

УДК 613.6; 615.9; 616

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ34959>

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ. ФЕНОМЕНОЛОГИЯ. АКТУАЛЬНОСТЬ. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

В.Р. Рембовский, Л.А. Могилenkova

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства России, Ленинградская область

Для цитирования: Рембовский В.Р., Могилenkova Л.А. Персонализированная токсикология. Феноменология. Актуальность. Перспективы развития // Медицинский академический журнал. — 2020. — Т. 20. — № 3. — С. 61–73. <https://doi.org/10.17816/MAJ34959>

Поступила: 07.07.2020

Одобрена: 11.08.2020

Принята: 07.09.2020

Исследуемое направление — персонализированная токсикология — перспективно для изучения индивидуальной токсичности опасных химических соединений в рамках экспериментальной и клинической токсикологии на основе новых подходов молекулярной медицины с использованием генетических, эпигеномных методов в профилактике, диагностике, лечении химически обусловленных заболеваний.

Цель исследования — изучение индивидуальных генетически и эпигенетически обусловленных механизмов реагирования организма на действие химических веществ, их влияния на доклинические, обратимые изменения, развитие интоксикаций и отдаленных эффектов, оценка индивидуального риска для здоровья воздействия химического фактора.

Ключевые слова: химическое вещество; токсичность; генотип; эпигеном; здоровье; индивидуум.

PERSONALIZED TOXICOLOGY: PHENOMENOLOGY, RELEVANCE, DEVELOPMENT PROSPECTS

V.R. Rembovsky, L.A. Mogilenkova

Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology Federal State Unitary Enterprise under Federal Medical Biological Agency, Leningrad Region

For citation: Rembovsky VR, Mogilenkova LA. Personalized toxicology: Phenomenology, relevance, development prospects. *Medical Academic Journal*. 2020;20(3):61-73. <https://doi.org/10.17816/MAJ34959>

Received: July 7, 2020

Revised: August 11, 2020

Accepted: September 7, 2020

Personalized toxicology is a research area that studies the individual toxicity of hazardous chemical compounds by experimental and clinical toxicology based on new molecular medicine approaches, including genetics and epigenomics, for prevention, diagnosis, and treatment of chemically induced diseases.

Goal of Research. To study individual genetically and epigenetically induced mechanisms of body's response to exposure to chemical substances, and their effect on preclinical and reversible changes, development of intoxications, and long-term effects, as well as assessment of the individual health risk of exposure to a chemical factor.

Keywords: chemical; toxicity; genotype; epigenome; health; individual.

Сохранение здоровья людей при воздействии химического фактора составляет насущную проблему обеспечения химической безопасности. Согласно уставу Всемирной организации здравоохранения здоровье — это состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов. Охрана здоровья человека — одна из важнейших функций государства [1]. Вместе с тем вероятность негативного воздействия опасных химических веществ (ХВ) на человека и окружающую среду представляет осознанную опасность для

обеспечения нормальной жизнедеятельности и здоровья людей в современном мире.

При оценке реального риска развития химически обусловленных болезней первоочередными задачами в настоящее время являются идентификация и количественное определение химического агента, диагностика характерных проявлений токсического его воздействия с учетом как общих закономерностей, так и индивидуальных особенностей ответной реакции, включая психическое реагирование и духовные качества человека, контактирующего с химическим агентом.

Список сокращений

ХВ — химические вещества; AhR — рецептор ароматических углеводородов; BCHE — бутирилхолинэстераза; CYP — цитохром P450; GST — глутатион-S-трансфераза; NAT — N-ацетилтрансфераза; SULT — сульфотрансфераза; UGT — УДФ-глюкуронилтрансфераза.

Основная проблема современной токсикологии заключается в доказательстве существования донозологических и начальных индивидуальных реакций на длительное воздействие ХВ на пороговом уровне и ниже, особенно для токсикантов, характеризующихся большим диапазоном наследственно обусловленных клинических проявлений, в том числе для канцерогенов и коканцерогенов. Опыт показывает, что стандартное определение параметров токсикометрии и других показателей токсичности ХВ на основе статистически значимых средних величин наблюдаемых эффектов не отражает индивидуальной чувствительности, зависящей от полиморфизма генов, эпигенетических и других наследственных факторов, или отражает их весьма опосредованно (коэффициенты вариации, дисперсия величин медианных характеристик, время наступления основных симптомов интоксикации и др.).

Варианты эффектов, обусловленных действием ХВ, включая малые дозы, представлены на рисунке.

Многочисленные исследования свидетельствуют о перспективности персонализированного подхода при выборе методов ранней диагностики и средств лечебно-профилактического

поддержания здоровья (управления гомеостазом) [2–10] в условиях адаптации индивидуума к неблагоприятному, в том числе химическому, воздействию.

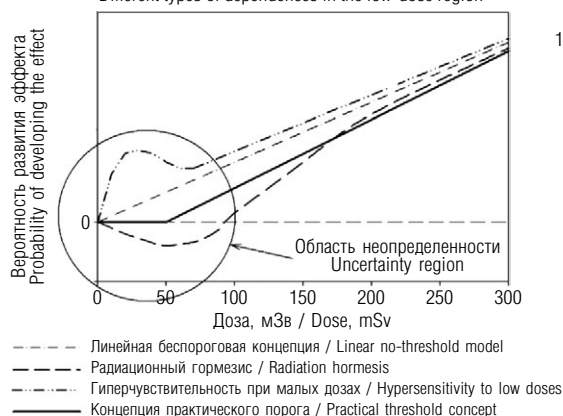
Индивидуализированный подход, активно развивающийся в области клинической медицины и фармакологии, основанный на молекулярной диагностике, может стать базовым в экспериментальной и клинической токсикологии.

Термин «персонализированная (персонализированная) медицина» (personalized medicine) впервые применил Кевала Джайн в 1998 г. в связи с развитием инновационных технологий, базирующихся на генетических, бимолекулярных методах диагностики, способов профилактики, средств лечения и реабилитации пациентов [6].

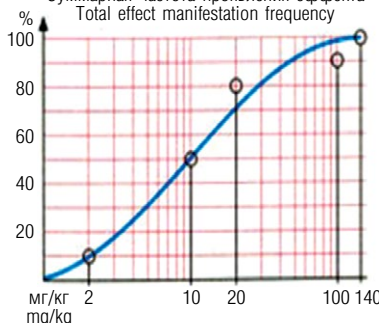
В России В.С. Баранов впервые сформулировал концепцию индивидуальной предиктивной медицины, разработанную на основе молекулярно-генетических исследований, и обосновал создание «генетического паспорта» человека [7].

