

Оценка влияния однонуклеотидного полиморфизма *val158met* гена катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) на эффективность спинальной аналгезии в 1 сутки после лапароскопических операций по поводу колоректального рака (пилотное исследование)

А. Л. Потапов, Д. В. Земскова, Т. И. Иванова,
В. А. Хорохорина, П. В. Шегай, С. А. Иванов, А. Д. Каприн

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал
Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России,
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

COMT val158met Polymorphism and Spinal Analgesia Efficacy of Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer (a Pilot Study)

Alexander L. Potapov, Daria V. Zemskova, Tatiana I. Ivanova, Vera A. Khorokhorina,
Peter V. Shegay, Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin

A. F. Tsyba Medical Radiological Research Center, National Medical Radiological Research Center, Ministry of Health of Russia,
4 Korolev Str., 249036 Obninsk, Russia

Цель: оценка влияния SNP *val158met* гена *COMT* на эффективность спинальной аналгезии в 1 сутки после лапароскопических операций по поводу колоректального рака.

Материал и методы. В пилотном исследовании, включавшем 100 пациентов с колоректальным раком, оперированных лапароскопическим доступом, с использованием в комплексе анестезиологического пособия спинальной аналгезии (10–12,5 мг бупивакаина + 200 мкг морфина), оценили частоту полиморфизма *val158met* гена *COMT*, интенсивность боли в 1 сутки после операции, частоту и выраженность тошноты, рвоты, кожного зуда, потребность в дополнительном обезболивании.

Результаты. Распределение частот аллелей *val/val* (25%), *val/met* (45%) и *met/met* (30%) подчинялось закону Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,96$; $p>0,05$) и статистически значимо не отличалось от группы здоровых доноров. В группах носителей различных аллелей SNP *val158met* исследуемые показатели статистически значимо не отличались.

Заключение. Зависимости эффективности спинальной аналгезии в 1 сутки после лапароскопических операций по поводу колоректального рака от SNP *val158met* гена *COMT* не выявили. Для получения окончательных выводов необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: хирургия; колоректальный рак; спинальная аналгезия; катехол-О-метилтрансфераза; полиморфизм

The aim: To assess the effect of *COMT* G1947A genetic polymorphism (*val158met*) on the efficacy of spinal analgesia on day 1 after laparoscopic surgery for colorectal cancer.

Material and methods. In a pilot study involving 100 patients with colorectal cancer, operated through laparoscopic access, using spinal analgesia (10.0–12.5 mg of bupivacaine + 200 mcg of morphine), the frequency of *COMT* gene G1947A (*val158met*) polymorphism, the intensity of pain on day 1 after surgery, the frequency and severity of nausea, vomiting, skin itching, the need for additional analgesia have been assessed.

Results. The frequency distribution of alleles *val/val* (25%), *val/met* (45%) and *met/met* (30%) was conformed with Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2=0.96$; $P>0.05$) and was not significantly different from the healthy donor group. In the groups of patients with various *COMT* alleles of *val158met* polymorphism, the studied parameters also did not differ significantly.

Conclusion. Study did not find significant link between spinal analgesia efficacy on day 1 after laparoscopic surgery for colorectal cancer and *COMT* rs4680 G1947A (*val158met*) polymorphism. Further research to enhance the power of the study is warranted to reach the final conclusions.

Keywords: surgery; colorectal cancer; spinal analgesia; Catechol-O-methyltransferase (*COMT*); polymorphism

DOI:10.15360/1813-9779-2019-6-4-10

Адресс для корреспонденции:

Александр Леонидович Потапов
E-mail: ALP8@yandex.ru

Correspondence to:

Alexander L. Potapov
E-mail: ALP8@yandex.ru

Введение

Эффективность периоперационной анальгезии подвержена выраженным индивидуальным колебаниям, которые могут быть связаны не только с особенностями операции и применяемых методов обезболивания, но также имеют генетическую природу. В настоящее время описан ряд генетических факторов, способных влиять на перцепцию боли, фармакодинамику и фармакокинетику препаратов для анальгезии [1–3]. Одним из них является точечный полиморфизм (single nucleotide polymorphism – SNP) val158met (rs4680) гена катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), связанный со значительными изменениями активности данного фермента. Одной из функций *COMT* является метаболизм катехоламинов в синапсах ЦНС, поэтому логично предположить, что изменение ее активности может влиять на пути передачи и модуляции ноцицептивных сигналов, которые являются норадреналин-, допамин- и серотонинэргическими [4].

