

УДК 678.746.47

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-41-3.2>**С.А. Гулюк,**

асистент кафедри загальної стоматології,  
Одеський національний медичний університет,  
Валіхівський провулок, 2, Одеса, Україна, індекс 65082,  
[gulyuk180979@gmail.com](mailto:gulyuk180979@gmail.com)

**Т.Г. Вербицька,**

старший науковий співробітник, Одеський національний  
медичний університет, Валіхівський провулок, 2, Одеса,  
Україна, індекс 65082

**ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ COMT  
(VAL158MET), DRD2 (C32806T), OPRM1  
(A118G), NR3C1 (646C> G)  
ПРИ МІОФАСЦІАЛЬНОМУ БОЛЬОВОМУ  
СИНДРОМІ ОБЛИЧЧЯ**

**Актуальність.** Біль у ділянці обличчя є однією з найскладніших проблем в сучасній медицині. Обумовлено це перш за все складністю структурно-функціональної організації ділянки обличчя, особливостями її іннервації. Генетичні чинники грають важливу роль в інтенсивності сприйняття болю. Мутації та однонуклеотидний поліморфізм (SNP) в дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) можуть частково пояснити багато розходжень у чутливості до болю. Доведено зв'язок між болем і поліморфізмом генів, відповідальних за синтез нейромедіаторів, їх транспортерів і рецепторів (норадренергічних, серотонінових, дофамінових, опіоїдних), ферментів, метаболізуючих нейромедіатори. Вивчення патогенетичних механізмів розвитку больового синдрому обличчя і вдосконалення методів їх патогенетичної терапії, сьогодні є одним з кардинальних напрямків у нейростоматології.

**Мета дослідження:** вивчення поліморфізму генів COMT (Val158Met), DRD2 (C32806T), NR3C1 (646C> G), OPRM1 (A118G) при міофасціальному больовому синдромі обличчя.

**Матеріали та методи.** Для молекулярно-генетичного аналізу використовували зразки ДНК генома 10 пацієнтів з діагнозом: міофасціальний больовий синдром обличчя.

Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex. Для виявлення однонуклеотидних замін локусів OPRM1, DRD2, NR3C1 використовували метод ПЛП-ПДРФ-аналізу, застосовуючи відповідні ендонуклеази рестрикції. Алейні варіанти гена COMT (Val158Met) оцінювали методом алей специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Ампліфікацію проводили на термоциклері «Labcyler» (SensQuest, Німеччина). Результати ампліфікації оцінювали шляхом проведення горизонтального електрофорезу в 2%-ному агарозному гелі.

**Висновки.** Результати генотипування пацієнтів з міофасціальним больовим синдромом обличчя показали, що 60% пацієнтів у досліджуваній групі, мають алей А в гомо- або гетерозиготній формі поліморфізму

Val158Met, G472A гена COMT схильні до підвищеної чутливості до болю і сильнішою запальною реакцією.

Пацієнтам, які мають знижену щільність дофамінових рецепторів D2 (наявність алей А1) для зменшення хронічного болю і підвищення больового порогу необхідні препарати, що підвищують рівень дофаміну.

Наявність мінорного G-алеля у 15% пацієнтів зумовлює зниження ефективності наркотичних анальгетиків за терапії больового синдрому. 25% пацієнтів, що несуть мінорний алель G гена глюкокортикоїдного рецептора (NR3C1), потенційно можуть мати низький рівень кортизолу, що необхідно враховувати при лікуванні опадками.

Таким чином, дослідження генетичного поліморфізму пацієнтів з міофасціальним больовим синдромом обличчя показало можливості застосування генотипування для зниження факторів ризику формування хронічного міофасціального болю і своєчасної коректної терапії.

**Ключові слова:** міофасціальний больовий синдром, генетичний поліморфізм, дофамінові, опіоїди, глюкокортикоїдні рецептори.