Основными целями предлагаемого нами междисциплинарного направления — персонализированной токсикологии — являются

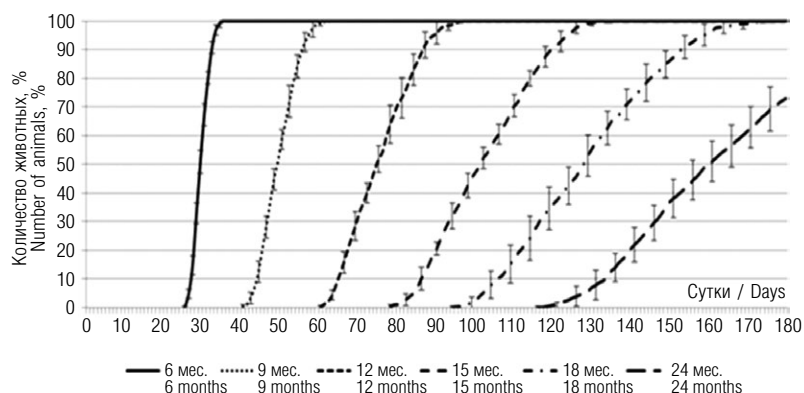
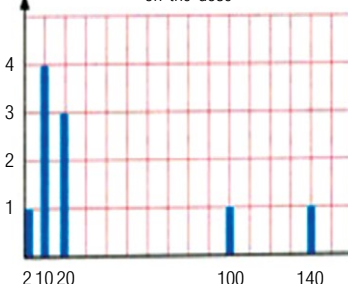
Различные варианты зависимости «доза — эффект» в области малых доз
Different types of dependences in the low-dose region



Суммарная частота проявления эффекта
Total effect manifestation frequency



Число особей, реагирующих на данную дозу
Number of animals that display response on the dose



Зависимости «доза — эффект» действия химических веществ в динамике наблюдения

“Dose — effect” dependences of the action of CV in the dynamics of observation

изучение индивидуальных генетических и эпигенетических механизмов реагирования субъектов на действие ХВ, их влияния на доклинические, обратимые изменения, развитие интоксикаций и отдаленных эффектов для оценки индивидуального риска здоровью при воздействии химического фактора, разработка индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий и программ реабилитации пострадавших [4, 5].

Развитие персонализированной токсикологии в системе современных медицинских наук связано с экспериментальной профилактической токсикологией (оценка токсичности, опасности ХВ, изучение механизма действия, токсикокинетики, токсикодинамики, гигиеническое нормирование), ее разделом — аналитической токсикологией (определение ХВ, их аддуктов, метаболитов, эндогенных метаболитов в биосредах, разработка методов и проведение санитарно-химического контроля) и клиническим направлением токсикологии (клинические формы острой и хронической патологии, диагностика, лечение и коррекция поражений), включая молекулярную токсикологию (молекулярные механизмы острых и хронических отравлений ХВ, донозологические изменения во взаимосвязи с генетическими и эпигенетическими факторами) с использованием подходов персонифицированной медицины.

В рамках формирования этого направления токсикологии находятся классические аспекты системного подхода: профилактика патологического состояния, его диагностика и лечение (в случае возникновения заболевания вследствие действия химического фактора и сопутствующих причин), реабилитация пострадавших.

Персонифицированная профилактика вместе с традиционными мероприятиями позволяет разрабатывать конкретные рекомендации по предупреждению производственно обусловленных и других заболеваний, связанных с химическим воздействием (меры по охране труда и защите окружающей среды, методики профессиональной ориентации, правила образа жизни, принципы диспансерного наблюдения и ранней регистрации донозологических изменений здоровья, определение соответствующих немедикаментозных и медикаментозных средств профилактики, включая изучение генотипа и эпигенетических особенностей персонала и других лиц, контактирующих с ХВ).

Персонифицированная диагностика — это выбор биомаркеров и количественное их определение для свидетельства о наличии какого-либо специфического расстройства или предрасположенности к нему. Важную роль в персонализированной медицине играет мо-

лекулярный диагноз. Он включает определение генома (полная характеристика ДНК хромосом и митохондриальной ДНК индивида), гаплотипов, исследование экспрессии генов и других эпигенетических факторов, а также «мультиомиксные» методы (метабономика, метаболомика, протеомика, липидомика и др.). Широкомасштабные международные геномные исследования по программам «Геном человека», «Гаплоидный геном», «Секвенирование нового поколения» (NGS), геномных (GWAS) и эпигеномных (EWAS) ассоциаций служат базой для изучения наследственного фактора в патогенезе химически обусловленной патологии.

Для проведения эффективного персонализированного лечения и реабилитации лиц с производственно обусловленными заболеваниями необходимо развитие фармакологического и нутрициологического обеспечения, направленного на нормализацию гомеостаза в условиях адаптации организма к неблагоприятному воздействию [4, 8, 11].

Составление прогноза возможных нарушений здоровья на основе предиктивной (предсказательной) медицины, токсикогеномики и геномной терапии является целью разработки лечебно-профилактических мероприятий как для конкретного человека, так и для профессиональной группы и популяции в целом.

Создание индивидуальной лечебно-профилактической программы должно быть основано на выборе генов-маркеров и изучении взаимодействия «окружающая среда — эпигеном — ген», «ген — ген» согласно эпигеномной регуляции и межгеномному взаимодействию для поддержания гомеостаза организма [4, 8, 11–24].

Причинами индивидуальных различий в чувствительности к действию химического фактора могут быть:

- состояние среды обитания и уровень загрязненности ксенобиотиками пищевых продуктов, включая малые дозы отдельных токсикантов (канцерогены и коканцерогены);
- мутации генов, кодирующих ферменты биотрансформации, компонентов иммунной системы, антиоксидантной защиты и других систем детоксикации, сочетание их полиморфизмов;
- полиморфизмы генов, обуславливающих предрасположенность к развитию патологии органов-мишеней ХВ — нейродегенеративных процессов, болезней сердечно-сосудистой и дыхательной систем, злокачественных новообразований и др.;
- эффект эпистаза — взаимодействие неаллельных генов, при котором действие одного гена (эпистатического) подавляет действие другого (гипостатического);

- эпигенетические изменения, вызывающие модификацию генома и экспрессию генов (метилирование ДНК, ремоделирование хроматина и т. д.), которые могут проявляться в течение нескольких поколений;
- пол;
- возраст;
- физиологическое состояние и другие внутренние факторы;
- нарушение образа жизни, в том числе наличие «вредных привычек» (табакокурение, употребление алкоголя, наркотиков и т. д.);
- комбинации перечисленных факторов, приводящие к значительному изменению реакции организма на действие ХВ.

В задачи индивидуального подхода при оценке здоровья лиц, контактирующих с ХВ, входят:

- поиск индивидуальных и групповых различий в структуре генов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков и характеризующихся наличием полиморфизмов;
- выбор генетических маркеров, обуславливающих индивидуальную и групповую чувствительность к действию химического фактора;
- поиск новых маркеров экспозиции — прямых аддуктов с ДНК, РНК, сывороточным альбумином и другими — и маркеров чувствительности — полиморфизмов генов, эпигеномных изменений и т. д.;
- выбор биомаркеров индивидуальных эффектов, обусловленных генетическими особенностями;
- создание новых экспериментальных моделей персонализированных исследований с использованием гуманизированных животных, на культурах клеток человека с разными генетическими характеристиками и т. п.;
- оценка взаимосвязи между наличием генетических маркеров и чувствительностью к химическому фактору в динамике наблюдения эффектов (от фонового уровня до оценки последствий воздействия);
- разработка методических подходов к оценке риска развития повышенной индивидуальной чувствительности к действию ХВ;
- популяционный генетический анализ, прогноз и профилактические мероприятия для групп повышенного риска (персонал предприятий, население, проживающее вблизи химически опасных объектов).