В анестезиологии изучение SNP val158met гена *COMT* ведется преимущественно в связи с системной анальгезией наркотическими анальгетиками [5–9]. Сведений о влиянии данного полиморфизма на эффективность регионарных методов анальгезии в доступной литературе найти не удалось. Мы предполагаем, что проведение исследований в этом направлении может иметь научно-практическое значение по нескольким причинам. Во-первых, применение регионарной анальгезии является основополагающим методом контроля боли при некоторых видах операций, например, в хирургии толстой кишки [10]. Во-вторых, при нейроаксиальных методах обезболивания используются не только местные анестетики, но и адьюванты, в том числе наркотические анальгетики [4]. Наконец, проверка гипотезы о влиянии SNP val158met гена *COMT* на качество регионарной анальгезии позволит подтвердить или опровергнуть целесообразность продолжения исследований в данном направлении.

Целью настоящего пилотного исследования является оценка влияния SNP val158met гена *COMT* на эффективность спинальной анальгезии в 1 сутки после лапароскопических операций по поводу колоректального рака

Материал и методы

Исследование являлось пилотным и носило когортный обсервационный характер, одобрено этическим комитетом МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (протокол №194 от 18.01.2017). Все пациенты подписали информированное согласие на участие и забор генетического материала. В исследование включили 100

Introduction

The efficacy of perioperative analgesia may significantly vary between individuals, which can be due not only to the type of surgery and used analgesia, but also to genetic causes. Currently, a number of genetic factors affecting pain perception, pharmacodynamics and pharmacokinetics of analgesic drugs have been described [1–3]. One of them is the catechol-O-methyltransferase (*COMT*) gene (rs4680) single nucleotide polymorphism (SNP), associated with significant changes in the activity of this enzyme. One of the *COMT* functions is the metabolism of catecholamines in CNS synapses; therefore, it is reasonable to suggest that the change in its activity may affect the transmission and modulation of nociceptive signals, mediated by norepinephrine, dopamine, and serotonin [4].

In anesthesiology, *COMT* val158met polymorphism has been studied mainly in connection with systemic analgesia with narcotic analgesics [5–9]. There is no data on the impact of this polymorphism on the efficacy of regional analgesia in the available literature. We suggest that research in this area may be of scientific and practical importance for several reasons. First, regional analgesia is a fundamental way to control pain in some types of surgical operations, for example, in colon surgery [10]. Second, in neuraxial pain management, not only local anesthetics, but also adjuvants are used, including narcotic analgesics [4]. Finally, testing the hypothesis of the effect of the *COMT* G1947A (val158met) polymorphism on the quality of regional analgesia will confirm or disprove the need for further research in this area.

The purpose of this pilot study was to evaluate the effect of *COMT* G1947A SNP on the efficacy of spinal analgesia on day 1 after laparoscopic surgery for colorectal cancer.

Materials and Methods

This was a pilot cohort observational study, approved by the Ethics Committee of the A. Tsyb Medical Radiological Research Center (A. Tsyb MRRC) which is a branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 194 of 18.01.2017). All patients signed an informed consent for participation and collection of genetic material. The study included 100 patients after laparoscopic surgery for colorectal cancer between January 2017 and June 2018 (Table 1) and 100 clinically healthy donors.

Patient management was based on the rapid rehabilitation protocol [10]. All surgeries were performed under general anesthesia (sevoflurane + fentanyl) with muscle relaxants and the use of ventilation. Prior to the general anesthesia induction, a subarachnoid space puncture was performed at the level of LII-III and 10-12.5 mg of bupivacaine hydrochloride with 200 µg of morphine hydrochloride were injected. Postoperative analgesia in the groups was based on the numeric rating scale

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов и сведения о выполненных операциях.
Table 1. Clinical parameters of the studied patients and information about the performed surgery.

Parameters	Value of parameters
Total patients, <i>n</i>	100
Age, years (<i>M±m</i>)	61.1±1.04
Sex, m/f	50/50
ASA class*	II–III
Duration of surgery, min (<i>M±m</i>)	181.4±8.0
Phentanyl dose during surger, mcg (<i>M±m</i>)	350±14.0
Anterior resection of the rectum	40
Sygmoid resection	19
Right hemicolectomy	18
Left hemicolectomy	8
Reconstructive surgery	7
Rectal extirpation	4
Recurrent pelvic tumors	4

Note. * ASA — American Society of Anesthesiologists scale for functional status assessment.

Примечание. Для табл. 1, 3, 4: parameters — параметры; value of — значения; total patients — всего пациентов; age, years — возраст, годы; sex, m/f — пол, м/ж; duration of surgery — длительность операции; phentanyl dose during surger — доза фентанила во время операции; anterior resection of the rectum — передняя резекция прямой кишки; sygmoid resection — резекция сигмовидной кишки; right/left hemicolectomy — правосторонняя/левосторонняя гемиколэктомия; reconstructive surgery — восстановительные операции; rectal extirpation — экстирпация прямой кишки; recurrent pelvic tumors — рецидивные опухоли тазовой локализации. * — ASA — шкала функционального статуса Американской ассоциации анестезиологов.

