

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.89:612.825.5:616-009.624

Для цитирования: Полтавская Е.Г., Савочкина Д.Н. Ассоциация полиморфного варианта rs 6746030 гена SCN9A с болевой чувствительностью у лиц с аддиктивными расстройствами. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2017; 4 (97): 5–9. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2017-4\(97\)-5-9](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2017-4(97)-5-9)

Ассоциация полиморфного варианта rs 6746030 гена SCN9A с болевой чувствительностью у лиц с аддиктивными расстройствами

Полтавская Е.Г., Савочкина Д.Н.

Научно-исследовательский институт психического здоровья

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

РЕЗЮМЕ

Исследование посвящено изучению взаимосвязи полиморфного варианта гена SCN9A (rs 6746030) с параметрами ноцицепции при формировании аддиктивных расстройств. **Материалы и методы.** Обследовано 129 лиц: 50 пациентов с зависимостью от психоактивных веществ, 29 лиц из группы риска, 50 человек из контрольной группы. Пороги болевой чувствительности и переносимость боли определялись с помощью запатентованного нами метода тензоалгометрии. Генотипирование полиморфного варианта rs 6746030 гена SCN9A проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов. **Результаты.** Было показано, что в группе женщин, зависимых от ПАВ, с генотипом AG rs 6746030 гена SCN9A обнаружена тенденция к возрастанию эмоционального восприятия верхнего болевого порога по сравнению с носителями генотипа GG (5,5 (4,5–6,5) и 6,0 (4,0–7,0), усл. ед., приведены Me (25%Q–75%Q); $p=0,086$). Генотип AG rs 6746030 гена SCN9A и мутантный вариант аллеля A вносят вклад в формирование аддиктивной патологии на этапах формирования зависимости от ПАВ среди лиц женского пола. **Заключение.** Полученные результаты позволяют предположить, что полиморфный вариант rs 6746030 гена SCN9A может вносить вклад в субъективное восприятие болевых ощущений на разных этапах формирования аддиктивной патологии, связанных с изменением показателей болевой чувствительности

Ключевые слова: ген SCN9A, ноцицепция, аддиктивные расстройства.

ВВЕДЕНИЕ. В настоящее время установленным фактом является наличие генетически детерминированных механизмов биологической предрасположенности к употреблению психоактивных веществ (ПАВ) и развитию синдрома зависимости [1, 2, 3, 4]. В клинической практике измерение болевой чувствительности актуально для оценки алгических синдромов разного генеза и могут быть использованы для оценки течения психических расстройств. Индивидуальные различия болевой ответа используются в качестве инструмента исследования ноцицептивных механизмов и рассматриваются как основа для персонализированного подхода к боли [5, 6]. Особого внимания заслуживают изменения болевой чувствительности при формировании аддиктивного поведения. Длительное употребление опиоидов приводит к повышению болевой чувствительности – возникновению опиоидно-индуцированной гипералгезии [7].

Все больше данных свидетельствует о том, что генетические факторы вносят значительный вклад в индивидуальные различия болевой чувствительности [8]. Натриевый канал NaV1.7, кодируемый геном SCN9A, преимущественно экспрессируется в ноцицептивных первичных сенсорных нейронах, где он усиливает деполяризацию [9, 10]. Было показано, что полиморфизм rs 6746030 гена SCN9A, который характеризуется аминокислотной заменой R1150W, может влиять на болевую чувствительность, изменяя

потенциал покоя в NaV1.7 [11]. Мутации в гене SCN9A связывали с синдромами как сниженного, так и повышенного восприятия боли [12]. Генотипирование SCN9A в нескольких исследованиях при хронических болевых состояниях, показало, что при рассмотрении групп с аналогичными клиническими проявлениями, но с различным уровнем боли, выявляется связь между полиморфизмом rs 6746030 и восприятием боли [13, 14]. С изменением болевого порога была выявлена ассоциация аллеля A полиморфизма rs 6746030 [13]. Таким образом, актуальным является поиск предикторов аддиктивных расстройств, включающих молекулярно-генетические и ноцицептивные характеристики.