**S.A. Guljuk,**

Odesa National Medical University, Valikhovsky Lane, 2,  
Odesa, Ukraine, postal code 65082, [gulyuk180979@gmail.com](mailto:gulyuk180979@gmail.com)

**T.G. Verbycka,**

Odesa National Medical University, Valikhovsky Lane, 2,  
Odesa, Ukraine, postal code 65082

**COMT (VAL158MET), DRD2 (C32806T)  
GENE POLYMORPHISM, OPRM1  
(A118G), NR3C1 (646C> G) IN  
MYOFASCIAL FACIAL PAIN SYNDROME**

**Relevance.** Pain in the face area is one of the most difficult problems in modern medicine due primarily to the complexity of the structural and functional organization of the face area, the peculiarities of its innervation. Genetic factors play an important role in the intensity of pain perception.

Mutations and Single-Nucleotide Polymorphism (SNP) in deoxyribonucleic acid (DNA) may partially explain many differences in pain sensitivity. The link between pain and polymorphism of genes responsible for the synthesis of neurotransmitters, their transporters and receptors (noradrenergic, serotonin, dopamine, opioid), enzymes that metabolize neurotransmitters has been proven. The study of pathogenetic mechanisms of the development of facial pain syndrome and the improvement of methods of their pathogenetic therapy is currently one of the cardinal directions in neurostomatology.

**Purpose of the study:** study of polymorphism of COMT (Val158Met), DRD2 (C32806T), NR3C1 (646c> G), OPRM1 (a118g) genes in myofascial facial pain syndrome.

**Materials and methods.** DNA samples from the genome of 10 patients diagnosed with myofascial facial pain syndrome were used for molecular genetic analysis.

DNA isolation from buccal epithelial cells was performed using a modified method using Chelex. To detect

single-nucleotide substitutions of the *oprm1*, *DRD2*, and *NR3C1* gene loci, the PCR-PDRF analysis method was used using the corresponding restriction endonucleases. Allelic variants of the *COMT* gene (Val158Met) were evaluated by allele-specific polymerase chain reaction (PCR). Amplification was performed on a thermal cell "Labcyler" (SensQuest, Germany). Amplification results were evaluated by horizontal electrophoresis in 2 % agarose gel.

**Conclusions.** The results of genotyping of patients with myofascial Facial Pain Syndrome showed that 60% of patients in the study group who have the A allele in the homo- or heterozygous form of the Val158Met polymorphism, G472A of the *COMT* gene, are prone to increased pain sensitivity and a stronger inflammatory response.

Patients who have a reduced density of dopamine D2 receptors (the presence of the A1 allele) need drugs that increase dopamine levels to reduce chronic pain and increase the pain threshold.

The presence of a minor G-allele in 15% of patients has reduced the effectiveness of narcotic analgesics in the treatment of pain syndrome. 25 % of patients, it is not the essence of the minor G allele of the glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*), it is potentially possible to have a low level of cortisol, but it is necessary to be treated with a fall.

Thus, the study of the genetic polymorphism of the patient with myofascial pain syndrome revealed that it was possible to get a genotype for a lower factor in the risk of the formation of chronic myofascial pain and its own corectal therapy.

**Key words:** myofascial pain syndrome, genetic polymorphism, dopamine, opioids, glucocorticoid receptors.

**Актуальність.** Болі в ділянці обличчя є однією з найскладніших проблем у сучасній медицині. Зумовлено це перш за все складністю структурно-функціональної організації ділянки обличчя, особливостями її іннервації. Больові феномени в ділянці обличчя можуть бути обумовлені власне захворюваннями нервової системи, патологією очей, пазух носа, зубощелепного апарату [1]. Міофасціальний больовий синдром часто супроводжується різними супутніми соматичними, поведінковими і психоемоційними розладами [2]. Генетичні чинники грають важливу роль в інтенсивності сприйняття болю. Мутації і однонуклеотидний поліморфізм (SNP) у дезоксирибонуклеїновій кислоті (ДНК) можуть частково пояснити багато розходжень в чутливості до болю. Доведено зв'язок між болем і поліморфізмом генів, відповідальних за синтез нейромедіаторів, їх транспортерів і рецепторів (норадренергічних, серотонінових, дофамінових, опіоїдних), ферментів, метаболізуючих нейромедіатори (гідроксилаза тирозину, катехол-О-метилтрансфераза) [3].

