

Для цитирования: Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Зырянов С.К., Сычев Д.А. Генетический полиморфизм цитокинов как предиктор фенотипической реализации хронического болевого синдрома в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 87–94. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-87-94

For citation: Bobrova O.P., Shnayder N.A., Petrova M.M., Zyryanov K.S., Sychev D.A. Cytokine gene polymorphisms as predictors of chronic pain syndrome in oncology. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 87–94. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-87-94

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЦИТОКИНОВ КАК ПРЕДИКТОР ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ОНКОЛОГИИ

О.П. Боброва^{1,2}, Н.А. Шнайдер¹, М.М. Петрова¹, С.К. Зырянов³, Д.А. Сычев⁴

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия¹

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: bor_351971@mail.ru¹

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск, Россия²

660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16²

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия³

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6³

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, Россия⁴

125993, г. Москва, л. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1⁴

Аннотация

Авторами представлен литературный обзор с использованием баз данных: MedLine, PubMed, НЭБ elibrary.ru, Wiley Online Library, Web of Science, Oxford University Press, SAGE Premier за 1995–2016 гг. с изложением результатов современных исследований о роли полиморфизма генов цитокинов в реализации хронического болевого синдрома онкологического генеза в России и за рубежом. Показана роль индивидуальных различий на основе генетического полиморфизма цитокинов и их рецепторов для проведения персонализированного обезболивающего и сопроводительного лечения в онкологии.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, онкология, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), анальгетическая терапия, обзор, ФНО- α , IL-1, IL-6, IL-10, фармакогенетика, ноцицепция, цитокиновые рецепторы.

Высокая распространенность хронического болевого синдрома среди пациентов онкологического профиля, реализующегося под действием множества факторов, а также динамичный прирост фармакорезистентной боли у данной группы пациентов на современном этапе развития клинической онкологии определяют понимание сложных механизмов болевого синдрома, лежащих в основе формирования данной нозологической формы как необходимого условия эффективной и безопасной анальгетической терапии [1]. Известно, что повреждение периферических нейронов активирует каскад патофизиологических процессов, затрагивающих центральную и периферическую ноцицептивную систему, вызывая тем самым повышение болевой чувствительности [2]. У пациентов со злокачественными новообразованиями ноцицептивные рецепторы возбуждаются в ответ на воздействие воспалительных и продуцируемых самой опухолью альгогенов, усиливая выраженность

болевого синдрома [3]. Простагландины, эндотелин, ФНО- α , трансформирующий фактор роста (TGF), IL-1 и IL-6, эпидермальный фактор роста (ЭФР), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), внеклеточные ионы водорода (H⁺), эндотелин1 (ET1) – этиологические агенты, вызывающие активацию периферических афферентных нейронов, обеспечивающих первичную сенситизацию ноцицепторов [4, 5]. Развитие ацидоза, индуцированного продуктами метаболизма опухолевой ткани, также вызывает повреждение тканей и возбуждение сенсорных нейронов [5]. Таким образом, опухоль-индуцированное повреждение периферических нейронов обуславливается механическим повреждением за счет сдавления опухолью и протеолитическим повреждением за счет выработки метаболитических продуктов, определяя тем самым воспалительный генез онкологической боли и прогрессирование основного заболевания [6]. Значимость иммунокомпетентных клеток, глиаль-

ных клеток и клеток, составляющих гистологическую структуру самой опухоли, вырабатывающих цитокины, трудно переоценить в воспалительном генезе онкологической боли [7, 8]. Цитокины являются маркерами тканевого повреждения, которые можно условно разделить по генотипическим, морфологическим, фенотипическим характеристикам на про- (ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6) и противовоспалительные (ИЛ-10, ИЛ-4 и ФНО-бета) [9]. Интерферон гамма (IFN- γ), являясь также провоспалительным цитокином [7], представляет собой ключевой модулятор СВ2 каннабиноидных рецепторов. Активация СВ2 рецепторами глиальных клеток вносит свой вклад в формирование нейропатической боли. Наряду с известными физиологическими эффектами цитокины могут участвовать в пролиферации и ангиогенезе опухолевых клеток [9]. Самыми ранними цитокинами, вырабатываемыми в ответ на повреждение нейронов, являются ИЛ-1 β и ФНО- α , которые совместно с ИЛ-6 являются мощными активаторами циклооксигеназы-2 [10], приводящими к накоплению простагландинов, повреждению тканей и увеличению восприимчивости нейронов [7, 11]. Цитокины при раковой боли способствуют повышению чувствительности боли путем прямого клеточного воздействия или путем модуляции активности ноцицепторов [1, 9]. Известно около 50 лигандов цитокинов, обеспечивающих их взаимодействие с различными клетками организма. Условно лиганды подразделяются на ССЛ, СХС, СХЗС, ХС [12, 13]. Цитокиновые рецепторы широко представлены на лейкоцитах, нейронах и глиальных клетках [14]. Однако один лиганд может соединяться со многими типами рецепторов, расположенных в первичных афферентных нейронах или вторичных дорсальных ганглиях, влияя на передачу боли [15]. В результате повреждения нейронов, активации ионных каналов в мембранах спинальных ганглиев и нейронов дорсальных рогов может реализоваться не только ноцицептивный, но и нейропатический компонент боли [12, 16]. Основным механизмом, лежащим в основе развития нейропатического и ноцицептивного компонента боли, является цитокиновая индукция моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), действующего через рецептор ССР2, непосредственно вовлеченного в нейропатическую боль. СХЗС1 хемокин также участвует в патофизиологии нейропатической боли путем индуцирования ИЛ-1 и ИЛ-6. Цитокин ИЛ-1 β также участвует с другими цитокинами в генезе нейропатической боли [17]. СХСР3 имеет ключевое значение при развитии костной онкологической боли, действуя через внутриклеточный Акт-киназный и внеклеточный ЕРКкиназный сигнальные пути [18]. Известные на данный момент три варианта сплайсинга СХСР3 обеспечивают фенотипическую изменчивость болевого синдрома, что является предметом дальнейшего изучения [18].

