

Влияние полиморфизмов генов *KCNS1*, *COMT* и *OPRM1* на развитие послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом, перенесших тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава

К.Е. Глемба¹, И.А. Гусева¹, А.Е. Каратеев¹, М.А. Макаров¹, Е.Ю. Самаркина¹,
Н.В. Коновалова², Д.А. Варламов²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии» 127550, Российская Федерация, Москва, ул. Тимирязевская, 42

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology 127550, Russian Federation, Moscow, Timiryazevskaya str., 42

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич, aekarat@yandex.ru

Contacts: Andrey Karateev, aekarat@yandex.ru

Поступила 16.08.2021
Принята 31.08.2021

Послеоперационная боль (ПОБ) — серьезное осложнение, ухудшающее результат тотального эндопротезирования (ТЭ) коленного (КС) и тазобедренного (ТБС) суставов у пациентов с остеоартритом (ОА). Актуальным направлением изучения данной проблемы является поиск генетических предикторов ПОБ. **Цель** исследования — определить взаимосвязь между полиморфизмами генов *KCNS1*, *COMT* и *OPRM1* и развитием послеоперационной боли у больных остеоартритом, перенесших тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 95 больных ОА КС и/или ТБС (64,6% женщин; средний возраст — 65,4±9,0 года), которым было проведено ТЭ КС (47,8%) или ТЭ ТБС (52,2%). Наличие ПОБ определялось при сохранении или появлении через 3 и 6 мес. после операции боли в области оперативного вмешательства ≥40 мм по 100 мм визуальной аналоговой шкале. Всем пациентам было проведено генотипирование полиморфизмов генов *KCNS1* (rs734784), *COMT* (rs6269, rs4633) и *OPRM1* (rs1799971) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием оригинальных сиквенс-специфических праймеров и проб, меченных различными флюоресцентными метками. Регистрация и интерпретация полученных результатов проводились на амплификаторе ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология», Россия).

Результаты. ПОБ отмечалась у 32,6% больных, перенесших ТЭ КС или ТЭ ТБС. Частота ПОБ после ТЭ КС и ТЭ ТБС составила соответственно 30,2% и 34,0% ($p=0,882$). Статистический анализ не выявил различий в частотах генотипов исследованных генов ($p>0,05$). Наличие гомозиготного генотипа GG полиморфизма гена *KCNS1* (rs734784) было ассоциировано с наличием ПОБ в соответствии с рецессивной генетической моделью (GG vs AA+AG; отношение шансов (ОШ) — 3,96 [95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,51; 10,37]; $p=0,005$). Наличие в генотипе мутантного аллеля Т (ТТ+СТ) полиморфизма *COMT* (rs4633) снижало риск ПОБ по сравнению с носительством генотипа СС (ОШ=0,32 [95% ДИ: 0,12; 0,83]; $p=0,02$) в соответствии с доминантной генетической моделью. Не было выявлено статистически значимой корреляции между развитием ПОБ и носительством различных генотипов и аллелей генов *COMT* (rs6269) и *OPRM1* (rs1799971).

Выводы. Имеется статистически значимая ассоциация между полиморфизмом генов *KCNS1* (rs734784) и *COMT* (rs4633) и развитием хронической ПОБ у пациентов, перенесших ТЭ КС и ТЭ ТБС. Требуется дальнейшие исследования генетической предрасположенности к ПОБ на большем клиническом материале.

Ключевые слова: послеоперационная боль, генетическая предрасположенность, *KCNS1* (rs734784), *COMT* (rs6269) *COMT* (rs4633), *OPRM1* (rs1799971)
Для цитирования: Глемба КЕ, Гусева ИА, Каратеев АЕ, Макаров МА, Самаркина ЕЮ, Коновалова НВ, Варламов ДА. Влияние полиморфизмов генов *KCNS1*, *COMT* и *OPRM1* на развитие послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом, перенесших тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):578–583.

