

Значение полиморфизма гена *MDR1* для индивидуализации анальгетической терапии В ОНКОЛОГИИ

Боброва О.П.¹, Шнайдер Н.А.¹, Сычёв Д.А.², Петрова М.М.¹

¹ – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск

² – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Резюме. Обзор посвящён значению гликопротеина-Р для проведения эффективной и безопасной анальгетической терапии опиоидами в онкологии. Показано значение влияния межлекарственных взаимодействий на активность гликопротеина-Р в условиях многокомпонентной паллиативной терапии. Представлены основные субстраты, ингибиторы и индукторы гликопротеина-Р, имеющие наиболее актуальное значение в клинической онкологии. Освещена роль полиморфизма гена *MDR1*, кодирующего гликопротеин-Р, для фенотипического разнообразия хронической боли и профиля безопасности анальгетической терапии. Представлена ключевая роль для клинической онкологии и паллиативной медицины фармакогенетических факторов гена, кодирующего гликопротеин-Р, в персонализированном подходе к проведению анальгетической терапии.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, онкология, однонуклеотидный полиморфизм, Р-гликопротеин, ген *MDR1*

The importance of *MDR1* gene polymorphism for the individualization of analgesic therapy in oncology

Bobrova O.P.¹, Shnayder N.A.¹, Sychev D.A.², Petrova M.M.¹

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² – Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Abstract. The review focuses on the importance of glycoprotein-P for the effective and safe analgesic therapy of opioids in oncology. The importance of the effect of inter-drug interactions on glycoprotein-P activity in conditions of multicomponent palliative therapy is shown. The main substrates, inhibitors and inducers of glycoprotein-P, which have the most actual importance in clinical oncology, are presented. The role of *MDR1* gene encoding for glycoprotein-P has been highlighted for the phenotypic variety of chronic pain and the profile of analgesic therapy safety. The key role for the clinical oncology and palliative medicine of the pharmacogenetic factors of the gene encoding glycoprotein-P in a personalized approach to analgesic therapy is presented.

Keywords: chronic pain syndrome, oncology, single nucleotide polymorphism, P-glycoprotein, *MDR1* gene

Автор, ответственный за переписку:

Боброва Ольга Петровна – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармтехнологии и курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; врач - клинический фармаколог КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И.Крыжановского, г. Красноярск; e-mail: BOP_351971@mail.ru

Введение

Фенотипическое разнообразие хронического болевого синдрома, межиндивидуальность различий эффективности и безопасности многокомпонентной анальгетической терапии в рамках паллиативной помощи у пациентов онкологического профиля предопределяет изучение различных факторов модификационной фенотипической изменчивости [1]. Фармакокинетическое разнообразие лекарственных средств (ЛС), в том числе и опиоидов, может объясняться различиями транспортных систем наряду с другими генетическими и негенетическими факторами. Известно, что транспортеры имеют значение для метаболизма множества ЛС, включая анальге-

тические лекарственные средства. Потенциальная возможность межлекарственных взаимодействий изменять клиническую эффективность и профиль безопасности опиоидов, индуцируя или ингибируя транспортёры, у пациентов онкологического профиля с хроническим болевым синдромом имеет огромное практическое значение для персонализации анальгетической терапии [2]. Учёт влияния изменчивости транспортёров опиоидов на их фармакокинетические свойства в рамках комплексного анализа с другими генетическими и негенетическими факторами на современном этапе оказания противоболевой терапии пациентам онкологического профиля представляется актуальным с целью обеспечения эффективности и безопасности фармакотерапии.

Цель — анализ отечественной и зарубежной литературы о клиническом значении фармакогенетических факторов генов транспортёров опиоидных лекарственных средств при проведении анальгетической терапии в онкологии.

Материалы и методы

Проведён поиск русско- и англоязычных статей в научных базах PubMed, Scopus, Web of Science, E-library, по ключевым словам: хронический болевой синдром, онкология, однонуклеотидный полиморфизм, Р-гликопротеин, ген *MDR*, литературный обзор.