Нами проанализированы доступные полнотекстовые публикации в российских и зарубежных базах данных, включая Научную электронную библиотеку (НЭБ) elibrary.ru, MedLine, PubMed, Wiley Online Library, Web of Science, Oxford University Press, SAGE Premier. Нас интересовали публикации за 10 лет (1996–2016 гг.), поиск которых осуществлялся по ключевым словам на русском (цитокин, фармакогенетика, однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), опухоль) и английском языках (cytokine, pharmacogenetics, singlenucleotidepolymorphisms (SNPs), tumor). Этот вид поиска по ключевым словам был оптимальным выбором.

В обзор были включены исследования в упомянутых выше базах данных с полным текстом, а также описания в виде тезисов (abstract), учитывая язык оригинального текста. Все найденные публикации подробно изучались. В список для последующего анализа включались только те материалы, которые удовлетворяли критериям поиска.

Локализация проанализированных нами генов цитокинов (интерлейкинов) и их рецепторов представлена в табл. 1. Сводные данные изучения одиночных нуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, кодирующих известные цитокины и предопределяющих фенотипическую реализацию возникновения злокачественных новообразований (ЗНО), представлены в табл. 2.

Современные исследования показывают, что цитокины могут обуславливать индивидуальные различия болевого синдрома в онкологии, что объясняется наличием известных ОНП генов, из-

Таблица 1

Хромосомная локализация генов цитокинов и их рецепторов [12, 31, 42, 43]

Гены цитокинов	Локализация
Гены цитокинов	
<i>IL-1L</i>	2q13
<i>IL-1B</i>	2q13-21
<i>ФНО-α</i>	6p23-q12
<i>IL-10</i>	1q31-q32
<i>IL-6</i>	7p15.3
<i>IL-4</i>	5q23-31
<i>IFNg</i>	12q24.1
<i>IL-18</i>	11q22.2_q22.3
Гены рецепторов цитокинов	
<i>IFNgR1</i>	6p23-24
<i>IFNgR2</i>	21q22.1
<i>IL-6RB</i>	17
<i>IL-4RA</i>	16p12.1-11.2
<i>IL-10RA</i>	11q23
<i>IL-8RA</i>	2q35
<i>IL-8RB</i>	
Антагонист рецептора <i>IL-1RN</i>	2q13

Таблица 2

Ассоциация генетического полиморфизма интерлейкинов с риском развития злокачественных новообразований

Интерлейкин	ОНП	Функциональное значение
		Протективный эффект в отношении Т-клеточной лимфомы [44]
		Отсутствие связи полиморфизма с риском гепатоцеллюлярной карциномы у азиатов [25]
<i>ФНО-α</i>	308G>A(rs1800629)	Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у населения Китая [45] Риск плоскоклеточного рака пищевода и аденокарциномы пищевода [21] Гомозиготные (AA) и гетерозиготные (AG) носители имеют высокий риск колоректального рака в мексиканской популяции [46] Риск рака полости рта [22] Риск рака пищевода в китайской популяции [23]
	308G>A (rs1800629) 857C>T(rs1799724)	
<i>ФНО-α</i>	863 C>A(rs1800630) 1031T>C(rs1799964) 252A>G	Риск рака полости рта [21]
<i>ФНО-α</i>	ERCC1-8092 1082GG(rs1800896)	Риск развития ГЦК у населения Китая [45] Протективный эффект в отношении Т-клеточной лимфомы [44]
	819C>T	Риск рака желудка [27]
<i>IL10</i>	592C>A 1082 A>G(rs1800896) 592C>A	Риск колоректального и урологического рака у жителей Восточной Азии [47, 48, 49] Нет связи с риском развития мелкоклеточного рака легкого [24, 26]
	607C(rs1946518)	Риск мелкоклеточного рака легкого в китайской популяции [32]
<i>IL18</i>	251A>T(rs4073)	Риск рака поджелудочной железы [50]
<i>IL4</i>	590C>T(rs2243250)	Риск рака простаты [47]
	rs2243228	
<i>IL-4R</i>	rs2227284 rs2070874	Риск рака поджелудочной железы и рака шейки матки [51]
<i>IL6</i>	174G>C(rs1800795)	Снижение выживаемости пациентов, гомозиготных носителей генотипа GG, с колоректальной аденомой и раком желудка [52]
<i>IL-1RN</i>	2018T>C(rs419598)	Риск колоректального рака [46]
	CTLA4 / CT60-AA	
<i>IL-10</i>	CTLA4 / A49G-AA	Риск почечно-клеточной карциномы [49]

меняющих плазменный уровень интерлейкинов. Стойкая боль связана с подавленным настроением, нарушением сна, снижением качества жизни [19]. Несмотря на убедительные доказательства, что постоянная активация иммунных механизмов приводит к постоянной боли, существуют немногочисленные исследования, показывающие наличие ассоциаций между полиморфизмом в генах цитокинов и онкологической болью [20]. В настоящее время выявлено несколько полиморфизмов гена *TNF-α*, кодирующего ФНО-α: 1031 T>C, 863 C>A, 857 C>A, 851 C>T, 419 G>C, 376 G>A, 308 G>A, 238 G>A, 162 G>A и 49 G>A [21, 22, 23], определяющие риск развития ЗНО за счет модуляции экспрессии белка, приводящей к более высокому уровню ФНО-α [24]. В настоящее время ОНП 308G>A (rs1800629) гена *TNF-α* является единственным хорошо изученным ОНП, предопределяющим более высокую интенсивность болевого синдрома и снижение ответа опиоидных анальгетиков у пациентов с раком легких [9, 25], а также связанным с синдромом опухоль-обусловленной кахексии и усталостью. Так, у европеоидов, страдающих ра-

ком легкого, носителей *CC* генотипа по ОНП 837 T>C (rs5275) гена *TNF-α* отмечается более низкий риск формирования сильной боли в сравнении с носителями ОНП 308G>A (rs1800629) и 50 C>T (rs8904) гена *NFKB1A EX6*. При этом носительство протективного генотипа снижает риск сильной боли на 38 %. Это исследование показывает важность изучения роли полиморфизма генов воспаления в модуляции интенсивности боли [26]. Полиморфизм генов иммунного ответа *PTGS2*, *TNF-α*, *NFKB1A*, *IL6*, *IL8* ассоциирован со степенью интенсивности онкологической боли у пациентов с раком легкого [27]. В частности, ОНП rs5277 и rs1799964 генов *LTA* и *PTGS2* соответственно были связаны с интенсивностью болевого синдрома [26]. Полиморфизм гена *IL1β* также предопределяет различия в восприятии боли и изменения потребления морфина в послеоперационном периоде [10], развитие депрессии [28] и усталости [10, 28]. Повышение экспрессии *IL1β* вызывает периферическую гипералгезию, и, наоборот, введение антагониста рецептора ИЛ-1 вызывает блокирование ноцицептивной реакции [5, 28, 29].