пациентов колоректальным раком, прооперированных лапароскопическим доступом с января 2017 по июнь 2018 года (табл. 1) и 100 клинически здоровых доноров.

Ведение пациентов осуществляли с использованием протокола ускоренной реабилитации [10]. Все операции выполнили под общей анестезией (севофлюран + фентанил) с миорелаксантами и ИВЛ. Перед индукцией в общую анестезию на уровне II–III выполняли пункцию субарахноидального пространства и вводили 10–12,5 мг бупивакаина гидрохлорида с добавлением 200 мкг морфина гидрохлорида. Послеоперационную аналгезию в группах осуществляли на основании цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) интенсивности боли. При ЦРШ > 3 баллов выполняли инъекцию 30 мг кеторолака трометамин в/в, при отсутствии эффекта — тримеперидин 20 мг в/м. Первую вертикализацию пациентов осуществляли через 6–8 часов после операции.

В 1 сутки после операции при помощи ЦРШ в баллах от 0 до 10 оценивали максимальную интенсивность боли в покое (ЦРШ₁), интенсивность боли при первой вертикализации (ЦРШ₂), частоту и выраженность тошноты (ЦРШ₃), частоту и выраженность кожного зуда (ЦРШ₄), частоту рвоты. Оценивали также потребность в дополнительном обезболивании в течение первых суток послеоперационного периода (НПВС, опиоиды).

В качестве генетического материала использовали ДНК клеток периферической венозной крови, которую брали в вакутейнеры с этилендиаминуксусной калиевой солью (K2ЭДТА) и хранили при температуре –20°C. Геномную ДНК выделяли с помощью набора «Wizard Genomic DNA Purification Kit» («Promega») в соответствии с протоколом производителя. Использовали методику полимеразной цепной реакции с последующей обработкой специфической рестриктазой Hsp92II («Promega») и определением длины фрагментов рестрикции (ПЦР/ПДРФ). Для амплификации фрагмента *COMT*, содержащего исследуемый SNP, использовали праймеры 5'-ACTGTGGCTACTCAGCTGTG

(NRS) of pain intensity. If NRS score was >3 points, 30 mg of ketorolac tromethamine IV was injected, if no effect was observed, 20 mg trimeperidine IM were given. The first patient verticalization was done in 6–8 hours after the operation.

On day 1 after surgery the maximum intensity of pain at rest (NRS₁), the pain intensity at first verticalization (NRS₂), the frequency and severity of nausea (NRS₃), the frequency and severity of itching (NRS₄), the frequency and severity of itching, and the frequency of vomiting were assessed in points from 0 to 10 according to the NRS. The need for additional analgesia (NSAIDs, opioids) during the first 24 hours of the postoperative period was also assessed.

The DNA of peripheral venous blood cells was used as a genetic material. The blood was drawn into vacutainers with dipotassium ethylenediamine tetraacetic acid (K2EDTA) and stored at a temperature of –20°C. Genomic DNA was isolated using the «Wizard Genomic DNA Purification Kit» («Promega») in accordance with the manufacturer's protocol. The polymerase chain reaction technique with subsequent treatment with specific restrictase Hsp92II («Promega») and determination of restriction fragments length (PCR/RFLP) was used. The 5'-ACTGTGCTACTCAGCTGGTG (direct) and 5'-CCTTTTTCCAGTCTGACAAA (reverse, Eurogen) primers were used to amplify the *COMT* fragment containing the studied SNP [11].

The statistical data analysis was done using STATISTICA 6.0 software. The main array of the obtained data had a distribution distinct from the normal one (Shapiro–Wilk test), therefore, non-parametric χ^2 criterion and single-factor dispersion analysis (ANOVA Kruskal–Wallis) were used. All data, except for those specifically noted, are presented as median (Me) and values of quartiles II and III (QII–QIII). Differences were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

The gene encoding the structure and function of *COMT* is localized on the chromosome 22

Таблица 2. Частота SNP val158met гена COMT.
Table 2. Frequency of COMT val158met SNP.

Group	SNP, %			Hardy-Weinberg distribution, χ^2
	val/val	val/met	met/met	
Patients $n=100$	25	45	30	0.96; $P>0.05$
Donors $n=100$	28	51	21	0.06; $P>0.05$

Примечание. Для табл. 2–4: group — группа; patients — пациенты; donors — доноры; Hardy-Weinberg distribution — распределение Харди-Вайнберга.

(прямой) и 5'-ССТТТТТССАГГТСТГАСАА (обратный, «Евроген») [11].

