1B*, AA *PTGS2*, AG *PTGS2*, AA *LOC541472*, GG *LOC541472*, что может предопределять межиндивидуальную вариабельность ХБС.

Прогностический анализ влияния генетических факторов на фенотипическую реализацию ХБС у пациентов с РПЖ, проживающих в Красноярском крае, показал протективное влияние по уменьшению риска ХБС генотипов в порядке значимости:

Таблица 3

Гендерные различия генотипов у пациентов с раком поджелудочной железы, n=81

Гены	Частоты генотипов, n (%)					
	AA		GG		AG	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен
<i>OPRM1</i> <i>rs1799971</i>	36 (43,90 %)	27 (34,15 %)	8 (9,76 %)	9 (10,96 %)	1 (1,22 %)	0
	p=0,063		p=0,918		p=1,000	
<i>ABCB1</i> <i>rs1045642</i>	13 (16,05 %)	12 (14,81 %)	8 (9,88 %)	7 (8,64 %)	21 (25,93 %)	20 (24,69 %)
	p=0,308		p=0,811		p=0,809	
<i>ABCB1</i> <i>rs2032582</i>	8 (9,88 %)	7 (8,64 %)	10 (12,35 %)	12 (14,81 %)	24 (29,63 %)	20 (24,69 %)
	p=1,000		p=1,000		p=1,000	
<i>ABCB1</i> <i>rs1128503</i>	8 (9,88 %)	7 (8,64 %)	13 (16,05 %)	12 (14,81 %)	21 (25,93 %)	20 (24,69 %)
	p=1,000		p=1,000		p=1,000	
<i>IL1B</i> <i>rs1143627</i>	16 (19,75 %)	18 (22,22 %)	5 (6,17 %)	6 (7,41 %)	21 (25,93 %)	15 (18,52 %)
	p=1,000		p=1,000		p=1,000	
<i>PTGS2</i> <i>rs5275</i>	17 (20,99 %)	20 (24,69 %)	5 (6,17 %)	4 (4,94 %)	20 (24,69 %)	17 (20,99 %)
	p=1,000		p=1,000		p=1,000	
<i>LOC 541472</i> (<i>IL6</i>) <i>rs1800795</i>	9 (10,96 %)	7 (8,64 %)	20 (24,69 %)	20 (24,69 %)	13 (16,05 %)	12 (14,81 %)
			p=1,000			

AA *IL1B*, AG *LOC541472*, AG *ABCB1 rs1045642*, AG *ABCB1 rs2032582*. Генотип AG *IL1B* продемонстрировал повышение риска фенотипической реализации ХБС у пациентов с РПЖ.

Обсуждение

Анализ полученных данных показал, что распределение частот генотипов и аллелей в группе больных РПЖ для изучаемых ОНП соответствовало закону Харди-Вайнберга. Известно, что фенотипическая реализация ХБС у пациентов с РПЖ может существенно различаться [13]. В связи с этим значительный интерес представляет полиморфизм генов, участвующих в механизмах формирования ХБС [14].

Полиморфный вариант rs1799971 гена *OPRM1*, кодирующего мю-1 опиоидные рецепторы, в виде транспозиции A118G гена *OPRM1*, ассоциированный со снижением чувствительности рецептора к опиоидным лигандам, преобладал со статистической достоверностью у пациентов с болевой формой РПЖ. Проведённый анализ показал, что носители гомозиготного генотипа AA *OPRM1* преобладали среди наблюдаемых пациентов с РПЖ, что ассоциировано с нормальной чувствительностью к экзогенным и эндогенным опиоидам. Превалирование при болевой форме РПЖ генотипов AA и AG гена *PTGS2*, кодирующего фермент воспалительного ответа циклооксигеназу 2, не показало статистически значимого влияния на возможность реализации ХБС.

Значительный интерес представляет функциональный полиморфизм генов провоспалительных цитокинов, так как именно эти медиаторы вносят наибольший вклад в формирование воспалительного генеза ХБС [15–17]. Генотип AG *IL1B* при расчёте ОШ фенотипического возникновения ХБС продемонстрировал статистически достоверное увеличение шансов — в 18,46 раза в сравнении с пациентами РПЖ — носителями AA *IL1B*, что необходимо учитывать при определении структуры анальгетической терапии с обязательным включением противовоспалительных препаратов, а также проводить скрининговые исследования у пациентов с РПЖ для проведения адекватного паллиативного лечения.

Межгрупповые различия частоты встречаемости полиморфных аллельных вариантов гена *LOC541472*, кодирующего IL6, при болевой и безболевого формах РПЖ продемонстрировали отсутствие влияния генотипов на реализацию ХБС.

Генотип AG *LOC541472* продемонстрировал протективное влияние на уменьшение шансов возникновения ХБС (ОШ — 0,310; ДИ 95 % 0,102–0,943), что может быть стратегически важно для коррекции тактики лечения ХБС на фоне РПЖ.