С тяжелым бременем развития боли, депрессии и усталости у пациентов с ЗНО легких связаны ОНП следующих генов: *ENOS* (1474 T>A, rs1800783), *IL1BT* (аллель 31C, rs1143627), *TNFR2* (Met196Arg, rs1061622), *PTGS2* (837T>C, rs25275), *IL10RB* (Lys47Glu, rs2834167) [30] на фоне имеющих не генетических факторов (пол пациента, стадия ЗНО) [31, 32].

Носительство ОНП 174G>C (rs1800795) промотора гена *IL-6* связано с изменениями сывороточного уровня одноименного цитокина ИЛ-6. У гомозиготных носителей генотипа GG уровень продуцирования ИЛ-6 выше в сравнении с гомозиготными носителями генотипа CC. Большинство афроамериканцев (83,6 %) и латиноамериканцев (70,5 %) являются носителями гомозиготного генотипа GG, а европейцы в 45,5 % случаев являются носителями гетерозиготного генотипа GC. Пациенты с ЗНО, несущие аллель G (генотипы CG и GG), имеют меньшую продолжительность жизни, чем пациенты с генотипом CC. Также ОНП 174G>C гена *IL-6* связан с интенсивностью болевого синдрома у пациентов с немелкоклеточным раком легких и с суточной дозой морфина (больным с генотипом CC необходимы более высокие дозы морфина, чем больным с генотипами GC или GG) [33]. Для гомозиготных носителей генотипа GG также характерно сокращение выживаемости при сепсисе, аневризме аорты, колоректальной аденоме и раке желудка [34].

Показана ассоциация ОНП генов *IL6* (rs2069845), *IL13* (rs1295686) и *TNF-A* (rs18800610) с болью, усталостью, нарушением сна и депрессией у больных раком молочной железы (РМЖ) [19, 35], а также роль *IL-1* и *IL-8* в изменчивости ответа на боль и послеоперационное потребление морфина, развитие депрессии и усталости у больных раком

легкого [20]; ассоциация полиморфизмов генов *IL1B* (rs1143627) [36], *IL8* (rs4073) [37] и *TNF-A* (rs1800629) с сильной болью [20]; ассоциация полиморфизмов генов *IL1R1* (rs2110726) и *IL13* (rs1295686) с реализацией послеоперационной боли у больных РМЖ; носительство аллеля C по ОНП-маркеру rs11674595 гена *IL1R2* увеличивает риск развития тяжелой персистирующей послеоперационной боли у больных раком молочной железы [38, 39], что свидетельствует о важности исследования роли этих генов в генезе хронического болевого синдрома в онкофармакологии. Кроме того, генетический полиморфизм может быть прогностическим маркером развития нежелательных побочных реакций [40], например, ОНП rs1799964 гена *TNF-A* является прогностическим фактором развития орального мукозита на фоне проводимой химиотерапии у больных раком пищевода [41].

Заключение

Представленный обзор литературы свидетельствует о возможном влиянии генетического полиморфизма интерлейкинов на реализацию и интенсивность хронической боли (ноцицептивной, нейропатической) онкологического генеза, что имеет прогностическое значение и определяет интерес для проведения дальнейших исследований с целью изучения таргетного воздействия на основные мишени ноцицепции – цитокины и их рецепторы. Межиндивидуальные различия тяжелого бремени боли, раково-обусловленной слабости, депрессии и нейротоксичности опиоидов у онкобольных определяют клинический интерес к разработке персонализированного подхода к проведению анальгетической и сопроводительной терапии с целью сохранения качества жизни у больных со злокачественными новообразованиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Микаэлян М.Ф., Аджиев В.Л. Концепции и проблемы лечения хронического болевого синдрома на современном этапе. *Лекарственный вестник*. 2016; 2 (62): 28–30.
2. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л. Боль (практическое руководство для врачей). М.: Изд-во РАМН, 2011; 512.
3. Балашова Т.В., Андреева Н.А., Мнацаканян Л.А., Котельникова А.Г., Долгунов А.М. Современные представления о патогенезе боли. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012; 3: 13–16.
4. Wang X.B., Li Y.S., Li J., Han Y., Liu Z.D. Interleukin-8 -251A/T gene polymorphism and lung cancer susceptibility: a meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2015 Jun; 19 (6): 1218–22. doi: 10.1111/jcmm.12466.
5. Schmidt B.L., Hamamoto D.T., Simone D.A., Wilcox G.L. Mechanisms of cancer pain. *J Mol Interv*. 2010; 10 (3): 164–78. doi: 10.1124/mi.10.3.7.
6. Yoneda T., Hata K., Nakanishi M., Nagae M., Nagayama T., Wakabayashi H., Nishisho T., Sakurai T., Hiraga T. Involvement of acidic microenvironment in the pathophysiology of cancer-associated bone pain. *Bone*. 2011; 48 (1): 100–5. doi: 10.1016/j.bone.2010.07.009.
7. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010; 140(6): 883–99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
8. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном канцерогенезе. *Вестник РАМН*. 2012; 11: 59–65.
9. Branford R., Drone J., Ross J.R. Opioid genetics: the key to personalized pain control? *Clin Genet*. 2012; 82: 301–310. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01923.x.
10. Neeb L., Hellen P., Boehnke C., Hoffmann J., Schuh-Hofer S., Dirnagl U., Reuter U. IL-1beta stimulates COX-2 dependent PGE synthesis

and CGRP release in rat trigeminal ganglia cells. *PLoS One*. 2011; 6 (3): e17360. doi: 10.1371/journal.pone.0017360.