Вивчення патогенетичних механізмів розвитку больового синдрому обличчя і вдоскона-

лення методів їх патогенетичної терапії, сьогодні є одним із кардинальних напрямків у нейростоматології [4].

**Метою дослідження** було вивчення поліморфізму генів *COMT* (Val158Met), *DRD2* (C32806T), *NR3C1* (646C>G), *OPRM1* (A118G) при міофасціальному больовому синдромі обличчя.

**Матеріал і методи.** Для молекулярно-генетичного аналізу використовували зразки ДНК генома 10 пацієнтів з діагнозом: міофасціальний больовий синдром обличчя.

Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex [5]. Для виявлення однонуклеотидних замін локусів генів *OPRM1*, *DRD2*, *NR3C1* використовували метод ПЛР-ПДРФ-аналізу, застосовуючи відповідні ендонуклеази рестрикції. (Fermentas, Литва). Праймери синтезували в фірмі Metabion (Німеччина). ПЦР-буфер фірми Fermentas (Литва). Аallelні варіанти гена *COMT* (Val158Met) оцінювали методом алель специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Ампліфікуючи досліджувану ділянку гена паралельно в двох еппендорфах для нормального і мутантного варіанта гена в 20 мкл буферного розчину і 100 нм кожного олігонуклеотидного праймера (набори «SNP-експрес-ЕФ» НПФ «Літех», Росія), ампліфікації проводили на термоциклері «Labcyler» (SensQuest, Німеччина). Результати ампліфікації оцінювали шляхом проведення горизонтального електрофорезу в 2%-ному агарозному гелі.

**Результати.** Проведено дослідження поліморфізму Val158Met, G472A гена *COMT*, пов'язаного з особливостями синтезу нейромедіаторів (катехоламінів). Катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін) представляють собою речовини, що передають сигнали від однієї клітини до іншої, виступаючи в ролі медіаторів і нейрогормонів. Вроджена чутливість болю пов'язана з багатьма генами, що мають відношення до дофамінової системи: катехоло-метилтрансфераза, дофамінові рецептори і т.д. Активність ферменту *COMT* може відрізнитися у людей через генетичний поліморфізм гена *COMT* що його кодує. При заміні гуаніну (G) на аденін (A) в позиції 472, амінокислота валін заміщується на метіонін (Val158Met) в позиції 158 амінокислотної послідовності білка, що призводить до підвищення рівня катехоламінів.

Встановлено, що серед обстежених пацієнтів переважає мінорний алель А (60%) (табл.). Гомозиготний генотип А / А гена *COMT* представлений у 30% пацієнтів у досліджуваній групі, гете-

розиготний генотип виявлений у 60% пацієнтів. У гомозигот по алелю А (генотип А/А) спостерігається 3- і 4-кратне зниження ферментативної активності, в порівнянні з гомозиготами по алелю G (генотип G/G). Зниження активності СОМТ пов'язано з підвищеною больовою чутливістю і виробництвом прозапальних цитокінів [6]. Виявлена кореляція між болем і психосоціальним дистресом, особливо у носіїв А-алеля. [7]. Люди з високою активністю СОМТ здатні менш гостро реагувати на больові відчуття, оскільки мають більш високий поріг больової збудливості. Вони легше переносять оперативні втручання, рідше хворіють головними болями напруги. Поліморфізм гена СОМТ може впливати на ефективність ряду препаратів [8].

Отже, 60% пацієнтів у досліджуваній групі мають алель А в гомо- або гетерозиготній формі поліморфізму Val158Met, G472A гена СОМТ схильні до підвищеної чутливості до болю і сильнішої запальної реакції.