Результаты и обсуждение

В настоящее время известно более чем 400 мембранных транспортных белков ЛС, которые сгруппированы в два основных суперсемейства — транспортёры растворённых веществ (Solute carriers, SLC) и АТФ-связывающие белки — транслокаторы (АТФ — binding cassette, ABC) [3]. Многие из этих транспортёров охарактеризованы на молекулярном уровне и располагаются в тканях и клеточных мембранах организма человека [4]. У человека идентифицировано 48 ABC-транспортёров, важнейшим представителем суперсемейства ABC-транспортёров, участвующим в переносе опиоидов, является Р-гликопротеин (от англ. permeability — проницаемость) или *MDR1/ABCB1* белок [5, 6] — наиболее изученный лекарственный транспортёр для опиоидных эндогенных и синтетических анальгетиков через биологические барьеры [7].

Р-гликопротеин (Pgp) представляет собой крупный трансмембранный белок с молекулярной массой 170 кДа, состоящий из 1280 остатков аминокислот, сгруппированных в две гомологичные половины высотой 136 А и шириной 70 А, соединённые между собой подвижным полипептидом, обеспечивающим их конформационную устойчивость [8]. Каждая половина представляет собой большой трансмембранный гидрофобный домен (TMD), состоящий из 3 пар мембранносвязанных альфа-петель (TMs 1–3, 6, 10, 11 и TMs 4, 5, 7–9, 12), и один консервативный нуклеотид связывающий цитоплазматический домен (NBD), в котором находится АТФ — связывающий сайт. Объём внутренней полости в билипидном мембранном слое составляет примерно 6000 А и может вмещать одновременно, по крайней мере, 2 компонента, что позволяет предположить взаимодействие двух половин белка-транспортёра для функционирования молекулы, и область линкера (соединяющего полипептида) — необходима для правильного взаимодействия двух половин. Р-гликопротеин обнаружен во многих органах и тканях человека: в печени он локализован на поверхности гепатоцитов, на апикальной поверхности малых билиарных протоков, в тонком и толстом кишечнике — на апикальной поверхности

эпителиальных клеток, в почках на мембране проксимальных канальцев, в поджелудочной железе на апикальной поверхности малых протоков [9]. Также Pgp обнаружен в эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного), в клетках иммунной системы — зрелых макрофагах, клетках-киллерах, Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, в эпителиальных клетках коры надпочечников [9, 10].

Pgp кодируется генами *MDR* (multi drug resistance gene), которые включают у человека два гена — *MDR1* и *MDR2*. Ген *MDR1* также вовлечён в механизмы развития лекарственной устойчивости [10]. Ген *MDR1* расположен на 7-й хромосоме, в локусе p21-21.1, распространяется более чем на 100 kb, содержит 28 экзонов.

Р-гликопротеин снижает всасывание ЛС путём эффлюкса их в просвет кишечника, выводит их в просвет желчных капилляров и почечных канальцев и обеспечивает непроницаемость для липофильных веществ через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). При этом, повышение функциональной активности Pgp может привести к неэффективности фармакотерапии в связи с интенсивным выведением веществ из клеток и препятствованием их всасыванию в желудочно-кишечном тракте, а снижение — к развитию относительной передозировки и нежелательным реакциям (НР) [9].

Воздействие ряда ЛС также может модулировать активность белка-транспортёра [9]. Ингибиторы Pgp снижают его функциональную активность, что в ряде случаев ассоциировано с развитием НР. У пациентов, имеющих генотип 3435ТТ, имеется высокий риск развития НР при назначении ЛС — субстратов узкого терапевтического действия [9]. Так, известно, что у лиц с генотипом ТТ отмечается низкая экспрессия гена *MDR1*, предопределяющая сниженное количество гликопротеина-Р в кишечнике, печени, почках и эндотелии ГЭБ. У таких пациентов при применении в среднетерапевтических дозах ЛС, являющихся субстратами гликопротеина-Р, наблюдаются более высокие концентрации ЛС в плазме крови из-за более полного их всасывания из желудочно-кишечного тракта и угнетения выведения почками и печенью. Таким образом, при выявлении генотипа ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена *MDR1*, кодирующего гликопротеин-Р, следует снижать дозу ЛС — субстратов гликопротеина-Р с узким терапевтическим диапазоном (дигоксин, циклоспорин, такролимус и т. д.). А также не следует применять ЛС — субстраты гликопротеина-Р, НР которых связаны с проникновением через гистогематические барьеры (фексофенадин, лоперамид и т. д.). Напротив, следует применять ЛС с низкой биодоступностью, так как у этой категории лиц они могут оказаться наиболее эффективными (ингибиторы ВИЧ-протеиназы, статины и т. д.) и препараты, проникновение которых через ГЭБ затруднено, а их мишени расположены в центральной нервной систе-