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы STATISTICA 6.0. Основной массив полученных данных имел распределение отличное от нормального (критерий Shapiro-Wilk), поэтому использовали непараметрические критерии χ^2 и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA Kruskal-Wallis). Все данные, за исключением особо отмеченных, представлены в виде медианы (Me), а также значений II и III квартилей (QII-QIII). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Ген, кодирующий структуру и функцию COMT, локализован на хромосоме 22q11.21 и состоит из 6 экзонов. SNP rs4680 является транзицией гуанина на аденин в нуклеотидной последовательности четвертого экзона (G1947A). Это приводит к замене валина на метионин в позиции 158 аминокислотной последовательности белковой структуры фермента (val158met) и снижению его активности в 3–4 раза у гомозиготных носителей мутантной аллели met/met. Повышение содержания допамина в синапсах приводит к изменению активности β -адренергических рецепторов, концентрации энкефалина и плотности опиоидных рецепторов в ЦНС [1, 8].

Нами были идентифицированы все три возможных комбинации SNP val158met гена COMT. Распределение аллелей подчинялось закону Харди-Вайнберга. Это свидетельствует о том, что обследованные популяции близки к идеальным и не находились под влиянием каких-либо неучтенных факторов. Статистически значимых различий частот аллелей между группами пациентов и доноров не обнаружили (табл. 2).

Одним из критериев качества анальгезии является частота таких побочных эффектов, как тошнота, рвота и кожный зуд, который особенно актуален при нейроаксиальном применении морфина. Мы оценили частоту данных неблагоприятных событий, а также потребность в дополнительном обезболивании в группах носителей различных аллелей val158met и не выявили статистически значимых различий (табл. 3).

Главным показателем эффективности послеоперационной анальгезии является выраженность боли в покое и при активизации, а

(22q11.21) and includes 6 exons. SNP rs4680 is a guanine to adenine transition in the nucleotide sequence of the fourth exon (G1947A). This leads to the replacement of valine with methionine in position 158 of the amino acid sequence of the enzyme protein structure (val158met) and a 3–4-fold decrease in its activity in homozygous carriers of the met/met mutant allele. An increase in the dopamine content in synapses leads to changes in β -adrenergic receptor activity, enkephalin concentration, and opioid receptor density in the CNS [1, 8].

We identified all three possible combinations of COMT val158met SNP. The distribution of alleles conformed to the Hardy-Weinberg equilibrium which suggests that the populations studied were close to ideal and not affected by any non-recorded factors. No statistically significant differences in allele frequencies between patient groups and donors were found (Table 2).

One of the criteria for quality analgesia is the frequency of side effects such as nausea, vomiting and itching, which is particularly relevant in the neuraxial use of morphine. We evaluated the frequency of these adverse events, as well as the need for additional analgesia in groups of various val158met alleles carriers, and found no statistically significant differences (Table 3).

The main indicator of the postoperative analgesia efficacy is the severity of pain at rest and during activation, as well as the intensity of side effects of the drugs used. The listed parameters did not differ in the groups of carriers of various SNP G1947A on day 1 after the surgery (Table 4).

The obtained results show that the use of spinal analgesia generally provides an adequate level of anesthesia on day 1 after laparoscopic surgery for colorectal cancer. Pain intensity not exceeding 3 points in NRS is considered acceptable and does not require additional treatment [12]. A combination of local anesthetic with low morphine doses (up to 300 μ g) is known to provide effective analgesia lasting from 16 to 20 hours without increasing the frequency of side effects, and the opioid-sparing effect remains up to 48 hours after surgery [4, 13]. In our study, 39% of patients required additional analgesia, but only 9% needed narcotic analgesics prescription. No cases of clinically significant respiratory depression ($SpO_2 \leq 90\%$ and/or respiratory rate ≤ 12 per min) were reported.

Таблица 3. Частота тошноты, рвоты, кожного зуда и потребность в дополнительном обезболивании в 1 сутки после операции.**Table 3. Frequency of nausea, vomiting, itching and the need for additional analgesia on Day 1 after surgery.**

Parameters	Value of parameters in groups		
	val/val (n=25)	val/met (n=45)	met/met (n=30)
Nausea, n (%)	10 (40)	17 (37.8)	13 (43.3)
Vomiting, n (%)	3 (12)	11 (24.4)	8 (26.7)
Itching, n (%)	14 (56)	29 (64.4)	16 (53.3)
Additional analgesia, n (%)	10 (40)	19 (42.2)	10 (33.3)

Примечание. Nausea — тошнота; vomiting — рвота; itching — кожный зуд; additional analgesia — дополнительное обезбоживание.