11. Hirata H., Tetsumoto S., Kijima T., Kida H., Kumagai T., Takahashi R., Otani Y., Inoue K., Kuhara H., Shimada K., Nagatomo I., Takeda Y., Goya S., Yoshizaki K., Kawase I., Tachibana I., Kishimoto T., Kumano-goh A. Favorable responses to tocilizumab in two patients with cancer-related cachexia. *J Pain Symptom Manage*. 2013; 46 (2): e9–e13. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.01.009.

12. Wang X.M., Lehy T.J., Brell J.M., Dorsey S.G. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine*. 2012; 59 (1): 3–9. doi: 10.1016/j.cyto.2012.03.027.

13. Guo G., Gao F. CXCR3: latest evidence for the involvement to chemokine signaling in bone cancer pain. *Exp Neurol*. 2015; 265: 1769. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.02.003.

14. Vendrell D., Macedo I., Alho M., Dionisio R., Costa L. Treatment of cancer pain by targeting cytokines. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 984570. doi: 10.1155/2015/984570.

15. Jaggi A.S., Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology*. 2012; 291 (1–3): 1–9. doi: 10.1016/j.tox.2011.10.019.

16. Saijo Y., Tanaka M., Miki M., Usui K., Suzuki T., Maemondo M., Hong X., Tazawa R., Kikuchi T., Matsushima K., Nukiwa T. Proinflammatory cytokine IL-1 beta promotes tumor growth of Lewis lung carcinoma by induction of angiogenic factors: in vivo analysis of tumor-stromal interaction. *J Immunol*. 2002; 169: 469–475.

17. Kiguchi N., Kobayashi Y., Kishioka S. Chemokine and cytokines in neuroinflammation leading to neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol*. 2012; 12 (1): 55–61. doi: 10.1016/j.coph.2011.10.007.