Дофамін – важливий нейромедіатор, який бере участь в передачі нервових імпульсів і асоційований з багатьма психічними розладами. Дофамінергічні нейрони базальних гангліїв беруть участь у формуванні відчуття болю в ноцицептивних аналізаторах, підвищуючи виділення дофаміну у відповідь на больову імпульсацію [9].

Рецептор дофаміну D2 бере участь у робочій пам'яті, інгібуванні відповіді і когнітивної гнучкості [10] і являє собою білок, який кодується геном DRD2. У гені DRD2 вивчено кілька поліморфних сайтів. Нуклеотидні заміни в них можуть змінювати структуру білка, тим самим порушуючи його функцію.

Вивчення генетичного поліморфізму C32806T гена DRD2 в досліджуваній групі з міофасціальним больовим синдромом обличчя показало, що функціонально повноцінний алель А1 (С) виявлено у 70% пацієнтів (табл.). Гомозиготний функціональний генотип (С/С) представлений у 40 %. Гомозиготний мінорний генотип (Т/Т) в даній групі не виявлено. Мінорний алель Т виявлено тільки в гетерозиготною формі, причому гетерозиготний генотип (С/Т) переважає (60%) в досліджуваній групі. Наявність мінорного алеля Т (А1) навіть в гетерозиготному стані потенціює знижену дофамінергічну активність ЦНС. Дослідження показали, що алель А1 поліморфізму TaqI A (rs1800497\* T) гена рецептора дофаміну D2 (DRD2) зменшує щільність дофамінових рецепторів типу 2 в головному мозку і знижує дофамінергічну активність ЦНС [11]. За

нормальних умов дофамін виділяється в синапс, зв'язується з рецепторами дофаміну, викликає ейфорію і знімає стрес. Дофамінергічний дефіцит, що формується, може визначати розвиток симптоматики паркінсонізму [12]. Зниження щільності дофамінових рецепторів у носіїв алелі А1 знижує чутливість до негативних наслідків і штовхає людей на пошук подій, які зможуть привести до підвищення рівня дофаміну, що може пояснити підвищений ризик розвитку адиктивної поведінки.

Однією з особливостей дофаміну є те, що у високих концентраціях він крім D-рецепторів активує  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори. У зв'язку з цим дофамін успішно застосовується при шоці різного генезу [13].

Тобто пацієнтам, які мають знижену щільність дофамінових рецепторів (наявність алелю А1), для зменшення хронічного болю і підвищення больового порогу необхідні препарати, що підвищують рівень дофаміну.

Хворобливі стимули викликають вивільнення ендогенних опіоїдів, включаючи ендорфіни, які активують опіоїдні рецептори (OPRM1), викликаючи анагетичний відповідь [14].

Дослідження поліморфізму А118G гена опіоїдного рецептора OPRM1 в досліджуваній групі з міофасціальним больовим синдромом обличчя показало, що 85% пацієнтів є носіями функціонально повноцінного алелю А. (табл.). У 15% пацієнтів виявлено мінорний алель G в гомо- (118G/G) і гетерозиготній (118A/G) формі (табл.). Заміна аденіну на гуанін в 118-й позиції ДНК-последовності гена призводить до зміни екстрацелюлярної частини рецептора [15]. Цей поліморфізм зустрічається у 4–17% європейців (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>). Генетичний поліморфізм опіоїдного рецептора впливає на внутрішньоклітинну передачу сигналу. Дослідження показують, що наявність G-алелю призводить до зменшення утворення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) під дією екзогенних опіоїдів [16].

Тобто у носіїв генотипів 118A/G і 118G/G гена опіоїдного рецептора OPRM1 необхідно враховувати зниження ефективності наркотичних анальгетиків при терапії больового синдрому.

Поліморфізм генів, що беруть участь в реалізації стрес-сенсорної відповіді, грає роль ключового фактора визначає відмінності в стрес-реактивності і резистентності [17].