Таблица 4. Интенсивность боли, тошноты и кожного зуда в 1 сутки после операции.**Table 4. Intensity of pain, nausea and itching on day 1 after surgery.**

Group	SNP, %			ANOVA Kruskal–Wallis
	val/val (n=25)	val/met (n=45)	met/met (n=30)	
NRS ₁	2 (1–3)	2 (1–4)	1 (0–2)	P=0.173
NRS ₂	3 (2–5)	3 (3–5)	3 (1–5)	P=0.296
NRS ₃	3 (2–4)	4 (2–4)	4 (2–5)	P=0.517
NRS ₄	3.5 (2–4)	3 (2–4)	3.5 (2.5–4)	P=0.802

Примечание. NRS — ЦРШ.

также интенсивность побочных эффектов используемых препаратов. Перечисленные параметры в 1 сутки после операции не отличались в группах носителей различных аллелей SNP val158met (табл. 4).

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что включение в комплекс анестезиологического пособия спинальной анальгезии в целом обеспечивает адекватный уровень обезбоживания в 1 сутки после лапароскопических операций по поводу колоректального рака. Интенсивность боли, не превышающая 3 баллов по ЦРШ, считается приемлемой и не требует дополнительного лечения [12]. Известным является тот факт, что комбинация местного анестетика с низкими дозами морфина (до 300 мкг), обеспечивает эффективную анальгезию длительностью от 16 до 20 часов без увеличения частоты побочных эффектов, а опиоидсберегающий эффект сохраняется до 48 часов после операции [4, 13]. В нашем исследовании 39% пациентов потребовали дополнительного обезбоживания, но только у 9% возникла необходимость в назначении наркотических анальгетиков. Не зафиксировали ни одного случая клинически значимой респираторной депрессии ($SpO_2 \leq 90\%$ и/или ЧДД ≤ 12 в мин).

Результаты исследований оценивавших влияние SNP val158met на порог восприятия боли и эффективность системной анальгезии противоречивы. В руководстве по лечению острой боли Schug S. A. и соавт. (2015) [4] указывается, что у носителей аллели met наблюдается снижение болевого порога и повышение потребности в наркотических анальгетиках. Аналогичные данные приводят в своей работе Yao P. и соавт. (2015) [7], а также Спасова А. П. и

The results of the studies evaluating the effect of *COMT* val158met SNP on pain perception threshold and the efficacy of systemic analgesia are contradictory. Schug S. A. et al. (2015) in a manual of acute pain management [4] indicates that met allele carriers have decreased pain thresholds and increased need for narcotic analgesics. Similar data are provided by Yao P. et al. (2015) [7], as well as Spasova A. P. et al. (2016) [8]. At the same time, the results of Candiotti K.A. et al. (2014) [5] and our previous study [9] showed a decrease in pain intensity and the need for narcotic analgesics in this group of patients. The results of the most relevant meta-analysis suggest that heterozygous carriers of val/met require less opioids to achieve adequate postoperative analgesia [6].

We failed to identify the statistically significant influence of the *COMT* G1947A SNP on the studied parameters. This suggests that at present this polymorphism can be disregarded when planning spinal analgesia in the investigated patient category. The study of other polymorphisms may help to predict the need for additional anesthesia and the frequency of nausea, vomiting and itching after subarachnoid use of local anesthetics and opioids. The efficacy of lidocaine use has been reported to depend on the polymorphism of the melanocortin receptor type 1 gene (*MC1R*), while that of some narcotic analgesics may depend on the opioid μ -receptor type 1 (*OPRM1*) and the cytochrome P450 (*CYP2D6*) system gene polymorphisms [1–4]. In the systemic use of opioids after nephrectomy, the need for antiemetic therapy was associated with another abnormality, namely *COMT*rs4818 SNP [5]. The impact of polymorphisms of cytochrome P450 (*CYP2D6*, *CYP3A4*), UDP glucuronyl transferase (*UGT2B7*), and ATP-binding cassette transporter (*ABCB1*, *ABCB3*), κ - and δ -opioid receptors (*OPRK*,

соавт. (2016) [8]. В то же время, результаты работы Candiotti K. A. и соавт. (2014) [5] и нашего предыдущего исследования [9], показали снижение интенсивности боли и потребности в наркотических анальгетиках в данной группе пациентов. Результаты наиболее актуального мета-анализа свидетельствуют, что гетерозиготные носители val/met требуют меньшего количества опиоидов для достижения адекватной послеоперационной анальгезии [6].