POLYMORPHISMS OF THE *KCNS1*, *COMT* AND *OPRM1* GENES AND DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE PAIN IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS WHO UNDERWENT TOTAL KNEE OR HIP REPLACEMENT

Ksenia E. Glemba¹, Irina A. Guseva¹, Andrey E. Karateev¹, Maksim A. Makarov¹, Elena Yu. Samarkina¹,
Nina V. Konovalova², Dmitry A. Varlamov²

Postoperative pain (POP) is a serious complication that reduces the result of total knee (TKA) or hip arthroplasty (THA) in patients with osteoarthritis (OA). The search for predictors of postoperative pain is an actual problem. The **aim** of the study — to assessing relationship the polymorphisms of the *KCNS1*, *COMT* and *OPRM1* genes and the development of POP in OA patients who underwent TKA or THA.

Material and methods. The study group consisted of 95 patients with OA knee or hip (64.6% of women, 65.4±9.0 years) who underwent TKA (47.8%) or THA (52.2%). The presence of POP was determined when pain in the area of surgical intervention ≥40 mm (100 mm visual analog scale, VAS) persisted or appeared 3 and 6 months after surgery. All patients underwent genotyping of polymorphisms of the genes *KCNS1* (rs734784), *COMT* (rs6269, rs4633) and *OPRM1* (rs1799971) by polymerase chain reaction in real time using original sequence-specific primers and samples labeled with various fluorescent labels. Registration and interpretation of the obtained results were carried out on the DT-96 amplifier (DNA-Technology LLC, Russia).

Results. POP was observed in 32.6% of patients who underwent TKA or THA. The frequency of POP after TKA and THA was 30.2% and 34.0% ($p=0.882$). Statistical analysis revealed no differences in the frequencies of the genotypes

of the studied genes ($p>0,05$). The presence of a homozygous genotype of the GG polymorphism of the *KCNS1* gene (rs734784) was associated with the presence of POP in accordance with the recessive genetic model (GG vs AA+AG; odds ratio (OR) – 3.96 [95% confidence interval (CI): 1.51; 10.37]; $p=0.005$). The presence of the mutant allele T (TT+CT) in the genotype of the *COMT* polymorphism (rs4633) reduced the risk of POP compared to the carrier of the CC genotype (OR=0.32 [95% CI: 0.12; 0.83]; $p=0.02$) in accordance with the dominant genetic model. There was no significant correlation between the development of POP and the carrier of different genotypes and alleles of the *COMT* (rs6269) and *OPRM1* (rs1799971) genes.

Conclusions. There is a statistically significant association the polymorphism of the *KCNS1* (rs734784) and *COMT* (rs4633) genes and the development of chronic POP in patients who underwent TKA or THA. Further studies of the genetic predisposition to POP are required on more clinical material.

Key words: postoperative pain, genetic predisposition, *KCNS1* (rs734784), *COMT* (rs6269), *COMT* (rs4633), *OPRM1* (rs1799971)

For citation: Glemba KE, Guseva IA, Karateev AE, Makarov MA, Samarkina EYu, Konovalova NV, Varlamov DAPolymorphisms of the *KCNS1*, *COMT* and *OPRM1* genes and development of postoperative pain in patients with osteoarthritis who underwent total knee or hip replacement.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2021;59(5):578–583 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-578-583

Тотальное эндопротезирование (ТЭ) коленного (КС) и тазобедренного суставов (ТБС) – основной метод хирургического лечения, широко используемый при поздних стадиях остеоартрита (ОА) [1, 2]. Как известно, ОА является наиболее распространенным заболеванием суставов: по данным эпидемиологических исследований, в России число пациентов с ОА составляет более 14 млн, в США – около 27 млн человек [1, 2]. Несмотря на консервативную терапию, у многих из них отмечается прогрессирование заболевания, приводящее к развитию необратимых структурных изменений суставов, хронической боли и тяжелым функциональным нарушениям. В этом случае ТЭ КС и ТЭ ТБС становится основной возможностью уменьшить страдания пациентов и восстановить их функциональную активность. Поэтому данные операции широко используются во всем мире – 90% всех операций эндопротезирования проводятся у больных ОА. Так, в США и Великобритании около 10% лиц старше 50 лет перенесли ТЭ КС и ТЭ ТБС [3, 4].