При проведении индивидуальной оценки токсичности ХВ в эксперименте на животных необходимо учитывать:

- виды животных, наиболее чувствительных в отношении токсического действия;
- возраст, пол экспериментальных животных;
- физиологическое состояние животных;
- способ введения ХВ, дозу, путь введения и режим дозирования;
- стабильность исследуемого материала в условиях исследования.

Большое значение в зависимости от поставленных задач имеет создание новых экспериментальных моделей персонализированных исследований влияния ХВ на животных в опытах *in vivo* и *in vitro*, а также на культурах тканей людей разных фенотипов и генотипов, полов, возрастов, этносов и т. п. Исследования должны быть направлены как на поиск закономерностей токсического эффекта традиционными способами, так и на выявление взаимосвязи наследственно обусловленных механизмов индивидуального реагирования многоуровневых систем поддержания гомеостаза с помощью методов молекулярной биологии, математического моделирования.

Выбор и разработку новых моделей лабораторных животных для оценки химически обусловленной патологии, сходной с профессиональными заболеваниями человека [5, 12], необходимо проводить индивидуально для каждого животного в течение всего периода наблюдения (до воздействия, экспозиция, восстановительный период) с учетом видовой чувствительности, индивидуальных параметров показателей прямого воздействия ХВ на органы-мишени и биомаркеров детоксикации этих ксенобиотиков для экстраполяции на человека данных, полученных в экспериментах на животных.

К перспективным относят модели трансгенных (нокаут-генных) животных, позволяющие моделировать нарушения здоровья, сходные с заболеваниями у человека, связанными с индивидуальными генетическими особенностями [12]. По возможности данные исследования должны включать изучение токсикокинетики.

Следует отметить, что обоснование индивидуальных (групповых по генотипам) гигиенических нормативов ХВ с применением современных методов гигиенического нормирования проблематично из-за неопределенностей в выборе патогенетически значимых параметров токсичности, рассчитанных для каждого подопытного животного в течение всего периода наблюдения (от фоновых значений до уровня в восстановительный период).

При индивидуальной оценке воздействия токсиканта или комплекса ХВ на здоровье человека возникает вопрос подбора адекватных физико-химических и биологических показателей, в первую очередь молекулярной биологии. В табл. 1 представлены основные отличия

Таблица 1 / Table 1

**Общие и отличительные подходы к оценке токсичности опасных химических веществ
в персонализированной и клинической токсикологии**

General and distinctive approaches to toxicity assessment of hazardous chemicals in personalized and clinical toxicology

Показатель	Клиническая токсикология	Персонализированная токсикология
Пол	+	+
Возраст	+	+
Фенотип	±	+
Генотип	—	+
Эпигенетические эффекты	—	+
Образ жизни	±	+
Состояние здоровья	+	+
Индивидуальный подход при санитарно-химическом контроле состояния производственной и окружающей среды		
Химический фактор	±	+
Среда обитания индивидуума	—	+
Персональный мониторинг токсичности (физиологические, биохимические, иммунологические, генетические, патоморфологические и другие биологические показатели)		
Фоновые уровни	+	+
В динамике воздействия	±	+
В отдаленный период	±	+
Генотипы линий клеточных культур	±	+
Терапия с использованием материалов генотипирования	±	+
Факторный анализ (метод главных компонент и др.)	±	+
Результаты оценки токсичности		
Усредненные групповые показатели, в том числе популяционные	+	±
Индивидуальные (групповые по генотипам) данные	—	+

Примечание. + — применяется в эксперименте; — — не применяется; ± — не всегда.

изучения влияния опасных ХВ на организм с помощью персонализированной токсикологии от подходов, используемых в рамках традиционной клинической токсикологии.

Для понимания природы токсикодинамического эффекта необходимы сведения о поведении ХВ, их метаболитов, аддуктов с нуклеиновыми кислотами, белками в биологических жидкостях (например, в плазме, сыворотке крови, моче). Показано, что степень и характер токсических эффектов во многом зависят от скорости образования и элиминации токсичных метаболитов ксенобиотиков:

- полярных метаболитов, образующихся в 1-й фазе биотрансформации с участием оксидоредуктаз (CYP450 и др.), гидролаз (холинэстеразы, карбоксилэстеразы и др.);
- продуктов конъюгации, образующихся во 2-й фазе биотрансформации с участием

N-ацетилтрансфераз, УДФ-глюкуронил-трансфераз, глутатион-S-трансфераз, сульфотрансфераз и др.

Существенное влияние на скорость элиминации оказывают процессы транспорта продуктов метаболизма, характеризующиеся различной активностью транспортных белков. Изоформы транспортных белков (P-gr, OATP, OAT, MRP и др.) с низкой активностью усугубляют течение интоксикации.

В настоящее время активно изучают роль полиморфизма генов, регулирующих активность ферментов 1-й (CYP, BCHE) и 2-й фазы (*GST*, *UGT1A1*, *NAT2*) биотрансформации ксенобиотиков, деятельность нейрогуморальной (*SLC6A*, *5-HTA*, *5-HTT*, *MAOA*, *DRD4*, *COMT* и др.), иммунной (генов *STAT4*, *STAT6*, кодирующих иммуноглобулины, цитокины, мутации генов *FOXP3*, *UNC13D* и т. д.), сердечно-сосудистой

Таблица 2 / Table 2

Некоторые «неблагоприятные» аллельные варианты генов системы детоксикации ксенобиотиков (4)
Some “unfavorable” allelic variants of xenobiotic detoxification system genes (4)

Ген	Аллельные варианты	Ген	Аллельные варианты
1-я фаза биотрансформации		2-я фаза биотрансформации	
<i>CYP2D6</i>	2D6*3, CYP2D6*4 и др.	<i>UGT1A1</i>	A1*1B, A1*28, 1A1*60
<i>CYP2C9</i>	2C9*2, 2C9*3	<i>NAT2</i>	NAT 2*5, NAT 2*в, NAT 2*7, NAT2*14 и др.
<i>CYP2B6</i>	2B6*5, 2B6*6	<i>TPMT</i>	TPMT*2, TPMT*3, TPMT*8
<i>CYP3A4</i>	A290G, 3A4*4	<i>GSTT1</i>	Нулевые аллели (0/0)
<i>NQO1</i>	609 C>T	<i>GSTM1</i>	Нулевые аллели (0/0)
<i>BCHE</i>	A209G и др.	<i>GSTP1</i>	GSTP1*B; GSTP1*C
Цитокины		Про- и антиоксидантные системы	
<i>IFNγ</i>	+874A/T	<i>SOD2</i>	C (T/C и C/C)
<i>TNFα</i>	–308G >A, –238G >A	<i>CAT</i>	T (T/T и C/T); G (G/G)
<i>IL4</i>	–589T, –590T, –590C	<i>GPX4</i>	T (C/T и T/T)
<i>IL6</i>	–174C>T	<i>GCLC</i>	T (T/T)
<i>IL10</i>	–592C>A, –1082A>G, –2849A>G, –575T>A	<i>CYBA</i>	T (T/T) (640AA)
<i>IL17</i>	<i>G197A</i>	<i>NQO1 (NAD(P)H</i>	T (C/T)

(*APOE*, *CETP*, *PON*, *FV*, *eNO*, *ADRB* и т. д.) и других систем, в развитии многофакторных и химически обусловленных заболеваний [4, 13, 16, 20–22]. Роль генетических и средовых факторов в развитии полигенных болезней многообразна и своеобразна для каждого больного, в том числе подвергающегося или подвергавшегося воздействию химических загрязнителей.