Нам не удалось выявить статистически значимого влияния SNP val158met гена *COMT* на исследуемые показатели. Это свидетельствует о том, что в настоящее время данный полиморфизм можно не учитывать при планировании спинальной анальгезии у обследованной категории пациентов. Возможно, изучение других полиморфизмов позволит прогнозировать потребность в дополнительном обезболивании, частоту тошноты, рвоты и кожного зуда на фоне субарахноидального применения местных анестетиков и опиоидов. Сообщается, что эффективность применения лидокаина может зависеть от полиморфизма гена меланокортинового рецептора 1 типа (*MC1R*), а некоторых наркотических анальгетиков — от полиморфизма генов опиоидного μ -рецептора 1 типа (*OPRM1*) и ферментов системы цитохрома P450 (*CYP2D6*) [1–4]. При системном применении опиоидов после нефрэктомии потребность в антиэметической терапии была связана с другим SNP гена *COMT* — rs4818 [5]. Проводилась оценка влияния полиморфизма генов цитохрома P450 (*CYP2D6*, *CYP3A4*), УДФ-глюкурозилтрансферазы (*UGT2B7*), АТФ-связывающего кассетного транспортера (*ABCB1*, *ABCB3*), κ - и δ -опиоидных рецепторов (*OPRK*, *OPRD*), калиевых каналов (*KCNJ6*, *KCNJ9*) на развитие кожного зуда после эпидурального применения морфина, но какой-либо связи найти не удалось [14].

В настоящее время в мире ведется интенсивный поиск молекулярно-генетических факторов прогноза и персонализированных подходов к лечению различных заболеваний, в том числе в медицине критических состояний и анестезиологии [1–3, 15–18]. Описано множество полиморфизмов, связанных с эффективностью периоперационной анальгезии [1–9, 19]. Учитывая наличие большого количества генов-кандидатов и их комбинаций, потенциально способных оказывать влияние на качество обезбоживания, отрицательные результаты также имеют научно-практическое значение с точки зрения поиска наиболее клинически значимых из них. Полученные нами

OPRD), potassium channels (*KCNJ6*, *KCNJ9*) genes on itching after epidural use of morphine was investigated, but no link could be found [14].

Nowadays, an intensive search for molecular genetic prediction factors and personalized approaches to the treatment of various diseases is underway in critical medicine and anaesthesiology [1–3, 15–18]. Many polymorphisms related to the efficiency of perioperative analgesia have been described [1–9, 19]. Given the large number of candidate genes and their combinations potentially capable of affecting the quality of anesthesia, the negative results are also of scientific and practical importance for finding the most clinically informative genetic variants. The data obtained do not support the suggestion about the effect of *COMT*G1947A SNP on the efficiency of spinal analgesia on day 1 after laparoscopic surgery for colorectal cancer. To obtain the final conclusions further studies are necessary, because the calculations (G*Power, 3.1.9.4 software) show that the power of tests in our study is as low as 24.7%, whereas to achieve 80% power the sample volume should be as much as 264 [20].

Conclusion

This pilot study of the effect of *COMT* val158met SNP on the efficacy of spinal analgesia on 1 day 1 after laparoscopic surgery for colorectal cancer has not revealed such relationship. To reach the final conclusions, further studies with higher power are required.

данные не позволяют сделать вывод о влиянии SNP val158met гена *COMT* на эффективность спинальной анальгезии в 1 сутки после лапароскопических операций по поводу колоректального рака. Для получения окончательных выводов необходимо проведение дальнейших исследований, поскольку расчеты показывают (программа «G*Power 3.1.9.4»), что мощность тестов в нашем исследовании не превышает 24,7%, а для достижения мощности 80% необходима выборка объемом $n=264$ [20].

Заключение

В настоящем пилотном исследовании зависимости эффективности спинальной анальгезии в 1 сутки после лапароскопических операций по поводу колоректального рака от SNP val158met гена *COMT* не выявили. Для получения окончательных выводов необходимо проведение дальнейших исследований с большей мощностью.

Литература

1. Махарин О.А., Женило В.М., Патюченко О.Ю. Современные представления о фармакогенетике боли. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (3): 219–223. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-3-219-223

References

1. Makharin O.A., Zhenilo V.M., Patyuchenko O.Yu. Modern ideas about the pharmacogenetics of pain. *Anesteziol. Reanimatol.* 2016; 61 (3): 219–23. [In Russ.] DOI: 10.18821/0201-7563-2016-3-219-223