Основою ендокринного стресу у людей є система гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози, головним елементом якої є рецептор глюкокорти-

коїдів, який кодується геном NR3C1. Глюкокортикоїди в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій осі регулюють безліч процесів, надаючи сильний вплив на центральну нервову систему. Сканування головного мозку підтвердили наявність загальних патофізіологічних шляхів – перекриття нейронних мереж емоцій і болю, особливо у префронтальних коркових ділянках мозку [18]. Він бере участь у запальних реакціях, клітинній проліферації і диференціюванні в тканинах-мішенях. Одною з основних функцій ГК є їх участь в адаптації організму до різних видів фізичного та психоемоційного стресу, а також в завершенні реакції на стрес шляхом запуску механізму негативного зворотного зв'язку, що знижує активність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [19]. Було висунуто припущення, що емоційний і фізичний стрес вносить вклад у процес формування і збереження міофасціальних тригерних точок через периферичні і центральні механізми [20].

Периферично тривалі періоди стресу можуть призвести до стійкого підвищення м'язового тону і м'язового пошкодження, що призводять до загострення болю [21]. Мутації в NR3C1 гені пов'язані із загальною стійкістю до глюкокортикоїдів. Поліморфізм rs41423247, відомий як BclI, пов'язаний зі зміною цитозину (C) гуанін (G) в позиції 646, в інтронній зоні гена.

Проведено дослідження поліморфізму C> G гена глюкокортикоїдного рецептора (NR3C1). Виявлена наступна поширеність генотипів поліморфізму C646G гена NR3C1 у досліджуваній вибірці пацієнтів (табл. 1): Функціонально повноцінний генотип C/C становить 70,0%. Мінор генотип G/G серед досліджуваних пацієнтів виявлено у 20,0%. Найбільш поширений гетерозиготний варіант гена C646G – 50,0%. Алелі C і G складають 75% і 25% відповідно.

Ця мутація пов'язана з альтернативним сплайсингом мРНК і зміненою продукцією ізоформ рецептора. Частота мінорного алелю складає

26,4%. Поліморфізм пов'язаний з підвищеною чутливістю до глюкокортикоїдів, що приводить до зниження рівня кортикостерону [22]. За даними A.W. Bachmann et al. у генотипі GG при посттравматичному стресі спостерігалася тенденція до збільшення чутливості до дермально-вазоконстрикторного тесту і корельованість з тяжкістю симптомів посттравматичного стресового розладу. Крім того, показана значна негативна кореляція генотипу GG BclI з базальним рівнем кортизолу в плазмі [23]. Згідно з дослідженням, проведеним доктором Ф. Теннантом, пацієнти з тяжким хронічним болем, як правило, мають низький рівень кортизолу в сироватці крові. Хронічний біль часто лікують опіоїдами, а ці препарати можуть ще більше знизити рівень кортизолу. Запропоновано полегшувати хронічний біль за допомогою модуляції відповіді на стрес, який відбувається під впливом кортизолу [24].

У нашому дослідженні 25% пацієнтів, що несуть мінорний алель G гена глюкокортикоїдного рецептора (NR3C1), потенційно можуть мати низький рівень кортизолу, що необхідно враховувати при лікуванні опіоїдами.

**Висновки.** Результати генотипування пацієнтів з міофасціальним больовим синдромом обличчя показали, що 60% пацієнтів у досліджуваній групі, мають алель A в гомо- або гетерозиготній формі поліморфізму Val158Met, G472A гена COMT схильні до підвищеної чутливості до болю і сильнішою запальною реакцією.

Пацієнтам, які мають знижену щільність дофамінових рецепторів D2 (наявність алелі A1) для зменшення хронічного болю і підвищення больового порогу необхідні препарати, що підвищують рівень дофаміну.