Высокая чувствительность к действию токсичных ХВ может быть обусловлена как высокой, так и низкой активностью отдельных ферментов биотрансформации и других систем, связанных с полиморфизмом соответствующих генов. Существует взаимосвязь процессов биотрансформации и иммунной системы при обезвреживании ХВ, при этом образуются свободные радикалы, обладающие высокой реактивностью, что вызывает активацию антиоксидантной защиты, при недостатке которой развивается оксидативный стресс.

Для доказательства индивидуальной токсичности ХВ необходим подбор генетически обусловленных критериев: полиморфизмы генов, кодирующих ферменты 1-й, 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков, регулирующих иммунные ответы, функцию антиоксидантной и других систем детоксикации; эпигенетические нарушения; их комплексы, существенно влияющие на характер патологических процессов в организме. В табл. 2 представлены

некоторые аллельные варианты генов, регулирующих процессы детоксикации ксенобиотиков, связанные с «неблагоприятными» последствиями воздействия ХВ.

Зачастую отмечается каскадный эффект нарушения гомеостаза при воздействии ХВ. Например, с геном рецептора ароматических углеводов связана транскрипция генов, содержащих сайты, чувствительные к полиароматическим углеводородам, диоксинам и другим ксенобиотикам. *AhR* активирует экспрессию генов, регулирующих процессы 1-й и 2-й фазы биотрансформации, оксидативного стресса, внутриклеточного транспорта, метаболизма, иммунного ответа, провоспалительной сигнализации и т. д. Активация транскрипционного ядерного фактора NF- κ B при взаимодействии его субъединиц (RELA, RELB, c-Rel) с *AhR* повышает экспрессию генов — рецепторов иммуннокомпетентных клеток, реагентов острой фазы воспаления, молекул клеточной адгезии, факторов роста, пролиферации, метастазирования опухолевых клеток, репликации вирусов, факторов транскрипции, регуляторов клеточного цикла и апоптоза [24]. Для генов, кодирующих изоферменты CYP, NAT и GST, характерны полиморфизмы, фенотипически проявляющиеся наличием в популяции «быстрых», «медленных» или промежуточных метаболитаторов. Наибольшее ухудшение здоровья чаще встречается при комбинации высокого уровня актив-

ности ферментов 1-й фазы и низкой активности ферментов 2-й фазы биотрансформации. Особо высокая чувствительность наблюдается у лиц с сочетанием мутаций генов *CYP1A1* C/C и *GSTM1* «0/0», *GSTT1* «0/0»; комбинациями генотипов *GSTT1*+ и *GSTM1* (0/0), *GSTM1* 0/0 и *CYP2E1* T/A, *GSTP1* и *CYP2C19*.

Контроль активности различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, обеспечивающий иммунный ответ на антигены, связан с комплексом HLA для человека [13]. Доказано, что один и тот же антиген вызывает иммунный ответ разного уровня у лиц с разными генотипами, в то же время организм может быть реактивным в различной степени к разным антигенам. Наиболее изучено влияние полиморфизма генов цитокинов, регулирующих иммунные и другие процессы поддержания гомеостаза, на развитие разнообразной патологии. Выявлено угнетающее воздействие на цитохром P450-зависимые монооксигеназы у цитокинов: IFN α , IFN β , IFN γ , IL-1 и TNF, IL-6, IL-11, IL-2.

В условиях среды обитания человека реализуются наследственные факторы, обуславливающие физическое, психическое и духовное здоровье.

Повышенная чувствительность к химическому воздействию может быть связана с особенностями личности. И наоборот, химические агенты, в первую очередь оказывающие нейротропное действие, и высокое нервно-психическое напряжение при работах с ХВ как ситуация, требующая постоянного адаптивного напряжения с участием эпигенетических механизмов, могут стать ведущим фактором, провоцирующим не только многие расстройства нервно-психических функций, но и развитие

психосоматических болезней, наблюдаемых у персонала химически опасных производств [25–27]. Необходимо изучение генетических и эпигенетических маркеров предрасположенности к данным нарушениям здоровья вследствие воздействия химического фактора.

Наиболее изучены полиморфизмы генов, участвующих в регуляции психических функций (дофаминергической и серотонинергической, ГАМК-эргической, гипоталамо-гипофизарной и адренергической систем, нейротрофинов и др.), которые играют ведущую роль в социальной ориентации, памяти, поведении, выполнении социальных функций [15–23]. Генетическими маркерами реакции на стресс для человека также являются гены нейротропного фактора мозга и его рецептора, метаболизма полиаминов, глиальных клеток, обмена и др.

Экспериментально на лабораторных животных показано, что гены рецепторов дофамина, серотонина, норадреналина, ядерного фактора NF- κ B, митоген-активируемой протеинкиназы, нейротрофических факторов, трансдукторы и активаторы транскрипции, контролирующие передачу нервного импульса, особенности работы иммунной системы, влияют на характер стрессовой реакции и восстановление организма после стресса [28].

В табл. 3 представлены некоторые аллельные варианты генов, определяющие негативные формы психических функций у человека. Выбор этих генотипов для использования в качестве биомаркеров чувствительности к конкретным ХВ важен при проведении профессионального отбора и обеспечении адекватной работоспособности персонала химически опасных производств.