2. Packiasabapathy S., Horn N., Sadhasivam S. Genetics of perioperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018; 31 (6): 749–755. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000660.
3. Palada V., Kaunisto M.A., Kalso E. Genetics and genomics in postoperative pain and analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018; 31 (5): 569–574. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000633.
4. Schug S.A., Palmer G.M., Scott D.A., Halliwell R., Trinca J. Acute Pain Management: Scientific Evidence (4th edition). Melbourne: ANZCA & FPM; 2015: 714. ISBN: 978-0-9873236-7-5
5. Candiotti K.A., Yang Z., Buric D., Arheart K., Zhang Y., Rodriguez Y., Gitlin M.C., Carvalho E., Jaraba I., Wang L. Catechol-o-methyltransferase polymorphisms predict opioid consumption in postoperative pain. *Anesth Analg.* 2014; 119 (5): 1194–1200. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000411
6. Hu B., Zhang X., Xu G., Zhang Q., Qian P., Liu S., Zhu J., Shen R. Association between COMT Polymorphism Val158Met and Opioid Consumption in Patients with Postoperative Pain: A Meta-Analysis. *Neurosignals.* 2018; 26 (1): 11–21. DOI: 10.1159/000487038
7. Yao P., Ding Y.Y., Wang Z.B., Ma J.M., Hong T., Pan S.N. 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): 10036–9. PMID: PMC4538055
8. Спасова А.П., Курбатова И.В., Барышева О.Ю., Тихова Г.П. Влияние полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы на эффективность обезболивания у онкологических больных. *Российский журнал боли.* 2016; 51 (3–4): 32–42. eISSN: 2618-9860
9. Потанов А.Л., Бояркина А.В. Полиморфизм генов μ -опиоидного рецептора и катехол-О-метилтрансферазы влияет на предоперационное психологическое состояние пациентов и эффективность послеоперационной анальгезии наркотическими анальгетиками. *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60 (3): 48–51. PMID: 26415297
10. Затевахин И.И., Пасечник И.Н., Ачкасов С.И., Губайдуллин Р.Р., Лядов К.В., Проценко Д.Н., Шельгин Ю.А., Цицаивили М.Ш. Клинические рекомендации по внедрению программы ускоренного выздоровления пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке. *Доктор.Ру.* 2016; 12–1 (129): 8–21.
11. Ivanova T.I., Krikunova L.I., Ryabchenko N.I., Mkrtychyan L.S., Khorokhorina V.A., Salnikova L.E. Association of the Apolipoprotein E 2 Allele with Concurrent Occurrence of Endometrial Hyperplasia and Endometrial Carcinoma. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2015; article ID 593658. DOI: 10.1155/2015/593658.
12. Kuusniemi K., Pöyhä R. Present-day challenges and future solutions in postoperative pain management: results from PainForum2014. *J Pain Res.* 2016; 9: 25–36. DOI: 10.2147/JPR.S92502.
13. Gehling M., Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal analgesia: a meta-analysis. *Anaesthesia.* 2009; 64 (6): 643–651. PMID: 19462494
14. Kung C.C., Chen S.S., Yang H.J., Lai C.J., Chen L.K. Pharmacogenetic study of pruritus induced by epidural morphine for post cesarean section analgesia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018; 57 (1): 89–94. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.12.015.
15. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований — основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. *Радиация и риск.* 2017; 26 (2): 26–40. eISSN: 2412-950X
16. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., Смирнов В.П., Иванов С.А., Костин А.А., Полихов С.А., Решетов И.В., Фатьянова А.С., Денисенко М.В., Эпатова Т.В., Корнев С.В., Терещенко А.В., Филоненко Е.В., Гафаров М.М., Романко Ю.С. К истории развития лучевой терапии (часть I). *Biomedical Photonics.* 2019; 8 (1): 52–62. DOI: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-52-62
17. Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Антонова В.В., Захарченко В.Е., Петрова М.В., Гречко А.В. Молекулярные биомаркеры прогнозирования неврологического исхода после внезапной остановки кровообращения (обзор). *Общая реаниматология.* 2018; 14 (3): 68–81. eISSN: 2411-7110 DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-68-81
18. Писарев В.М., Чумаченко А.Г., Филев А.Д., Еришова Е.С., Костюк С.В., Вейко Н.Н., Григорьев Е.К., Елисина Е.В., Чертаков Р.А., Тутельян А.В. Комбинация молекулярных биомаркеров ДНК в прогнозе исхода критических состояний. *Общая реаниматология.* 2019; 15 (3): 31–47. eISSN: 2411-7110 DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-31-47
19. Соколов Д.А., Любосhevский П.А., Ганерт А.Н. Влияние полиморфизмов гена цитохрома P-450 на основной и побочные эффекты трамадола в послеоперационном периоде. *Региональная анестезия и лечение острой боли.* 2017; 11 (4): 240–246.
20. Faul F., Erdfelder E., Buchner A., Lang A.G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods.* 2009; 41 (4): 1149–1160. DOI: 10.3758/BRM.41.4.1149.