Наявність мінорного G-алелю у 15% пацієнтів обумовлює зниження ефективності наркотичних анальгетиків при терапії больового синдрому. 25% пацієнтів, що несуть мінорний алель G гена глюкокортикоїдного рецептора (NR3C1), потен-

Таблиця 1

**Частота народження алелів і генотипів генів OPRM1 (A118G), COMT (Val158Met), DRD2 (C32806T), NR3C1 (646C>G), при міофасціальному больовому синдромі обличчя**

OPRM1 A118G		COMT Val158Met, G4A		DRD2 C32806T		NR3C1 646C> G	
Алель, генотип	N = 10 n,%	Алель, генотип	N = 10 n,%	Алель, генотип	N = 10 n,%	Алель, генотип	N = 10 n,%
A	17 (85)	G	8 (40)	C	14 (70)	3	15 (75)
G	3 (15)	A	12 (60)	T	6 (30)	G	5 (25)
A / A	8 (80)	G / G	1 (10)	3 / C	4 (40)	3 / C	7 (70)
A / G	1 (10)	G / A	6 (60)	3 / T	6 (60)	C / G	1 (10)
G / G	1 (10)	A / A	3 (30)	T / T	0 (0)	G / G	2 (20)

ційно можуть мати низький рівень кортизолу, що необхідно врахувати при лікуванні опіоїдами.

Таким чином, дослідження генетичного поліморфізму пацієнтів з міофасціальним больовим синдромом обличчя показало можливість застосування генотипування для зниження факторів ризику формування хронічного міофасціального болю і своєчасної коректної терапії.

### Література:

1. Орлова О.Р., Мингазова Л.Р., Вейн А.М. Миофасциальный болевой синдром лица: клиника, диагностика и лечение с применением ботулинического токсина типа А (Лантокс®). *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2010. № 1. С. 36–40.
2. Широков В.А. Миофасциальный болевой синдром: проблемы диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2017. № 21. С. 22–29.
3. Diatchenko L., Slade G. D., Nackley A.G., Bhalang K., Sigurdsson A., Belfer I., Goldman D., Xu K., Shabalina S. A., Shagin D., Max M. B., Makarov S.S. Mainer Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human Molecular Genetics*, 2005. №14 (1). P. 135–143.
4. Гандылян К.С., Карпов С.М., Пузин М.Н. Патогенетические механизмы формирования хронических непароксизмальных прозопагий на примере височно-нижнечелюстного сустава. *Международный журнал экспериментального образования*. 2014. № 3. С. 39–45.
5. P. Sean Walsh, David A. Metzger, Russell Higuchi. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques*. 2013. Vol. 54, № 3. P. 134–139.
6. Senagore A. J., Champagne B. J., Dosokey E., Brady J., Steele S. R., Reynolds H. L., et al. Pharmacogenetics-guided analgesics in major abdominal surgery: further benefits within an enhanced recovery protocol. *Am. J. Surg.* 2017. Vol. 213. № 3. P. 467–472. 10.1016/j.amjsurg.2016.11.008
7. Tammimaki A., Mannisto P.T. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2012. № 22. P. 673–91. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283560c46