К сожалению, оперативные вмешательства на крупных суставах могут сопровождаться различными осложнениями, среди которых большое внимание в последнее десятилетие привлекает проблема послеоперационной боли (ПОБ). Под этим термином понимается развитие или сохранение умеренных или выраженных болевых ощущений в области оперативного вмешательства на протяжении срока, превышающего обычный период заживления тканей после хирургического вмешательства. Особое значение имеет хроническая ПОБ, длительность которой превышает 3–6 мес. По данным серии исследований, число пациентов с данным осложнением после ТЭ КС и ТЭ ТБС составляет от 10 до 30% [5, 6].

ПОБ существенно снижает качество жизни, трудоспособность и социальную активность пациентов. Ведение таких больных, нередко имеющих негативный настрой (что связано с неудовлетворенностью результатами оперативного лечения), требует существенных усилий и материальных затрат. Поэтому профилактика ПОБ считается одной из актуальных и важных проблем современной медицины [5, 6].

Важную роль здесь играет прогнозирование данного осложнения и в первую очередь выделение факторов риска его развития. Серия работ показала, что вероятность ПОБ существенно выше у пациентов, имевших выраженную предоперационную хроническую боль, избыточный вес, множественное поражение суставов, поражение околоуставных мягких тканей (тендиниты, энтезиты, бурситы и др.), а также негативный психоэмоциональный фон. Большое внимание привлекает феномен центральной

сенситизации – нейропластические процессы, развивающиеся в нейронах ноцицептивной системы и приводящие к значительному снижению болевого порога, гипералгезии и аллодинии [5–7].

В качестве возможных причин развития ПОБ также рассматриваются генетические факторы [8, 9]. Так, имеются сведения о взаимосвязи полиморфизма ряда генов, таких как *KCNS1*, *COMT* и *OPRM1*, с развитием ПОБ. Ген *KCNS1* отвечает за синтез α -субъединицы калиевого канала Kv9.1, с которым связана возбудимость нейронов. Имеются данные о том, что определенные аллели *KCNS1* могут быть маркерами хронизации боли. Например, его однонуклеотидный полиморфизм (SNP, single nucleotide polymorphism) rs734784 ассоциирован с большей интенсивностью боли после операций на позвоночнике. Одним из наиболее известных генов, чьи полиморфные локусы существенно изменяют восприятие боли, считается *COMT*, ответственный за синтез фермента катехоламин-О-метилтрансферазы. Активность данного фермента определяет метаболизм катехоламинов – допамина, норадrenalина и адреналина, которые являются важнейшими нейромедиаторами ноцицептивной системы. Наиболее изученными полиморфизмами гена *COMT* являются rs6269, rs4633, rs4818 и rs4680. Ген *OPRM1* отвечает за образование белков μ -опиоидного рецептора эндорфиновой системы. Было показано, что полиморфизм rs1799971 гена *OPRM1* связан с более низким болевым порогом и высокой чувствительностью к боли [8, 10].

В нашей стране имеются лишь единичные работы, в которых изучалась роль полиморфизмов генов, ответственных за функционирование ноцицептивной системы, в развитии ПОБ [11, 12]. Поскольку этот аспект оценки риска хронической ПОБ после ортопедических операций представляет большой интерес, нами было проведено исследование роли генетической вариабельности генов *KCNS1*, *COMT* и *OPRM1* в развитии данного осложнения.

Цель исследования – определить взаимосвязь между полиморфизмами генов *KCNS1*, *COMT* и *OPRM1* и развитием послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом, перенесших тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 95 пациентов с остеоартритом КС и/или ТБС (64,6% женщин; средний возраст – $65,4 \pm 9,0$ года), которым в 2019–2020 гг. в травматолого-ортопедическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было в плановом порядке

проведено ТЭ КС (47,8%) или ТЭ ТБС (52,2%). Показанием для оперативного лечения было наличие умеренно выраженной или выраженной боли, серьезных функциональных нарушений, 3–4-й рентгенологической стадии ОА (по Келлгрэну – Лоуренсу) и отсутствие эффекта от консервативной терапии на протяжении как минимум 6 мес.