Цель исследования – изучение ассоциации полиморфизма rs 6746030 гена SCN9A с параметрами болевой чувствительности и его роли при формировании психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование проведено у 129 испытуемых обоего пола (средний возраст 23,4±6,4 года). Обследованные были разделены на группы: 1) лица с психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ (наркологические пациенты) (n=50) (26 мужчин и 24 женщины), 2) условно здоровые лица (контрольная группа) (n=50) (32 мужчины и 18 женщин), 3) лица,

эпизодически и случайно употребляющие психоактивные вещества, согласно классификации Э.Е. Бехтеля (группа риска) (n=29) (14 мужчин и 15 женщин).

Исследование проводилось на базе отделения аддиктивных состояний клиники, лабораторий клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья г. Томска.

Контрольную группу составили студенты средних специальных и высших учебных заведений.

При проведении исследования были соблюдены принципы информированного согласия Хельсинкской декларации ВМА.

Клиническая верификация осуществлялась психиатрами-наркологами в соответствии с МКБ-10, диагноз квалифицировался как «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ» (шифр F1): употребление с вредными последствиями (F1x.1) и синдром зависимости (F1x.2). Среди диагнозов, выставленных по МКБ-10, у 80% пациентов наблюдались психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением опиоидов (F11.1, F11.2).

Критериями включения больных в группу обследованных явились верифицированный диагноз, письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании, возраст 14–29 лет.

Критериями исключения явились эндогенные психические расстройства и умственная отсталость, неврологическая патология, соматические расстройства в стадии обострения.

Для группы риска и контрольной группы критериями включения были письменное информированное согласие добровольца на участие в исследовании, возраст, сопоставимый с возрастом в группе пациентов. Критериями исключения были наличие психических расстройств, неврологической патологии, соматических расстройств в стадии обострения.

Пороги болевой чувствительности и переносимость боли определялись с помощью запатентованного нами метода тензоалгометрии (ТАМ), который позволяет оценить пороги болевой чувствительности – минимальное болевое ощущение, которое субъект в состоянии распознать (нижний болевой порог) (БН), а также порог переносимости боли (верхний болевой порог) (БВ) [15]. Результаты тензоалгометрии оценивались в условных единицах (усл. ед.). Для оценки эмоционального отношения к боли использована визуально-аналоговая шкала [16]. Генотипирование полиморфного варианта гена SCN9A (rs 6746030) проводили методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе Step One Plus TM Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием наборов TaqMan Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 21.0 с использованием непараметрических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования были получены данные о распределении частот генотипов и аллелей rs 6746030 гена SCN9A в сравниваемых группах (табл. 1).

Таблица 1

Группа	Генотип			Аллель		Критерий Фишера p-value
	GG (n=99)	AG (n=28)	AA (n=2)	G	A	
Контрольная	39 78,0%	10 20,0%	1 2,0%	88 88,0%	12 12,0%	5,114 p=0,210
Группа риска	26 89,7%	3 10,3%	0 0%	55 94,8%	3 5,2%	
Наркологические пациенты	34 68,0%	15 30,0%	1 2,0%	83 83,0%	17 17,0%	

По данным международного проекта HarMap, частоты аллелей A и G полиморфного варианта rs 6746030 в европейских популяциях составляют 13% и 87% соответственно и не отличаются от полученных в проведенном исследовании частот аллелей в группе здоровых лиц.

При анализе частот генотипов и аллелей гена SCN9A (rs 6746030) в сравниваемых группах не было обнаружено статистически значимых различий (p=0,210).

Следующим этапом исследования было сравнение частот генотипов и аллелей исследуемого локуса в выборке с учетом половой принадлежности обследуемых – в группах мужчин и женщин, разделенных на подгруппы по тому же принципу: 1) группа лиц, зависимых от ПАВ, 2) группа лиц, эпизодически употребляющих ПАВ, 3) условно здоровые лица. В группе мужчин распределение частот генотипов и аллелей rs 6746030 гена SCN9A статистически значимо не различалось (p=0,898).

Среди обследованных женщин не оказалось лиц с генотипом AA по локусу rs 6746030, поэтому сравнение проводилось с изучением только двух аллельных вариантов: гомозиготный генотип GG и гетерозиготный генотип GA. При сравнении частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs 6746030 гена SCN9A в группе женщин обнаружены достоверные различия на уровне значимости p=0,034 (табл. 2).