18. Guan X.H., Fu Q.C., Shi D., Bu H.L., Song Z.P., Xiong B.R., Shu B., Xiang H.B., Xu B., Manyande A., Cao F., Tian Y.K. Activation of spinal chemokine receptor CXCR3 mediates bonecancer pain through Akt ERKcross talk pathway in rats. *Exp Neurol*. 2015 Jan; 263: 39–49. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.09.019.
19. Doong S.H., Dhruva A., Dunn L.B., West C., Paul S.M., Cooper B.A., Elboim C., Abrams G., Merriman J.D., Langford D.J., Leutwyler H., Baggott C., Kober K., Aouizerat B.E., Miaskowski C. Associations between cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression in patients prior to breast cancer surgery. *Biol Res Nurs*. 2015; 17 (3): 23747. doi: 10.1177/1099800414550394.
20. Reyes-Gibby C.C., Shete S., Yennurajalingam S., Frazier M., Bruera E., Kurzrock R., Crane C.H., Abbruzzese J., Evans D., Spitz M.R. Genetic and nongenetic covariates of pain severity in patients with adenocarcinoma of the pancreas: assessing the influence of cytokine genes. *J Pain Symptom Manage*. 2009; 38 (6): 894–902. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.04.019.
21. Luo M., Yang Y., Luo D., Liu L., Zhang Y., Xiao F., Yang J., Zhang C., Fu S., Luo Z. Tumor necrosis factor- α promoter polymorphism 308 G/A is not significantly associated with esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016; 7 (48): 79901–13. doi: 10.18632/oncotarget.13093.
22. Bandil K., Singhal P., Sharma U., Hussain S., Basu S., Parashari A., Singh V., Sehgal A., Shivam A., Ahuja P., Bharadwaj M., Banerjee B.D., Mehrotra R. Impacts of TNF-LTA SNPs/Haplotypes and Lifestyle Factors on Oral Carcinoma in an Indian Population. *Mol Diagn Ther*. 2016; 20 (5): 469–80. doi: 10.1007/s40291-016-0215-2.
23. Zhao H., Zhang H.W., Zhang T., Gu X.M. Tumor necrosis factor alpha gene -308G>A polymorphism association with the risk of esophageal cancer in a Han Chinese population. *Genet Mol Res*. 2016 Oct 7; 15 (4): doi: 10.4238/gmr.150458661.
24. Reyes-Gibby C.C., Spitz M.R., Yennurajalingam S., Swartz M., Gu J., Wu X., Bruera E., Shete S. Role of inflammation gene polymorphisms on pain severity in lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18 (10): 2636–2642. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0426.
25. Sun Q., Guo X., Wang Q., Zhao F. The association of TNF- α 308 (G/A) gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Chin J Cancer Res*. 2016; 28 (5): 536–542. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.05.09.
26. Rausch S.M., Gonzalez B.D., Clark M.M., Patten C., Felten S., Liu H., Li Y., Sloan J., Yang P. SNPs in PTGS2 and LTA predict pain and quality of life in long term lung cancer survivors. *Lung Cancer*. 2012; 77 (1): 217–23. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.02.017.
27. Wang Z., Liu Y., Yang L., Yin S., Zang R., Yang G. The polymorphism interleukin-8 -251A/T is associated with a significantly increased risk of cancers from a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014; 35 (7): 7115–23. doi: 10.1007/s13277-014-1881-5.
28. Baune B.T., Dannlowski U., Domschke K., Janssen D.G., Jordan M.A., Ohrmann P., Bauer J., Biros E., Arolt V., Kugel H., Baxter A.G., Suslow T. The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 67 (6): 543–9. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.004.
29. Reyes-Gibby C.C., Spitz M., Wu X., Merriman K., Eitzel C., Bruera E., Kurzrock R., Shete S. Cytokine genes and pain severity in lung cancer: exploring the influence of TNF- α 308 G/A IL6-174G/C and IL8-251T/A. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16 (12): 2745–2751. doi: 10.1158/1055-9965.epi-07-0651.
30. Reyes-Gibby C.C., Spitz M.R., Yennurajalingam S., Swartz M., Gu J., Wu X., Bruera E., Shete S. Role of inflammation gene polymorphisms on pain severity in lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18 (10): 2636–42. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0426.
31. Muerkoster S., Wegehenkel K., Arlt A., Witt M., Sipos B., Kruse M.L., Sebens T., Klöppel G., Kalthoff H., Fölsch U.R., Schäfer H. Tumor stroma interactions induce chemoresistance in pancreatic ductal carcinoma cells involving increased secretion and paracrine effects of nitric oxide and interleukin-1beta. *Cancer Res*. 2004; 64: 1331–1337.
32. Gan W.Y., Li H.M., Zhang Y.G., Li C.M., Wang Y. Association between IL18-607C/A and -137G/C polymorphisms and susceptibility to non-small cell lung cancer in a Chinese population. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (4): doi: 10.4238/gmr.15048822.
33. Zhao K., Xu J., Tian H. Correlation analysis between an IL-6 genetic polymorphism and non-small cell lung cancer prognosis. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (1): 15017021. doi: 10.4238/gmr.15017021.
34. Quesada B.J.R., Talpaz M., Rios A., Kurzrock R., Gutterman J.U. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol*. 2015; 4 (20): 234–243. doi: 10.1200/JCO.1986.4.2.234
35. Von Ah.D.M., Kang D.H., Carpenter J.S. Predictors of cancer-related fatigue in women with breast cancer before, during, and after adjuvant therapy. *Cancer Nurs*. 2008; 31 (2): 134–44. doi: 10.1097/01.NCC.0000305704.84164.54.
36. Xu J., Yin Z., Cao S., Gao W., Liu L., Yin Y., Liu P., Shu Y. Systematic review and meta-analysis on the association between IL-1B polymorphisms and cancer risk. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e63654. doi: 10.1371/journal.pone.0063654.
37. Bastami S., Norling C., Trinks C., Holmlund B., Walz T.M., Ahlner J., Uppugunduri S. Inhibitory effect of opiates on LPS mediated release of TNF and IL-8. *Acta Oncol*. 2013 Jun; 52 (5): 1022–33. doi: 10.3109/0284186X.2012.737932.
38. Dahl A.A., Nesvold I.L., Reinertsen K.V., Fossa S.D. Arm/shoulder problems and insomnia symptoms in breast cancer survivors: cross-sectional, controlled and longitudinal observations. *Sleep Med*. 2011 Jun; 12 (6): 584–90. doi: 10.1016/j.sleep.2011.01.011.
39. McCann B., Miaskowski C., Koettters T., Baggott C., West C., Levine J.D., Elboim C., Abrams G., Hamolsky D., Dunn L., Rugo H., Dodd M., Paul S.M., Neuhaus J., Cooper B., Schmidt B., Langford D., Cataldo J., Aouizerat B.E. Associations between pro- and anti-inflammatory cytokine genes and breast pain in women prior to breast cancer surgery. *J Pain*. 2012; 13 (5): 425–37. doi: 10.1016/j.jpain.2011.02.358.
40. Barratt D.T., Klepstad P., Dale O., Kaasa S., Somogyi A.A. Innate Immune Signalling Genetics of Pain, Cognitive Dysfunction and Sickness Symptoms in Cancer Pain Patients Treated with Transdermal Fentanyl. *PLoS One*. 2015 Sep 2; 10 (9): e0137179. doi: 10.1371/journal.pone.0137179.
41. Sakamoto K., Takeda S., Kanekiyo S., Nishiyama M., Kitahara M., Ueno T., Yamamoto S., Yoshino S., Hazama S., Okayama N., Nagano H. Association of tumor necrosis factor- α polymorphism with chemotherapy-induced oral mucositis in patients with esophageal cancer. *Mol Clin Oncol*. 2017 Jan; 6 (1): 125–129. doi: 10.3892/mco.2016.1081.
42. Liu X., Wang Z., Yu J., Lei G., Wang S. Three polymorphisms in interleukin-1beta gene and risk for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Dec; 124 (3): 821–5. doi: 10.1007/s10549-010-0910-3.
43. Ransohoff R.M. Chemokines and chemokine receptors: standing at the crossroads of immunobiology and neurobiology. *Immunity*. 2009 Nov 20; 31 (5): 711–21. doi: 10.1016/j.immuni.2009.09.010.
44. Nedoszytko B., Olszewska B., Roszkiewicz J., Glen J., Zablotna M., Lugowska-Umer H., Nowicki R., Sokolowska-Wojdylo M. The role of polymorphism of interleukin-2, -10, -13 and TNF- α genes in cutaneous T-cell lymphoma pathogenesis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016 Dec; 33 (6): 429–434. doi: 10.5114/ada.2016.63881.
45. Li Y., Ou C., Shu H., Zhao H., Zhu B. The ERCC1-4533/8092, TNF- α 238/308 polymorphisms and the risk of hepatocellular carcinoma in Guangxi Zhuang populations of China: Case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (44): e5217. doi: 10.1097/md.00000000000005217.
46. Gutiérrez-Hurtado I.A., Puebla-Pérez A.M., Delgado-Saucedo J.L., Figueroa L.E., Zúñiga-González G.M., Gomez-Mariscal K., Ronquillo-Carreón C.A., Gallegos-Arreola M.P. Association between TNF- α 308G>A and -238G>A gene polymorphisms and TNF- α serum levels in Mexican colorectal cancer patients. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (2): doi: 10.4238/gmr.15028199.
47. Luo Y., Ye Z., Li K., Chen R., Li S., Pang J. Associations between polymorphisms in the IL-4 and IL-4 receptor genes and urinary carcinomas: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8 (1): 1227–1233.
48. Burada F., Dumitrescu T., Nicoli R., Ciurea M.E., Angelescu C., Mixich F., Ioana M. IL-1RN +2018T>C polymorphisms correlated with colorectal cancer. *Mol Biol Rep*. 2013; 40 (4): 2851–7. doi: 10.1007/s11033-012-2300-x.
49. Sáenz López P., Vázquez Alonso F., Romero J.M., Carretero R., Tallada Buñuel M., Ruiz Cabello F., Cózar Olmo J.M. Polymorphisms in inflammatory response genes in metastatic renal cancer. *Actas Urol Esp*. 2009; 33 (5): 474–81.
50. Bapat A.A., Hostetter G., VonHoff D.D., Han H. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11 (10): 695–707. doi: 10.1038/nrc3131.
51. Reyes-Gibby C.C., Wang J., Spitz M., Wu X., Yennurajalingam S., Shete S. Genetic variations in Interleukin-8 and Interleukin-10 are associated with pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013; 46 (2): 161–72. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.07.019.
52. Ando K., Takahashi F., Motojima S., Nakashima K., Kaneko N., Hoshi K., Takahashi K. Possible role for tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody, in treating cancer cachexia. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (60): e69–e72. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2020.