Наличие ПОБ определялось при сохранении или появлении у пациента через 3 и 6 мес. после операции боли в области оперативного вмешательства ≥ 40 мм по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где «0» – отсутствие боли, «100» – максимально выраженная боль.

У всех пациентов были взяты образцы венозной крови для проведения генотипирования полиморфизмов генов *KCNS1* (rs734784), *COMT* (rs6269, rs4633) и *OPRM1* (rs1799971). Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием оригинальных сиквэнс-специфических праймеров и проб, меченных различными флюоресцентными метками (НПК «Синтол»). Автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов проводились на отечественном инновационном детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология»). Генотипирование проводилось согласно инструкции фирмы-изготовителя наборов.

Создание электронной базы данных и статистический анализ проводились с использованием статистической программы SPSS Statistics v. 17.0 (SPSS Inc., США). Соответствие наблюдаемых распределений частот генотипов теоретически ожидаемым по уравнению Харди – Вайнберга оценивали с использованием критерия независимости χ^2 Пирсона. Различия в распределении генотипов и аллелей полиморфизмов генов между группами оценивали по величине критерия χ^2 . Для оценки меры риска развития ПОБ вычисляли показатель отношения шансов (ОШ) с подсчетом 95%-х доверительных интервалов (95% ДИ) с помощью логистического регрессионного анализа. Анализ проводился согласно трем моделям наследования: доминантной, рецессивной и мультипликативной.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Результаты

Умеренно выраженная или выраженная ПОБ была отмечена у 32,6% больных, перенесших ТЭ КС или ТЭ ТБС.

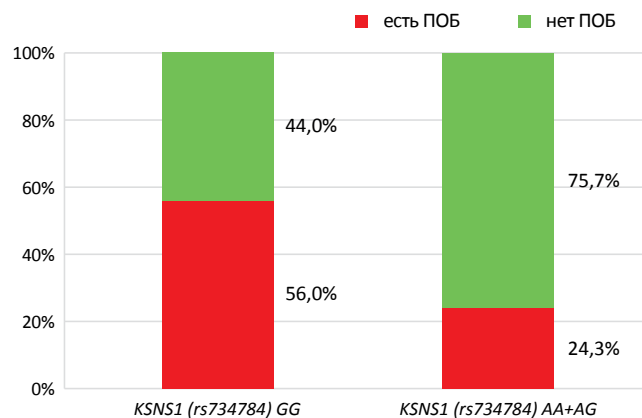


Рис. 1. Частота развития ПОБ в зависимости от наличия гомозиготного генотипа GG полиморфизма гена *KCNS1* (rs734784)

Частота развития ПОБ у пациентов, перенесших ТЭ КС или ТЭ ТБС, существенно не различалась и составляла соответственно 30,2% и 34,0% ($p=0,882$).

Статистический анализ не выявил различий в частотах генотипов исследованных генов согласно закону Харди – Вайнберга ($p>0,05$).

Распределение генотипов полиморфных вариантов генов *KCNS1* (rs734784) и *COMT* (rs4633) статистически значимо различалось у пациентов, имевших и не имевших ПОБ ($p=0,01$ и $p=0,04$ соответственно). Распределение генотипов полиморфизма гена *COMT* (rs6269) имело тенденцию к статистически значимому различию ($p=0,09$), а распределение генотипов полиморфизма гена *OPRM1* (rs1799971) не различалось в двух исследуемых подгруппах ($p=0,8$) (табл. 1).

Проведенный нами статистический анализ взаимосвязи исследованных полиморфизмов с наличием ПОБ с использованием различных генетических моделей выявил ряд статистически значимых ассоциаций полиморфных вариантов генов *KCNS1* и *COMT*.