ме, поскольку у этих пациентов они могут оказаться наиболее эффективными (противосудорожные ЛС, бромперидол, рisperидон, противорвотные ЛС).

P-гликопротеин имеет широкую субстратную специфичность, обеспечивающую транспорт многих липофильных соединений. Субстраты Pgp — вещества, отличающиеся структурной разнородностью и схожие липофильностью (амитриптилин, фенобарбитал, дигоксин, левофлоксацин, лозартан, лоперамид, ондансетрон, морфин, пароксетин и др.), что необходимо учитывать при проведении ко-анальгетической и сопроводительной терапии в онкологии. Причём, чем липофильнее молекула ЛС, тем больше в ней водородных связей, тем большим сродством к Pgp она обладает [9]. Индукторы, напротив, повышают активность белка-транспортёра, что меняет фармакокинетику применяемых субстратов и способствует снижению эффективности проводимой фармакотерапии (дексаметазон, морфин, зверобой, клевер луговой). Следует отметить, что индукция Pgp не имеет терапевтической ценности, в то время как ингибирование белка-транспортёра является привлекательной целью также для предотвращения множественной лекарственной устойчивости опухолей. Известными ингибиторами Pgp являются: спиронолактон, сертралин, амиодарон, дексаметазон, кетоконазол, пентазоцин, метадон, флуоксетин, шелковица белая, лимонник китайский, барбарис обыкновенный. Необходимо отметить, что наличие экстрацеллюлярного ацидоза в околотуморозном пространстве также вызывает линейное возрастание функциональной активности Pgp в условиях имеющейся раковой гипоксии за счёт HIF-1 [11]. Также соматическая патология щитовидной железы в условиях гиперфункции приводила к уменьшению активности Pgp и изменению фармакокинетики субстратов Pgp [12, 13]. Следует отметить, что многие ЛС — субстраты гликопротеина-P одновременно являются субстратами CYP3A4, метаболизирующего фентанил, гидрокодон, метадон, оксикодон. Совместное применение препаратов зверобоя с ЛС — субстратами гликопротеина-P приводит к снижению концентрации последних в плазме крови, что чревато снижением эффективности фармакотерапии.

Pgp обеспечивает также защиту головного мозга от ксенобиотиков, препятствуя их проникновению в ткань мозга [14]. Активность Pgp имеет гендерные различия [15], может изменяться под действием генетических и негенетических факторов (ЛС, факторов внешней и внутренней среды) [16, 17]. Системный мониторинг гена *MDR1* выявил около 50 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), которые могут изменять степень поглощения или выведения из клетки ЛС и их метаболитов [3]. Существуют доказательства АВСС транспорта морфина, глюкоронидных метаболитов опиоидов и эндогенных опиоидов, что требует дальнейшего клинического изучения [18].

Наиболее изученным и распространённым из 50 известных ОНП гена *ABCB1* является 1236 C>T,

2677 G>T / A / C и 3435C>T, которые наблюдаются с частотой 50–60 % у европеоидов, 40–50 % — у азиатов, и 10–30 % — у африканцев [19]. ОНП G2677T и G2677A в 21-м экзоне являются структурными, т. е. приводящими к изменениям в аминокислотной последовательности. Полиморфизмы C1236T (в 12-м экзоне) и C3435T (в 26-м экзоне) не приводят к аминокислотным заменам, однако вызывают изменение экспрессии данного гена. Известно, что у лиц с генотипом 3435TT отмечается низкая экспрессия гена *MDR1*, предопределяющая более низкий уровень Pgp в кишечнике, печени, почках и эндотелии гематоэнцефалического барьера [20].