Таблица 2

Группа	Генотип		Аллель		Критерий Фишера p-value
	GG	AG	G	A	
Контрольная	20 83,3%	4 16,7%	44 91,7%	4 8,3%	6,786 p=0,034* p ₁₋₂ =0,631 p ₁₋₃ =0,858 p ₂₋₃ =0,063
Группа риска	14 93,3%	1 6,7%	29 96,7%	1 3,3%	
Наркологические пациенты	10 55,6%	8 44,4%	28 77,8%	8 22,2%	

Примечание. * – Уровень значимости p-value < 0,05; p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – уровни значимости p-value при попарных сравнениях с поправкой Бенджаминна–Хочберга.

При дальнейшем попарном сравнении генотипов выявлены различия на уровне статистической тенденции ($p=0,063$) между женщинами, эпизодически употребляющими ПАВ, и зависимых от них. Так, в группе зависимых от ПАВ женщин выявлено 44,4% носителей гетерозиготного генотипа AG и 55,6% гомозиготного генотипа GG. В группе лиц с эпизодическим употреблением ПАВ эти частоты составляли 6,7% и 93,3% соответственно.

При попарном сравнении частот аллелей исследуемого локуса с применением поправки Бенджамина–Хочберга выявлено различие на уровне статистической тенденции ($p=0,09$) между группой женщин, зависимых от ПАВ, и группой женщин, эпизодически употребляющих ПАВ. В группе зависимых от ПАВ аллель А встречается чаще, чем в группе лиц с эпизодическим употреблением.

Необходимо отметить, что частота минорного аллеля А в группе зависимых от ПАВ женщин составляет 22,2%, что почти в 2 раза выше популяционной частоты для европейских популяций. В то же время в группах здоровых лиц и лиц с эпизодическим употреблением ПАВ частота аллеля А rs 6746030 гена SCN9A ниже популяционной.

Следующим этапом исследования было изучение ассоциации полиморфизма rs 6746030 гена SCN9A с параметрами болевой чувствительности при формировании аддиктивной патологии. Показатели болевой чувствительности оценивались среди мужчин и женщин в сравниваемых группах в зависимости от носительства различных генотипов по полиморфному варианту rs 6746030 гена SCN9A.

На данном этапе исследования влияния различных генотипов полиморфного варианта rs 6746030 гена SCN9A на эмоциональное восприятие болевых порогов у лиц мужского пола в сравниваемых группах не выявлено.

Было показано, что именно носители генотипа AG rs 6746030 гена SCN9A женского пола, зависимые от ПАВ, характеризуются повышением верхнего болевого порога (сниженная чувствительность), сочетающимся с положительной эмоциональной оценкой восприятия болевых ощущений.

Так, для носителей гетерозиготного аллеля AG rs 6746030 гена SCN9A эмоциональная оценка верхнего болевого порога составила 5,5 (4,5–6,5) усл. ед., а для носителей гомозиготного аллеля GG – 6,0 (4,0–7,0) усл. ед. ($\chi^2=2,946$, $p=0,086$). Значение верхнего болевого порога у носителей гетерозиготного аллеля AG составило 15,0 (10,5–16,0) усл. ед. и для носителей гомозиготного аллеля GG 11,5 (7,5–15,0) усл. ед. соответственно ($\chi^2=1,572$, $p=0,210$). Приведены значения Me (25% Q–75% Q).

Исходя из полученных данных, можно предположить, что минорный аллель А, по литературным данным связанный с нечувствительностью к боли [17, 18] и представленный в гетерозиготном генотипе AG, может вносить вклад в субъективное восприятие болевых ощущений у женщин с зависимостью от ПАВ, снижая чувствительность к боли.

В группе здоровых женщин с генотипом AG rs 6746030 гена SCN9A, напротив, были получены достоверные различия эмоционального восприятия боли, сочетающиеся с повышенной чувствительностью (снижение нижнего болевого порога). Так, для носителей гетерозиготного аллеля AG rs 6746030 гена SCN9A эмоциональная оценка нижнего болевого порога составила 1,0 (1,0–1,5) усл. ед., а для носителей гомозиготного аллеля GG – 2,0 (2,0–3,75) усл. ед. ($\chi^2=4,537$, $p=0,033$). Значение нижнего болевого порога у носителей гетерозиготного аллеля AG составило 3,5 (1,5–8,0) усл. ед. и для носителей гомозиготного аллеля GG – 6,5 (4,5–9,0) усл. ед. соответственно ($\chi^2=1,454$, $p=0,228$). Приведены значения Me (25% Q–75% Q).

Ген SCN9A принадлежит к семейству генов, модулирующих работу натриевых каналов, которые переносят положительно заряженные атомы натрия (ионы натрия) в клетки и играют ключевую роль в способности клетки генерировать и передавать электрические сигналы. Ген SCN9A регулирует работу альфа-субъединицы натриевого канала NaV1.7. Натриевые NaV1.7 каналы находятся в нервных клетках – ноцицепторах, которые передают болевые сигналы. Полиморфный вариант rs 6746030 гена SCN9A представляет из себя несинонимичную мутацию в кодирующей части гена. Вероятно, наличие мутантного аллеля А по данному локусу в генотипе может приводить к нарушению работы натриевых каналов NaV1.7 и, как следствие, изменять болевую чувствительность [18, 13].

Полученные результаты позволяют предположить, что полиморфный вариант rs 6746030 гена SCN9A может вносить вклад в субъективное восприятие как нижнего болевого порога, так и верхнего, что делает данный локус более интересным и актуальным для исследования показателей ноцицепции на разных этапах формирования аддиктивной патологии, связанных с изменением показателей болевой чувствительности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования было показано, что в группе женщин, зависимых от ПАВ, с генотипом AG rs 6746030 гена SCN9A выявлена тенденция к более положительному эмоциональному восприятию повышенного верхнего болевого порога по сравнению с носителями генотипа GG (5,5 (4,5–6,5) и 6,0 (4,0–7,0), усл. ед. Приведены значения Me (25% Q–75% Q); $p=0,086$). Генотип AG rs 6746030 гена SCN9A и мутантный вариант аллеля А вносят вклад в формирование аддиктивной патологии на этапах формирования зависимости от ПАВ среди лиц женского пола.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке РФФИ (проект № 17-36-01113).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинской декларации ВМА (протокол заседания этического комитета НИИ психического здоровья № 99 от 17 апреля 2017. Дело № 99/13.2017).

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П., Кибитов А.О., Шамакина И.Ю. Генетика зависимости от психоактивных веществ. Наркология. Национальное руководство. М.: Гэотар-Медиа, 2008: 52–84.
2. Бохан Н.А., Семке В.Я. Коморбидность в наркологии. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2009: 510.
3. Иванова С.А., Ветлугина Т.П., Бохан Н.А., Эпштейн О.И. Иммунобиология аддитивных расстройств: механизмы психонейроиммуномодуляции. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2002; 1: 50–57.
4. Семке В.Я., Мельникова Т.Н., Бохан Н.А. Нейробиологические механизмы алкоголизма. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002; 102 (8): 61–66.
5. Fillingim R.B. Individual differences in pain responses. *Curr Rheumatol Rep*. 2005; 7 (5): 342–347.
6. Fillingim R.B. Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain*. 2017; 158 (1): 11–18.
7. Савочкина Д.Н., Невидимова Т.И., Батухтина Е.И., Бохан Н.А. Сравнительная характеристика болевой и обонятельной чувствительности у лиц с аффективными и аддитивными расстройствами. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2015; 2 (87): 5–9.
8. Fillingim R.B., Wallace M.R., Herbstman D.M., Ribeiro-Dasilva M., Staud R. Genetic contributions to pain: a review of findings in humans. *Oral Dis*. 2008; 14 (8): 673–682.
9. Toledo-Aral J.J., Moss B.L., He Z.J., Koszowski A.G., Whisenand T., Levinson S.R., Wolf J.J., Silos-Santiago I., Halegoua S., Mandel G. Identification of PN1, a predominant voltage-dependent sodium channel expressed principally in peripheral neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94 (4): 1527–1532.
10. Djouhri L., Newton R., Levinson S.R., Berry C.M., Caruthers B., Lawson S.N. Sensory and electrophysiological properties of guinea-pig sensory neurones expressing Nav 1.7 (PN1) Na⁺ channel alpha subunit protein. *J Physiol*. 2003; 546 (2): 565–576.
11. Estacion M.A., Hartly T.P., Choi J.S., Tyrrell L., Dib-Hajj C.D., Waxman C.G. Sodium channel gene SCN9A polymorphism that increases nociceptor excitability. *Ann Neurol*. 2009; 66 (6): 862–866.
12. Reeder J.E., Byler T.K., Foster D.C., Landas S.K., Okafor H., Stearns G., Wood R.W., Zhang Y., Mayer R.D. Polymorphism in the SCN9A voltage-gated sodium channel gene associated with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology*. 2013; 81 (1): 210.
13. Reimann F., Cox J.J., Belfer I., Diatchenko L., Zaykin D.V., McHale D.P., Drenth J.P., Dai F. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107 (11): 5148–5153.
14. Duan G., Guo S., Zhang Y., Ying Y., Huang P., Wang Q., Zhang L., Zhang X. The effect of SCN9A variation on basal pain sensitivity in the general population: an experimental study in young women. *Pain*. 2015; 16 (10): 971–980.
15. Невидимова Т.И., Бохан Н.А., Коконова (Савочкина) Д.Н. Способ количественной оценки индивидуальных болевых порогов. Патент № 2342063 РФ, Опубл. 27.12.2008., Бюллетень № 36.
16. Collins S.L., Moore R.A., McQuay H.J. The Visual Analogue Pain Intensity Scale: What Is Moderate Pain in Millimetres? *Pain*. 1997; 72: 95–97.
17. Cox J.J., Reimann F., Nicholas A.K., Thornton G., Roberts E., Springell K., Karbani G., Jafri H. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*. 2006; 444(7121): 894–898.
18. Cox J.J., Sheynin J., Shorer Z., Reimann F., Nicholas A.K., Zubovic L., Baralle M., Parvari R. Congenital insensitivity to pain: novel SCN9A missense and in-frame deletion mutations. *Hum Mutat*. 2010; 31 (9): 1670–1686.

Поступила в редакцию 25.10.2017

Утверждена к печати 30.10.2017

Полтавская Евгения Григорьевна, м.н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии.
Савочкина Дарья Николаевна, к.м.н., м.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.

✉ Савочкина Дарья Николаевна, kokodasha@yandex.ru

УДК 616.89:612.825.5:616-009.624

For citation: Poltavskaya E.G., Savochkina D.N. Association of polymorphic variant rs 6746030 of the gene SCN9A with pain sensitivity in persons with addictive disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2017; 4 (97): 5–9. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2017-4\(97\)-5-9](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2017-4(97)-5-9)

Association of polymorphic variant rs 6746030 of the gene scn9a with pain sensitivity in persons with addictive disorders

Poltavskaya E.G., Savochkina D.N.

*Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

The study was devoted to investigation of interrelationship between polymorphic variant of the gene SCN9A (rs 6746030) and nociception parameters during formation of addictive disorders. **Materials.** 129 persons were examined: 50 patients with dependence on psychoactive substances (PAS), 29 persons from risk group, and 50 persons from control group. **Methods.** Thresholds of pain sensitivity and pain tolerance were identified with use of tensoalgometry method patented by us. Genotyping of polymorphic variant rs 6746030 of the gene SCN9A was performed by PCR method in real time with use of the competing TaqMan probes. **Results.** It was shown that in the group of women dependent on PAS, with the genotype AG rs 6746030 of the gene SCN9A, the tendency to increase in emotional perception of the upper pain threshold in comparison with carriers of GG genotype (5,5 (4,5–6,5) and 6,0 (4,0–7,0), conventional units p=0,086) was found. The genotype AG rs 6746030 of the gene SCN9A and mutant variant of the allele A made a contribution to formation of addictive pathology at the stages of formation of dependence on PAS among females. **Conclusion.** The findings allowed assuming that the polymorphic variant rs 6746030 of the gene SCN9A could make a contribution to subjective perception of pain at different stages of formation of addictive pathology connected with change of indices of pain sensitivity.