Так, наличие гомозиготного генотипа GG полиморфизма гена *KCNS1* (rs734784) было ассоциировано с развитием ПОБ в соответствии с рецессивной генетической моделью (GG vs AA+AG: ОШ=3,96 [95% ДИ: 1,51; 10,37]; $p=0,005$) (табл. 1). У носителей гомозиготного генотипа GG ПОБ была выявлена в 56,0% случаев, в то время как у пациентов с генотипом AA+AG – лишь в 24,3% ($p=0,004$) (рис. 1). Также в соответствии с мультипликативной генетической моделью (G vs A) минорный аллель G повышал риск развития ПОБ в 2 раза (ОШ=2,05 [95% ДИ: 1,05; 4,00]; $p=0,02$).

В то же время у больных после артропластики наличие в генотипе хотя бы одного мутантного аллеля Т (ТТ+СТ) полиморфизма *COMT* (rs4633) снижало риск развития ПОБ по сравнению с носительством генотипа СС (ОШ=0,32 [95% ДИ: 0,12; 0,83]; $p=0,02$) в соответствии с доминантной генетической моделью. У носителей хотя бы одного минорного аллеля Т (ТТ+ТС) ПОБ встречалась в 25,7%, а у больных без Т – в 52,0% случаев ($p=0,016$) (рис. 2). Статистически значима была мультипликативная модель (Т vs С): ОШ=0,47 [95% ДИ: 0,24; 0,92]; $p=0,02$.

Для полиморфизма гена *COMT* (rs6269) статистически значимой являлась мультипликативная модель

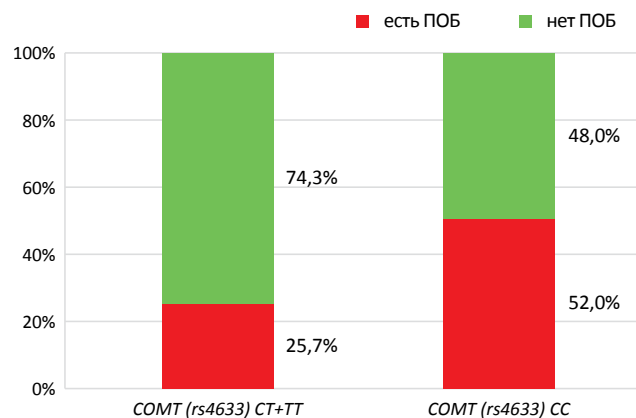


Рис. 2. Частота развития ПОБ в зависимости от наличия мутантного аллеля Т (ТТ+СТ) полиморфизма *COMT* (rs4633)

Таблица 1. Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов генов *KCNK1* (rs734784), *COMT* (rs6269, rs4633), *OPRM1* (rs1799971) в зависимости от наличия или отсутствия ПОБ