Таблица 3 / Table 3

Полиморфизмы генов, определяющих негативные формы поведения и другие психические функции человека
Polymorphisms of genes that determine negative forms of behavior and other mental functions in humans

Ген	Аллель, полиморфный локус	Форма психических расстройств
<i>SLC6A3</i> (транспортер дофамина)	9R	Жестокое поведение и агрессивность, склонность к шизофрении, алкогольному психозу, снижению внимания; депрессия у больных церебральным атеросклерозом
<i>SLC6A3</i> (транспортер дофамина)	10R	Рискованное поведение
<i>DAT1</i> (транспортер дофамина)	9R, 10R	Предрасположенность к депрессии, наркомании и другим психическим расстройствам
<i>DRD2</i> (рецепторы дофамина 2-го типа)	A1A1(T), A1A2(CC)	Склонность к шизофрении, аддиктивное (алкоголизм, наркомания) поведение; ускорение умственного утомления при когнитивной нагрузке

Окончание табл. 3 / End of table 3

Ген	Алель, полиморфный локус	Форма психических расстройств
<i>DRD4</i> (рецепторы дофамина 4-го типа)	7R, 4R	Склонность к поиску острых ощущений, особенно при воздействии негативных психосоциальных факторов, к депрессивному психозу, неустойчивость к стрессу
<i>SLC6A4</i> (транспортер серотонина)	5-HTTLPR, SS, rs1042173	Склонность к депрессии, тревожности, насилию, неустойчивость к стрессу
<i>5-HTT2A</i> (серотониновый рецептор)	A1438G, T102C, A2A2	Склонность к шизофрении, депрессии, агрессивное поведение
<i>HTR2A</i> (серотониновый рецептор)	102T>C, 1438G<A, rs 7997012, rs17069218 (T/T), A1A1	Склонность к шизофрении, депрессия, аддиктивное (алкоголизм, наркомания) поведение; агрессивность, склонность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний
<i>TPH1</i> (катализатор окисления триптофана в 5-НТ)	A218C (A/A)	Аффективные расстройства депрессивного и суицидального характера
<i>MAOA</i> (моноаминоксидаза А; деградация нейромедиаторов адреналина, норадреналина, серотонина и гистамина)	5R, 4R, 3R, 2R, низкоактивный вариант гена (LPR)	Наиболее склонны к агрессивности, асоциальному поведению мужчины, пережившие насилие родителей; риск агрессивного и враждебного поведения в молодом возрасте
<i>TPH1</i> (триптофангидроксилаза, синтез серотонина)	A218C (A)	Агрессивность, тревожность, импульсивность, суицидальное поведение
<i>TPH2</i> (триптофангидроксилаза, синтез серотонина)	G703T (T)	Агрессивность, тревожность
<i>NET</i> (транспортер норадреналина)	A1287G (A/A), T182C (T/T)	Депрессия
<i>COMT</i> (катехол-О-метилтрансфераза: деградация катехоламинов)	G472A (A/AA/AA/A), G472A, G472AG472A, G472Ars4680A>G	Шизофрения, биполярные расстройства, агрессивность, антисоциальное поведение
<i>AVPR1A</i> (рецептор гормона вазопрессина)	rs1042615 (T)	Агрессивное поведение
<i>AVPR1B</i> (рецептор гормона аргинин-вазопрессина)	rs28632197 (A), rs33911258 (A/A)	Психические расстройства, агрессивное поведение
<i>OXT</i> (окситоцин)	rs6133010(A/A)	Агрессивность
<i>OXTR</i> (рецептор окситоцина)	Делеция, rs53576A/G (A) и rs4564970(G), rs7632287 (T) и rs11720238 (T)	Аутизм, снижение эмпатии, просоциального поведения, агрессия, пониженная стрессоустойчивость, развитие психических расстройств
<i>GAD1</i> (синтез ГАМК-изоформ глутаматдекарбоксилазой)	rs3749034	Склонность к шизофрении
<i>GABBR2</i> (метаботропные ГАМК-рецепторы)	rs35400353	Склонность к шизофрении
<i>BDNF</i> (нейротропный фактор мозга)	rs6265 (196G>A)	Депрессия под воздействием стресса, агрессивное поведение

Сочетание неблагоприятных полиморфизмов генов, регулирующих нейropsychические функции, и условий развития человека повышает риск поведенческих проблем, степень предрасположенности к депрессивным и другим расстройствам; например, взаимодействие полиморфных локусов генов рецепторов гормонов вазопрессина (*AVPR1A*, *AVPR1A*) и окситоцина с генами серотонинергической системы повышает риск агрессивного поведения, сочетание некоторых аллелей катехол-О-метилтрансферазы с малоактивной метилтетрагидрофолатредуктазой влияет на риск развития и течение шизофрении. Однако предрасположенность индивида к нарушению поведенческих реакций (трудовой, социальной деятельности) может не проявляться в течение всей жизни, если он развивался и живет в благоприятной среде.

Фенотип поведения, других психических функций, а также физиологических, морфофункциональных характеристик личности определяется не только генотипом (последовательностью ДНК), но и эпигенетическими механизмами [4, 29].

Компоненты каскада нейро-эндокринно-иммунных реакций регулируют активность генов в клетках мозга и периферических тканях посредством эпигенетических изменений. В случае эпигенетического наследования последовательность ДНК не изменяется, а другие генетические факторы регулируют активность генов и процессы адаптации к воздействию внутренней и окружающей среды. Модификации генома и экспрессии генов связаны с процессами метилирования ДНК, компактизации — декомпактизации хроматина, регуляции некодирующих и других РНК, в частности биогенеза микроРНК на этапе процессинга предшественников микроРНК, с прионизацией белков, инактивацией X-хромосомы и т. д. [4, 28, 30].

Эпигенетические механизмы обеспечивают динамичную и долговременную регуляцию нейронов, поддержание нейронов и нейронных сетей, нейropsychического статуса. Отмечена обратная связь между метилированием ДНК и ацетилированием гистонов [28]. Метилирование H3K4, H3K9 и H3K27 играет важную роль в различных поведенческих реакциях на стресс, эти эпигенетические модификации регулируются гистоновыми метилтрансферазами. Наиболее подробно исследованы в отношении эпигенетических изменений при формировании стрессовых реакций и постстрессорных состояний гены серотонинового транспортера *SLC6A4* [31], кортикотропин-рилизинг-гормона *CRH* [32], глюкокортико-

идного рецептора *NR3C1* [33], нейротрофического фактора мозга *BDNF* [34, 35], семейства анкиринов *ank3* [36]. Описаны молекулярные каскады клеточных ответов на стресс, включающие мобилизацию транспозонов [37], изменения работы митохондрий (синтез АТФ, регуляция синтеза белка) [38] и т. д.

Эпигенетические изменения могут вызывать патологические состояния, включая ускорение старения, развитие нейродегенеративных, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, новообразований и других мультифакторных заболеваний [4, 24, 39, 40]. На эпигенетически зависимое развитие заболеваний могут влиять пол, возраст, гормональное состояние, неправильное питание, социальные взаимодействия, экологические проблемы и другие причины. При воздействии ХВ на фенотип или экспрессию генов в начальных стадиях эти изменения обратимы.

С возрастом наблюдается гипометилирование (деметилирование) ДНК и вызванная этим хромосомная нестабильность [40]. Одновременно при старении происходит гиперметилирование некоторых промоторных областей, в том числе определенных генов — супрессоров опухолей. Повышенный эпигенетический возраст связан с активацией провоспалительных и интерфероновых путей и уменьшением активации транскрипционных/трансляционных механизмов, ответа на повреждение ДНК и митохондриальных сигналов, что надо учитывать при оценке влияния химического фактора на здоровье людей. Так, ускорение «эпигенетического возраста» по сравнению с хронологическим на 5 лет увеличивало риск смертности у людей, определенный по методу Хорвата, на 22 %, а по методу Ханнумана на 16 %, а также развитие канцерогенеза и другой патологии.