8. Спасова А.П., Барышева О.Ю., Тихова Г.П. Полиморфизм гена катехол-о-метил трансферазы и боль. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2017. Т. 11, № 1. С. 6–12.
9. Scott D., Stohler C., Egnatuk C. et al. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008. V. 65, № 2. P. 220–231.
10. Klaus K., Butler K., Curtis F., et al. The effect of ANKK1 Taq1A and DRD2 C957T polymorphisms on executive function: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019. № 100. P. 224–236.
11. Thompson J., Thomas N., Singleton A. et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics*. 1997. Vol. 7, № 6. P. 479–484.
12. Богданова И.В. Роль дофамина в механизмах формирования некоторых расстройств ЦНС и состояний зависимости (обзор литературы). *Український вісник психоневрології*. 2011. Т. 19, № 2 (67). С. 5–8.
13. Циркин, В.И. Багаев, Б.Н. Бейн Роль дофамина в деятельности мозга (обзор литературы). *Вятский мед. вестник*. 2010. № 1. С. 7–18.
14. Crist R.C., Berrettini W.H. Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014. Vol. 123. P. 25–33. 10.1016/j.pbb.2013.10.018.
15. Huang P., Chen C., Mague S.D., Blendy J.A., Liu-Chen L.Y. A common single nucleotide polymorphism A118G of the  $\mu$ -opioid receptor alters its N-glycosylation and protein stability. *Biochem. J.* 2012. № 441(1). P. 379–386.
16. Oertel B.G., Doehring A., Roskam B., Kettner M., Hackmann N., Ferreiros N. et al. Genetic-epigenetic interaction modulates m-opioid receptor regulation. *Hum. Mol. Genet.* 2012. № 21(21). P. 4751–60.
17. Орловский М.А. Аллельный полиморфизм глюкокортикоидного рецептора NR3C1 (GR): от молекулярной биологии до клинического применения. *Biopolymers and Cell*. 2012. Vol. 28. № 5. P. 338–351.
18. Левада О.А. Нейропсихология болю. *Нейроnews*. 2011. № 3. С. 22–24.
19. Charmandari, E., Tsigos, C., Chrousos, G. Endocrinology of the stress response, *Annu. Rev. Physiol.*, 2005. № 67. P. 259–284.
20. Niddam, D.M., Chan, R.C., Lee, S.H., Yeh, T.C., Hsieh, J.C. Central representation of hyperalgesia from myofascial trigger point. *NeuroImage*. 2008 № 39. P. 1299–1306.
21. McEwen, B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007. № 87. P. 873–904.
22. Rossum E.F., Akker E.L. Glucocorticoid resistance. *Endocr. Dev.*–2011. №20. P. 127–136.
23. Bachmann A.W., Sedgley T.L., Jackson R.V., Gibson J.N., Young R.M., Torpy D.J. Glucocorticoid receptor polymorphisms and post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2005. Vol. 30. № 3. P. 297–306. doi: 10.1016/j.psyneuen.2004.08.006.
24. Anderson P. Intractable pain linked to low Cortisol. *Medscape*, 2016. № 03 (<http://www.medscape.com/viewarticle/869649>).