Параметры	Больные после тотального эндопротезирования КС и ТБС (n=95)		χ², ОШ
Генотипы/аллели	ПОБ есть (n=31; 2n=62)	ПОБ нет (n=64; 2n=128)	
KCNK1 (rs734784)			
Генотипы			
AA	6 (19,4%)	17 (26,6%)	χ²=8,48 p=0,01
AG	11 (35,5%)	36 (56,3%)	
GG	14 (45,2%)	11 (17,2%)	
Аллели			2,05 [1,05; 4,00] p=0,02
A	23 (37,1%)	70 (54,7%)	
G	39 (62,9%)	58 (45,3%)	
Рецессивная модель			3,96 [1,51; 10,37] p=0,005
GG	14 (45,2%)	11 (17,2%)	
AG+AA	17 (54,8%)	53 (82,8%)	
COMT (rs6269)			
Генотипы			χ²=4,6 p=0,09
AA	7 (22,6%)	24 (37,5%)	
AG	15 (48,4%)	32 (50,0%)	
GG	9 (29,0%)	8 (12,5%)	
Аллели			1,9 [0,98; 3,67] p=0,04
A	29 (46,8%)	80 (62,5%)	
G	33 (53,2%)	48 (37,5%)	
Рецессивная модель			2,86 [0,98; 8,37] p=0,055
GG	9 (29,0%)	8 (12,5%)	
AG+AA	22 (71,0%)	56 (87,5%)	
COMT (rs4633)			
Генотипы			χ²=6,4 p=0,04
CC	13 (41,9%)	12 (18,8%)	
CT	14 (45,2%)	35 (54,7%)	
TT	4 (12,9%)	17 (26,6%)	
Аллели			0,47 [0,24; 0,92] p=0,02
C	40 (64,5%)	59 (46,1%)	
T	22 (35,5%)	69 (53,9%)	
Доминантная модель			0,32 [0,12; 0,83] p=0,02
TT+CT	18 (58,1%)	52 (81,3%)	
CC	13 (41,9%)	12 (18,8%)	
OPRM1 (rs1799971)			
Генотипы			χ²=3,04 p=0,2
AA	26 (83,9%)	50 (78,1%)	
AG	4 (12,9%)	14 (21,9%)	
GG	1 (3,2%)	0	
Аллели			1,15 [0,38; 3,55] p=0,8
A	56 (90,3%)	114 (89,1%)	
G	6 (9,7%)	14 (10,9%)	

(G vs A): ОШ=1,9 [95% ДИ: 0,98; 3,67]; $p=0,04$. Наличие в генотипе пациентов гомозиготного генотипа GG ассоциировалось с выраженной тенденцией к повышению риска развития ПОБ по сравнению с генотипами AG+AA: ОШ=2,86 [95% ДИ: 0,98; 8,37]; $p=0,055$.

Полиморфизм гена *OPRM1* (rs1799971) не был ассоциирован с риском развития ПОБ в исследованной группе пациентов, перенесших ТЭ КС или ТЭ ТБС.

Обсуждение

Согласно полученным данным, отмечалась статистически значимая ассоциация между наличием полиморфизмов генов *KCNK1* (rs734784) и *COMT* (rs4633) и развитием хронической ПОБ у пациентов, перенесших ТЭ КС и ТЭ ТБС. Гомозиготный генотип GG гена *KCNK1*

определял повышение риска данного осложнения почти в 4 раза по сравнению с носителями генотипов AA и AG. Напротив, у носителей мутантного аллеля T (TT+CT) гена *COMT* (rs4633) риск ПОБ был в 3 раза ниже, чем у носителей генотипа CC.

Не было выявлено статистически значимой корреляции между развитием ПОБ и носительством различных генотипов и аллелей генов *COMT* (rs6269) и *OPRM1* (rs1799971).

Следует отметить, что поиск генетических предикторов — одно из важных и активно развиваемых направлений изучения такой сложной и многогранной проблемы, как ПОБ. Недавно была опубликована работа V. Chidambaram и соавт. [10], которые подготовили обзор 21 исследования, посвященного изучению ассоциации между ПОБ и полиморфными вариантами 69 генов,

участвующих в нейротрансмиссии, ноцицепции, иммунных реакциях и формировании рецепторов, принимающих участие в болевой афферентации. В частности, к ним были отнесены *COMT* (rs4680 и rs6269), *OPRM1* (rs1799971), *GCHI* (rs3783641), *KCNIS1* (rs734784) и *TNFA* (rs1800629). Согласно результатам метаанализа, при носительстве *KCNIS1* (rs734784) (A>G) наличие аллеля G ассоциировалось с повышением риска ПОВ (аддитивная генетическая модель; ОШ=1,511 [95% ДИ: 1; 2,284]; $p=0,050$). Авторы обзора отметили, что неоднородность хирургических когорт и популяций, относительно небольшое количество исследований, оценивающих одни и те же гены, существенно ограничивают возможности исследования генетической предрасположенности к ПОВ.