Таким образом, для характеристики индивидуальной предрасположенности к действию ХВ и составления многофакторной базы данных на каждого работника (гражданина) важна интеграция сведений о наследственно обусловленных биологических и психосоциальных свойствах, конституциональных, поведенческих, морфофизиологических, метаболических особенностях и данных исследования экологических и других факторов.

В основе дифференциальной диагностики болезней лежит оценка клинической картины пациента с химически обусловленными заболеваниями, которая складывается из результатов анализа работы множества систем гомеостаза организма, включая наследственную предрасположенность.

Становление клинического направления персонализированной медицины, связанной

с кастомизацией (подбором под индивидуальные особенности) лекарственных препаратов, означает перспективный переход от традиционной фармакотерапии, ориентированной на всю популяцию, к новой групповой модели (а в идеале индивидуальной — молекулярно-таргетной, «молекулярно-прицельной», терапии, к ее новому этапу — таргетной медицине) [41]. Развитие этого направления может обеспечить большую эффективность и безопасность лечения и затем на основе доказательности и подходов системной генетики позволит перейти к разработке трансляционной (точной) медицины.

С учетом современного развития медицины актуальной проблемой клинического раздела персонализированной токсикологии является совершенствование предсказательного, профилактического, персонифицированного и партисипативного направлений управления здоровьем, принятых в отечественной и международной практике [4, 9, 41–45]. Предикативность — это определение вероятности развития заболеваний для соблюдения мер химической безопасности и корректировки образа жизни работника в целях продления жизни, повышения ее качества. Профилактическое направление заключается в предупреждении начала развития заболевания. Персонализированное направление представляет подход к оказанию медицинской помощи с профилактической направленностью и лечению на основе индивидуальных характеристик работников (пациентов). Партисипативное направление — активное участие самого человека в процессе принятия конкретных медицинских решений и в определении общей стратегии мониторинга состояния своего здоровья.

Внедрение в клиническую практику медицинских учреждений химически опасных производств методологии персонализированной оценки токсичности ХВ позволит:

- разработать алгоритм индивидуальной оценки потенциальной опасности высоко и чрезвычайно токсичных химических веществ (загрязненность ХВ воздуха рабочей зоны, поверхностей оборудования, строительных конструкций, объектов окружающей среды, наличие их и метаболитов, аддуктов в биосредах), включая данные персональных дозиметров, опросников учета времени пребывания работника в опасных зонах;
- создать материально-техническую и лабораторную базу клинико-генетического и экспериментального исследования индивидуальной токсичности;
- усовершенствовать проведение комплексных эколого-гигиенических и клинико-эпидемиологических исследований персонала

и населения, включая оценку потенциального и реального рисков, выявление группы риска при работах с ХВ с применением персонифицированного подхода;

- определить внутреннюю дозу (маркера экспозиции) поступивших в организм опасных ХВ в течение смены (суток, года, всего времени контакта);
- обнаружить маркеры раннего выявления дозозологических, клинических проявлений интоксикации и возможных отдаленных эффектов, в том числе «омиксных» (геномики, эпигеномики, липидомики, токсикометабономики и др.) показателей, характеризующих индивидуальную реактивность;
- выбрать маркеры механизма действия лекарственных препаратов и эффективности лечения;
- установить предикторы клинического исхода заболевания;
- внедрить в практику новые генетические экспресс-методы диагностики состояния здоровья обследуемых лиц в динамике наблюдения;
- разработать индивидуальные (групповые) подходы к гигиеническому нормированию ХВ на основе генотипов (эпигеномов), влияющих на степень их токсичности (опасности) у лиц, контактирующих с этими соединениями;
- усовершенствовать базу персональных данных регистров здоровья с учетом генетических особенностей в группах наблюдаемых контингентов для ведения медико-санитарных паспортов предприятий и территорий зоны защитных мероприятий;
- внедрить комплекс эффективных мер индивидуальной защиты здоровья работников и населения, контактирующих с химическими загрязнителями, их будущих поколений, включая подбор пищевых продуктов на основе нутригенетики и нутригеномики.

Таким образом, персонализированная токсикология — перспективное направление комплексных исследований, нацеленных на оценку наследственно обусловленных резервных возможностей организма, его реагирования на химическое воздействие и других факторов. Для проведения эффективной профилактики, лечения и реабилитации пострадавших необходимо создание базы индивидуальных данных, характеризующих генетически обусловленные априорный (потенциальный) и абсолютный риски (по параметрам маркеров экспозиции, восприимчивости и эффекта) с приоритетом высокой социальной ответственности специалистов, имеющих доступ к персональным биометрическим данным.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. В равных долях проведены сбор и анализ литературных источников, совместно разработана концепция персонализированного направления токсикологических исследований, даны предложения по внедрению индивидуального подхода в экспериментальную и клиническую токсикологию. Оформление статьи в соответствии с правилами журнала выполнено Л.А. Могиленковой.