2. Packiasabapathy S., Horn N., Sadhasivam S. Genetics of perioperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018; 31 (6): 749–755. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000660.
3. Palada V., Kaunisto M.A., Kalso E. Genetics and genomics in postoperative pain and analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018; 31 (5): 569–574. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000633.
4. Schug S.A., Palmer G.M., Scott D.A., Halliwell R., Trinca J. Acute Pain Management: Scientific Evidence (4th edition). Melbourne: ANZCA & FPM; 2015: 714. ISBN: 978-0-9873236-7-5
5. Candiotti K.A., Yang Z., Buric D., Arheart K., Zhang Y., Rodriguez Y., Gitlin M.C., Carvalho E., Jaraba I., Wang L. Catechol-o-methyltransferase polymorphisms predict opioid consumption in postoperative pain. *Anesth Analg.* 2014; 119 (5): 1194–200. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000411
6. Hu B., Zhang X., Xu G., Zhang Q., Qian P., Liu S., Zhu J., Shen R. Association between COMT Polymorphism Val158Met and Opioid Consumption in Patients with Postoperative Pain: A Meta-Analysis. *Neurosignals.* 2018; 26 (1): 11–21. DOI: 10.1159/000487038
7. Yao P., Ding Y.Y., Wang Z.B., Ma J.M., Hong T., Pan S.N. 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): 10036–9. PMID: PMC4538055
8. Spasova A.P., Kurbatova I.V., Barysheva O.Y., Tikhova G.P. The effect of polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene on efficiency of analgesia in cancer patients. *Rossiiskij Zhurnal Boli.* 2016; 51 (3–4): 32–42. [In Russ.]
9. Potanov A.L., Boyarkina A.V. M1-opioid receptor and catechol-O-methyltransferase genes polymorphism effects on perioperative psychological condition of the patients and the effectiveness of postoperative analgesia with opioids. *Anesteziol. i Reanimatol.* 2015; 60 (3): 48–51. [In Russ.] PMID: 26415297
10. Zatevakhin I.I., Pasechnik I.N., Achkasov S.I., Gubaidullin R.R., Lyadov K.V., Protsenko D.N., Shelygin Yu. A., Tsitsishvili M. Sh. Clinical recommendations on Fast Track introduction for patients having planned surgeries of segmented intestine. *Doktor.Ru.* 2016; 12–1 (129): 8–21. [In Russ.]
11. Ivanova T.I., Krikunova L.I., Ryabchenko N.I., Mkrtychyan L.S., Khorokhorina V.A., Salnikova L.E. Association of the Apolipoprotein E 2 Allele with Concurrent Occurrence of Endometrial Hyperplasia and Endometrial Carcinoma. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2015; article ID 593658. DOI: 10.1155/2015/593658.
12. Kuusniemi K., Pöyhä R. Present-day challenges and future solutions in postoperative pain management: results from PainForum2014. *J Pain Res.* 2016; 9: 25–36. DOI: 10.2147/JPR.S92502.
13. Gehling M., Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal analgesia: a meta-analysis. *Anaesthesia.* 2009; 64 (6): 643–651. PMID: 19462494
14. Kung C.C., Chen S.S., Yang H.J., Lai C.J., Chen L.K. Pharmacogenetic study of pruritus induced by epidural morphine for post cesarean section analgesia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018; 57 (1): 89–94. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.12.015.
15. Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiaciya i risk.* 2017; 26 (2): 26–40. [In Russ.] eISSN: 2412-950X
16. Kaprin A.D., Mardynskiy Yu.S., Smirnov V.P., Ivanov S.A., Kostin A.A., Polikhov S.A., Reshetov I.V., Fatyaynova A.S., Denisenko M.V., Tereshchenko A.V., Filonenko E.V., Gafarov M.M., Romanko Yu.S. The history of radiation therapy (part I). *Biomedical Photonics.* 2019; 8 (1): 52–62. [In Russ.] DOI: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-52-62
17. Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Antonova V.V., Zakharchenko V.E., Petrova M.V., Grechko A.V. Molecular Biomarkers for Prediction of Neurological Outcome after Sudden Circulatory Arrest (Review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2018; 14 (3): 68–81. [In Russ.] eISSN: 2411-7110 DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-68-81
18. Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Filev A.D., Ershova E.S., Kostyuk S.V., Veiko N.N., Grigoriev E.K., Elysin E.V., Cherpakov R.A., Tutelyan A.V. Combination of DNA Molecular Biomarkers in the Prediction of Critical Illness. Outcome. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2019; 15 (3): 31–47. [In Russ.] eISSN: 2411-7110 DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-31-47
19. Sokolov D.A., Lyuboshevskiy Pavel A., Ganert A.N. Influence of cytochrome p-450 genetic polymorphisms on the main and side effects of tramadol in the postoperative period. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli.* 2017; 11 (4): 240–246. [In Russ.]
20. Faul F., Erdfelder E., Buchner A., Lang A.G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods.* 2009; 41 (4): 1149–1160. DOI: 10.3758/BRM.41.4.1149.

Received 30.04.19

Поступила 30.04.19