### References:

1. Orlova, O.R., Mingazova L.R., & Vein A.M. (2010). Miofascialnyi bolevoi sindrom litsa: klinika, diagnostika

- i lechenie s primeneniem botulinicheskogo toksina tipa A (Lantoks®) [Myofascial facial pain syndrome: clinic, diagnosis and treatment with botulinum toxin type A (Lantox®)]. *Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologiia i psikhatriia – Effective pharmacotherapy. Neurology and psychiatry*, 1, 36–40 [in Russian].
2. Shirokov, V.A. [2017]. Miofatsialnyi bolevoi sindrom: problemy diagnostiki i lecheniia [Myofascial pain syndrome: problems of diagnosis and treatment]. *Effektivnaia farmakoterapiia – Effective pharmacotherapy*, 21, 22–29 [in Russian].
3. Diatchenko, L., Slade, G.D., Nackley, A.G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., Goldman, D., Xu, K., Shabalina, S.A., Shagin, D., Max, M.B., & Makarov, S.S. (2005). Mainer Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human Molecular Genetics*, 14 (1), 135–143.
4. Gandylian, K.S., Karpov S.M., & Puzin M.N. (2014). Patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniia khronicheskikh neparoksizmalnykh prozopalgii na primere visochno-nizhnecheliustnogo sustava. [Pathogenetic mechanisms of the formation of chronic non-paroxysmal prosopalgia on the example of the temporomandibular joint.] *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniia – International Journal of Experimental Education*, 3. 39–45 [in Russian].
5. P. Sean Walsh, & David A. (2013). Metzger, Russell Higuchi. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques*, 54(3):134–139.
6. Senagore, A.J., Champagne, B.J., Dosokey, E., Brady, J., Steele, S.R., & Reynolds, H.L., et al. (2017). Pharmacogenetics-guided analgesics in major abdominal surgery: further benefits within an enhanced recovery protocol. *Am. J. Surg.* 213(3): 467–472. 10.1016/j.amjsurg.2016.11.008
7. Tammimaki, A., & Mannisto, P.T. (2012). Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*, 22: 673–91. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283560c46
8. Spasova, A. P., Barysheva, O.Iu., & Tikhova, G.P. (2017). Polimorfizm gena katekol-o-metil transferazy i bol [Polymorphism of the catechol-o-methyltransferase gene and pain]. *Regionarnaia anesteziia i lechenie ostroi boli - Regional anesthesia and treatment of acute pain*, 11, 1: 6–12 [in Russian].
9. Scott, D., Stohler, C., & Egnatuk, C. et al. (2008). Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch. Gen. Psychiatry*, 65, 2, 220–231.
10. Klaus, K., Butler, K., & Curtis, F., et al. (2019). The effect of ANKK1 Taq1A and DRD2 C957T polymorphisms on executive function: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.*, 100, 224–236.
11. Thompson, J., Thomas, N., & Singleton, A. et al. (1997). D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics*, 7, 6, 479–484.
12. Bogdanova, I.V. (2011). Rol dofamina v mekhanizmax formirovaniia nekotorykh rasstroistv TsNS i sostoianii zavisimosti (obzor literatury). [The role of dopamine in the mechanisms of formation of some CNS disorders and states of dependence (literature review)]. *Ukrai'ns'kyj visnyk psyhonevrologii' – Ukrainian Bulletin of psychoneurology*, 19, 2 (67): 5–8 [in Ukrainian].
13. Tsirkin, V.I. Bagaev, & B.N. Bein (2010). Rol dofamina v deiatelnosti mozga (obzor literatury) [The role of dopamine in brain activity (literature review)]. *Viatskii meditsinskii vestnik – Vyatka Medical Bulletin*, 1, 7–18 [in Russian].
14. Crist, R.C., & Berrettini, W.H. (2014). Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 123, 25–33. 10.1016/j.pbb.2013.10.018.
15. Huang, P., Chen, C., Mague, S.D., Blendy, J.A., & Liu-Chen, L.Y. (2012). A common single nucleotide polymorphism A118G of the  $\mu$ -opioid receptor alters its N-glycosylation and protein stability. *Biochem. J.*, 441(1), 379–386.
16. Oertel, B.G., Doeiring, A., Roskam, B., Kettner, M., Hackmann, N., & Ferreiros, N. et al. (2012). Genetic-epigenetic interaction modulates m-opioid receptor regulation. *Hum. Mol. Genet.* 21(21), 4751–60.
17. Orlovskii, M.A. (2012). Allelnyi polimorfizm gliukokortikoidnogo retseptora NR3C1 (GR): ot molekuliarnoi biologii do klinicheskogo primeneniia [Allelic polymorphism of the glucocorticoid receptor NR3C1 (GR): from molecular biology to clinical application] *Biopolymers and Cell*, 28, 5: 338–351 [in Russian].
18. Levada, O. A. (2011). Nejropsykhologija bolju [Neuropsychology of pain]. *Heiuponews*, 3, 22–24 [in Ukrainian].
19. Charmandari, E., Tsigos, C., & Chrousos, G. (2005). Endocrinology of the stress response, *Annu. Rev. Physiol.*, 67, 259–284.
20. Niddam, D.M., Chan, R.C., Lee, S.H., Yeh, T.C., & Hsieh, J.C. (2008). Central representation of hyperalgesia from myofascial trigger point. *NeuroImage*, 39, 1299–1306.
21. McEwen, B.S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*, 87, 873–904.
22. Rossum, E. F., & Akker, E. L. (2011). Glucocorticoid resistance. *Endocr. Dev*, 20, 127–136.
23. Bachmann, A.W., Sedgley, T.L., Jackson, R.V., Gibson, J.N., Young R.M., & Torpy, D.J. (2005). Glucocorticoid receptor polymorphisms and post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 3: 297–306. doi: 10.1016/j.psyneuen.2004.08.006.
24. Anderson, P. (2016). Intractable pain linked to low Cortisol. *Medscape*, 03 (<http://www.medscape.com/viewarticle/869649>).