Р-гликопротеин участвует в процессах биологического узнавания и межклеточного взаимодействия, опосредуя роль в том числе и опиоидных рецептор-

Таблица 4

Распределение генотипов полиморфных вариантов генов *OPRM1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* при болевой и безболевого формах у пациентов с раком поджелудочной железы, n=81

Ген	Генотип	Безболе- вая форма, n=30, чел.	Болевая форма, n=51, чел.	p
<i>OPRM1</i>	AA	28	39	0,08
	AG	2	11	0,01
	GG	0	1	0,316
<i>IL1B</i>	AA	17	10	0,141
	AG	11	34	<0,001
	GG	2	7	0,087
<i>PTGS2</i>	AA	16	30	0,015
	AG	12	19	0,163
	GG	2	2	1,000
<i>LOC541472</i>	AA	3	10	0,043
	AG	25	31	0,322
	GG	2	10	0,017

Примечание: p — достоверность различий частоты вариантов.

Таблица 5

Отношение шансов возникновения хронического болевого синдрома в зависимости от генетических факторов у пациентов с раком поджелудочной железы, n=81

Фактор риска		Отно- шение шансов	95 % ДИ	
Ген	Генотип		Нижняя граница	Верхняя граница
<i>OPRM1</i> <i>rs1799971</i>	AA	0,232	0,048	1,120
	AG	3,850	0,791	18,732
<i>IL1B</i> <i>rs1143627</i>	AA	0,187	0,009	0,507
	AG	3,455	1,345	8,870
	GG	2,227	0,431	11,498
<i>PTGS2</i> <i>rs5275</i>	AA	1,250	0,504	3,101
	AG	0,891	0,353	2,246
	GG	0,571	0,076	4,283
<i>LOC541472</i> <i>rs1800795</i>	AA	2,195	0,553	8,714
	AG	0,310	0,102	0,943
	GG	3,415	0,695	16,785
<i>ABCB1</i> <i>rs1045642</i>	AA	0,972	0,363	2,607
	AG	0,228	0,087	0,598
	GG	7,393	1,986	27,514
<i>ABCB1</i> <i>rs2032582</i>	AA	5,778	1,762	18,947
	AG	0,134	0,049	0,368
	GG	1,829	0,626	5,344
<i>ABCB1</i> <i>rs1128503</i>	AA	1,788	0,514	6,216
	AG	0,439	0,174	1,109
	GG	1,792	0,645	4,983

ных систем [18] наряду с транспортной функцией лиганд и лекарственных средств. По литературным данным известно, что Р-гликопротеин также может повышаться при многих лимфопролиферативных и ЗНО, уменьшая эффективность терапии [19]. Генотип *AG ABCB1 rs1045642* и *AG ABCB1 rs2032582* продемонстрировал протективное влияние на уменьшение реализации ХБС у пациентов с РПЖ, являющихся носителями данных генотипов. Пациенты — носители генотипов *GG ABCB1 rs1045642*, *AA ABCB1 rs2032582*, *AG IL1B rs1143627* составили группу риска снижения эффективности паллиативной анальгетической терапии при стандартном лечении ХБС.

Заключение

Проведённое ассоциативное генетическое исследование роли носительства генов, участвующих в реализации ХБС, у больных РПЖ показало, что наибольшее значение в отношении повышения шансов в реализации ХБС и уменьшения эффективности анальгетической терапии имеют гомозиготные и гетерозиготные генотипы AA и AG гена IL-1B. Прогностический анализ влияния генетических факторов на фенотипическую реализацию ХБС у пациентов с РПЖ, проживающих в Красноярском крае, показал протективное влияние по уменьшению ри-

ска ХБС генотипов в порядке значимости: *AA IL1B*, *AG LOC541472*, *AG ABCB1 rs1045642*, *AG ABCB1 rs2032582*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания № 056-00119-18-00 по теме «Разработка персонализированных подходов к безопасной и эффективной терапии хронической боли у пациентов с ЗНО» на базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» и неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (г. Красноярск).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Боброва О.П. — набор пациентов, исследование, написание и редактирование статьи; Шнайдер Н.А. — координирующий исследователь; Зырянов С.К. — координирующий исследователь; Дмитренко Д.В. — медицинский эксперт исследования, проектное руководство; Зобова С.Н. — выполнение молекулярно-генетического исследования, написание отчётной документации по исследованию, интерпретация результатов; Зуков Р.А. — медицинский эксперт исследования.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боброва Ольга Петровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: BOP_351971@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1779-9125

SPIN-код: 3525-8218

к. м. н., доцент кафедры фармакологии и фармакоконсультирования с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; врач-клинический фармаколог КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского», Красноярск

Шнайдер Наталья Алексеевна

ORCID ID: 0000-0002-2840-837X

SPIN-код: 6517-0279

д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Bobrova Olga

Corresponding author

e-mail: BOP_351971@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1779-9125

SPIN-code: 3525-8218

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; Department of Pharmacology and Pharma consulting with courses of postgraduate education of FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk; clinical pharmacologist of Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Centre named after A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk

Shnyder Natalya

ORCID ID: 0000-0002-2840-837X

SPIN-code: 6517-0279

MD, PhD, professor, Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology of the V.M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology, St. Petersburg

Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-code: 2725-9981

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

Дмитренко Диана Викторовна

ORCID ID: 0000-0003-4639-6365

SPIN-код: 9180-6623

д. м. н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

Зобова Светлана Николаевна

к. м. н., в. н. с. ФГБНУ ВО ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск; н. с. кафедры медицинской генетики и нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

Зуков Руслан Александрович

ORCID ID: 0000-0002-7210-3020

SPIN-код: 3632-8415

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

Dmitrenko Diana

ORCID ID: 0000-0003-4639-6365

SPIN-code: 9180-6623

MD, PhD, professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology IPO FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk

Zobova Svetlana

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the FRC KSC SB RAS, Krasnoyarsk; researcher of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology IPO FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk

Zukov Ruslan

ORCID ID: 0000-0002-7210-3020

SPIN-code: 3632-8415

MD, PhD, professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a software course, FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk

Литература / References

1. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;44(22):9694-9705. DOI: 10.3748/wjg.v22.i44.9694
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29. DOI: 10.3322/caac.21208
3. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1605-1617. DOI: 10.1056/NEJMra0901557
4. Reyes-Gibby CC, Shete S, Yennurajalingam S, et al. Genetic and nongenetic covariates of pain severity in patients with adenocarcinoma of the pancreas: assessing the influence of cytokine genes. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(6):894-902. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.04.019
5. Hamburg MA, Collin FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med.* 2010;363(4):301-4. DOI: 10.1056/NEJMp100630
6. Saufferlein T, Bachet JB, van Cutsem E. Rougier P. ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO—ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012;23:33-40. DOI:10.1093/annonc/mds224
7. Kneuert PJ, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. *J Gastrointest. Surg.* 2011;15(11):1917-1927. DOI: 10.1007/s11605-011-1665-9
8. Idachaba S, Dada O, Abimbola O, et al. A Review of Pancreatic Cancer: Epidemiology, Genetics, Screening, and Management. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;28;7(4):663-671. DOI: 10.3889/oamjms.2019.104
9. Koulouris AI, Banim P, Hart AR. Pain in Patients with Pancreatic Cancer: Prevalence, Mechanisms, Management and Future Developments. *Dig Dis Sci.* 2017;62(4):861-870. DOI: 10.1007/s10620-017-4488-z
10. Uomo I. Pain in Pancreatic Cancer: Does Drug Treatment Still Play a Role? *JOP. J Pancreas.* 2011;12(5):435-437. PMID:21904067
11. Eds JD, Brierley MK, Gospodarowicz Ch. Wittekind. TNM classification of malignant tumours. 8th ed New York: Wiley-Blackwell; 2017.
12. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Eng J Med.* 2010;362:1605-17. DOI:10.1056/NEJMra0901557
13. Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L, et al. The antinociceptive effect and adverse drug reactions of oxycodone in human experimental pain in relation to genetic variations in the OPRM1 and ABCB1 genes. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(4):517-524. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00781.x
14. Ting, S, Schug S. The pharmacogenomics of pain management: prospects for personalized medicine. *J. Pain Res.* 2016;9:49-56. DOI: 10.2147/JPR.S55595
15. Padoan A, Plebani M, Basso D. Inflammation and Pancreatic Cancer: Focus on Metabolism, Cytokines, and Immunity. *Int J Mol Sci* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30764482>. 2019;20(3):1-20. DOI: 10.3390/ijms20030676
16. Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Петрова М.М. и др. Генетический полиморфизм цитокинов как предиктор фенотипической реализации хронического болевого синдрома в онкологии // *Сибирский онкологический журнал.* — 2017. — Т.16. — №5. — С.87-94. [Bobrova OP, SHnajder NA, Petrova MM, et al. Geneticheskij polimorfizm tsitokinov kak prediktor fenotipicheskoy realizatsii khronicheskogo bolevoogo sindroma v onkologii. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2017;16(5):87-94. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-5-87-94>
17. Cann VM, Miaskowski C, Koettters T, et al. Associations between pro- and anti-inflammatory cytokin. *J Pain.* 2012;13(5): 425-437. DOI: 10.1016/j.jpain.2011.02.358
18. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В. и др. Гликопротеин-Р: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности // *Успехи физиологических наук.* — 2014. — Т.45. — №4. — С.90-98. [Yakusheva EN, Chernykh IV, Shhul'kin AV, et al. Glikoprotein-P: struktura, fiziologicheskaya rol' i molekulyarnye mekhanizmy modulyatsii funktsional'noj aktivnosti. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2014;45(4):90-98. (In Russ.)]
19. Fernandez Robles CR, Degnan M, Candiotti KA. Pain and genetics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25(4):444-449. DOI: 10.1097/ACO.0b013e3283556228