Литература

1. Устав (Конституция) Всемирной организации здравоохранения. Нью-Йорк, 22 июля 1946 г. [Charter (Constitution) of the World Health Organization. New York, 1946 July 22. (In Russ.)]. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/901977493>. Ссылка активна на 16.07.2020.
2. Уйба В.В. Современные технологии охраны здоровья при воздействии особо опасных факторов. Персонализированный подход // Белушкина Н.Н., Чабан Е.А. Научные основы эффективности и безопасности лекарственных средств / под ред. М.А. Пальцева, Н.Н. Белушкиной. — М.: РАН, 2015. — С. 30–44. [Uiba VV. Sovremennye tekhnologii okhrany zdorov'ya pri vozdeystvii osobo opasnykh faktorov. Personifitsirovannyi podkhod. In: Belushkina NN, Chaban EA. Nauchnye osnovy ehffektivnosti i bezopasnosti lekarstvennykh sredstv. Ed. by M.A. Pal'tsev, N.N. Belushkina. Moscow: RAN; 2015. P. 30–44. (In Russ.)]
3. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. — СПб.: Интермедика, 2000. — 270 с. [Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko TE, Aseev MV. Genom cheloveka i geny "predraspolozhennosti". Vvedenie v prediktivnyuyu meditsinu. Saint Petersburg: Intermedika; 2000. 270 p. (In Russ.)]
4. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм. — СПб.: Изд-во Политехнического ун-та, 2017. — 383 с. [Rembovskiy VR, Mogilenkova LA. Protsessy detoksikatsii pri vozdeystvii khimicheskikh veshchestv na organizm. Saint Petersburg: Izdatelstvo Politekhnikheskogo universiteta; 2017. 383 p. (In Russ.)]
5. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Перспективы развития персонализированной токсикологии // Medline.ru. — 2019. — № 20. — С. 244–249. [Rembovsky VR, Mogilenkova LA. Prospects for the development of personalized toxicology. *Medline.ru*. 2019;(20):244–249. (In Russ.)]
6. Jain KK. Textbook of Personalized Medicine. New York: Springer; 2015.
7. Баранов В.С., Асеев М.В., Баранова Е.В. «Гены предрасположенности» и генетический паспорт // Природа. — 1999. — № 3. — С. 17–27. [Baranov VS, Aseev MV, Baranova EV. "Geny predraspolozhennosti" i geneticheskii passport. *Priroda*. 1999;(3):17–27. (In Russ.)]
8. Hale VG, Woo K, Lipton HL. Oxymoron no more: The potential of nonprofit drug companies to deliver on the promise of medicines for the developing world. *Health Affairs*. 2005;24(4):1057–1063. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.24.4.1057>.
9. Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(3):184–187. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.227>.
10. Киселев В.И., Пальцев М.А. Регуляция активности генов и новые лекарственные вещества // Белушкина Н.Н., Чабан Е.А. Научные основы эффективности и безопасности лекарственных средств / под ред. М.А. Пальцева, Н.Н. Белушкиной. — М.: РАН, 2015. — С. 93–106. [Kiselev VI, Pal'tsev MA. Regulatsiya aktivnosti genov i novye lekarstvennye veshchestva. In: Belushkina NN, Chaban EA. Nauchnye osnovy ehffektivnosti i bezopasnosti lekarstvennykh sredstv. Ed. by M.A. Pal'tsev, N.N. Belushkina. Moscow: RAN; 2015. P. 93–106. (In Russ.)]
11. Мартинчик А.Н., Маева И.В., Янушевич О.О. Общая нутрициология: учебное пособие. — М.: Медпрес-информ, 2005. — 392 с. [Martinchik AN, Maeva IV, Yanushevich OO. Obshchaya nutritsiologiya: uchebnoe posobie. Moscow: Medpres-inform; 2005. 392 p. (In Russ.)]
12. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А., Бельтюков П.П. Персонализированный подход в экспериментальной токсикологии // Medline.ru. — 2020. — № 21. — С. 442–451. [Rembovskiy VR, Mogilenkova LA, Beltyukov PP. Personalized approach in experimental toxicology. *Medline.ru*. 2020;(21):442–451. (In Russ.)]
13. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 255 с. [Haitov RM. Immunologiya: uchebnik. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 255 p. (In Russ.)]
14. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово, 2006. — 553 с. [Men'shchikova EB, Lankin VZ. Okislitel'nyi stress. Prooksidanty i antioksidanty. Moscow: Slovo; 2006. 553 p. (In Russ.)]
15. Фукс Б.Б. Факторы транскрипции программируют гены нейронов, участвующих в запрограммированном поведении // Бюллетень сибирской медицины. — 2013. — Т. 12. — № 2. — С. 275–283. [Fuks BB. Programming genes in brain and problem of social behavior of man. *Bulletin of Siberian medicine*. 2013;12(2):275–283. (In Russ.)]
16. Заботина А.М., Белинская М.А., Журавлев А.С., и др. Влияние полиморфных вариантов rs6311 и rs6313 гена рецептора серотонина 2A (HTR2A) на уровень его мРНК и белка в лейкоцитах периферической крови при терапии антипсихотиками // Цитология. — 2018. — Т. 60. — № 5. — С. 381–389. [Zabotina AM, Belinskaya MA, Zhuravlev AS, et al. The influence of rs6311 and rs6313 polymorphisms of serotonin 2A receptor gene (HTR2A) on its mRNA and protein levels in peripheral blood leukocytes in treatment with antipsychotics. *Tsitologiya*. 2018;60(5):381–389. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31116/tsitol.2018.05.08>.
17. Heinz A, Goldman D, Jones D, et al. Genotype influences *in vivo* dopamine transporter availability in human striatum.

- Neuropsychopharmacology*. 2000;22(2):133-139. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00099-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00099-8).
18. Ness S, Owens M, Kilts C. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates *in vitro* dopamine transporter density. *BMC Gene*. 2005;6:55-66. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-6-55>.
 19. Голимбет В.Е., Алфимова М.В., Митюшина Н.Г. Полиморфизм гена рецептора серотонина (5HTR2A) и особенности личности // Молекулярная биология. — 2004. — Т. 38. — № 3. — С. 404–412. [Golimbet VE, Alfimova MV, Mitjushina NG. Polymorphism of the serotonin 2A receptor gene (5HTR2A) and personality traits. *Molecular biology*. 2004;38(3):404-412. (In Russ.)]
 20. Поликанова И.С., Коршунов А.В., Леонов С.В., Веракса А.Н. Ассоциация рецептора к дофамину второго типа (DRD2) с развитием утомления в результате длительной когнитивной нагрузки // Национальный психологический журнал. — 2016. — Т. 38. — № 3. — С. 115–126. [Polikanova IS, Korshunov AV, Leonov SV, Veraksa AN. Type II dopamine receptor (DRD2) association with the development of fatigue as a result of prolonged cognitive load. *National psychological journal*. 2016;38(3):115-126. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.11621/npj.2016.0314>.
 21. Lucht MJ, Barnow S, Sonnenfeld C, et al. Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and affect, loneliness and intelligence in normal subjects and affect. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych*. 2009;33(5):860-866. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.04.004>.
 22. Валиуллина А.Р. Изучение роли генов нейропептидов и нейротрансмиттерных систем в развитии агрессивного поведения человека: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Уфа, 2013. — 20 с. [Valiullina AR. Izuchenie roli genov neuropeptidov i neurotransmitternykh sistem v razvitii agresivnogo povedeniya cheloveka. [dissertation abstract] Ufa; 2013. 20 p. (In Russ.)]
 23. Платонкина Т.В., Боговин Л.В., Наумов Д.Е., Овсянkin А.И. Генетические исследования депрессивных расстройств: обзор литературы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2018. — № 68. — С. 96–106. [Platonkina TV, Bogovin LV, Naumov DE, Ovsjankin AI. Genetic researches of depressive disorders: literature review. *Bulletin of physiology and respiratory pathology*. 2018;(68):96-106. (In Russ.)]. https://doi.org/10.12737/article_5b19ee7411be17.38016141.
 24. Софронов Г.А., Рембовский В.Р., Радилов А.С., Могилenkova Л.А. Современные взгляды на механизм токсического действия диоксинов и их санитарно-гигиеническое нормирование // Медицинский академический журнал. — 2019. — Т. 19. — № 1. — С. 17–28. [Sofronov GA, Rembovskij VR, Radilov AS, Mogilenkova LA. Modern views on the mechanism of the toxic action of dioxins and their hygienic rationing. *Medical academic journal*. 2019;19(1):17-28. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/MAJ19117-28>.
 25. Рембовский В.Р., Филиппов В.Л., Филиппова Ю.В. Влияние химического фактора на психосоматическое здоровье персонала химически опасных объектов // Экология и развитие общества. — 2015. — № 2. — С. 31–37. [Rembovsky VR, Filippov VL, Filippova YuV. Influence of the chemical factor on the psychosomatic health of personnel of chemically hazardous facilities. *Ecology and development of society*. 2015;(2):31-37. (In Russ.)]
 26. Рембовский В.Р., Могилenkova Л.А., Олейникова Е.В. Анализ риска в системе мониторинга воздействия химического фактора. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. — 304 с. [Rembovskii VR, Mogilenkova LA, Oleinikova EV. Analiz riska v sisteme monitoringa vozdeistviya khimicheskogo faktora. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2014. 304 p. (In Russ.)]
 27. Филиппов В.Л., Филиппова Ю.В. Химическая психосоматическая болезнь. Медико-гигиенические аспекты обеспечения работ с особо опасными химическими веществами // Труды научно-практ. конф., посв. 40-летию НИИ ГПЭЧ ФУ «Медбиоэкстрем» МЗ России. — СПб., 2002. — С. 106–116. [Filippov VL, Filippova YuV. Khimicheskaya psikhosomaticheskaya bolezni'. Mediko-gigienicheskie aspekty obespecheniya rabot s osobo opasnymi khimicheskimi veshchestvami. (Conference proceedings) Trudy nauchno-prakt. konf., posv. 40-letiyu NII GPECH FU "Medbioehkstreml" MZ Rossii. Saint Petersburg; 2002. P. 106-116. (In Russ.)]
 28. Дюжикова Н.А., Даев Е.В. Геном и стресс-реакция у животных и человека // Экологическая генетика. — 2018. — Т. 16. — № 1. — С. 4–26. [Dyuzhikova NA, Daev EV. Genome and stress-reaction in animals and humans. *Ecological genetics*. 2018;16(1):4-26. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/ecogen1614-26>.
 29. Закиян С.М., Власов В.В., Деметтьева Е.В. Эпигенетика. — Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2012. — 592 с. [Zakiyan SM, Vlasov VV, Dement'eva EV. Ehpigenetika. Novosibirsk: Izd-vo SO RAN; 2012. 592 p. (In Russ.)]
 30. Graff J, Kim D, Dobbin MM, Tsai LH. Epigenetic regulation of gene expression in physiological and pathological brain processes. *Physiol Rev*. 2011;91(2):603-649. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2010>.
 31. Tsuji M, Miyagawa K, Takeda H. Epigenetic regulation of resistance to emotional stress: Possible involvement of 5-HT1A receptor-mediated histone acetylation. *J Pharmacol Sci*. 2014;125(4):347-354. <https://doi.org/10.1254/jphs.14r07cp>.
 32. Xu L, Sun Y, Gao L, et al. Prenatal restraint stress is associated with demethylation of corticotrophin releasing hormone (CRH) promoter and enhances CRH transcriptional responses to stress in adolescent rats. *Neurochem Res*. 2014;39(7):1193-1198. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1296-0>.
 33. Murgatroyd C, Spengler D. Epigenetic programming of the HPA axis: Early life decides. *Stress*. 2011;14(6):581-589. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.602146>.
 34. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*. 2006;9(4):519-525. <https://doi.org/10.1038/nn1659>.
 35. Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J Neurosci*. 2004;24(24):5603-5610. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0589-04.2004>.

36. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet.* 2008;40(9):1056-1058. <https://doi.org/10.1038/ng.209>. PMID 18711365.
37. McGowan PO, Hope TA, Meck WH, et al. Impaired social recognition memory in recombination activating gene 1-deficient mice. *Brain Res.* 2011;1383:187-195. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.02.054>.
38. Misiewicz Z, Iurato S, Kuleshkaya N, et al. Multi-omics analysis identifies mitochondrial pathways associated with anxiety-related behavior. *PLoS Genetics.* 2019;15(9):e1008358. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008358>.
39. Паткин Е.Л., Софронов Г.А. Эпигенетика популяций, экотоксикогенетика и болезни человека // Экологическая генетика. — 2012. — Т. 10. — № 4. — С. 14–28. [Patkin EL, Sofronov GA. Population epigenetics, ecotoxicology and human diseases. *Ecological genetics.* 2012;10(4):14-28. (In Russ.)]
40. Horvath S, Garagnani P, Bacalini MG, et al. Accelerated epigenetic aging in Down syndrome. *Aging Cell.* 2015;14(3):491-495. <https://doi.org/10.1111/ace.12325>.
41. Баранов В.С., Баранова Е.В. Эволюция молекулярной медицины: от электронного «генетического паспорта» до геномной электронной карты здоровья // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике: сб. статей. Вып. 24. — Новосибирск: Академиздат, 2016. — С. 3–17. [Baranov VS, Baranova E V Evolution of molecular medicine: from electronic genetic passport to genomic electronic health records. In: *Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике: сб. статей. Выпуск 24.* Novosibirsk: Akademizdat; 2016. P. 3-17. (In Russ.)]
42. Баранов В.С. Программа «Геном человека» как научная основа профилактической медицины // Вестник РАМН. — 2000. — № 10. — С. 27–37. [Baranov VS. Program "Human Genome" as a scientific basis for preventive medicine. *Annals of the Russian Academy of medical sciences.* 2000;(10):27-37. (In Russ.)]
43. Щербо С.Н., Щербо Д.С. Лабораторная медицина как основа персонализированной медицины. Применение биочипов в медицине // Клиническая лабораторная диагностика. — 2014. — Т. 59. — № 5. — С. 4–11. [Scherbo SN, Scherbo DS. Laboratory medicine as the basis of personalized medicine. The use of biochips in medicine. *Russian clinical laboratory diagnostics.* 2014;59(5):4-11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1186/1878-5085-4-7>.
44. Perna L, Zhang Y, Mons U, et al. Epigenetic age acceleration predicts cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in a German case cohort. *Clin Epigenetics.* 2016;8:64. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0228-z>.
45. Levine ME, Lu AT, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY).* 2018;10(4):573-591. <https://doi.org/10.18632/aging.101414>.

Сведения об авторах / Information about the authors

Владимир Романович Рембовский — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники РФ, научный руководитель. ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Ленинградская область. <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>. SPIN-код: 7427-7395. E-mail: niigpech@rihophe.ru.

Любовь Абрамовна Могилenkova — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник научно-организационного отдела. ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, Ленинградская область. <https://orcid.org/0000-0001-9033-0537>. SPIN-код: 7427-7395. E-mail: gpech@fmbamail.ru; matveeva@fmbamail.ru.

Vladimir R. Rembovskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Director. Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology Federal State Unitary Enterprise under Federal Medical Biological Agency, Leningrad Region, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>; SPIN-code: 7427-7395. E-mail: niigpech@rihophe.ru.

Lyubov A. Mogilenkova — Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher. Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology Federal State Unitary Enterprise under Federal Medical Biological Agency, Leningrad Region, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9033-0537>. SPIN-code: 7427-7395. E-mail: gpech@fmbamail.ru; matveeva@fmbamail.ru.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Любовь Абрамовна Могилenkova / Lyubov A. Mogilenkova
E-mail: gpech@fmbamail.ru; matveeva@fmbamail.ru