Хотя исследований генетической предрасположенности к развитию ПОВ немного, тем не менее, имеющиеся работы подтверждают полученные нами данные. Так, М. Costigan и соавт. [13] провели анализ взаимосвязи между развитием хронической боли и носительством гена *KCNIS1* (rs734784) в 6 когортах пациентов ($n=1359$). Согласно полученным данным, наличие *KCNIS1* (rs734784) ассоциировалось с 2–3-кратным повышением риска развития хронической боли в спине. А. Wonkam и соавт. [14] показали взаимосвязь между риском развития болезненных вазоокклюзионных кризов при серповидно-клеточной анемии и носительством *KCNIS1* (rs734784).

А. Machoy-Mokrzyńska и соавт. [15] оценили связь полиморфизмов гена *COMT* (rs6269, rs4633, rs4680, rs4818) с развитием ПОВ у 195 пациентов, перенесших ТЭ ТБС. Было показано, что у носителей хотя бы одного аллеля G полиморфизма rs6269 (GA+GG) интенсивность боли была выше по сравнению носителями гомозиготного генотипа AA через 1,5, 6 и 12 мес. после ТЭ ТБС. Эти данные частично согласуются с нашими результатами, которые свидетельствуют о выраженной тенденции к повышению риска развития ПОВ при наличии в генотипе пациентов гомозиготного генотипа GG по сравнению с генотипами AG+AA. В исследовании польских авторов наибольшая взаимосвязь ПОВ была выявлена с наличием хотя бы одного минорного аллеля G (CG+GG) полиморфизма rs4818, который в наше исследование не был включен.

В работе М. Rut и соавт. [16] оценивалась взаимосвязь полиморфизмов гена *COMT* и развития ПОВ

у 176 пациентов, перенесших поясничную дискэктомию. Результаты исследования показали, что пациенты с генотипами rs6269 AA, rs4633 TT, rs4818 CC и rs4680 AA испытывали наименее выраженную боль как до операции, так и через 12 мес. после хирургического вмешательства, что также частично согласуется с нашими данными по полиморфизмам rs6269 и rs4633, если бы мы оценивали взаимосвязь полиморфизмов исследованных генов с отсутствием боли после операции.

Протективная роль носительства генотипа AA гена *COMT* (rs6269) была показана в работе F. Dai и соавт. [17], изучавших исходы оперативного вмешательства на позвоночнике у 65 больных. У пациентов с данным генотипом отмечались статистически значимо лучшая динамика функционального индекса Оствестри и тенденция к менее выраженной ПОВ.

Таким образом, полученные нами данные позволяют выделить как минимум два генетических предиктора развития хронической ПОВ – *KCNIS1* (rs734784) и *COMT* (rs4633). Конечно, результаты нашего исследования следует рассматривать с определенными ограничениями, которые определяются небольшими размерами исследуемой группы. Несомненно, требуются дальнейшие работы в этом направлении для определения роли генетической предрасположенности в развитии ПОВ и возможности использования определенных генетических маркеров в реальной клинической практике.

Исследование проводилось в рамках научной темы №АААА-А19-119021190146-9 "Контроль боли при ревматических заболеваниях: консервативная терапия и хирургические методы коррекции", утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:448. [Nasonov EL (ed.). Russian clinical recommendations. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:448 (In Russ.)].
- Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review. *JAMA*. 2021;325(6):568–578. doi: 10.1001/jama.2020.22171
- Price AJ, Alvand A, Troelsen A, Katz JN, Hooper G, Gray A, et al. Knee replacement. *Lancet*. 2018;392(10158):1672–1682. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32344-4
- Ferguson RJ, Palmer AJ, Taylor A, Porter ML, Malchau H, Glyn-Jones S, et al. Hip replacement. *Lancet*. 2018;392(10158):1662–1671. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31777-X
- Dennis J, Wyld V, Goberman-Hill R, Blom AW, Beswick AD. Effects of presurgical interventions on chronic pain after total knee replacement: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2020;10(1):e033248. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033248
- Wyld V, Beswick AD, Dennis J, Goberman-Hill R. Post-operative patient-related risk factors for chronic pain after total knee replacement: A systematic review. *BMJ Open*. 2017;7(11):e018105. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018105
- Wyld V, Sayers A, Odutola A, Goberman-Hill R, Dieppe P, Blom AW. Central sensitization as a determinant of patients' benefit from total hip and knee replacement. *Eur J Pain*. 2017;21(2):357–365. doi: 10.1002/ejp.929
- Kim DH, Pearson-Chauhan KM, McCarthy RJ, Buvanendran A. Predictive factors for developing chronic pain after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018;33(11):3372–3378. doi: 10.1016/j.arth.2018.07.028
- Belfer I, Greco CM, Lokshin A, Vulakovich K, Landsittel D, Dai F, et al. The design and methods of genetic studies on acute and chronic postoperative pain in patients after total knee replacement. *Pain Med*. 2014;15(9):1590–1602. doi: 10.1111/pme.12487
- Chidambaram V, Gang Y, Pilipenko V, Ashton M, Ding L. Systematic review and meta-analysis of genetic risk of developing