Поступила 4.03.17

Принята в печать 19.07.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боброва Ольга Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармтехнологии и курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-клинический фармаколог, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (г. Красноярск, Россия). E-mail: BOP_351971@mail.ru. SPIN-код: 3525-8218.

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). E-mail: naschnaider@yandex.ru. SPIN-код: 6517-0279.

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). E-mail: stk99@yandex.ru. SPIN-код: 3531-2179.

Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, РУДН (Российский университет дружбы народов); заместитель главного врача по терапии, ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗ г. Москвы (г. Москва, Россия). E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com. SPIN-код: 2725-9981.

Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4525-7556.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

CYTOKINE GENE POLYMORPHISMS AS PREDICTORS OF CHRONIC PAIN SYNDROME IN ONCOLOGY

O.P. Bobrova^{1,2}, N.A. Shnayder¹, M.M. Petrova¹, K.S. Zyryanov³, D.A. Sychev⁴

V.F. Voyno-Jasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia¹

1, Partizana Zheleznyaka Str., 660022-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: bop_351971@mail.ru¹

Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia²

16, 1-st Smolenskaya str., 660133-Krasnoyarsk, Russia²

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia³

6, Miklukho-Maklaya Str., 117198-Moscow, Russia³

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia⁴

2/1, Barrikadnaya Str., 125993-Moscow, Russia⁴

Abstract

The literature review on the role of cytokine gene polymorphisms in the development of chronic pain in cancer patients was presented using MedLine, PubMed, NEB eLibrary.ru, WileyOnlineLibrary, WebofScience, OxfordUniversityPress and SAGEPremier databases for years 1995 to 2016. The role of inter-individual differences based on cytokine gene polymorphisms and their receptors for personalized anesthetic and accompanying treatment in oncology was shown.

Key words: chronic pain, oncology, single nucleotide polymorphisms (SNPs), analgesic therapy, review, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, pharmacogenetics, nociception, cytokine receptors.

REFERENCES

1. *Mikaelyan M.F., Adzhienko V.L.* Current concepts in management of chronic pain syndrome. *Medicinal Herald.* 2016; 2(62): 28–30. [in Russian]
2. *Yakhno N.N., Kukushkina M.L.* Pain (Guide for physicians). Moscow, 2011. 512. [in Russian].
3. *Balashova T.V., Andreeva N.A., Mnatsakanyani L.A., Kotelnikova A.G., Dolgunov A.M.* Current concepts of pain pathogenesis. *Pacific Ocean Medical Journal.* 2012; 3: 13–16. [in Russian]
4. *Wang X.B., Li Y.S., Li J., Han Y., Liu Z.D.* Interleukin-8 -251A/T gene polymorphism and lung cancer susceptibility: a meta-analysis. *J Cell Mol Med.* 2015 Jun; 19 (6): 1218–22. doi: 10.1111/jcmm.12466.
5. *Schmidt B.L., Hamamoto D.T., Simone D.A., Wilcox G.L.* Mechanisms of cancer pain. *J Mol Interv.* 2010; 10 (3): 164–78. doi: 10.1124/mi.10.3.7.
6. *Yoneda T., Hata K., Nakanishi M., Nagae M., Nagayama T., Wakabayashi H., Nishisho T., Sakurai T., Hiraga T.* Involvement of acidic microenvironment in the pathophysiology of cancer-associated bone pain. *Bone.* 2011; 48 (1): 100–5. doi: 10.1016/j.bone.2010.07.009.
7. *Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M.* Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010; 140(6): 883–99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
8. *Matveeva L.V., Mosina L.M.* The role of cytokines of the interleukin-1 family in gastric carcinogenesis. *Newsletter of RAMS.* 2012; 11: 59–65. [in Russian]
9. *Branford R., Dronney J., Ross J.R.* Opioid genetics: the key to personalized pain control? *Clin Genet.* 2012; 82: 301–310. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01923.x.
10. *Neeb L., Hellen P., Boehnke C., Hoffmann J., Schuh-Hofer S., Dirnagl U., Reuter U.* IL-1beta stimulates COX-2 dependent PGE synthesis and CGRP release in rat trigeminal ganglia cells. *PLoS One.* 2011; 6 (3): e17360. doi: 10.1371/journal.pone.0017360.
11. *Hirata H., Tetsumoto S., Kijima T., Kida H., Kumagai T., Takaha-shi R., Otani Y., Inoue K., Kuhara H., Shimada K., Nagatomo I., Takeda Y., Goya S., Yoshizaki K., Kawase I., Tachibana I., Kishimoto T., Kumanogoh A.* Favorable responses to tocilizumab in two patients with cancer-related cachexia. *J Pain Symptom Manage.* 2013; 46 (2): e9–e13. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.01.009.
12. *Wang X.M., Lehyk T.J., Brell J.M., Dorsey S.G.* Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine.* 2012; 59 (1): 3–9. doi: 10.1016/j.cyto.2012.03.027.