Диплотип, состоящий из трёх полиморфных позиций в гене *ABCB1* (1236TT, 2677TT и 3435TT) связан с повышенной чувствительностью к действию фентанила и способностью вызывать угнетение дыхания [19].

Гетерозиготность для *MDR1* по 3435T (rs1045642) аллелю связана с пониженной суточной дозой морфина при смешанной хронической боли онкологического генеза [6] вследствие увеличения концентрации морфина в центральной нервной системе, а также с межиндивидуальными различиями болевого синдрома у пациентов с онкопатологией. У пациентов с комбинированным диким типом генотипа 3435CC и 2677GG имело место значительно большее число побочных реакций из-за повышения плазменной концентрации опиоидов [18]. Угнетение дыхательного центра фентанилом в корейской и турецкой взрослой популяции показано для аллельного варианта C3435T [19]. Аллельные варианты 2677A и 3435T защищали от тошноты и рвоты, сонливости и спутанности сознания у пациентов онкологического профиля, получающих морфин [19]. Кроме того, гомозиготные пациенты TT гена *MDR1* имели опиоидные побочные эффекты, такие как потливость, напряжение мышц, стресс и седацию чаще в сравнении пациентами с CC / CT аллелями [21]. Полиморфизмы в гене *MDR1* могут влиять на интенсивность морфин-ассоциированного запора: носители ОНП rs4437575 имели гораздо менее выраженные явления констипации в сравнении с rs1045642 [22].

Экспрессия *MDR1* у мужчин в 2, 4 раза выше, чем у женщин, что может предопределять также гендерные различия фармакокинетики опиоидных средств [23]. Это положение лежит в основе гипотезы, согласно которой половые различия в фармакокинетике ЛС, одновременно являющихся субстратами CYP3A4 и гликопротеина-P, обусловлены именно различным содержанием, а, следовательно и активностью, гликопротеина-P у мужчин и женщин [7]. У мужчин, в отличие от женщин, подобные ЛС не успевают метаболизироваться под действием CYP3A4, так как быстро выводятся гликопротеином-P в желчь, следовательно, именно у мужчин будет отмечаться более низкая интенсивность метаболизма. Аллельные варианты C3435T и G2677T предопределяют также усиление антиноцицептивной активности оксикодо-

на. Учитывая современные данные, можно выделить следующие механизмы изменения функциональной активности Pgp: изменение экспрессии гена *MDR1*; полиморфизм гена *MDR1*; изменение активности синтезированного белка-транспортёра; увеличение дозы (амплификация) гена *MDR1*; изменение метаболизма клеток; стабилизация мРНК гена *MDR1*; передача Pgp между клетками [9].

Несмотря на расширяющийся интерес к значению лекарственных переносчиков, данные литературы об их влиянии на восприятие противоболевой терапии противоречивы, т. к. изменение экспрессии мРНК гена *MDR1* не всегда коррелирует с изменением экспрессии самого белка-транспортёра и может быть результатом различий в транскрипционных и трансляционных процессах [24], что требует дальнейшего изучения.

Необходимо учитывать большое разнообразие белков – анионных и катионных транспортёров лекарственных средств наряду с Р-гликопротеином, обеспечивающих вариабельность эффективности и безопасности опиоидной терапии благодаря генетическому полиморфизму. Ещё одной группой переносчиков, локализующихся в ЦНС, является суперсемейство энергетически независимых SLC-транспортёров, включающее в себя более 300 представителей, сгруппированных в 48 семейств. Основная функция указанных переносчиков является транспорт веществ с высокой степенью гидрофильности или ионизации, которые не могут проникнуть через ГЭБ другим путём. К семейству SLC-транспортёров относятся переносчики глюкозы (SLC2), анионов и катионов (SLC22), аминокислот (SLC7), олигопептидов (SLC15) [3]. Также SLC-транспортёры участвуют в абсорбции лекарственных препаратов, что определяет их распределение и фармакокинетические особенности в ЦНС. Но окончательная роль SLC-транспортёров в изменении проницаемости ГЭБ при патологических состояниях ещё не полностью ясна. Семейство орга-

нических анионных транспортёров имеет 9 изоформ, две из которых – SLC01A2 (органический анион транспортировки полипептида 1A2) и SLC01B3 (органический анион транспортировки полипептида 1B3, органический анион транспортировки полипептид - 8) определяют решающую роль в транспорте опиоидов в центральной нервной системе (ЦНС) [25, 26]. Влияние генетического полиморфизма транспортёров органических анионов, транспортирующих органические анионы, на фармакокинетику, а, следовательно, и на фармакодинамику опиоидных ЛС мало изучено. Таким образом, идентификация генетического полиморфизма SLC01A2 и SLC01B3 диктует необходимость дальнейших исследований для определения потенциальных субстратов опиоидов и клинической значимости последних в терапии боли.

Заключение

Проведённый анализ зарубежной и отечественной литературы показал существование вариаций эффективности и безопасности опиоидной терапии между отдельными пациентами с онкопатологией. Функционирование транспортёров опиоидных ЛС – важный молекулярный механизм, определяющий основные фармакокинетические параметры анальгетических средств. На активность транспортёров ЛС могут влиять совместное применение их с другими лекарственными средствами, а также полиморфизм генов, кодирующих данные транспортёры. Эффлюксный транспортёр гликопротеин-Р характеризуется полиспецифичностью известных субстратов, что необходимо учитывать в рамках вынужденной полифармакотерапии в паллиативной медицине. Носительство ОНП гена *MDR1*, определяющее различия эффективного дозового режима и реализации НПР опиоидов, является значимым для персонализированного подхода к анальгетической терапии и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. *Yiannakopoulou E.* Pharmacogenomics and Opioid Analgesics: Clinical Implications. *International Journal of Genomics.* 2015; 1–8. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/368979>.
2. *Muralidharan A., Smith M.T.* Pain, analgesia and genetics. *JPP.*2011; 63: 1387 - 1400. doi:10.1111/j.2042-7158.2011.01340.x.
3. *Котловский М.Ю., Покровский А.А., Котловская О.С., Оседко А.В., Оседко О.Я., Тутова Н.М.* и др. Ген SLC01B1 в аспекте фармакогенетики. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015; 1: 5–15.
4. *Giacomini K.M., Huang S.M., Tweedie D.J., Benet L.Z., Brouwer K.L., Chu X.* et al. Membrane transporters in drug development. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010; 9 (3): 215–236. doi: 10.1038/nrd3028.
5. *Deenen M.J., Cats A., Beijnen J.H., Schellens J.H.* Pharmacogenetic variability in drug transport and phase I anticancer drug metabolism part *Oncologist.* 2011; 16: 820–834. doi:10.1634/theoncologist.2010-0259.
6. *Brambila - Tapia A.J.L.* Effect of MDR1 (ABCB1) polymorphisms. *Rev Invest Clin.* 2013; 65 (5): 445–454. PMID:24687344.
7. *Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., Попова Н.М.* Гликопротеин - Р: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности. *Успехи физиологических наук.* 2014; 45 (4): 90–98.

8. *Sharom F.J.* The P - glycoprotein multidrug transporter. *Essays Biochem.* 2011; 50: 161–78. doi: 10.1042/bse0500161.
9. *Ташенова А.И.* Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств. *Биомедицина.* 2010; 4: 24–32.
10. *Sia A.T., Sng B.L., Lim E.C., Law H., Tan E.C.* The influence of ATP – binding cassette sub-family B member -1 (ABCB1) genetic polymorphisms on acute and chronic pain after intrathecal morphine for caesarean section: a prospective cohort study. *Int J Obstet Anesth.* 2010; 19: 254–260. doi: 10.1016/j.ijoa.2010.03.001.
11. *Ding Z., Yang L., Xie X., Xie F., Pan F., Li J., He J., Liang H.* Expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha and MDR1/P-glycoprotein in human colon carcinoma tissue and cells. *Cancer Res Clin Oncol.* 2010; 3:1276–1282. doi: 10.1007/s00432-010-0828-5.
12. *Cetinkalp Ş., Karadeniz M., Erdo an M., Ero lu Z., Zengi A., Kosova B.* et al. Human multidrug resistance-1 gene expression levels in graves-basedow disease. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2010; 118 (3): 158–160. doi: 10.1055/s-0029-1215586.
13. *Marzolini C., Paus E., Buclin T., Kim R.B.* Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75 (1): 13–33. doi: 10.1016/j.cpt.2003.09.012.
14. *Krishnamurthy S., Tichenor M.D., Satish A. G., Lehmann D.B.* A proposed role for efflux transporters in the pathogenesis of hydrocephalus. *Croat Med. J.* 2014; 55 (4): 366–376. doi: 10.3325/cmj.2014.55.366.

15. Якушева Е.Н. и др. Половые различия функциональной активности и экспрессии гликопротеина-P у кроликов. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2014; 100 (8): 944–952.
16. Якушева Е.Н., Черных И.В. Влияние экспериментальной подострой гипобарической гипоксической гипоксии на функциональную активность гликопротеина-P. Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2013; 1: 60–64.
17. Thews O., Dillenburger W., Fellner M., Buchholz H.G., Bausbacher N., Schreckenberger M. et al. Activation of P-glycoprotein (Pgp)-mediated drug efflux by extracellular acidosis: in vivo imaging with 68Ga-labelled PET tracer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010; 37 (10): 1935–1942. doi: 10.1007/s00259-010-1504-3.
18. Zwisler S.T., Enggaard T.P., Noehr-Jensen L., Mikkelsen S., Verstuyft C., Becquemont 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.
19. Kesimci E., Engin A.B., Kanbak O., Karahalil B. Association between ABCB1 gene polymorphisms and fentanyl's adverse effects in Turkish patients undergoing spinal anesthesia. Gene. 2012; 493 (2): 273–277. doi:10.1016/j.gene.2011.11.040.
20. Shitara K., Matsuo K., Ito S., Sawaki A., Kawai H., Yokota T. et al. Effects of genetic polymorphisms in the ABCB1 gene on clinical outcomes in patients with gastric cancer treated by second-line chemotherapy. Asian Pac J Cancer Prev. 2010; 11 (2): 447–452. <https://www.researchgate.net/publication/46280511>.
21. Laugsand E.A., Fladvad T., Skorpen F., Maltoni M., Kaasa S., Fayers P., Klepstad P. Clinical and genetic factors associated with nausea and vomiting in cancer patients receiving opioids. Eur J Cancer. 2011; 47 (11): 1682–1691. doi: 10.1016/j.ejca.2011.04.014.
22. Rhodin A., Grnbladh A., Ginya H., Nilsson K.W., Rosenblad A., Zhou Q. et al. Combined analysis of circulating beta-endorphin with gene polymorphisms in OPRM1, CACNAD2 and ABCB1 reveals correlation with pain, opioid sensitivity and opioid-related side effects. Mol Brain 2013; 6: 8. doi: 10.1186/1756-6606-6-8.
23. Смирнова О.В. Половые различия действия лекарств: роль белков множественной устойчивости к лекарствам. Физиология человека. 2012; 38 (3): 124–136.
24. Sharom F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter. Essays Biochem. 2011; 50 (1): 161–78. doi: 10.1042/bse0500161.
25. Duan G., Xiang G., Zhang X., Yuan R., Zhan H., Qi D. A single – nucleotide polymorphism in SCN9A may decrease postoperative pain sensitivity in the general population. Anesthesiology. 2013; 118: 436–442. doi: 10.1097/ALN.0b013e31827d7e74.
26. Trescot A.M., Faynboym S. A review of the role of genetic testing in pain medicine. Pain Physician. 2014; 17 (5): 425–445. PMID:25247900.