- chronic postsurgical pain. *J Pain*. 2020;21(1-2):2-24. doi: 10.1016/j.jpain.2019.05.008
11. Женило ВМ, Махарин ОА. Влияние полиморфизма гена *OPRM1* 118A/G на перцепцию боли и фармакодинамику наркотических анальгетиков. *Общая реаниматология*. 2014;10(1):58-67. [Zhenilo VM, Makharin OA. The influence of gene polymorphism *OPRM1* 118A/G on the perception of pain and pharmacodynamics of narcotic analgesics. *General Reanimatology*. 2014;10(1):58-67 (In Russ.)]. doi: 10.15360/1813-9779-2014-1-58-67
 12. Габович БЕ, Веске А, Дай Ф, Колесников ЮА. Ассоциация генетического полиморфизма гуанозинтрифосфат циклогидразы и катехол-О-метилтрансферазы с частотой появления хронической боли после операций. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16(5):5-11. [Gabovich BE, Veske A, Dai F, Kolesnikov YuA. Association of genetic polymorphism of guanosintriphosphate of cyclohydrolases and catechol-O-methyltransferase with the frequency of the appearance of chronic pain after surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*; 2019;16(5):5-11 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-5-5-11
 13. Costigan M, Belfer I, Griffin RS, Dai F, Barrett LB, Coppola G, et al. Multiple chronic pain states are associated with a common amino acidchanging allele in *KCNS1*. *Brain*. 2010;133:2519-2527. doi: 10.1093/brain/awq195
 14. Wonkam A, Mnika K, Ngo Bitoungui VJ, Chetcha Chemegni B, Chimusa ER, Dandara C, et al. Clinical and genetic factors are associated with pain and hospitalisation rates in sickle cell anaemia in Cameroon. *Br J Haematol*. 2018;180(1):134-146. doi: 10.1111/bjh.15011
 15. Machoy-Mokrzyńska A, Starzyńska-Sadura Z, Dziedziczko V, Safranow K, Kurzawski M, Leźnicka K, et al. Association of COMT gene variability with pain intensity in patients after total hip replacement. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79(3):202-207. doi: 10.1080/00365513.2019.1576920
 16. Rut M, Machoy-Mokrzyńska A, Ręclawowicz D, Stoniewski P, Kurzawski M, Drożdżik M, et al. Influence of variation in the catechol-O-methyltransferase gene on the clinical outcome after lumbar spine surgery for one-level symptomatic disc disease: A report on 176 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(2):245-252. doi: 10.1007/s00701-013-1895-6
 17. Dai F, Belfer I, Schwartz CE, Banco R, Martha JF, Tighioughart H, et al. Association of catechol-O-methyltransferase genetic variants with outcome in patients undergoing surgical treatment for lumbar degenerative disc disease. *Spine J*. 2010;10(11):949-957. doi: 10.1016/j.spinee.2010.07.387

Глемба К.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3971-2593>

Гусева И.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Макаров М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626740>

Самаркина Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>

Коновалова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4316-1077>

Варламов Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7004-981X>