13. Guo G., Gao F. CXCR3: latest evidence for the involvement in chemokine signaling in bone cancer pain. *Exp Neurol*. 2015; 265: 1769. doi:10.1016/j.expneurol.2015.02.003.
14. Vendrell D., Macedo I., Alho M., Dionísio R., Costa L. Treatment of cancer pain by targeting cytokines. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 984570. doi: 10.1155/2015/984570.
15. Jaggi A.S., Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology*. 2012; 291 (1–3): 1–9. doi: 10.1016/j.tox.2011.10.019.
16. Saijo Y., Tanaka M., Miki M., Usui K., Suzuki T., Maemondo M., Hong X., Tazawa R., Kikuchi T., Matsushima K., Nukiwa T. Proinflammatory cytokine IL-1 beta promotes tumor growth of Lewis lung carcinoma by induction of angiogenic factors: in vivo analysis of tumor-stromal interaction. *J Immunol*. 2002; 169: 469–475.
17. Kiguchi N., Kobayashi Y., Kishioka S. Chemokine and cytokines in neuroinflammation leading to neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol*. 2012; 12 (1): 55–61. doi: 10.1016/j.coph.2011.10.007.
18. Guan X.H., Fu Q.C., Shi D., Bu H.L., Song Z.P., Xiong B.R., Shu B., Xiang H.B., Xu B., Manyande A., Cao F., Tian Y.K. Activation of spinal chemokine receptor CXCR3 mediates bone cancer pain through an Akt ERK cross talk pathway in rats. *Exp Neurol*. 2015 Jan; 263: 39–49. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.09.019.
19. Doong S.H., Dhruva A., Dunn L.B., West C., Paul S.M., Cooper B.A., Elboim C., Abrams G., Merriman J.D., Langford D.J., Leutwyler H., Baggott C., Kober K., Aouizerat B.E., Miaskowski C. Associations between cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression in patients prior to breast cancer surgery. *Biol Res Nurs*. 2015; 17 (3): 23747. doi: 10.1177/1099800414550394.
20. Reyes-Gibby C.C., Shete S., Yennurajalingam S., Frazier M., Bruera E., Kurzrock R., Crane C.H., Abbruzzese J., Evans D., Spitz M.R. Genetic and nongenetic covariates of pain severity in patients with adenocarcinoma of the pancreas: assessing the influence of cytokine genes. *J Pain Symptom Manage*. 2009; 38 (6): 894–902. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.04.019.
21. Luo M., Yang Y., Luo D., Liu L., Zhang Y., Xiao F., Yang J., Zhang C., Fu S., Luo Z. Tumor necrosis factor- α promoter polymorphism 308 G/A is not significantly associated with esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016; 7 (48): 79901–13. doi: 10.18632/oncotarget.13093.
22. Bandil K., Singhal P., Sharma U., Hussain S., Basu S., Parashari A., Singh V., Sehgal A., Shivam A., Ahuja P., Bharadwaj M., Banerjee B.D., Mehrotra R. Impacts of TNF-LTA SNPs/Haplotypes and Lifestyle Factors on Oral Carcinoma in an Indian Population. *Mol Diagn Ther*. 2016; 20 (5): 469–80. doi: 10.1007/s40291-016-0215-2.
23. Zhao H., Zhang H.W., Zhang T., Gu X.M. Tumor necrosis factor alpha gene -308G>A polymorphism association with the risk of esophageal cancer in a Han Chinese population. *Genet Mol Res*. 2016 Oct 7; 15 (4). doi: 10.4238/gmr.150458661.
24. Reyes-Gibby C.C., Spitz M.R., Yennurajalingam S., Swartz M., Gu J., Wu X., Bruera E., Shete S. Role of inflammation gene polymorphisms on pain severity in lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18 (10): 2636–2642. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0426.
25. Sun Q., Guo X., Wang Q., Zhao F. The association of TNF-308 (G/A) gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Chin J Cancer Res*. 2016; 28 (5): 536–542. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.05.09.
26. Rausch S.M., Gonzalez B.D., Clark M.M., Patten C., Felten S., Liu H., Li Y., Sloan J., Yang P. SNPs in PTGS2 and LTA predict pain and quality of life in long term lung cancer survivors. *Lung Cancer*. 2012; 77 (1): 217–23. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.02.017.
27. Wang Z., Liu Y., Yang L., Yin S., Zang R., Yang G. The polymorphism interleukin-8 -251A/T is associated with a significantly increased risk of cancers from a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014; 35 (7): 7115–23. doi: 10.1007/s13277-014-1881-5.
28. Baune B.T., Dannlowski U., Domschke K., Janssen D.G., Jordan M.A., Ohrmann P., Bauer J., Biros E., Arolt V., Kugel H., Baxter A.G., Suslow T. The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 67 (6): 543–9. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.004.
29. Reyes-Gibby C.C., Spitz M., Wu X., Merriman K., Etzel C., Bruera E., Kurzrock R., Shete S. Cytokine genes and pain severity in lung cancer: exploring the influence of TNF- α -308 G/A IL6-174G/C and IL8-251T/A. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16 (12): 2745–2751. doi: 10.1158/1055-9965.epi-07-0651.
30. Reyes-Gibby C.C., Spitz M.R., Yennurajalingam S., Swartz M., Gu J., Wu X., Bruera E., Shete S. Role of inflammation gene polymorphisms on pain severity in lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18 (10): 2636–42. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0426.
31. Mierköster S., Wegehenkel K., Arlt A., Witt M., Stipos B., Kruse M.L., Sebens T., Klöppel G., Kalthoff H., Fölsch U.R., Schäfer H. Tumor stroma interactions induce chemoresistance in pancreatic ductal carcinoma cells involving increased secretion and paracrine effects of nitric oxide and interleukin-1beta. *Cancer Res*. 2004; 64: 1331–1337.
32. Gan W.Y., Li H.M., Zhang Y.G., Li C.M., Wang Y. Association between IL18-607C/A and -137G/C polymorphisms and susceptibility to non-small cell lung cancer in a Chinese population. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (4). doi: 10.4238/gmr.15048822.
33. Zhao K., Xu J., Tian H. Correlation analysis between an IL-6 genetic polymorphism and non-small cell lung cancer prognosis. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (1): 15017021. doi: 10.4238/gmr.15017021.
34. Quesada B.J.R., Talpaz M., Rios A., Kurzrock R., Guterman J.U. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol*. 2015; 4 (20): 234–243. doi: 10.1200/JCO.1986.4.2.234.
35. Von Ah.D.M., Kang D.H., Carpenter J.S. Predictors of cancer-related fatigue in women with breast cancer before, during, and after adjuvant therapy. *Cancer Nurs*. 2008; 31 (2): 134–44. doi: 10.1097/01.NCC.0000305704.84164.54.
36. Xu J., Yin Z., Cao S., Gao W., Liu L., Yin Y., Liu P., Shu Y. Systematic review and meta-analysis on the association between IL-1B polymorphisms and cancer risk. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e63654. doi: 10.1371/journal.pone.0063654.
37. Bastami S., Norling C., Trinks C., Holmlund B., Walz T.M., Ahlner J., Uppugunduri S. Inhibitory effect of opiates on LPS mediated release of TNF and IL-8. *Acta Oncol*. 2013 Jun; 52 (5): 1022–33. doi: 10.3109/0284186X.2012.737932.
38. Dahl A.A., Nesvold I.L., Reinertsen K.V., Fossa S.D. Arm/shoulder problems and insomnia symptoms in breast cancer survivors: cross-sectional, controlled and longitudinal observations. *Sleep Med*. 2011 Jun; 12 (6): 584–90. doi: 10.1016/j.sleep.2011.01.011.
39. McCann B., Miaskowski C., Koettters T., Baggott C., West C., Levine J.D., Elboim C., Abrams G., Hamolsky D., Dunn L., Rugo H., Dodd M., Paul S.M., Neuhaus J., Cooper B., Schmidt B., Langford D., Cataldo J., Aouizerat B.E. Associations between pro- and anti-inflammatory cytokine genes and breast pain in women prior to breast cancer surgery. *J Pain*. 2012; 13 (5): 425–37. doi: 10.1016/j.jpain.2011.02.358.
40. Barratt D.T., Klepstad P., Dale O., Kaasa S., Somogyi A.A. Innate Immune Signalling Genetics of Pain, Cognitive Dysfunction and Sickness Symptoms in Cancer Pain Patients Treated with Transdermal Fentanyl. *PLoS One*. 2015 Sep 2; 10 (9): e0137179. doi: 10.1371/journal.pone.0137179.
41. Sakamoto K., Takeda S., Kanekiyo S., Nishiyama M., Kitahara M., Ueno T., Yamamoto S., Yoshino S., Hazama S., Okayama N., Nagano H. Association of tumor necrosis factor- α polymorphism with chemotherapy-induced oral mucositis in patients with esophageal cancer. *Mol Clin Oncol*. 2017 Jan; 6 (1): 125–129. doi: 10.3892/mco.2016.1081.
42. Liu X., Wang Z., Yu J., Lei G., Wang S. Three polymorphisms in interleukin-1beta gene and risk for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Dec; 124 (3): 821–5. doi: 10.1007/s10549-010-0910-3.
43. Ransohoff R.M. Chemokines and chemokine receptors: standing at the crossroads of immunobiology and neurobiology. *Immunity*. 2009 Nov 20; 31 (5): 711–21. doi: 10.1016/j.immuni.2009.09.010.
44. Nedoszytko B., Olszewska B., Roszkiewicz J., Glen J., Zablotna M., Lugowska-Umer H., Nowicki R., Sokołowska-Wojdyło M. The role of polymorphism of interleukin-2, -10, -13 and TNF- α genes in cutaneous T-cell lymphoma pathogenesis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016 Dec; 33 (6): 429–434. doi: 10.5114/ada.2016.63881.
45. Li Y., Ou C., Shu H., Zhao H., Zhu B. The ERCC1-4533/8092, TNF- α 238/308 polymorphisms and the risk of hepatocellular carcinoma in Guangxi Zhuang populations of China: Case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (44): e5217. doi: 10.1097/md.00000000000005217.
46. Gutiérrez-Hurtado I.A., Puebla-Pérez A.M., Delgado-Saucedo J.I., Figueroa L.E., Zúñiga-González G.M., Gomez-Mariscal K., Ronquillo-Carreón C.A., Gallegos-Arreola M.P. Association between TNF- α -308G>A and -238G>A gene polymorphisms and TNF- α serum levels in Mexican colorectal cancer patients. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (2). doi: 10.4238/gmr.15028199.
47. Luo Y., Ye Z., Li K., Chen R., Li S., Pang J. Associations between polymorphisms in the IL-4 and IL-4 receptor genes and urinary carcinomas: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8 (1): 1227–1233.
48. Burada F., Dumitrescu T., Nicoli R., Ciurea M.E., Angelescu C., Mixich F., Ioana M. IL-1RN +2018T>C polymorphisms correlated with colorectal cancer. *Mol Biol Rep*. 2013; 40 (4): 2851–7. doi: 10.1007/s11033-012-2300-x.
49. Sáenz López P., Vázquez Alonso F., Romero J.M., Carretero R., Tallada Buñuel M., Ruiz Cabello F., Cózar Olmo J.M. Polymorphisms in inflammatory response genes in metastatic renal cancer. *Actas Urol Esp*. 2009; 33 (5): 474–81.
50. Bapat A.A., Hostetter G., VonHoff D.D., Han H. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11 (10): 695–707. doi: 10.1038/nrc3131.