Keywords: gene SCN9A, nociception, addictive disorders.**REFERENCES**

- Anokhina I.P., Kibitov A.O., Shamakina I.Yu. Genetika zavisimosti ot psihoaktivnykh veshchestv. Narkologiya. Nacional'noe rukovodstvo [Genetics of substance dependence. Narcology. National Handbook]. M.: Geotar-Media, 2008: 52–84 (in Russian).
- Bokhan N.A., Semke V.Ya. [Co-morbidity in Addiction Psychiatry]. Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 2009. 510 p. (in Russian).
- Ivanova S.A., Vetlugina T.P., Bokhan N.A., Epstain O.I. Immunobiology of addictive disorders: mechanisms of psychoneuroimmunomodulation. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2002; 1: 50–57. (in Russian).
- Semke V.Ya., Melnikova T.N., Bokhan N.A. [Neurobiological mechanisms of alcoholism]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S. S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2002; 102, 8: 61–66. (in Russian).
- Fillingim R.B. Individual differences in pain responses. *Curr Rheumatol Rep.* 2005; 7(5): 342–347.
- Fillingim R.B. Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain.* 2017; 158 (1): 11–18.
- Savochkina D.N., Nevidimova T.I., Batukhtina E.I., Bokhan N.A. i dr. Sravnitel'naya karakteristika bolevoj i obonyatel'noj chuvstvitel'nosti u lic s affektivnymi i addiktivnymi rasstrojstvami [Comparative characterization of nociceptive and olfactory sensitivity in persons with affective and addictive disorders]. *Sibirskij vestnik psikhiiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2015; 2 (87): 5–9 (in Russian).
- Fillingim R.B., Wallace M.R., Herbstman D.M., Ribeiro-Dasilva M., Staud R. Genetic contributions to pain: a review of findings in humans. *Oral Dis.* 2008; 14 (8): 673–682.
- Toledo-Aral J.J., Moss B.L., He Z.J., Koszowski A.G., Whisenand T., Levinson S.R., Wolf J.J., Silos-Santiago I., Haleboua S., Mandel G. Identification of PN1, a predominant voltage-dependent sodium channel expressed principally in peripheral neurons. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94 (4): 1527–1532.
- Djoughri L., Newton R., Levinson S.R., Berry C.M., Caruthers B., Lawson S.N. Sensory and electrophysiological properties of guinea-pig sensory neurones expressing Nav 1.7 (PN1) Na⁺ channel alpha subunit protein. *J Physiol.* 2003; 546(2): 565–576.
- Estacion M.A., Harty T.P., Choi J.S., Tyrrell L., Dib-Hajj C.D., Waxman C.G. Sodium channel gene SCN9A polymorphism that increases nociceptor excitability. *Ann Neurol.* 2009; 66 (6): 862–866.
- Reeder J.E., Byler T.K., Foster D.C., Landas S.K., Okafor H., Stearns G., Wood R.W., Zhang Y., Mayer R.D. Polymorphism in the SCN9A voltage-gated sodium channel gene associated with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology.* 2013; 81 (1): 210.
- Reimann F., Cox J.J., Belfer I., Diatchenko L., Zaykin D.V., McHale D.P., Drenth J.P., Dai F. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107 (11): 5148–5153.
- Duan G., Guo S., Zhang Y., Ying Y., Huang P., Wang Q., Zhang L., Zhang X. The effect of SCN9A variation on basal pain sensitivity in the general population: an experimental study in young women. *Pain.* 2015; 16 (10): 971–980.
- Nevidimova T.I., Bokhan N.A., Kokonova (Savochkina) D.N. Sposob kolichestvennoj ocenki individual'nykh bolevykh porogov. Patent no. 2342063 RF, Opubl. 27.12.2008., Byul. No. 36 (in Russian).
- Collins S.L., Moore R.A., McQuay H.J. The Visual Analogue Pain Intensity Scale: What Is Moderate Pain in Millimetres? *Pain.* 1997; 72: 95–97.
- Cox J.J., Reimann F., Nicholas A.K., Thornton G., Roberts E., Springell K., Karbani G., Jafri H. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature.* 2006; 444(7121): 894–898.
- Cox J.J., Sheynin J., Shorer Z., Reimann F., Nicholas A.K., Zubovic L., Baralle M., Parvari R. Congenital insensitivity to pain: novel SCN9A missense and in-frame deletion mutations. *Hum Mutat.* 2010; 31 (9): 1670–1686.

Received October 25.2017

Accepted October 30.2017

Poltavskaya Evgenia G., junior researcher of Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Savochkina Dariya N., PhD, junior researcher of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology Laboratory, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.



Savochkina Dariya N., kokodasha@yandex.ru