51. Reyes-Gibby C.C., Wang J., Spitz M., Wu X., Yennurajalingam S., Shete S. Genetic variations in Interleukin-8 and Interleukin-10 are associated with pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2013; 46 (2): 161–72. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.07.019.

52. Ando K., Takahashi F., Motojima S., Nakashima K., Kaneko N., Hoshi K., Takahashi K. Possible role for tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody, in treating cancer cachexia. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (60): e69–e72. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2020.

Received 4.03.17
Accepted 19.07.17

ABOUT THE AUTHORS

Olga P. Bobrova, MD, PhD, Associated Professor, Department of Pharmacology with Courses of Clinical Pharmacology, Pharmaceutical Technology, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Centre named after A.I. Kryzhanovskiy (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: BOP_351971@mail.ru. SPIN-code: 3525-8218.

Natalya A. Shnayder, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: naschnaider@yandex.ru. SPIN-code: 433-1627.

Marina M. Petrova, MD, DSc, Professor, Head of the Outpatient Department, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: stk99@yandex.ru. SPIN-code: 449-1320.

Sergei K. Zyryanov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Chief Physician for Therapy, Moscow City Clinical Hospital № 24 (Moscow, Russia). E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com. SPIN-code: 2725-9981.

Dmitri A. Sychev, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Pharmacology and therapeutic, Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia). E-mail: Dmitry.alex.sychev@gmail.com. SPIN-code: 4525-7556.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests