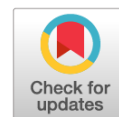


Научный обзор

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ632018>

EDN: WUGGKD



Эпигенетические изменения при посттравматическом стрессовом расстройстве: возможности и ограничения эпигенетической терапии

И.О. Сучкова¹, Е.Л. Паткин¹, С.Г. Цикунов¹, Г.А. Софронов^{1,2}¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В последние десятилетия во всем мире нарастающее давление экстремальных стрессогенных воздействий, угрожающих жизни индивидуума, существенно повысило частоту психических и поведенческих расстройств. Одно из наиболее тяжелых последствий переживания психотравмирующих ситуаций — развитие посттравматического стрессового расстройства. Применяемые в настоящее время терапевтические подходы помогают лишь небольшой части таких пациентов, и достаточно часто наблюдается высокий уровень отсутствия ответа и рецидивов. Возможными причинами неэффективности терапии в данном случае являются не только генетические, но и эпигенетические факторы, которые могут определять индивидуальные особенности фармакокинетики и фармакодинамики используемых препаратов. В обзоре описаны эпигенетические механизмы, которые могут обуславливать индивидуальные различия в резистентности, риске развития и тяжести течения посттравматического стрессового расстройства. В краткой форме изложена информация о роли метилирования ДНК, модификаций гистонов, некодирующих РНК, ремоделирования хроматина и пространственной архитектуры генома при посттравматических и связанных со стрессом расстройствах. Приведены данные о потенциальном использовании эпигенетических модификаций в качестве биомаркеров травматического стресса и факторов, отвечающих за наследование потомками негативных последствий психогенной травмы, перенесенной родителями. Обсуждаются возможности применения и ограничения эпигенетической терапии посттравматических стрессовых расстройств.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство; молекулярные биомаркеры; метилирование ДНК; модификации гистонов; ремоделирование хроматина; межгенерационное наследование; эпигенетическая терапия.

Как цитировать

Сучкова И.О., Паткин Е.Л., Цикунов С.Г., Софронов Г.А. Эпигенетические изменения при посттравматическом стрессовом расстройстве: возможности и ограничения эпигенетической терапии // Медицинский академический журнал. 2025. Т. 25. № 2. С. 5–32. DOI: 10.17816/MAJ632018 EDN: WUGGKD

Review

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ632018>

EDN: WUGGKD

Epigenetic Changes in Post-Traumatic Stress Disorder: Possibilities and Limitations of Epigenetic Therapy

Irina O. Suchkova¹, Eugene L. Patkin¹, Sergey G. Tsikunov¹, Genrikh A. Sofronov^{1,2}¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

In recent decades, the steadily increasing pressure of extreme, life-threatening stressors worldwide has significantly contributed to a rise in the prevalence of mental and behavioral disorders. One of the most severe consequences of experiencing psychotraumatic situations is the development of post-traumatic stress disorder. Current therapeutic approaches benefit only a minority of patients and are frequently accompanied by high non-response and relapse rates. In this case, the possible reasons for the lack of therapeutic effectiveness include not only genetic but also epigenetic factors, which may determine individual characteristics of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs used.

This review outlines epigenetic mechanisms that may underlie interindividual differences in treatment resistance, risk of development, and clinical severity of post-traumatic stress disorder. It summarizes the roles of DNA methylation, histone modifications, non-coding RNAs, chromatin remodeling, and the three-dimensional genome architecture in post-traumatic and stress-related disorders. Data are presented on the potential use of epigenetic modifications as biomarkers of traumatic stress and as factors responsible for the transmission to offspring of the adverse consequences of psychogenic trauma experienced by the parents. The possibilities and limitations of applying epigenetic therapy for post-traumatic stress disorder are discussed.

Keywords: post-traumatic stress disorder; molecular biomarkers; DNA methylation; histone modifications; chromatin remodeling; intergenerational inheritance; epigenetic therapy.

To cite this article

Suchkova IO, Patkin EL, Tsikunov SG, Sofronov GA. Epigenetic Changes in Post-Traumatic Stress Disorder: Possibilities and Limitations of Epigenetic Therapy. *Medical Academic Journal*. 2025;25(2):5–32. DOI: 10.17816/MAJ632018 EDN: WUGGKD

Submitted: 16.05.2024

Accepted: 09.07.2024

Published online: 14.07.2025

ВВЕДЕНИЕ

Фундаментальные и клинические исследования последних двух десятилетий в области неврологии и психиатрии показывают, что эпигенетические механизмы играют ведущую роль в формировании структурной

и функциональной сложности нервной системы. Они принимают непосредственное участие в нейрогенезе, синаптической пластичности, наследовании когнитивных и поведенческих фенотипов [1–4], а также в реакции организма на психогенный стресс [5–8] и фармакотерапию [9–12].

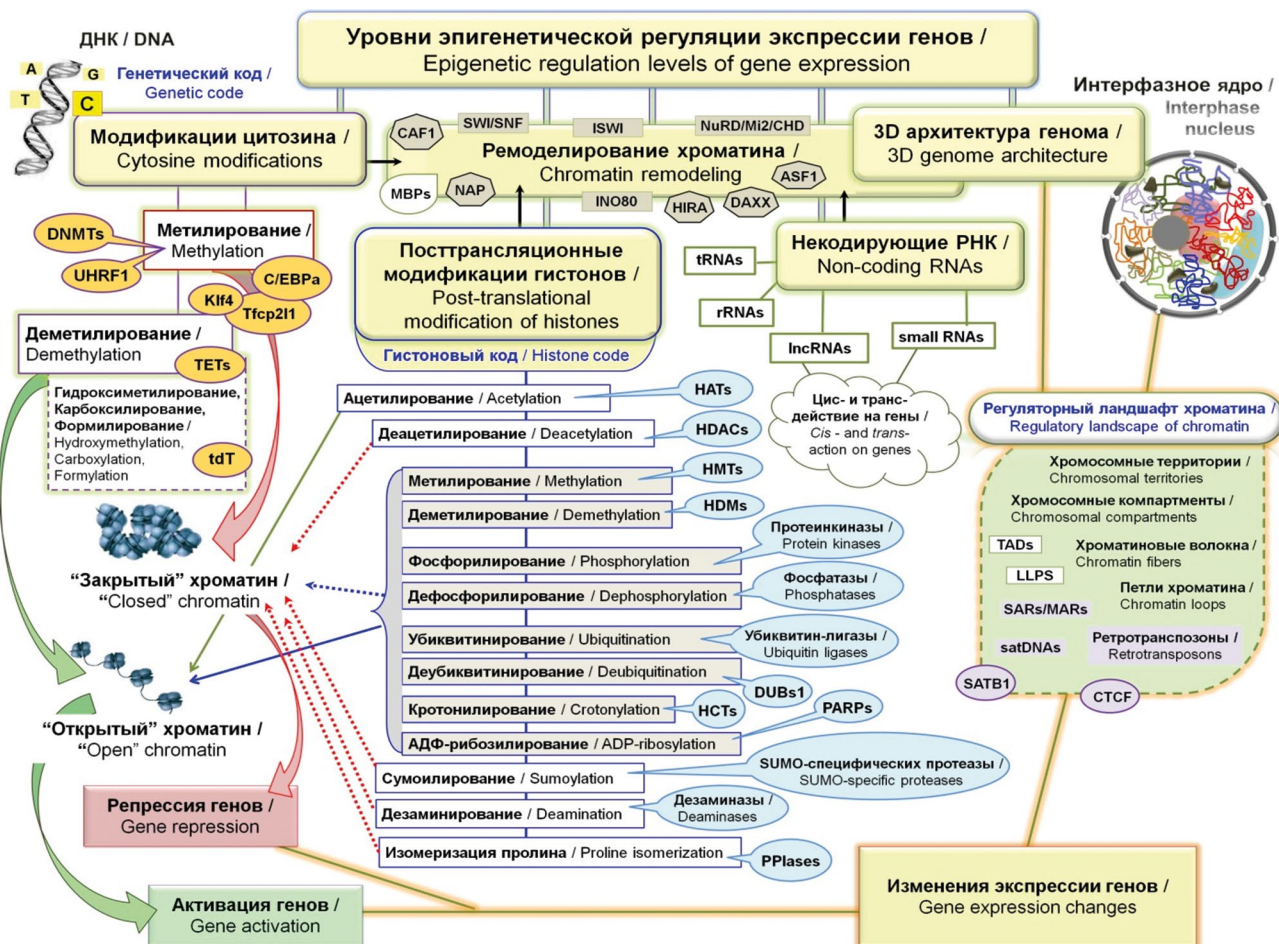


Рис. 1. Схема эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов у эукариот. А, G, T, C — азотистые основания (аденин, гуанин, тимин, цитозин); DNMTs — ДНК-метилтрансферазы; UHRF1 — убиквитин-подобный белок, содержащий домены PHD и безымянный палец; TETs — белки из семейства «транслокаций десять-одиннадцать» метилцитозин диоксигеназы; tdT — терминальные дезокситидилтрансферазы; C/EBPα, Klf4 и Tfc2p11 — белки, участвующие в активном деметилировании ДНК; MBPs — метил-цитозин-связывающие белки; HATs — гистоновые ацети-трансферазы; HDACs — гистоновые деацетилазы; HMTs — гистоновые метилтрансферазы; HDMs — гистоновые деметилазы; DUBs — деубикви-тинирующие ферменты; HCTs — гистон-кротонилтрансферазы; PPlases — пептидил-пролил-*цис/транс*-изомеразы; PARPs — поли(АДФ-рибоза) полимеразы; tRNAs — транспортные РНК; rRNAs — рибосомные РНК; small RNAs — малые нкРНК; lncRNAs — длинные нкРНК; HIRA (histone cell cycle regulator), DAXX (death-associated protein), NAP (nucleosome assembly protein), CAF1 (chromatin assembly factor-1) и ASF1 (anti-silencing function 1A factor) — гистоновые шапероны; ISWI (imitation switch), SWI/SNF (switch/sucrose non-fermentable), INO80 (inositol), NuRD/Mi2/CHD (chromodomain helicase DNA-binding) — комплексы ремоделирования хроматина; TADs — топологически ассоциированные домены; LLPS — фа-зовое разделение «жидкость-жидкость»; satDNAs — сателлитные ДНК; SARs (scaffold-attachment regions) и MARs (matrix-associated regions) — последовательности ДНК прикрепления к ядерному матриксу; SATB1 (special AT-rich sequence-binding protein-1) — белок, специфически связы-вающийся с АТ-богатыми последовательностями ДНК; CTCF — CCCTC-связывающий фактор.

Fig. 1. Diagram of epigenetic mechanisms regulating gene expression in eukaryotes. A, G, T, C, nitrogenous bases (adenine, guanine, thymine, cytosine); DNMTs, DNA methyltransferases; UHRF1, ubiquitin-like protein containing PHD and RING finger domains; TETs, ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase family proteins; tdT, terminal deoxynucleotidyl transferases; C/EBPα, Klf4, Tfc2p11, proteins involved in active DNA demethylation; MBPs, methyl-CpG-binding proteins; HATs, histone acetyltransferases; HDACs, histone deacetylases; HMTs, histone methyltransferases; HDMs, histone demeth-ylases; DUBs, deubiquitinating enzymes; HCTs, histone crotonyltransferases; PPlases, peptidyl-prolyl *cis/trans* isomerases; PARPs, poly(ADP ribose) polymerases; tRNAs, transfer RNAs; rRNAs, ribosomal RNAs; small RNAs, small non-coding RNAs; lncRNAs, long non-coding RNAs; HIRA (histone cell cycle regulator), DAXX (death-associated protein), NAP (nucleosome assembly protein), CAF1(chromatin assembly factor-1), ASF1 (anti-silencing func-tion 1A factor), histone chaperones; ISWI (imitation switch), SWI/SNF (switch/sucrose non-fermentable), INO80 (inositol), NuRD/Mi2/CHD(chromodomain helicase DNA-binding), chromatin remodeling complexes; TADs, topologically associating domains; LLPS, liquid-liquid phase separation; satDNAs, satellite DNAs; SARs (scaffold-attachment regions), MARs (matrix-associated regions), DNA sequences attaching to the nuclear matrix; SATB1 (special AT-rich sequence-binding protein-1), protein specifically binding to AT-rich DNA sequences; CTCF, CCCTC-binding factor.

Эпигенетика — это раздел генетики, который изучает молекулярные механизмы фенотипического проявления изменений экспрессии генов и их митотического и мейотического наследования [13, 14]. К эпигенетическим механизмам регуляции экспрессии генов относятся: метилирование и гидроксиметилирование нуклеотидов ДНК, различные модификации аминокислот в гистонах, некодирующие микроРНК, ремоделирование (конформационные изменения) хроматина и трехмерная организация хроматина в ядре. При этом нельзя строго выделить какой-то один конкретный тип (уровень) эпигенетических модификаций, влияющий на экспрессию гена/генов, так как эпигенетическая регуляция — это достаточно сложная сеть молекулярных взаимодействий и их сочетанного действия, что мы попытались схематично представить на рис. 1 и о чем в краткой форме будет изложено ниже в соответствующих подразделах.

Воздействие различных внешних и/или внутренних факторов может изменять эпигенетический статус

клетки и приводить к возникновению эпимутаций, то есть к стохастическим и/или направленным изменениям в эпигеноме, которые отличаются от условной нормы [15, 16]. Эпигенетические модификации и эпимутации как и генетические изменения (полиморфизм и мутация) могут митотически и/или мейотически наследоваться дочерними клетками в ряду поколений. Но в отличие от генетических изменений эпигенетические модификации и эпимутации не нарушают первичную структуру ДНК (генетический код), и они обратимы, благодаря чему возможна дифференциальная экспрессия генов на разных стадиях онтогенеза, в различных типах клеток, тканях и органах [13, 14, 16].

До сих пор большинство эпигенетических механизмов развития различных патологий изучали независимо друг от друга, но результаты исследований последнего десятилетия доказывают необходимость учитывать комбинацию (сочетанное влияние) разных эпигенетических модификаций в формировании медико-биологических эффектов на молекулярном уровне, в том числе это относится

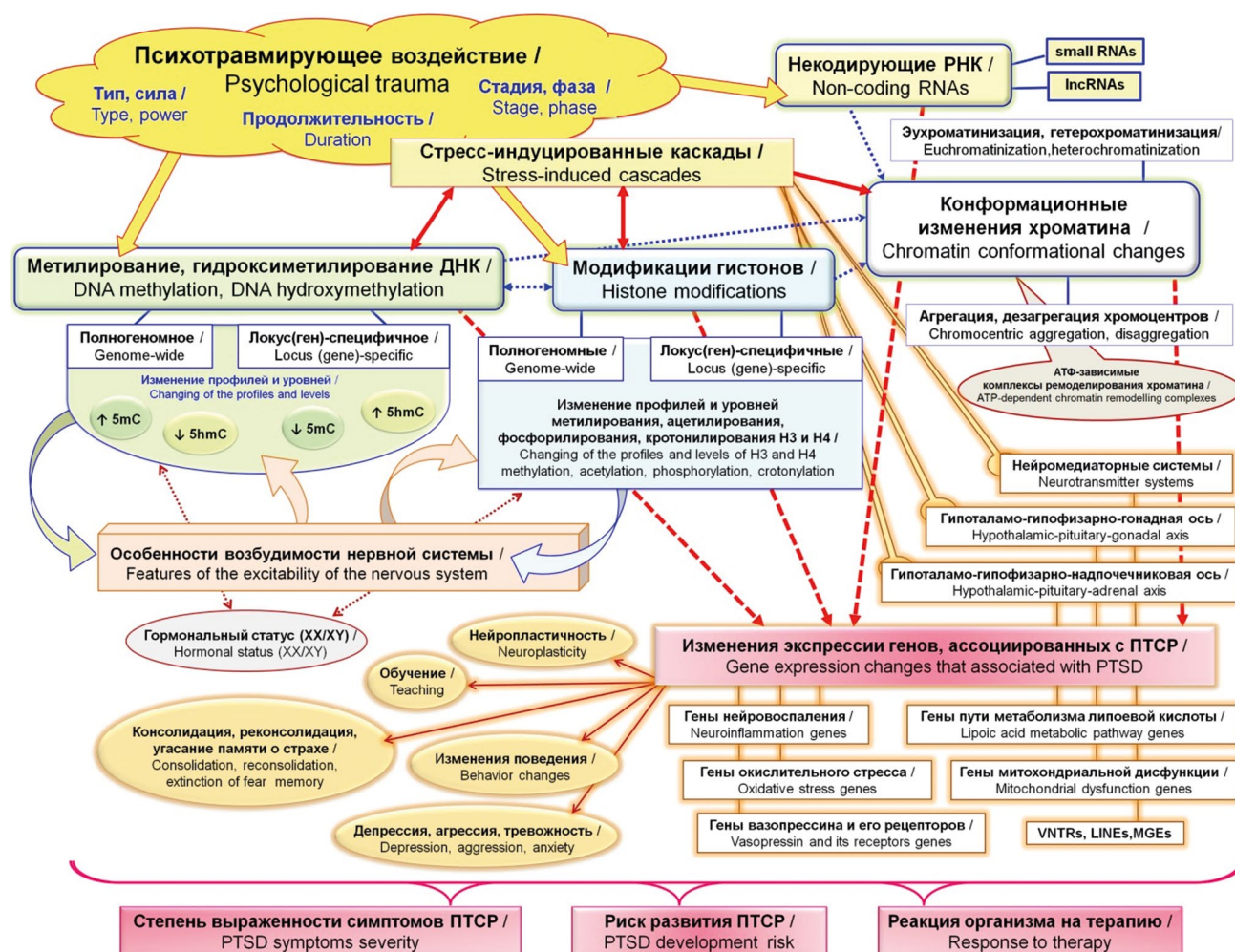


Рис. 2. Эпигенетические изменения и их роль при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР). ↑ (↓) 5mC (5hmC) — повышение (снижение) количества 5-метилцитозина (5-гидроксиметилцитозина); H3, H4 — гистоны; XX, XY — самка, самец; MGEs — мобильные генетические элементы; VNTRs — минисателлитные ДНК с изменяющимся числом tandemных повторов; LINEs — длинные диспергированные элементы генома.

Fig. 2. Epigenetic changes and their role in post-traumatic stress disorder (PTSD). ↑ (↓) 5mC (5hmC), increase (decrease) in 5-methylcytosine (5-hydroxymethylcytosine) content; H3, H4, histones; XX, XY, female, male; MGEs, mobile genetic elements; VNTRs, minisatellite DNAs with variable numbers of tandem repeats; LINEs, long interspersed nuclear elements.

и к посттравматическому стрессовому расстройству (ПТСР) и связанным со стрессом расстройствам. К сожалению, пока еще нет опубликованных материалов, обеспечивающих такое интегрированное комплексное представление об эпигеноме при травматическом стрессе.

ПТСР — это психическое расстройство, для развития которого необходимо перенесение травматического события, выходящего за рамки повседневного опыта человека и вызывающего негативные эмоции и воспоминания, которые сохраняются достаточно продолжительное время. Травматическое событие определяется как угроза жизни или фактическая смерть (несчастный случай, физическое насилие, стихийное бедствие или военные действия), которое переживается непосредственно или опосредованно через семью или близких друзей [17, 18]. На вероятность развития ПТСР влияют как факторы внешней среды, так и наследственная составляющая (генетические и эпигенетические особенности организма) [19–21].

Проводимые в настоящее время клинические исследования, а также эксперименты с моделированием психогенной травмы на грызунах во многом способствуют пониманию роли эпигенетических изменений, происходящих в различных структурах мозга при психических расстройствах [3, 6, 8, 20–22]. Например, установлена связь между эпигенетическими модификациями с эндофенотипами ПТСР, которые в широком смысле можно разделить на нарушение регуляции памяти о страхе и реакцию на травмирующее событие [5, 23]. Обнаружено, что пренатальный стресс и жестокое обращение в детском возрасте приводит к эпигенетическим изменениям в клетках гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что может выступать одним из механизмов формирования предрасположенности к развитию выраженных симптомов ПТСР [19, 24–28]. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система — это главная нейроэндокринная система, ответственная за поддержание гомеостаза организма, адаптацию к факторам внешней среды и выживание во время стресса. Она состоит из паравентрикулярного ядра гипоталамуса, передней доли гипофиза и коры надпочечников, и ее активность во многом определяет индивидуальную психофизиологическую реакцию организма на воздействие психотравмирующего фактора, за которую отвечает наследственная компонента — геном и эпигеном. В связи с этим в настоящее время много публикаций посвящено исследованию регуляции (и в частности нарушению) активности генов при ПТСР, продукты которых отвечают за функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также генам различных нейромедиаторных систем [8, 28–31].

В обзоре кратко представлены современные данные о механизмах эпигенетической регуляции экспрессии генов (см. рис. 1) и об эпигенетических изменениях, которые могут обуславливать дифференциальную резистентность либо риск развития ПТСР (см. рис. 2), а также могут быть молекулярными посредниками, отвечающими

за наследование потомками негативных последствий психогенной травмы, перенесенной родителями. Обсуждаются возможности применения и ограничения эпигенетической терапии ПТСР и связанных со стрессом расстройств.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ И СВЯЗАННЫХ СО СТРЕССОМ РАССТРОЙСТВ

Метилирование и гидроксиметилирование ДНК

Метилирование ДНК — эпигенетическая модификация, которая не изменяет нуклеотидную последовательность (генетический код), но является одним из основных участников регуляции экспрессии генов. У млекопитающих метилирование ДНК затрагивает цитозиновые основания (в положениях CpG, реже CpNpG). Ковалентное присоединение метильной группы (CH_3) к положению C5 цитозина с образованием 5-метилцитозина (5mC) осуществляют ферменты семейства ДНК-метилтрансфераз (DNMT1, DNMT3A и DNMT3B). DNMT3A и DNMT3B — основные ферменты метилирования *de novo*, тогда как DNMT1 отвечает за поддержание метилирования ДНК, действуя за счет своей способности распознавать с помощью белка UHRF1 (убиквитин-подобный белок, содержащий домены PHD и безымянный палец; Ubiquitin-like, containing PHD and RING finger domains) гемиметилированную ДНК на репликационных вилках [13, 32, 33]. ДНК-метилтрансфераза DNMT3L может рекрутировать и активировать DNMT3A на новосинтезированной нити ДНК, а также является ключевым кофактором для распознавания статуса метилирования лизина 4 гистона H3 [34]. DNMT2 (TRDMT1) обладает двойной субстратной специфичностью, имеет слабую ДНК-метилтрансферазную активность и отвечает за метилирование транспортной РНК аспарагиновой кислоты, в частности, по остатку цитозина-38 в петле антикодона [35, 36]. Предполагается, что DNMT2 может маркировать определенные последовательности в геноме путем связывания с ДНК через специфический мотив, распознающий мишень, для последующего метилирования *de novo* [37].

Деметилирование ДНК может происходить либо пассивно, когда во время репликации не происходит присоединения метильных групп на новосинтезированной нити, либо активно — с помощью ферментов TET из семейства «транслокаций десять-одиннадцать» (ten-eleven translocation) метилцитозин диоксигеназы. Ферменты TET1 и TET2 катализируют гидроксильное окисление 5mC до 5-гидроксиметилцитозина (5hmC) и могут дополнительно катализировать окисление 5hmC до 5-формилцитозина (5fC), а затем до 5-карбоксицитозина (5caC), которые удаляются с помощью эксцизионной репарации терминальными дезокситидилтрансферазами (tdT) и заменяются на цитозин [13]. Кроме того, обнаружено, что ДНК-связывающие белки (например, C/EBP α , Klf4 и Tfc3p211) могут принимать

участие в активном деметилировании ДНК, либо рекрутировать DNMTs и TETs [38].

Метилирование ДНК вовлечено во все генетические процессы в клетке — транскрипцию, репликацию, репарацию, рекомбинацию, транспозицию генов, компактизацию хроматина. В основном данная модификация отвечает за инактивацию транскрипции. Репрессия генов происходит либо путем прямого ингибирования связывания факторов транскрипции (так как метильные группы нарушают ДНК-белковые взаимодействия, выступая в большую бороздку ДНК), либо за счет привлечения метил-цитозин-связывающих белков MBR (например, MeCP2), которые взаимодействуют с гистоновыми деацетилазами и другими факторами, участвующими в ремоделировании хроматина [33, 39–41]. В то же время описаны случаи, когда метилирование ДНК, наоборот, связано с транскрипционной активностью генов [42].

Метилирование/гидроксиметилирование ДНК может происходить в различные периоды онтогенеза [14, 43] и на любой стадии клеточного цикла [44], причем эта эпигенетическая модификация чувствительна к различным изменениям факторов внешней и внутренней среды и может отвечать за продолжительное поддержание измененной транскрипционной реакции клетки на внешние воздействия, в том числе связанные с травматическим стрессом [15, 45–47].

В настоящее время установлено, что травматический стресс приводит к долгосрочным изменениям полногеномного и локус(ген)-специфического метилирования ДНК и может наследоваться потомками [8, 48–51]. При этом генетически детерминированная возбудимость нервной системы — это фактор риска, определяющий специфику и временную динамику эпигенетических преобразований в нервных клетках при формировании травматической памяти (памяти о стрессе) [46]. Например, у высоковозбудимых крыс (для которых характерны более выраженные и длительные изменения поведения под влиянием стресса) уровень метилирования ДНК повышался в миндалевидном теле и сохранялся на протяжении 2 мес. после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия [46]. В течение 2 мес. после стресса у таких животных уменьшалось и количество метил-СрG-связывающего белка MeCP2 в ядрах нейронов поля СА3 гиппокампа [52]. Снижение активности гена *MECP2* также наблюдалось у людей, подвергшихся психогенной травме в детстве, и было связано с усилением симптомов ПТСР во взрослом возрасте, причем тяжесть симптомов зависела от пола (у женщин было выражено сильнее). В связи с этим высказывается предположение, что уровень экспрессии гена *MECP2* является потенциальным фактором, вносящим вклад в патофизиологию ПТСР [22, 53, 54]. Кроме того, эти данные способствуют новым исследованиям молекулярных механизмов, лежащих в основе зависимо-го от пола риска развития и/или тяжести течения ПТСР.

Следует отметить, что с ПТСР ассоциировано глобальное увеличение метилирования ДНК в тысячах CpG сайтов, в том числе и в генах ДНК-метилтрансфераз (*DNMT1*, *DNMT3A* и *DNMT3B*) [55], поэтому данная эпигенетическая модификация может быть одним из полноценных биомаркеров ПТСР. Именно повышенную концентрацию 5mC и 5-hmC в нейронах связывают с формированием симптомов ПТСР — возникновением и угасанием специфических реакций страха (формированием памяти о страхе) [19, 56] (см. рис. 2). Причем обнаруженный в различных структурах головного мозга (в частности, в гиппокампе, коре больших полушарий, стволе и мозжечке) высокий уровень 5hmC и его стабильность позволяют предположить, что данная модификация — это не временный побочный продукт метаболизма 5mC, а полноценная эпигенетическая метка, связанная с активной транскрипцией нейрональных генов [48, 51, 57–60]. Например, обнаружена связь между острой реакцией на стресс и повышением полногеномного уровня 5hmC в гиппокампе в гене рецептора глюкокортикоидов (*NR3C1*) — одного из основных участников гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [59]. Низкий уровень метилирования ДНК в экзоне 1F гена *NR3C1* был выявлен в лейкоцитах периферической крови у ветеранов боевых действий с ПТСР [61]. Изменения метилирования ДНК в 29 локусах (в том числе в генах *ZFP57*, *RNF39* и *HIST1H2APS2*) были обнаружены у лиц с симптомами ПТСР в период нахождения в зоне боевых действий [62]. Отклонения от условной нормы в уровне 5mC были выявлены в генах *AFF3*, *APOB*, *BDNF*, *BRSK1*, *CFAP45*, *DOCK2*, *EDN2*, *FKBP5*, *GPX6*, *LCN8*, *MUC4*, *NFG*, *RNF39*, *RPL13P*, *TP73*, *UBCLP1*, *ZFP57* и в двух межгенных областях, причем уровень метилирования коррелировал со степенью тяжести симптомов ПТСР [21, 62–65]. Снижение метилирования ДНК обнаружено в гене *NFATC1* у пациентов с симптомами ПТСР при разных видах травм («нападение», «шокирующий опыт», «узнавание о травме близкого человека», «внезапная неожиданная смерть») [66]. У военнослужащих с симптомами ПТСР после возвращения из зоны боевых действий в Сомали через 1–3 и 9–14 мес. в образцах слюны (в клетках буккального эпителия) были зарегистрированы изменения метилирования ДНК в генах пути метаболизма линолевой кислоты (*ALOX15*, *JMJD7-PLA2G4B*, *PLA2G1B*, *PLA2G4A*, *PLA2G48*), которая связана с памятью и нейровоспалением [67, 68], поэтому высказывается предположение об использовании данных о дифференциальном метилировании этих генов как возможных предикторов резистентности/чувствительности к ПТСР.

Установлено, что неблагоприятный жизненный опыт в детстве (в частности, пренатальный стресс, нарушение материнского вскармливания, материнской заботы) ассоциирован с метилированием гена *NR3C1*, нарушением его экспрессии и, как следствие, с формированием аномального поведения и тревогой [69]. Так, более высокие уровни метилирования *NR3C1* наблюдались у подростков (в возрасте 10–19 лет), рожденных матерями, которые во время

беременности подвергались насилию со стороны интимного партнера [51, 70, 71]. У детей женщин, подвергшихся сексуальному насилию и пыткам во время войны в Косово, помимо повышения уровня кортизола было выявлено увеличение метилирования ДНК не только в гене *NR3C1*, но и в генах рецептора серотонина (*HTR3A*) и нейротрофического фактора мозга (*BDNF*) [72]. Кроме того, изменения метилирования ДНК были обнаружены в гене *FKBP5* (FK506-связывающий белок 51, участвующий в регуляции активности глюкокортикоидных рецепторов) в лейкоцитах и гиппокампе у лиц, перенесших жестокое обращение в детстве. Причем у таких людей уже во взрослом возрасте чаще регистрировали депрессивные расстройства, чем в контроле [73, 74]. Высокие уровни метилирования гена *FKBP5* также описаны у потомков людей, переживших Холокост. При этом нарушение метилирования *FKBP5* коррелировало с усилением симптомов тревоги [74]. У детей, матери которых испытали стресс, была выявлена ассоциация между показателями пренатального дистресса, уровнем кортизола и метилированием ДНК в генах, продукты которых участвуют в секреции и транспортировке, в ядерной передаче сигналов, апоптозе, внутриклеточном транспорте и передаче нейронных сигналов [75]. Так, у новорожденных в клетках буккального эпителия обнаружили изменения в дифференцированно метилированных областях генов *YAP1*, *TOMM20*, *CSMD1*, *DAXX* и *ARL4D*, а также на расстоянии 50 т.п.н. от генов *SSBP4* и *SCAMP1* [76].

Решающую роль в поведенческих реакциях на травматический стресс играют изменения метилирования ДНК в генах *IEG* (*immediate-early genes*). Например, в нейронах зубчатой извилины гиппокампа у крыс в экспериментах с принудительным плаванием было выявлено деметилирование CpG динуклеотидов, близких к гену *c-Fos*, промоторной области гена *Egr-1* [77], а также изменение транскрипции генов *Dusp1*, *Fos*, *Klf2*, *Ccn1* и *Zfp36* [78]. У стрессированных животных обнаружено снижение полногеномного метилирования ДНК в гиппокампе, коре и периакведуктальном сером веществе (околоводопроводном сером веществе) [79]. Показано, что дезадаптация к травматическому стрессу связана с многочисленными изменениями в паттерне метилирования ДНК в гиппокампе крыс. Так, у крыс с ПТСР наблюдалось повышение уровня метилирования гена *Dlgap2*, которое приводило к снижению его экспрессии [80].

Необходимо подчеркнуть, что многие из описанных выше изменений метилирования ДНК при посттравматических и связанных со стрессом расстройствах были зарегистрированы не только в клетках головного мозга, но и в периферической крови [61, 62, 73, 75], а также в клетках буккального эпителия [76] и сперматозоидах [81]. Например, послеродовой травматический стресс у самцов мышей индуцировал изменение метилирования ДНК в гене *Prkcs* в гиппокампе и сперме травмированных особей, а также в гиппокампе их потомства [81].

Таким образом, травматический стресс приводит к системному (общеорганизменному), а не только к локальному (орган-специфическому) нарушению в эпигеноме клеток. В связи с этим лейкоциты периферической крови и/или клетки буккального эпителия могут служить в качестве доступного малоинвазивного биоматериала для эпигеномной диагностики, в частности количественной и качественной оценке метилирования ДНК как потенциального эпигенетического предиктора резистентности/чувствительности к ПТСР и связанных со стрессом расстройств.

Модификации гистонов

Как всем хорошо известно, нуклеосома — структурная единица хроматина, отвечающая за его компактизацию и формирование хромосом в эукариотических клетках. Она состоит из 147 пар нуклеотидов, которые закручены вокруг октамера, образованного каноническими гистонами H2A, H2B, H3 и H4. Гистон H1 — линкерный — связывается с внешней стороной нуклеосомы в районе тетрамера H3-H4 и фиксирует на ней нить ДНК. Гистоны — это непосредственные участники ядерных процессов: репликации, репарации и транскрипции (одного из этапов реализации закодированной генетической информации). Ковалентные посттрансляционные модификации гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, сумоилирование, АДФ-рибозилирование, дезаминирование, изомеризация пролина, кротонилирование лизина) — важные эпигенетические метки, которые влияют на структуру хроматина [13] (см. рис. 1).

Модификации гистонов участвуют в его ремоделировании — раскручивают либо скручивают, делают хроматин «открытым» либо «закрытым» и тем самым регулируют экспрессию генов, изменяя доступность ДНК для транскрипционного аппарата (для РНК-полимераз, факторов транскрипции) и различных молекул — участников других ядерных процессов. Совокупность модификаций аминокислот в гистонах — это так называемый гистоновый код клетки, который, в отличие от генетического, динамичен и может изменяться в зависимости от стадии клеточного цикла, степени дифференцированности, типа и возраста клетки, а также вследствие влияния различных факторов внешней и внутренней среды [82–84].

В установлении и поддержании гистоновой кода принимает участие большое количество ферментов (см. рис. 1). Ацетилирование и деацетилирование гистонов происходит с помощью гистоновых ацетилтрансфераз (HATs) и деацетилаз (HDACs) соответственно [85–87]. Метилирование осуществляют гистоновые метилтрансферазы (HMTs) (например, лизин-метилтрансфераза KMT) [88, 89], а деметилирование — гистоновые деметилазы HDMs (например, KDM6B) [90]. Все четыре коровых гистона могут фосфорилироваться несколькими протеинкиназами и дефосфорилироваться фосфатазами. Фосфорилирование происходит на серине, треонине и тирозине

и связано с реакцией клетки на повреждение ДНК (H2A.X S139 и H4S1), апоптозом (H2BS10, H2AXS139 и H3T45), регуляцией транскрипции (H3S10, H3S28, H2BS32, H3T6, H3T11, H3Y41, H2BS36, H2BY37, H4S1 и H4S47), клеточным делением — митозом (H3S10 и H3S28) и мейозом (H4S1 и H2BS10) [91]. Фосфорилирование вызывает изменения либо в архитектуре хроматина, либо в связывании или вытеснении белков-считывателей гистонов из хроматина. Лишь немногие метки фосфорилирования гистонов существуют изолированно. В большинстве случаев фосфорилирование функционирует в рамках комбинаций модификаций, которые действуют вместе, обеспечивая контекстно-зависимую координацию клеточных процессов. Например, фосфорилирование H3S10 усиливает последующее ацетилирование соседнего H3K14, а также влияет на связывание HP1 с метилированным H3K9 [92].

Убиквитинирование осуществляют убиквитин-лигазы (например, RING1B из группы Polycomb приводит к репрессии генов, а UbcH6 и RNF20/40 — к активации). За удаление убиквитина отвечают специфические пептидазы — деубиквитирующие ферменты (DUBs) (например, USP16, 2A-DUB, USP21) [93]. Сумоилирование — ковалентное присоединение SUMO (Small Ubiquitin-like Modifier) к лизину на белках-мишенях — происходит с помощью SUMO-специфических протеаз (у человека их выявлено 9) [94]. АДФ-рибозилирование осуществляют поли(АДФ-рибоза)полимеразы (например, PARP1, PARP2), дезаминирование — дезаминазы, а изомеризация пролина происходит с помощью пептидил-пролил-*цис/транс*-изомераз (PPlases) [13]. За кротонилирование лизина (Kcr) (модификацию гистонов, открытую только в 2011 г.) [84] отвечают гистон-кротонилтрансферазы (HCTs) (например, P300, MOF, GCN5), а обратную реакцию осуществляют гистон-декротонилазы, первыми из которых были описаны члены сиртуинового семейства гистондеацетилаз класса III (Sirt1, Sirt2 и Sirt3) [95].

Ацетилирование, фосфорилирование и убиквитинирование, как правило, связаны с формированием неконденсированной структуры хроматина (эухроматина) и активацией экспрессии гена. Тогда как метилирование, сумоилирование, дезаминирование и изомеризация пролина, наоборот, приводят к ингибированию экспрессии [86, 96, 97]. Хотя следует отметить, что один и тот же тип модификации гистонов может по-разному влиять на транскрипционную активность генов в зависимости от того, какая область хроматина и аминокислота и в каком количестве подверглась модификации. Это, например, относится к убиквитинированию [93, 98], кротонилированию [95], метилированию и фосфорилированию гистонов [83, 86, 99–101].

На сегодняшний день наибольшее количество публикаций посвящено ацетилированию [85, 102], фосфорилированию [100–102] и метилированию гистонов, происходящих по лизину (K), серину (S), треонину (T) или тирозину (Y) [83, 86, 99], в том числе выявлена связь

между изменениями в модификации гистонов и неврологическими и психическими нарушениями [1, 2, 103–105] (см. рис. 2). Опубликованы данные о влиянии острого и хронического стресса на некоторые посттрансляционные модификации гистонов в различных структурах головного мозга (преимущественно на животных моделях) [106–110], а также в периферических тканях (лейкоциты периферической крови и буккальный эпителий) [19, 111–113]. Например, у пациентов с ПТСР в мононуклеарных клетках периферической крови наблюдались повышенные уровни триметилирования гистона H3 (H3K4, H3K9 и H3K36), что указывает на изменение активности гистоновых метилтрансфераз и деметилаз при травматическом стрессе [55, 114]. Оказалось, что у мышей психосоциальный стресс изменял уровень лизин-специфической деметилазы LSD1 и ее нейрон-специфической сплайс-формы *neuroLSD1*. При этом особи с низким уровнем или отсутствием *neuroLSD1* характеризовались низким тревожным поведением, и у них был изменен профиль метилирования и ацетилирования гистонов в нейронах гиппокампа [115]. У восприимчивых к стрессу мышей в медиальной префронтальной коре были обнаружены более низкие уровни кротонилирования гистонов одновременно с активацией Y-подобного белка хромодомена (CDYL). При этом сверхэкспрессия *CDYL* в прелимбической коре — субрегионе медиальной префронтальной коры — усиливала поведение социального избегания и ангедонию. Также у этих грызунов было выявлено кротонилирование гистонов и триметилирование H3K27 в промоторе гена нейропептида *VGF*, отвечающего за синаптическую пластичность [116].

Обнаружено, что длительный эмоционально-болевым стресс у крыс вызывает долговременную индукцию метилирования гистона H3 по репрессорному сайту (H3K9me3) в клетках базолатерального комплекса миндалевидного тела независимо от уровня возбудимости нервной системы. Однако при тех же условиях в клетках базолатерального комплекса миндалевидного тела происходило подавление метилирования гистона H3 по активаторному сайту (H3K4me2-3) у низковозбудимых животных, тогда как у высоковозбудимых крыс эпигеномная реакция на стресс была отсрочена и заключалась в активации метилирования H3K4 с латентным периодом 2 мес. [46]. Кроме того, обнаружено, что генетические особенности возбудимости нервной системы особей обуславливают различия в уровнях ацетилирования гистона H4 [110] и метилирования H3 (H3K4me-di+tri) [107, 109] в гиппокампе, направление которых зависит от структурно-функциональных особенностей его полей и латерализации. Было показано также, что эмоционально-болевым стресс у крыс приводит к повышению уровня фосфорилирования гистона H3Ser10 в нейронах ретикулярной формации среднего мозга у особей с низким порогом возбудимости [108] и в базолатеральной области миндалевидного тела у особей с высоким порогом возбудимости [106]. Предполагается, что данные модификации гистонов в комплексе

с изменениями конформации хроматина обуславливают сохранение (поддержание) измененного паттерна экспрессии генов, лежащих в основе патогенеза ПТСР и связанных со стрессом расстройств [110, 117].

Установлено, что стресс-индуцированные каскады (сигнальный путь ERK/MAPK, передача сигналов глюкокортикоидными гормонами и глутаматом) могут регулировать посттрансляционные модификации гистонов и конформационные изменения хроматина, влияющие на экспрессию генов, которые отвечают за нейропластичность, процессы обучения и память о стрессе [118, 119] (см. рис. 2). В модельных экспериментах на крысах было показано, что за координацию восстановления памяти в области CA1 гиппокампа и передней поясной извилины отвечает сочетанное действие эпигенетических модификаций — метилирования гистона H3K4me3 и гидроксиметилирования ДНК [120]. Выявлено, что восстановление воспоминаний о страхе связано с увеличением полногеномных уровней ацетилирования и фосфорилирования гистона H3 в области CA1 гиппокампа, а также ацетилирования гистона H3 в латеральной миндалине, что приводит к повышению транскрипционной активности генов в этих областях мозга. Например, гиперацетилирование гистонов в латеральной миндалине, индуцированное ингибиторами HDACs вскоре после восстановления воспоминаний о страхе, усиливает реконсолидацию сигнальных воспоминаний о страхе. Тогда как гипоацетилирование гистонов, индуцированное инфузией ингибиторов гистон-ацетилтрансфераз широкого спектра действия либо р300/CBP-специфичных, наоборот, вызывает противоположный эффект [5]. Кроме того, на важную роль ацетилирования гистонов во время и после травматического стресса указывают данные об использовании ингибиторов HDACs при терапии травм и лечении тревоги [121, 122].

Необходимо подчеркнуть, что эпигенетические механизмы задействованы в лабильности памяти (регуляции времени, прошедшего с первоначального момента формирования воспоминаний о психогенной травме), что актуально для ПТСР, поскольку для постановки данного диагноза требуется сохранение симптомов в течение как минимум 1 мес. Так, у крыс были выявлены различные паттерны метилирования гистонов в гиппокампе на 1-й день (острый), 7-й день (субхронический) и 21-й день (хронический) стресса. Причем триметилирование гистонов H3K9 и H3K27, связанное с подавлением транскрипции, увеличивалось при остром и субхроническом, но уменьшалось при хроническом стрессе. В то же время триметилирование H3K4, связанное с активацией транскрипции, не подвергалось влиянию острого и субхронического стресса, но значительно возрастало после хронического воздействия [55, 79]. Кроме того, было обнаружено изменение уровня гистоновых деацетилаз (HDAC-4, HDAC-5, HDAC-7 и HDAC-9) в разные моменты времени после стресса (в интервале от 2 до 8 ч после стресса), тогда как через 24 ч экспрессия мРНК всех

четырёх HDACs уже возвращалась к исходному уровню [79]. При этом в гиппокампе через 2 ч после стресса снижалось количество ацетилированного гистона H3 в гене *Bdnf*, отвечающем за стимулирование и поддержание развития нейронов и играющем важную роль в формировании долговременной памяти. Было показано также, что свежие воспоминания о травме ассоциированы с более сильным ацетилированием H3K9/14 и отсутствием связывания HDAC2 с промотором гена *Fos*, который участвует в активации нейронов и важен в обучении исчезновению страха. В то же время отдаленные воспоминания успешно подавляются ингибиторами HDAC2, и тем самым запускается экспрессия генов, связанных с нейропластичностью [5]. Таким образом, представленные данные указывают на то, что модификации гистонов — это биомаркеры травматического события, они могут быть потенциальными мишенями для терапии ПТСР и других психических нарушений.

Некодирующие РНК

Некодирующие РНК (нкРНК) представляют собой большой сегмент транскриптома. Они не транслируются с образованием функциональных пептидов, но являются ключевым звеном во многих биологических процессах и играют существенную роль в патогенезе различных болезней. Одни нкРНК эволюционно консервативны, другие видоспецифичны. Есть нкРНК, которые поддерживаются на протяжении всей жизни клеток, независимо от их типа, тогда как другие — «временные», которые синтезируются в определенные периоды онтогенеза, стадии дифференцировки и/или в ответ на внешнее или внутреннее воздействие [123–125].

Среди нкРНК выделяют несколько классов. Это транспортные РНК (*tRNA*), рибосомные РНК (*rRNA*), малые (*small RNA*, *sRNA*, короче 200 п.н.) и длинные нкРНК (*lncRNA*, более 200 п.н.). К малым нкРНК относятся малые ядерные РНК (*snRNA*), малые ядрышковые РНК (*snoRNA*), антисмысловые РНК (*asRNA*), микроРНК (*miRNA*), малые интерферирующие РНК (*siRNA*), пиРНК (*piwiRNA*, *piRNA*), внеклеточные РНК (*exRNA*) [125]. Длинные нкРНК подразделяют на несколько подклассов: межгенные (*intergenic lncRNAs*); интронные (*intronic lncRNAs*); энхансерные (*enhancer lncRNAs*); промоторные (*promoter lncRNAs*); природные антисмысловые/смысловые (*natural antisense/sense lncRNAs*); *lncRNAs*, заканчивающиеся малыми ядрышковыми РНК (*small nucleolar RNA-ended lncRNAs*, *sno-lncRNAs*); двунаправленные (*bidirectional lncRNAs*) и не-поли(А) (*non-poly(A) lncRNAs*) [126]. К длинным нкРНК, например, принадлежат *Xist*, *HOTAIR*, *Evf*, *Air*, *PINK*, *TUG1*, *CTN*. В настоящее время описано более 30 000 длинных нкРНК, и, скорее всего, в ближайшие годы, благодаря современным технологиям, будут выявлены еще тысячи новых нкРНК [126].

Опубликованные на сегодняшний день данные указывают на то, что нкРНК действуют как ключевые регуляторы

важнейших клеточных функций, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, миграцию и инвазию, регулируя уровень экспрессии генов-мишеней с помощью эпигеномных, транскрипционных или пост-транскрипционных механизмов. Например, чтобы регулировать активность генов, микроРНК связываются с 3'-нетранслируемой областью или другими нетранслируемыми областями своих мРНК-мишеней [127], а антисмысловые РНК связываются с комплементарными участками мРНК [128].

Способность РНК формировать вторичные структуры — это ключевой механизм действия нкРНК в контроле образования и распространения доменов гетерохроматина как в соседних (*цис*-действие), так и в удаленных (*транс*-действие) геномных локусах. Именно вторичные структуры позволяют нкРНК действовать как каркас для сборки модификаторов хроматина в определенной области генома [125]. Установлена роль *lncRNA* в ремоделировании хроматина, в геномном импринтинге, в инактивации X-хромосомы. Они могут регулировать локус-специфические модификации гистонов и метилирование ДНК, привлекая отвечающие за эти процессы ферменты [129]. Например, *lncRNA HOTAIR* (антисмысловая РНК транскрипта гена *HOX*) регулирует кластер генов *HoxD* (в *транс*-положении) и кластер генов *HoxC* (в *цис*-положении) [130]. *HOTAIR* служит каркасом как минимум для двух комплексов модификации гистонов. Так, 5'-домен *HOTAIR* связывает репрессивный комплекс Polycomb 2 (PRC2), тогда как 3'-домен *HOTAIR* взаимодействует с комплексом LSD1/CoREST/REST, привлекая ферменты для модификации гистонов, в частности для метилирования гистона H3K27 и деметилирования гистона H3K4 [131, 132]. Три других *lncRNAs* — *Xist* и его ортологи *Jpx* и *Ftx* — входят в состав комплекса *Xic*, отвечающего за инактивацию X-хромосомы. *Xist* привлекает ремоделирующие элементы хроматина и репрессорные комплексы, обеспечивая гетерохроматинизацию X-хромосомы и сайленсинг генов, локализованных в ней (то есть имеет место регуляция в *цис*-положении) [126, 133, 134].

В последнее время много внимания уделяют изучению роли нкРНК (особенно микроРНК и длинных нкРНК) в развитии и функционировании мозга, а также в патогенезе психических расстройств: шизофрении, биполярных расстройств и депрессивных состояний [1, 2, 124, 135], а также ПТСР [136–139]. Клинические и экспериментальные данные указывают на существенный вклад фермента DICER1 в молекулярные механизмы патогенеза ПТСР и депрессии, поскольку он необходим для созревания микроРНК, которые регулируют посттранскрипционную экспрессию генов в мозге и других тканях и участвуют в синаптическом созревании и пластичности [140]. Так, например, у мышей удаление *Dicer1* вызывало уменьшение количества нескольких микроРНК в переднем мозге и приводило к улучшению обучения и силы памяти [139]. У пациентов с ПТСР и депрессией снижение экспрессии DICER1 было выявлено в крови, и оно коррелировало со снижением уровня

miR-3130-5p [140]. У таких пациентов также снижалось количество длинной антисмысловой нкРНК VLDLR-AS1 [135]. Помимо этого, у ветеранов боевых действий с ПТСР снижалась экспрессия 183 микроРНК [141, 142] и повышалась экспрессия четырех микроРНК (miR-19a-3p, miR-101-3p, miR-20b-5p и miR-20a-5p) [142]. Причем у таких пациентов снижение уровней miR-125a, miR-181c и miR-193a-5p [114, 143] и длинной нкРНК LINC00926 [136] коррелировало с иммунологическими изменениями.

Необходимо подчеркнуть, что при травматическом стрессе количественные изменения нкРНК регистрируются не только в разных отделах головного мозга [144–146], но также в крови [147] и сперме [148]. Так, не только у мышей, перенесших травматический стресс в раннем возрасте, нарушалась экспрессия малых нкРНК в головном мозге, но и у их потомства изменялись поведенческие и метаболические реакции. Причем инъекция РНК спермы травмированных самцов в оплодотворенные ооциты интактных самок воспроизводила поведенческие и метаболические изменения у полученного потомства [148]. На животных моделях ПТСР было показано, что изменение количества miR-34a в миндалевидном теле ассоциировано с консолидацией памяти о страхе [149], miR-92 в гиппокампе — с контекстуальной памятью о страхе [150], miR-132 в гиппокампе — с формированием следовой памяти о страхе [151], miR-128b в инфраламбической префронтальной коре — с памятью об исчезновении страха [152] (см. рис. 2). Установлено, что miR-33 регулирует ГАМКергические механизмы формирования страха, зависящего от состояния [153]. У крыс, подвергшихся 3-дневной иммобилизации за хвост и сеансам шока, было обнаружено повышение экспрессии девяти микроРНК (miR-142-5p, miR-19b, miR-1928, miR-223-3p, miR-322, miR-324, miR-421-3p, miR-463 и miR-674) не только в миндалевидном теле, но и в сыворотке крови. Причем miR-142-5p, miR-19b, miR-1928, miR-223-3p и miR-421-3p, как оказалось, играли существенную роль в регуляции экспрессии генов, связанных с задержкой реакции на стресс и/или преувеличенным страхом [154]. Поэтому авторами было высказано предположение о возможном использовании этих микроРНК в качестве потенциальных биомаркеров ПТСР.

Кроме того, последнее время поднимают вопрос о возможном использовании нкРНК в качестве молекулярных биомаркеров чувствительности/резистентности к травматическому стрессу, поскольку в экспериментах на крысах было обнаружено, что до травмирующего события уровень четырех микроРНК (miR-4-2-5p, miR-27a-3p, miR-30e-5p, miR-362-3p) был значительно снижен у особей, которые позже стали чувствительны к стрессу. При этом у резистентных животных после воздействия стресса снижался уровень других четырех микроРНК (miR-139-5p, miR-28-3p, miR-326-3p, miR-99b-5p) [139]. Также в качестве возможного фактора риска развития ПТСР у женщин рассматривается длинная нкРНК *lincRNA AC068718.1* [138].

Следует отметить, что большинство исследований роли нкРНК при ПТСР проводят на животных, восприимчивых к травматическому стрессу, поэтому существует острая потребность в новых исследованиях, включающих как межвидовые подходы, так и модели для изучения траекторий изменений, характерных для индивидов с восприимчивыми и устойчивыми к ПТСР фенотипами [139, 155]. Таким образом, опубликованные на сегодняшний день данные о тканеспецифической, а также зависимой от различных состояний экспрессии генов, которую регулируют/модулируют нкРНК, позволяют предположить, что малые нкРНК и длинные нкРНК могут быть потенциальными биомаркерами изменений, вызванных внешними или внутренними факторами, что дает основание для их клинического использования в качестве диагностических и/или терапевтических средств [129, 156].

Ремоделирование хроматина

Ремоделирование хроматина — еще один из уровней эпигенетической регуляции экспрессии генов. Это процесс динамической модификации архитектуры хроматина, а именно перемещения (скольжения) нуклеосом по ДНК, что приводит к изменению их положения и локальной плотности друг относительно друга. Межнуклеосомные взаимодействия определяют степень компактизации хроматина, что, в свою очередь, облегчает либо затрудняет доступ различных регуляторных белков к ДНК [157, 158]. В процесс ремоделирования хроматина вовлечены метилирование ДНК, ковалентные модификации гистонов, варианты (альтернативные) формы гистонов (то есть гистоны с заменами некоторых аминокислот), а также гистоновые шапероны и АТФ-зависимые белковые комплексы (ремоделеры), которые обеспечивают транслокацию, сборку или удаление нуклеосом [159] (см. рис. 1).

Метилирование ДНК и определенные модификации гистонов запускают процесс ремоделирования хроматина. Гистоновые шапероны — белки, регулирующие посттрансляционные модификации, транспорт и хранение гистонов, обеспечивают процессы сборки и разборки нуклеосом, замещающая гистоны новыми каноническими или вариантными формами. Основные гистоновые шапероны включают HIRA (histone cell cycle regulator), DAXX (death-associated protein), NAP (nucleosome assembly protein), комплекс CAF1 (chromatin assembly factor-1) и ASF1 (anti-silencing function 1A factor) [160]. Установлено, что ASF1, HIRA и DAXX, связанные с включением вариантного гистона H3.3, участвуют в нейрогенезе [161], а белки семейства NAP участвуют в сперматогенезе, нейрональной дифференцировке и формировании долговременной памяти, что указывает на важность этого семейства белков в онтогенезе [162].

Большинство комплексов ремоделирования хроматина состоит из нескольких субъединиц, которые обладают АТФазной активностью и отвечают за привлечение этих комплексов к тем или иным областям мишеням на хромосоме. Комплексы ремоделирования

хроматина делят на четыре подсемейства в зависимости от доменной организации их АТФ-гидролизующей субъединицы: ISWI (imitation switch), SWI/SNF (switch/sucrose non-fermentable), INO80 (inositol) и NuRD/Mi2/CHD (chromodomain helicase DNA-binding) [158, 160, 163]. Ремоделеры ISWI организуют нуклеосомы в правильную форму пучка и создают равные расстояния между нуклеосомами, отвечают за поддержание структуры хроматина более высокого порядка. Эти ремоделеры необходимы для развития мозга [164]. Ремоделеры SWI/SNF и INO80 разупорядочивают нуклеосомы, принимают участие в репарации ДНК, пролиферации и дифференцировке клеток [165]. Комплексы ремоделирования NuRD/Mi-2/CHD опосредуют репрессию транскрипции, необходимы для поддержания плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток [166], для дифференцировки нейронов и глии, а также развития неокортекса [163, 167].

Нарушения в процессе ремоделирования хроматина приводят к изменениям экспрессии генов, что может быть причиной развития различных патологий, в частности онкологических [158, 165] и нейродегенеративных заболеваний, атаксии, эпилептической энцефалопатии, шизофрении, отклонений в умственном развитии [2, 160, 164, 168]. Результаты доклинических и клинических исследований указывают на важную роль АТФ-зависимых комплексов ремоделирования хроматина во взаимодействии факторов окружающей среды и генома, генетической (эпигенетической) уязвимости организма к травматическим событиям (психогенному стрессу). АТФ-зависимые комплексы ремоделирования хроматина играют решающую роль в нейрональном развитии, консолидации памяти, в этиологии психических расстройств, в том числе депрессивно-подобного поведения и ПТСР [169] (см. рис. 2). При этом эпигенетические изменения ассоциированы с такими психическими явлениями, как беспомощность, вынужденное подчинение и низкое положение в иерархии [169–171]. В этой связи особый интерес вызывают исследования роли ремоделирования хроматина в индуцируемом глюкокортикоидами повышении экспрессии гена *p11* в коре головного мозга, например, при ПТСР [172, 173].

В модельных экспериментах ПТСР на крысах было обнаружено, что у низковозбудимых особей длительный эмоционально-болевой стресс приводит в нейронах поля CA3 гиппокампа к динамичному изменению площади, занимаемой гетерохроматином. Так, по сравнению с контролем этот параметр снижался уже через 24 ч после воздействия, сохранялся на этом уровне как минимум до 2 мес., а через 6 мес. повышался [20, 117]. Оказалось, что низкая возбудимость нервной системы опосредует устойчивую модификацию активности генома пирамидных нейронов, связанных с деконденсацией хроматина (С-гетерохроматина), последовательным снижением содержания MeCP2, повышением ацетилирования гистона H4 в гиппокампе и со стабильным увеличением уровня ацетилирования гистонов H3 и H4 в сенсомоторной зоне

коры головного мозга. Тогда как высокая возбудимость нервной системы опосредует не связанное с общим изменением конденсации хроматина последовательное повышение фосфорилирования и метилирования гистона H3 в гиппокампе и разнонаправленное изменение ацетилирования гистонов H3 и H4 и фосфорилирования гистона H3 в сенсомоторной зоне коры головного мозга [47]. Кроме того, общие универсальные постстрессорные цитогенетические изменения были выявлены в развивающемся и зрелом гиппокампе высоко- и низковозбудимых крыс. Так, было обнаружено снижение площади хромоцентров, свидетельствующее об уменьшении общего количества конденсированного хроматина, а также изменение хромоцентральной организации нейрональных ядер в результате агрегации или дезагрегации хромоцентров. При этом формируемые у эмбрионов постстрессорные структурные изменения хроматина сохранялись в постнатальном периоде развития, и они не были связаны с линейными особенностями возбудимости нервной системы крыс [47].

В настоящее время молекулярные механизмы нарушений в ремоделировании хроматина для большинства патологий плохо изучены, либо еще не исследованы. Только для некоторых видов опухолевых новообразований и нейродегенеративных болезней установлено, что основная причина нарушений экспрессии генов — это мутации в генах, кодирующих субъединицы ремоделеров [164, 165, 167, 168]. Однако нельзя исключать существования отклонений в эпигенетической регуляции этих генов как одной из возможных причин изменений в ремоделировании хроматина при травматическом стрессе. Это предположение требует проведения соответствующих исследований.

Пространственная (трехмерная) архитектура генома

Внутри интерфазного ядра нуклеосомные нити хроматина сворачиваются в упорядоченные и гибкие структуры, включающие хроматиновые волокна, петли хроматина, топологически ассоциированные домены (TADs), хромосомные компартменты (A/B, то есть активные/неактивные, эухроматические/гетерохроматические домены), хромосомные территории, а также LLPS (Liquid-Liquid Phase Separation). Эти отдельные структуры и мотивы создают динамичную трехмерную (3D) архитектуру генома — высший уровень эпигеномной скоординированной регуляции пространственной и временной экспрессии генов, формируют так называемый регуляторный ландшафт хроматина (см. рис. 1), который уникален для каждого типа клеток и тканей, зависит от стадии развития и/или условий окружающей среды [174, 175]. Поэтому состояние хроматина высшего порядка играет важную роль в эмбриогенезе [176], дифференцировке стволовых клеток, в поддержании идентичности и функционировании клеток, перепрограммировании соматических клеток [160, 177], а также в развитии различных патологических

процессов, поскольку хромосомные взаимодействия и топологические изменения в ответ на внешнее воздействие и/или внутренние стимулы влияют на экспрессию генов [175, 178].

Необходимо отметить, что особую роль в формировании интерфазного хроматина играют повторяющиеся последовательности ДНК. Предполагают, что за первый уровень пространственной организации хроматина отвечают сателлитные ДНК (тандемно повторяющиеся последовательности ДНК), за второй уровень — ретротранспозоны, а за третий уровень — последовательности MAR/SAR (Matrix/Scaffold Attachment Region), осуществляющие прикрепление к ядерной мембране и ядерному матриксу и участвующие в метаболизме [20, 179–182].

Последние данные указывают на то, что в 3D-организации генома принимает участие белок SATB1, который связывается с AT-богатыми последовательностями ДНК. Недостаток SATB1 может приводить к нарушению регуляции транскрипции генов, а также к изменениям 3D-архитектуры генома на нескольких уровнях, включая петли, TADs и компартменты. Важно отметить, что SATB1 по всему геному колокализуется с CTCF (CCCTC-binding factor, транскрипционный репрессор) и ограничивает топологию хроматина вокруг сайтов связывания CTCF [183]. Обнаружено, что подавление репрессора транскрипции *SATB1* приводит к дерепрессии микроРНК miP-22-3p, что снижает экспрессию гена *GBA* (*Glucosylceramidase Beta 1*), тем самым ухудшая лизосомальную и митохондриальную функцию. Например, нарушение регуляции пути SATB1-MIR22-GBA в дофаминергических нейронах наблюдается у пациентов с болезнью Паркинсона, а также при старении [184]. Не исключено, что подобные изменения могут происходить и в результате травматического стресса, индуцируя нейровоспаление и реактивный глиоз в нейронах [185, 186].

Современные технические достижения и методы исследования (например, Hi-C, ChIA-PET, HiChIP, SPRITE, GAM) позволили установить, что TADs достаточно консервативны у разных видов млекопитающих и в разных типах клеток. Внутри одного и того же TADs образуются петли хроматина, соответствующие локусам, взаимодействующим чаще, чем соседние сайты. Гены в TADs проявляют корегуляторные свойства, в пределах одного и того же TADs происходят взаимодействия между энхансерами и промоторами [187, 188]. Обнаружено, что фазовое разделение (биомолекулярная конденсация, основа безмембранных компартментов) в ядре служит ключевым аспектом в управлении структурой и ремоделированием хроматина высшего порядка, с ним связаны такие клеточные процессы как деление клеток, репарация ДНК, инаktivация X-хромосомы [174]. Аномальное разделение фаз в ядре приводит к неправильному сворачиванию петель хроматина, нарушению границ TADs, что в свою очередь изменяет экспрессию генов и служит одним из молекулярных механизмов возникающих отклонений

в эмбриональном развитии, кардиопатии, воспалении, а также некоторых видов опухолей [175, 178, 189].

В настоящее время пока нет публикаций, посвященных исследованию пространственной организации хроматина при травматическом стрессе, но уже получены 3D-карты контактов хроматина в клетках головного мозга (нейронах и глии) во время кортикогенеза [190] и при шизофрении [1, 191]. Поскольку большинство нейронов сохраняются на протяжении всей жизни животного, то возникает актуальный вопрос, насколько устойчиво или чувствительно в них состояние 3D-хроматина (а значит, и ландшафт нейрональной транскрипции) в норме и при стрессе. Думаем, что в ближайшем будущем ответ на него будет получен.

ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПТСР

Последствия перенесенного травматического стресса могут проявиться на фоне общего благополучия человека внезапно, даже через продолжительное время, причем со временем ухудшение состояния может становиться все более выраженным и часто сочетается с депрессивными расстройствами, суицидальным поведением и расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ. В настоящее время лечение ПТСР заключается в использовании селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (например, сертралина, пароксетина, флуоксетина и венлафаксина) и норадреналина, антагонистов альфа-1-адренергических рецепторов [192–195], гидрокортизона, 4-метиллендиоксиметамфетамина, псиллоцибина, кетамина, а также психотерапии в форме пролонгированной экспозиционной терапии [196–200], методов сенсорной стимуляции и адаптивного биоуправления с обратной связью [201]. К сожалению, эти терапевтические подходы помогают лишь небольшой части пациентов, обращающихся за лечением, и часто демонстрируют отсутствие ответа и высокий уровень рецидивов, и очень немногие достигают устойчивой ремиссии симптомов. В связи с этим перед клиницистами остро стоит вопрос о разработке новых эффективных методов лечения, коррекции и профилактики ПТСР, а также о поиске способов и веществ, предотвращающих наследование биологических последствий перенесенной психогенной травмы.

В модельных экспериментах на крысах было показано, что в качестве потенциальных корректоров обсессивно-компульсивных расстройств на фоне ПТСР можно применять антагонисты OX1R рецепторов орексина А [202]. Помимо этого предлагают терапевтические протоколы с использованием интраназального введения 1-дезамино 8-Д аргинин-вазопрессина для коррекции психоэмоционального статуса потомства, рожденного стрессированными матерями [203]. Для коррекции симптомов ПТСР также изучаются подходы с использованием мелатонина [204, 205], клозапина и амбруцина [206], применение

прекондиционирования, в частности с использованием севофлюрана [207], а также сеансов стресс-музыки [208] и гипоксического preconditionирования [209, 210].

Активно исследуют возможность использования модулирующей микробиомной терапии ПТСР, поскольку установлена взаимосвязь между специфическими бактериальными особенностями и риском развития ПТСР [211, 212]. Например, обнаружено, что бактерии семейств *Porphyromonadaceae*, *Veillonellaceae*, родов *Dorea*, *Gordonibacter*, *Sellimonas*, *Ruminococcus gnavus*, *Butyrivibrio*, *Eggerthella* и порядка *Clostridiales* снижают риск развития ПТСР, в то время как присутствие классов *Bacilli*, родов *Eubacterium fissicatena group*, *Haemophilus*, *Phascolarctobacterium* и *Ruminococcaceae*, наоборот, повышает вероятность развития ПТСР [211]. Также показано влияние экзогенного воздействия бактериальными липополисахаридами в раннем постнатальном онтогенезе на характер стресс-индуцированных изменений поведения и на особенности экспрессии генов субъединиц ионотропных рецепторов глутамата в гиппокампе после психогенной травмы, перенесенной во взрослом возрасте [213].

Еще одним из перспективных подходов при лечении травматического стресса и его отдаленных последствий может быть использование веществ, корректирующих эпигеном [9–12, 214, 215], так как эпигенетические изменения, как было представлено выше, ассоциированы с нарушениями, вызванными стрессом. Поскольку этиопатогенез ПТСР во многом зависит от обучения и памяти, то многообещающими для его успешной терапии и профилактики могут быть эпигенетические маркеры (мишени) генов, отвечающих за приобретение, обновление и стирание памяти о страхе, участвующих в механизмах, связанных с реконсолидацией памяти [30, 216, 217], генов дофаминергической [218–220] и глутаматергической [221–223] нейромедиаторных систем, а также генов вазопрессина и его рецепторов [224–227].

Следует отметить, что развитию симптомов ПТСР может способствовать митохондриальная дисфункция, которая возникает в результате хронического окислительного стресса и связана с изменением передачи сигналов нейромедиаторов, воспалительной реакцией и дисбалансом гомеостаза активных форм кислорода [228]. Поэтому для нормализации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при ПТСР перспективной мишенью для эпигеномной терапии могут оказаться гены, участвующие в окислительном стрессе [229–231] и воспалении [232]. В этом случае одним из потенциальных веществ для эпигеномной терапии может оказаться лактоферрин — многофункциональный гликопротеин из семейства трансферринов, который обладает ДНКазной, РНКазной, АТФазной, фосфатазной и амилазной ферментативной активностью. Он характеризуется антибактериальным, антипаразитарным, противовирусным, антиаллергическим, противоопухолевым и иммуномодулирующим

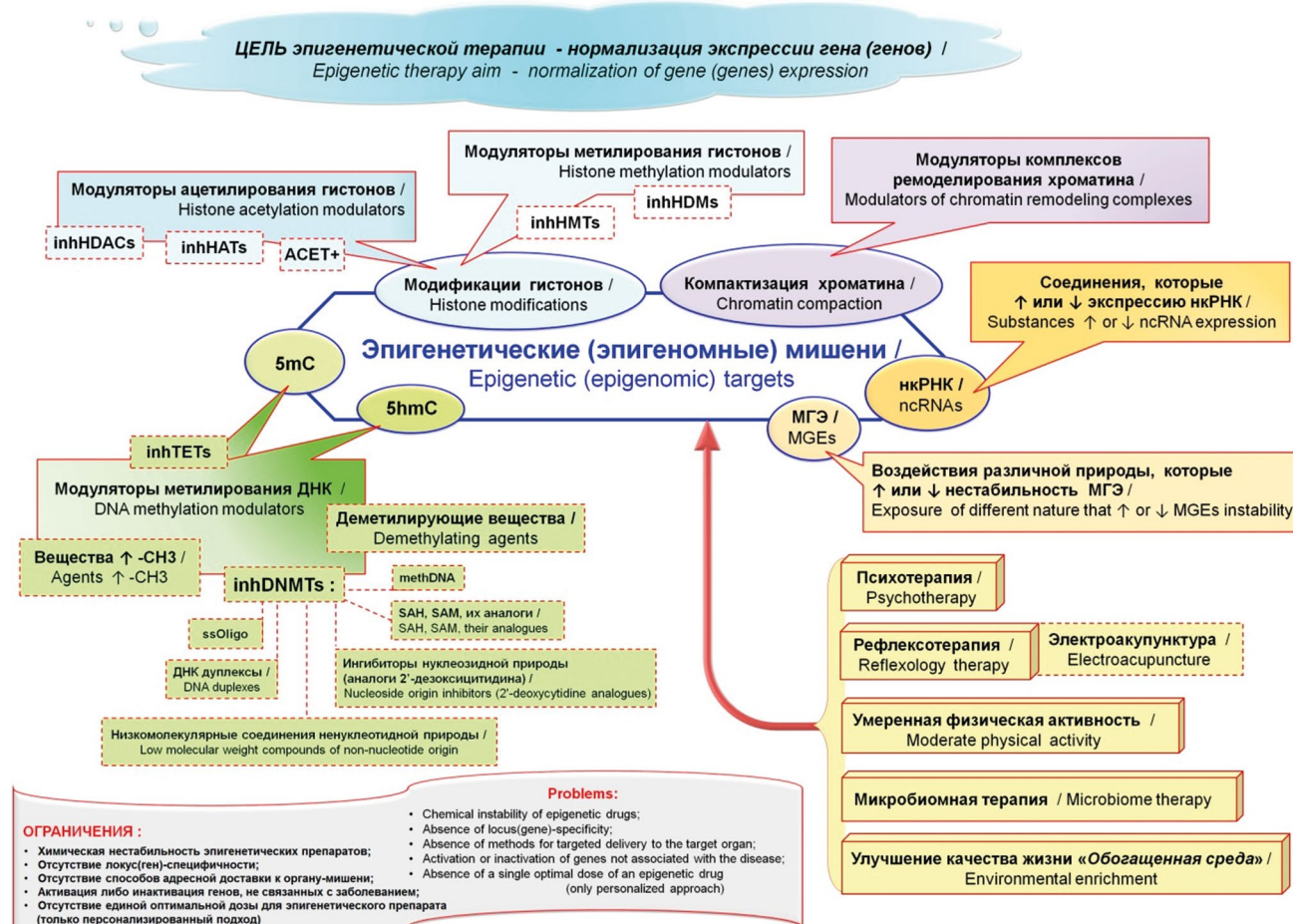


Рис. 3. Основные группы соединений и немедикаментозных подходов, которые можно применять при эпигенетической терапии посттравматического стрессового расстройства. 5mC — 5-метилцитозин; 5hmC — 5-гидроксиметилцитозин; нкРНК — некодирующие РНК; MGEs — мобильные генетические элементы; ↑, ↓ — повышение, понижение уровня вещества (модификаций) или вероятность события (процесса); inh — ингибиторы DNMTs — ДНК-метилтрансфераз, TETs — белки из семейства «транслокаций десять-одиннадцать» метилцитозин диоксигеназы, HATs — гистоновых ацетилаз, HDACs — гистоновых деацетилаз, HMTs — гистоновых метилтрансфераз, HDMs — гистоновых деметилаз; ACET+ — диета, обогащенная ацетатом; methDNA — метилированная ДНК; SAM — S-аденозил-метионин; SAH — S-аденозил-L-гомоцистеин; ssOligo — однонитчатые олигонуклеотиды.

Fig. 3. Main groups of compounds and non-pharmacological approaches applicable in epigenetic therapy for post-traumatic stress disorder. 5mC, 5-methylcytosine; 5hmC, 5-hydroxymethylcytosine; ncRNAs, non-coding RNAs; MGEs, mobile genetic elements; ↑, ↓, increase, decrease in the level of a substance (modification) or the likelihood of an event (process); inh, inhibitors of: DNMTs, DNA methyltransferases; TETs, ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase family proteins; HATs, histone acetyltransferases; HDACs, histone deacetylases; HMTs, histone methyltransferases; HDMs, histone demethylases; ACET+, acetate-enriched diet; methDNA, methylated DNA; SAM, S-adenosylmethionine; SAH, S-adenosyl-L-homocysteine; ssOligo, single-stranded oligonucleotides.

действием. Лактоферрин принимает участие в клеточном росте и дифференцировке, может стабилизировать HIF-1α/2α и активировать различные сигнальные пути. Как транскрипционный фактор он может регулировать экспрессию генов, отвечающих за выживание клетки при гипоксии. Как показывают экспериментальные данные, лактоферрин способен модулировать активность генов через эпигенетические механизмы, в частности изменяя паттерн метилирования ДНК и влияя на структуру хроматина [233, 234].

Эпигенетическая терапия может заключаться в изменении (возврате к условной норме) уровня и паттерна метилирования ДНК, модификаций гистонов, а также в использовании нкРНК для модуляции экспрессии генов-кандидатов [12, 30, 235, 236] (рис. 3, табл. 1).

К веществам, модулирующим метилирование ДНК, можно отнести те, что увеличивают поступление метильной группы (например, фолиевая кислота, бетаин, витамин B₁₂, креатин) [237–239], отвечают за деметилирование ДНК (например, гемцитабин) [240, 241], ингибируют ДНК-деметиلاзы и ДНК-метилтрансферазы (например, 5-азацитидин, 5-аза-2-дезоксцитидин, зебуларин) [242–244]. Среди ингибиторов ДНК-метилтрансфераз выделяют 5 групп [244]. Первая группа — это продукты реакции (метилированная ДНК и S-аденозил-L-гомоцистеин). Вторая группа — аналоги кофакторов S-аденозил-L-метионина и S-аденозил-L-гомоцистеина, способные связываться с ферментом, но не являющиеся донорами метильной группы (например, синфунгин, 5'-метилтио-5'-дезоксиаденозин, 5'-амино-5'-дезоксиаденозин). Третья

Таблица 1. Возможные фармакологические и нефармакологические подходы для эпигенетической терапии посттравматического стрессового расстройства**Table 1.** Potential pharmacological and non-pharmacological approaches for epigenetic therapy of post-traumatic stress disorder

Группа (эпигенетический уровень воздействия)	Подгруппа (механизм действия / эпигенетический эффект)	Примеры соединений и нефармакологических подходов, модулирующих эпигеном
Модуляторы метиляции ДНК	Увеличение поступления метильной группы Деметилирование ДНК Ингибиторы ДНК-деметилаз Ингибиторы ДНК-метилтрансфераз	Бетаин, витамин B ₁₂ , креатин, фолиевая кислота Гемцитабин 5-Азациитидин, 5-аза-2'-дезоксидцитидин, зебуларин Продукты реакции: метилированная ДНК и S-аденозил-L-гомоцистеин. Аналоги кофакторов S-аденозил-L-метионина (SAM) и S-аденозил-L-гомоцистеина, способные связываться с ферментом, но не являющиеся донорами метильной группы (синефунгин, 5'-метилтио-5'-дезоксидаденозин, 5'-амино-5'-дезоксидаденозин). Механизм-зависимые ингибиторы: ингибиторы нуклеозидной природы, аналоги 2'-дезоксидцитидина [5-азациитидин (видаза), 5-аза-2'-дезоксидцитидин (децитабин), 5,6-дигидро-5-аза-2'-дезоксидцитидин, 5-фтор-2'-дезоксидцитидин, 1-β-2'-дезоксид-D-рибофуранозил-2-пиримидинон (зебуларин) и 4'-тио-2'-дезоксидцитидин]. Специфические одонитевые олигонуклеотиды и ДНК-дуплексы (аналоги природных субстратов DNMTs). Низкомолекулярные соединения ненуклеозидной природы: пищевые полифенолы (галлат эпигаллокатехина, EGCG), бисульфидные производные L-бромтирозина (псаммапины), производное L-триптофана RG108, производные 4-аминобензойной кислоты (прокаин, прокаинамид), митрамицин А и ДНК-интеркаляторы (доксорубин и эхиномицин). Бисапразин, псаммапин А и псаммапин G Аминобензамид, вальпроевая кислота, гидралазин, лактоферрин, 3,4-метилendioксиметамфетамин, преднизолон, прокаинамид. Опиоиды (апоморфин гидрохлорид гемигидрат, диацетилморфин, морфин, фентанил, трамадол). Улучшение качества жизни
Модуляторы посттрансляционных модификаций гистонов	Ингибиторы гистоновых деацетилаз (HDACs) (увеличение уровня ацетилирования гистонов) Изменение ацетилирования гистонов Ингибиторы гистоновых ацетилтрансфераз (HATs) Ингибиторы гистоновых метилтрансфераз и гистоновых деметилаз	Бисапразин, бутират натрия, N-гидрокси-N-фенилоктандиамид, MS-275, псаммапин А, псаммапин G, трихостатин А Диета обогащенная ацетатом Анакардиновая кислота, гарцинол, куркумин Севофлуран, 3-деазанепланона А, EPZ-6438, siRNA
Изменение уровней и профилей нкРНК (микроРНК, длинные нкРНК, анти- смысловые РНК)	Ингибирование <i>lincRNA02023</i> Соединения и/или немедикаментозная терапия, влияющие на экспрессию нкРНК Соединения, влияющие на экспрессию DICER1	Электроакупунктура Умеренная физическая активность (бег и езда на велосипеде). Флуоксетин Метотрексат, сурвивин
Ремоделирование хроматина, 3D-архитектура генома	Вещества, влияющие на комплексы ремоделирования хроматина Изменение степени компактизации хроматина Соединения, влияющие на подвижность мобильных генетических элементов	Гидралазин Лактоферрин Соединения, влияющие на метилирование ДНК и активность нкРНК
Другие потенциальные соединения для эпигенетической терапии: окситоцин, вазопрессин, гамма-интерферон, серотонинергические галлюциногены – психоделики (диэтиламид лизергиновой кислоты, псилоцибин), триптамины, ингибиторы обратного захвата серотонина		

группа (механизм-зависимые ингибиторы) — ингибиторы нуклеозидной природы, аналоги 2'-дезоксидцитидина [5-азациитидин (видаза), 5-аза-2'-дезоксидцитидин (децитабин), 5,6-дигидро-5-аза-2'-дезоксидцитидин, 5-фтор-2'-дезоксидцитидин, 1-β-2'-дезоксид-D-рибофуранозил-2-пиримидинон (зебуларин) и 4'-тио-2'-дезоксидцитидин].

Четвертая группа — специфические одонитевые олигонуклеотиды и ДНК-дуплексы (аналоги природных субстратов DNMTs, обладающие большим сродством к этим ферментам, чем природные субстраты). Пятая группа — низкомолекулярные соединения ненуклеозидной природы. Например, пищевые полифенолы

(в частности, галлат эпигаллокатехина — EGCG), бисульфидные производные L-бромтирозина (псаммаплины), производное L-триптофана RG108, производные 4-аминобензойной кислоты (прокаин, прокаинамид), митрамицин А и ДНК-интеркаляторы (доксорубицин и эхиномицин) [244].

Некоторые используемые в клинической практике препараты, такие как гидралазин [245, 246], прокаинамид [247, 248], вальпроевая кислота [249], 3-аминобензамид [250, 251], преднизолон [69] также влияют на профили метилирования ДНК и могут быть потенциальными кандидатами для эпигеномной терапии и коррекции ПТСР. Кроме того, для эпигеномной терапии ПТСР в определенных дозах могут быть использованы некоторые опиоиды (например, апоморфин гидрохлорид гемигидрат, диацетилморфин, морфин, фентанил, трамадол), которые влияют на профиль метилирования и гидроксиметилирования ДНК таких генов, как *CALY*, *CBFB*, *GRIN1*, *HCN1*, *HMOX2*, *MPO*, *RUNX1* и *SOD2* [194, 252]. Списки известных на сегодняшний день лекарственных соединений, обладающих эпигенетической активностью, хорошо представлены в обзорах [9, 10, 214, 215, 244, 253].

Следует отметить, что статус метилирования ДНК и его изменения в генах гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (*CRHR1*, *FKBP5* и *NR3C1*) могут предсказать успешность психотерапии при ПТСР. Например, была показана высокая эффективность психотерапии с применением 3,4-метилendioксиметамфетамина для лечения пациентов с тяжелыми формами ПТСР [254, 255]. Положительный эффект применения S-аденозилметионина (SAM) и ДНК-метилтрансфераз наблюдали при терапии нейродегенерации, когнитивных нарушений, коморбидной депрессии, нарушений памяти, деменции, утомляемости, а также болевых симптомов и постконтузионных последствий боевых и черепно-мозговых травм [77, 215, 256]. Эффективным подходом при лечении ПТСР также может оказаться использование ингибиторов ДНК-метилтрансфераз, так как они оказывают влияние на долговременную реконсолидацию воспоминаний о страхе, модулируя экспрессию генов *Npas4* и *Fos* в области CA1 гиппокампа [5].

В последние годы особое внимание уделяют исследованию гистоновых деацетилаз (HDACs), так как нарушение их активности связано с тяжелыми и потенциально смертельными болезнями [12, 257]. Ингибирование их активности представляет собой многообещающий терапевтический подход и перспективную стратегию разработки новых методов лечения ряда заболеваний, в том числе ПТСР [105, 258]. Например, такие соединения, как биспразин, псаммаплин А и псаммаплин G способны ингибировать не только DNMTs, но и HDACs [215, 244]. В экспериментах на крысах было показано, что воздействие трихостатином А ингибирует активность HDACs, тем самым увеличивает ацетилирование гистонов в миндалевидном теле, что изменяет степень этанол-индуцированной толерантности, тревоги и употребления этанола

животными, а лечение бутиратом натрия блокирует развитие и проявление этанол-индуцированной поведенческой сенсibilизации у мышей. Склонность к алкоголизму у мышей также снижают такие ингибиторы HDACs, как N-гидрокси-N-фенилоктандиамид и MS-275 [259]. Так, при шизофрении ингибиторы HDACs оказались эффективны в сочетании с атипичными нейролептиками, при этом снижалась транскрипция метаболитного рецептора глутамата 2 (*mGlu2*) и повышалась экспрессия рецептора серотонина 5-HT(2A) в коре лобной доли головного мозга [260]. Кроме того, обнаружено, что добавление в пищу ацетата приводит к снижению экспрессии гена *HDAC2* и гена *IL-1β* в гиппокампе, уменьшает нейровоспаление и уровень адреналина в моче, и как следствие, облегчает побочные реакции на травматический стресс [261].

Еще один класс эпигенетических препаратов — ингибиторы гистоновых ацетилтрансфераз (HATs). Уже описано несколько небольших молекул, которые обладают такой активностью. Это такие соединения, как анакардиновая кислота, гарцинол и куркумин [12]. На стадии исследований находятся, но еще не одобрены FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами), потенциальные ингибиторы гистоновых метилтрансфераз (EZH2 и DOT1L) и гистоновых деметилаз [12]. Показано, что в предотвращении развития ПТСР, улучшении когнитивных функций и синаптической пластичности может сыграть важную роль профилактическое применение севофлурана, который, как показали экспериментальные данные на крысах, ингибирует апоптоз нейронов за счет регулирования фосфорилирования пути AKT/mTOR и восстанавливает экспрессию гистоновой метилтрансферазы EZH2, отвечающей за триметилирование лизина 27 гистона H3 [207]. В то же время использование ингибиторов EZH2 (например, 3-деазанепланоцина А, EPZ-6438, siRNA) может оказывать влияние на индуцированный гипоксией окислительный стресс и улучшать ангиогенез за счет ингибирования FoxO3a-зависимой продукции активных форм кислорода через сигнальный путь PI3K/Akt. В связи с этим EZH2 — ценная молекулярная мишень для эпигенетической терапии [262], как, возможно, и другие гистоновые метилтрансферазы (G9a, PRMT5, DOT1L, EHMT2) [263, 264].

Необходимо подчеркнуть, что на нейропластичность через эпигенетические механизмы влияют не только экзогенные биомолекулы (фармакологические препараты), но и другие факторы, в частности электроакупунктура и улучшение качества жизни (см. рис. 3). Так, благодаря изменению качества жизни подвергшихся травматическому стрессу особей, можно улучшить их когнитивное и психическое состояние, скорректировать социальное поведение, память о перенесенной травме, снизить уровень тревоги и даже предотвратить передачу негативных эффектов ПТСР потомству [265]. Причем улучшение качества жизни (так называемая «обогащенная окружающая среда», *environmental enrichment*), как показали экспериментальные данные на грызунах, оказывает влияние

на сAMP/p38 MAP-киназа-зависимый сигнальный каскад [266], изменяет эпигенетический статус нейронов, в частности метилирование ДНК в гиппокампе [267]. Кроме того, на крысиной модели ПТСР было установлено, что электроакупунктура ингибирует длинную нкРНК *lincRNA02023*. Эта нкРНК «спасает» связывание WWP2 (NEDD4-like E3 ubiquitin-protein ligase) с PTEN (Phosphatase and Tensin homolog), тем самым способствует убиквитинированию и деградации PTEN, а также активирует сигнальный путь PI3K/Akt и индуцирует экспрессию BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) в микроглии [268].

Перспективное направление эпигенетической таргетной терапии и коррекции ПТСР и депрессий — поиск некодирующих микроРНК [5, 12, 156, 269, 270], длинных нкРНК и транспозонов, которые участвуют в нейrogenезе и тонкой настройке дифференцировки структур головного мозга, и дисбаланс в активации которых приводит к эпигенетической дисрегуляции нейромедиаторных систем и метаболических путей [271, 272]. Следующий этап таких исследований — поиск препаратов, способных корректировать уровень и паттерн некодирующих РНК, ассоциированных с развитием ПТСР и других психических и неврологических расстройств, например, веществ, влияющих на экспрессию DICER1 [140] и/или паттерн микроРНК [273].

С помощью интегративного биоинформационного анализа уже выявлено несколько генов-мишеней дисрегуляции микроРНК и ключевых молекулярных путей, связанных с развитием нейродегенеративных расстройств при ПТСР. В частности, установлена роль в нейродегенерации некоторых членов семейства miR-17 и miR-15/107, а также сигнального пути APP/Ca²⁺/NFATs, генов *DNMT3a* и *KMT2D*, кодирующих ферменты ДНК- и гистон-метилтрансфераз [274]. В другой работе показано, что антисмысловая РНК гена *BDNF* способствует подавлению его экспрессии, тем самым приводит к нейротоксичности, апоптозу и снижению жизнеспособности нейронов [275]. Помимо этого обнаружено, что микроРНК могут быть использованы как перспективные биомолекулы для эпигеномной терапии ПТСР как у особей, подвергшихся травматическому стрессу, так и у их потомства с целью предотвращения или снижения симптоматики негативных последствий перенесенной психогенной травмы [276]. Причем в зависимости от пола родителя на изменение профиля микроРНК (например, miR-19b, miR-455, miR-133a, tРНК-Gly и tРНК-Pro) в гаметах способна оказывать влияние умеренная физическая активность (в частности бег и езда на велосипеде) [277]. Установлено, что на уровень микроРНК может влиять введение антидепрессанта флуоксетина, который снижает уровень тревоги и чувства страха. Оказалось, что флуоксетин повышает уровни miR-16, мишенью которой служит мРНК гена транспортера серотонина (*5-HTT*) в серотонинергических нейронах, что снижает экспрессию *5-HTT* [236].

Следует отметить, что серотонинергические галлюциногены — психоделики (например, диэтиламид лизер-

гиновой кислоты и псилоцибин) [278], триптамины [279] и ингибиторы обратного захвата серотонина [192] показали себя многообещающими при лечении депрессий и ПТСР. Не исключено, что молекулярный механизм их влияния на серотониновую нейромодуляцию основан на эпигенетических изменениях. Возможно, что на эпигенетических изменениях (например, генов *OXT-R*, *V1a-R* и *V1b-R*) [280, 281] основаны терапевтические эффекты воздействия окситоцина, вазопрессина и гамма-интерферона, которые снижают уровень тревоги, улучшают социальное поведение не только у особей, подвергшихся хроническому социальному стрессу, но и у их потомства в первом и втором поколениях [282–285]. Эти предположения требуют дальнейших исследований. Помимо вышеупомянутых терапевтических подходов в эпигеномной терапии неврологических и психических нарушений также могут быть использованы вещества, влияющие на комплексы ремоделирования хроматина, например гидралазин, который регулирует экспрессию генов *ARID1A* и *ARID2* — двух членов семейства комплексов ремоделирования хроматина SWI/SNF [286]. В настоящее время исследования в данном направлении только начинаются.

Несмотря на перечисленные выше возможные способы эпигенетической/эпигеномной терапии травматического стресса, к сожалению, они имеют свои ограничения, о которых упоминается в ряде работ [9, 215, 244, 252]. В отличие от генетических мутаций/изменений (SNPs и мутаций — генных, хромосомных, геномных), эпигенетические изменения и эпимутации нестабильны, они динамичны и часто (на определенных участках генома) достаточно чувствительны и лабильны в ответ на воздействия любой природы. С одной стороны, это огромный плюс, открывающий возможности для молекулярной коррекции патологии. Но с другой стороны, это создает определенные сложности для терапии и профилактики конкретного заболевания, поскольку формирование эпигенетических изменений и возникновение эпимутаций достаточно сложный, многоэтапный и многоуровневый процесс, в который вовлечено большое количество различных биомолекул (как можно видеть из схемы, представленной на рис. 1, экспериментальных и клинических данных, описанных в предыдущих разделах обзора), на активность которых могут оказывать влияние различные внешние факторы, и в частности лекарственные препараты [9, 10, 214]. Например, в базе данных DrugBank утвержденные и исследуемые препараты включают 122 соединения, которые способны взаимодействовать с 68 эпигенетическими ферментами из 275 известных к настоящему времени [9].

Любое воздействие, приводящее к какому-либо изменению на одном из эпигенетических уровней автоматически запускает цепь молекулярных событий, изменяющих эпигенетический ландшафт клетки, ее транскриптом и, как следствие, метаболизм клетки (не только в конкретном органе/ткани, но и в организме в целом). Причем фенотипические последствия (на широком «организменном»

уровне) подобных воздействий в большинстве случаев пока еще мало изучены, что также на современном этапе ограничивает возможность применения эпигенетических модуляторов. С использованием биоинформационных систем (искусственного интеллекта) есть возможность теоретического предсказания области генома, а также характера/направленности эпигеномных изменений, однако во что именно это фактически может быть реализовано с фенотипической точки зрения, предсказать пока еще не реально, так как каждый организм индивидуален не только на уровне генома, но и эпигенома. Причем каждый индивид [особенно это касается высших (социальных) млекопитающих, в частности, человека] существует в своем окружающем мире (внешнем и внутреннем), который ежедневно оказывает воздействие на эпигеном.

Во всем мире активно разрабатывают и предлагают различные вещества и методические подходы для эпигеномной терапии (в том числе представленные выше) различных заболеваний, а также для комплексного лечения различных опухолевых новообразований, заболеваний нервной системы, атопического дерматита, семейной амилоидной полинейропатии, макулярной дегенерации сетчатки глаза и др. [214, 215, 244]. Однако во всех этих случаях исследователи сталкиваются с общими проблемами. Так, в настоящее время еще не описаны локус(ген)-специфические эпигенетические модификаторы, которые изменяли бы экспрессию только интересующего гена, и мы пока не научились управлять сайт-специфическими эпигенетическими механизмами, поэтому какое-либо воздействие с целью изменить эпимутацию в определенном локусе(гене) будет обязательно приводить к эпигенетическим изменениям в других областях генома (и пока еще непредсказуемо, в каких, и, возможно, с негативными побочными эффектами).

Многие из эпигенетических препаратов химически нестабильны, не обладают избирательностью (то есть могут влиять на широкий спектр молекулярных мишеней) и часто характеризуются цитостатическими и/или цитотоксическими эффектами, угнетением кроветворения. В частности это относится к ингибиторам ДНК-метилтрансфераз (5-азацитидину и 5-аза-2'-дезокситидину), которые помимо активации генов-супрессоров опухолевого роста могут вызывать нежелательную активацию некоторых других генов (например, протоонкогенов, генов, ассоциированных с инвазией и метастазированием, импринтированных генов и других), а также способствовать гипометилированию повторяющихся нуклеотидных последовательностей в ДНК и увеличению генетической нестабильности [244]. Кроме того, доклинические исследования показывают, что, например, ингибиторы гистоновых деацетилаз, ДНК-метилтрансфераз, бромодоменов и белков TETs влияют на экспрессию генов медиаторов нейроиммунного воспаления (цитокинов и проапоптотических факторов) и нейротрофинов (*BDNF* и *NGF*), ионных каналов, ионотропных рецепторов, а также патопротеинов (β -амилоида, тау-белка

и α -синуклеина) [215]. Вальпроевая кислота может приводить к нарушениям развития скелета, изотретионин — к серьезным порокам развития, гиперлипидемии, проблемам со зрением, алопеции и психическим расстройствам, тамоксифен — к инактивации эстрогенных реакций, нейрорептики — к гипергликемии, диабету и когнитивным нарушениям, метилфенидат и ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs) — к изменениям в поведении, а ретиноевая кислота может действовать прямо и опосредованно, как предполагается, на более чем 500 генов [214].

В связи с этим препараты, которые глобально (полногеномно) влияют на метилирование ДНК и модификации гистонов, скорее всего, не будут «жизнеспособными» терапевтическими подходами, поскольку их применение может приводить к эпигенетическим изменениям не только в гене(генах) интереса, но и во многих других генах, в том числе не связанных с патологией, на которую направлена конкретная эпигенетическая терапия. Возможно, что в недалеком будущем воздействие на сайт-специфическое метилирование ДНК может оказаться ценным путем для разработки методов лечения ПТСР, например методических подходов на основе технологий редактирования генов CRISPRon, CRISPRoff, CRISPR/Cas и CRISPR-dCas9 [215, 287, 288].

В настоящий момент наиболее перспективный вариант эпигенетической терапии — это использование препаратов на основе нкРНК (в частности, антисмысловых РНК). Так, например, в модельных экспериментах у мышей с ПТСР была использована стратегия РНК-терапии на основе липидных наночастиц для коррекции таламической каналопатии Kv3.2 с помощью метоксилированной siRNA, воздействующей на каталитическую субъединицу протеинфосфатазы 6 (PPP6C) и восстанавливающей таламокортикальные цепи, связанные с угасанием воспоминаний о страхе и аномалиями поведения [289]. Хотя и здесь также существует опасность развития побочных эффектов. Например, длинная нкРНК VLDLR-AS1 (антисмысловая РНК к гену рецептора липопротеина очень низкой плотности), снижение уровня которой было обнаружено у пациентов с черепно-мозговой травмой и депрессией [135], может модифицировать сигнальный путь Wnt/ β -катенина опосредованной малой ГТФазой, а также эпителиально-мезенхимальный переход в опухолевых клетках, может взаимодействовать с hsa-miR-600 при регуляции экспрессии генов *GOLGA3*, *DUSP14* и *UCHL1* или взаимодействовать с hsa-miR-1224-3p при модуляции экспрессии генов *GOLGA3*, *ZNF219*, *RNF141* и *CALU* при раковой кахексии [290].

Таким образом, учитывая сказанное выше, для успешного внедрения эпигенетической терапии ПТСР и связанных со стрессом расстройств в практику необходимо решить несколько основных задач.

1. Важно установить эпигенетические маркеры генов-мишеней, ассоциированных с конкретными фенотипическими изменениями (степенью выраженности

и тяжестью симптомов, поведением, периодом, прошедшим с момента травматического события и так далее), и понять их роль в регуляции экспрессии гена/генов интереса (то есть характер взаимодействия геном–эпигеном).

2. Определить, какие из обнаруженных эпигенетических изменений оказывают негативное, а какие — позитивное влияние на состояние пациента.
3. Выяснить, с чем связаны выявленные эпигенетические изменения у пациентов с ПТСР, а именно являются ли они собственно результатом перенесенной психогенной травмы, или это маркеры защитной реакции организма, или же результат проводимой терапии.
4. Провести поиск потенциальных эпигеномных модуляторов ПТСР и проверить их на наличие возможных побочных эффектов (тератогенность, цитостатичность, цитотоксичность и др.).
5. При таргетной эпигенетической терапии ПТСР (как и в случае других патологий) необходимо добиться высокой селективности эпигенетических препаратов к их молекулярным мишеням, добиться адресной доставки этих соединений к конкретному органу/ткани (например, с использованием вирусных векторов, наночастиц, антител, ПЭГилированных иммунолипосом с вовлечением соответствующих рецепторов [215, 253]) и устранить возможность их нецелевой доставки и побочных эффектов.
6. Отработать возможность дифференциальной терапии в зависимости от фазы и/или тяжести заболевания. В случае ПТСР необходимо выявить эпигенетические препараты с хорошей проницаемостью гематоэнцефалического и/или гематоплацентарного барьера, чтобы достичь дифференциальной специфичности действия на уровне нейрональных и/или глиальных популяций клеток, а также клеток зародышевого пути (гамет) для профилактики возможного эпигенетического наследования негативных последствий ПТСР.

Безусловно, многое из вышеперечисленного сходно с проблемами, с которыми сталкиваются специалисты при внедрении эпигенетической терапии в клиническую практику при лечении многих других заболеваний, в частности при разработке персонализированной терапии опухолевых новообразований. По-видимому, для решения перечисленных задач в этих случаях и методические подходы могут быть аналогичными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До сих пор остается много нерешенных вопросов, касающихся причинно-следственной связи между выявляемыми эпигенетическими изменениями и патогенезом заболевания (в том числе травматическим стрессом), а также реакцией организма на терапевтическое воздействие. В большинстве клинических случаев остается неясным, с чем связаны регистрируемые эпигенетические

изменения, были ли они до стресса, являются последствиями перенесенной психогенной травмы или же возникли в результате терапевтического воздействия, так как многие лекарственные препараты обладают токсичностью и способны воздействовать на эпигенетические пути. Кроме того, может существовать несколько эпигенетических биомаркеров, участвующих в ответе на лечение у пациентов, страдающих ПТСР, но из-за различных методических протоколов, используемых в таких исследованиях, трудно сделать выводы относительно того, как и какие эпигенетические биомаркеры связаны с конкретными терапевтическими (психотерапевтическими или фармакотерапевтическими) подходами.

Динамический характер эпигенетических изменений и эпимутаций служит положительным моментом для разработки новых подходов для лечения, коррекции и профилактики психических расстройств, в том числе ПТСР. Для успешного применения эпигенетической терапии важно дифференцировать эпигенетические/эпигеномные изменения, связанные с патогенными и защитными реакциями организма, поэтому требуется более глубокое понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза травматического стресса и наследования его биологических последствий. В настоящее время клиническое использование ряда препаратов для эпигенетической терапии нейродегенеративных и психических расстройств ограничено в связи с их умеренной селективностью, отсутствием сайт-специфического (таргетного) действия, плохой биодоступностью, токсичностью, склонностью к приобретаемой резистентности, возможностью их использования друг с другом или с другими классами лекарственных средств. Эпигенетические препараты в целом можно рассматривать как симптоматические лекарственные соединения широкого спектра действия. Кроме того, в качестве дополнительной терапии при коррекции и профилактике ПТСР и связанных со стрессом расстройств представляется целесообразным использование комплексных и сбалансированных физиологических модуляторов эпигенома, таких как умеренная физическая активность, определенные нутриенты и низкокалорийная диета.

Для ответов на все перечисленные выше вопросы желательно проведение клинических исследований, включающих помимо подробного анамнеза, неврологических и психологических тестов, также получение доступного (малоинвазивного) биоматериала: крови и мочи для клинического и биохимического анализов, а также лейкоцитов периферической крови, клеток буккального эпителия и спермы для генетического и эпигенетического анализов. Пролонгированное ведение и неоднократный сбор биоматериала от таких пациентов (и по возможности, от их потомков) не только в острый период, но и на стадии ремиссии позволят получить информацию об эффективных терапевтических подходах, помогут выявить чувствительные и резистентные фенотипы (генотипы и эпигенотипы), будут способствовать выявлению

эпигенетических маркеров, отвечающих за резистентность/чувствительность к ПТСР и наследование биологических эффектов травматического стресса. Результаты исследований эпигенетических механизмов патогенеза ПТСР в дальнейшем могут быть полезны при разработке эффективных терапевтических подходов для профилактики и лечения ПТСР.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. И.О. Сучкова — подбор литературы, обобщение, анализ и интерпретация литературных данных, написание и корректировка рукописи, создание рисунков и таблицы, оформление рукописи по требованиям журнала; Е.Л. Паткин — разработка концепции, подбор литературы, обобщение, анализ и интерпретация литературных данных, написание и корректировка рукописи; С.Г. Цикунов, Г.А. Софронов — анализ и интерпретация литературных данных, корректировка рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственных заданий Министерства науки и высшего образования РФ № FGWG-2023-0001.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали внешний и внутренний рецензенты.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: I.O. Suchkova: investigation, data curation, formal analysis, writing—original draft, writing—review & editing, visualization, project administration; E.L. Patkin: conceptualization, investigation, formal analysis, writing—original draft, writing—review & editing; S.G. Tsikunov, G.A. Sofronov: formal analysis, writing—review & editing. All authors approved the version of the manuscript to be published, and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of it are appropriately reviewed and resolved.

Funding sources: This study was part of state assignment No. FGWG-2023-0001 of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests over the past three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: The authors did not use any previously published information (text, illustrations, or data) in this work.

Data availability statement: All data generated during this study are included in this article.

Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The review process involved an external reviewer and an in-house reviewer.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Qureshi IA, Mehler MF. Impact of nuclear organization and dynamics on epigenetic regulation in the central nervous system: implications for neurological disease states. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1204 Suppl(Suppl):E20–37. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05718.x
2. Qureshi IA, Mehler MF. Epigenetic mechanisms underlying nervous system diseases. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:43–58. doi: 10.1016/b978-0-444-63233-3.00005-1
3. Varela RB, Cararo JH, Tye SJ, et al. Contributions of epigenetic inheritance to the predisposition of major psychiatric disorders: Theoretical framework, evidence, and implications. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;135:104579. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104579
4. Sokolov PL, Chebanenko NV, Mednaya DM. Epigenetic influences and brain development. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(3):12–19. doi: 10.17116/jnevro202312303112
5. Kim GS, Smith AK, Nievergelt CM, Uddin M. Neuroepigenetics of post-traumatic stress disorder. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018;158:227–253. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.04.001
6. Dyuzhikova NA, Skomorokhova EB, Vaido AI. Epigenetic mechanisms in post-stress states. *Progress in physiological science*. 2015;46(1):47–75. EDN: TOESQZ
7. Apraksina NK, Nemtseva PS, Avaliani TV, et al. Delayed effect of vital stress on the level of genome-wide DNA methylation at different stages of the estrous cycle in female rats. *Pathogenesis*. 2022;22(3):65–66. EDN: UYMQAZ doi: 10.25557/2310-0435.2022.03.65-66
8. Chou PC, Huang YC, Yu S. Mechanisms of epigenetic inheritance in post-traumatic stress disorder. *Life (Basel)*. 2024;14(1):98. doi: 10.3390/life14010098
9. Kringel D, Malkusch S, Lötsch J. Drugs and epigenetic molecular functions. A pharmacological data scientometric analysis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7250. doi: 10.3390/ijms22147250
10. Toth M. Epigenetic neuropharmacology: Drugs affecting the epigenome in the brain. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2021;61:181–201. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-030220-022920
11. Szyf M. Prospects for the development of epigenetic drugs for CNS conditions. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(7):461–474. doi: 10.1038/nrd4580
12. Sahafnejad Z, Ramazi S, Allahverdi A. An update of epigenetic drugs for the treatment of cancers and brain diseases: A comprehensive review. *Genes (Basel)*. 2023;14(4):873. doi: 10.3390/genes14040873
13. Allis DCD, Caparro M-L, Jenuwein T, et al. *Epigenetics*. Second ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015. 967 p.
14. Patkin EL. Epigenetic mechanisms for primary differentiation in mammalian embryos. *Int Rev Cytol*. 2002;216:81–129. doi: 10.1016/s0074-7696(02)16004-9
15. Patkin EL, Sofronov GA. Environmentally-related human diseases. Epigenetic mechanisms of origin and inheritance. *Medical Academic Journal*. 2015;15(3):7–23. EDN: UNEYEJ
16. Tolkunova KM, Moguchaia EV, Rotar OP. Transgenerational inheritance: understanding the etiology of a disease. *Arterial Hypertension*. 2021;27(2):122–132. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-2-122-132
17. Barnhill JW. Posttraumatic stress disorder (PTSD) [Internet] *MSD Manual. Professional version*. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/psychiatric-disorders/anxiety-and-stressor-related-disorders/posttraumatic-stress-disorder-ptsd>. Accessed: 14 Jan 2024.
18. International statistical classification of diseases and related health problems 10th Revision (ICD-10). Chapter V. Mental and behavioural disorders (F00–F99). Neurotic, stress-related and somatoform disorders (F40–F48). Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/V>. Accessed: 14 Jan 2024.
19. Howie H, Rijal CM, Ressler KJ. A review of epigenetic contributions to post-traumatic stress disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(4):417–428. doi: 10.31887/DCNS.2019.21.4/kressler

20. Dyuzhikova NA, Daev EV. Genome and stress-reaction in animals and humans. *Ecological genetics*. 2018;16(1):4–26. EDN: XMFULB doi: 10.17816/ecogen1614-26
21. Aykac A, Kalkan R. Epigenetic approach to PTSD: In the aspects of rat models. *Glob Med Genet*. 2022;9(1):7–13. doi: 10.1055/s-0041-1736633
22. Vaido AI, Dyuzhikova NA, Shiryayeva NV, et al. Systemic control of the molecular, cell, and epigenetic mechanisms of long-lasting consequences of stress. *Russian Journal of Genetics*. 2009;45(3):298–303. doi: 10.1134/S1022795409030065
23. Ordyan NE, Malysheva OV, Akulova VK, et al. The capability to learn and expression of the insulin-like growth factor ii gene in the brain of male rat offspring of fathers subjected to action of stress factors in the "stress-restress" paradigm. *Neurochem J*. 2020;14(2):191–196. doi: 10.1134/s1819712420020075
24. Seckl JR. Glucocorticoids, developmental 'programming' and the risk of affective dysfunction. *Prog Brain Res*. 2008;167:17–34. doi: 10.1016/s0079-6123(07)67002-2
25. Ordyan NE, Pivina SG, Akulova VK, Kholova GI. Changes in the nature of behavior and the activity of the hypophyseal-adrenocortical system in the offspring of paternal rats subjected to stress in the stress-restress paradigm before Mating. *Neurosci Behav Physiol*. 2021;51(4):528–534. doi: 10.1007/s11055-021-01100-7
26. Ordjan NE, Pivina SG, Mironova VI, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in prenatal stressed female rats in the model of posttraumatic stress disorder. *Russian journal of physiology*. 2014;100(12):1409–1420. EDN: TBFHBL
27. Pivina SG, Rakitskaya VV, Akulova VK, Ordyan NE. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in prenatally stressed male rats on the experimental model of post-traumatic stress disorder. *Bull Exp Biol Med*. 2016;160(5):601–604. doi: 10.1007/s10517-016-3227-3
28. Gatta E, Saudagar V, Auta J, et al. Epigenetic landscape of stress surfeit disorders: Key role for DNA methylation dynamics. *Int Rev Neurobiol*. 2021;156:127–183. doi: 10.1016/bs.irn.2020.08.002
29. Coelho AA, Lima-Bastos S, Gobira PH, Lisboa SF. Endocannabinoid signaling and epigenetics modifications in the neurobiology of stress-related disorders. *Neuronal Signal*. 2023;7(2):Ns20220034. doi: 10.1042/ns20220034
30. Cao-Lei L, Saumier D, Fortin J, Brunet A. A narrative review of the epigenetics of post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress disorder treatment. *Front Psychiatry*. 2022;13:857087. doi: 10.3389/fpsy.2022.857087
31. Qi P, Huang M, Ren X, et al. Identification of potential biomarkers and therapeutic targets related to post-traumatic stress disorder due to traumatic brain injury. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):44. doi: 10.1186/s40001-024-01640-x
32. Gökbuget D, Billeloch R. Epigenetic control of transcriptional regulation in pluripotency and early differentiation. *Development*. 2019;146(19):dev164772. doi: 10.1242/dev.164772
33. Ambrosi C, Manzo M, Baubec T. Dynamics and context-dependent roles of DNA methylation. *J Mol Biol*. 2017;429(10):1459–1475. doi: 10.1016/j.jmb.2017.02.008
34. Ooi SK, Qiu C, Bernstein E, et al. DNMT3L connects unmethylated lysine 4 of histone H3 to de novo methylation of DNA. *Nature*. 2007;448(7154):714–717. doi: 10.1038/nature05987
35. Li H, Liu H, Zhu D, et al. Biological function molecular pathways and druggability of DNMT2/TRDM1. *Pharmacol Res*. 2024;205:107222. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107222
36. Li H, Zhu D, Yang Y, et al. Determinants of DNMT2/TRDM1 preference for substrates tRNA and DNA during the evolution. *RNA Biol*. 2023;20(1):875–892. doi: 10.1080/15476286.2023.2272473
37. Dong A, Yoder JA, Zhang X, et al. Structure of human DNMT2, an enigmatic DNA methyltransferase homolog that displays denaturant-resistant binding to DNA. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(2):439–448. doi: 10.1093/nar/29.2.439
38. Sardina JL, Collombet S, Tian TV, et al. Transcription factors drive Tet2-mediated enhancer demethylation to reprogram cell fate. *Cell Stem Cell*. 2018;23(5):727–741.e9. doi: 10.1016/j.stem.2018.08.016
39. Jones PL, Veenstra GJ, Wade PA, et al. Methylated DNA and MeCP2 recruit histone deacetylase to repress transcription. *Nat Genet*. 1998;19(2):187–191. doi: 10.1038/561
40. Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci*. 2006;31(2):89–97. doi: 10.1016/j.tibs.2005.12.008
41. Clouaire T, Stancheva I. Methyl-CpG binding proteins: specialized transcriptional repressors or structural components of chromatin? *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(10):1509–1522. doi: 10.1007/s00018-008-7324-y
42. Bahar Halpern K, Vana T, Walker MD. Paradoxical role of DNA methylation in activation of FoxA2 gene expression during endoderm development. *J Biol Chem*. 2014;289(34):23882–23892. doi: 10.1074/jbc.M114.573469
43. Patkin EL. *Epigenetic mechanisms of common human diseases*. Saint Petersburg: Nestor-Istoriya; 2008. 196 p. (In Russ.)
44. Sutherland JE, Costa M. Epigenetics and the environment. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;983:151–160. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb05970.x
45. Patkin EL, Sofronov GA. *Epigenetic changes as a common mechanism of disease, aging and chemical toxicity*. Saint Petersburg: Eko-Vektor; 2019. 237 p. (In Russ.)
46. Dyuzhikova NA, Pavlova MB, Shiryayeva NV, et al. Poststress long-term changes in dna and histone h3 methylation level in the amygdala of rats with high and low excitability of the nervous system. In: *Proceedings of the XXIII Congress of the Physiological Society named after I.P. Pavlova*. Voronezh: Istoki; 2017. P. 1149–1151. EDN: LY2PZJ
47. Dyuzhikova NA. Cytogenetic and molecular-cellular mechanisms of post-stress conditions [Dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2016. 42 p. (In Russ.) EDN: ZPYVGN
48. Jawahar MC, Murgatroyd C, Harrison EL, Baune BT. Epigenetic alterations following early postnatal stress: a review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders. *Clin Epigenetics*. 2015;7:122. doi: 10.1186/s13148-015-0156-3
49. Martin CA, Vorn R, Schrieber M, et al. Identification of DNA methylation changes that predict onset of post-traumatic stress disorder and depression following physical trauma. *Front Neurosci*. 2021;15:738347. doi: 10.3389/fnins.2021.738347
50. Al Jowf GI, Snijders C, Rutten BPF, et al. The molecular biology of susceptibility to post-traumatic stress disorder: Highlights of epigenetics and epigenomics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10743. doi: 10.3390/ijms221910743
51. Bhattacharya S, Fontaine A, MacCallum PE, et al. Stress across generations: DNA methylation as a potential mechanism underlying intergenerational effects of stress in both post-traumatic stress disorder and pre-clinical predator stress rodent models. *Front Behav Neurosci*. 2019;13:113. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00113
52. Dyuzhikova NA, Savenko YN, Sokolova NE, et al. Effect of prolonged emotional and pain stress on the content of methylcytosine-binding protein MeCP2 in nuclei of hippocampal neurons in rats with different excitability of the nervous system. *Bull Exp Biol Med*. 2006;142(2):239–241. doi: 10.1007/s10517-006-0337-3
53. Cosentino L, Witt SH, Dukal H, et al. Methyl-CpG binding protein 2 expression is associated with symptom severity in patients with PTSD in a sex-dependent manner. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):249. doi: 10.1038/s41398-023-02529-9
54. Cosentino L, Zidda F, Dukal H, et al. Low levels of methyl-CpG binding protein 2 are accompanied by an increased vulnerability to the negative outcomes of stress exposure during childhood in healthy women. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):506. doi: 10.1038/s41398-022-02259-4
55. Dirven BCJ, Homberg JR, Kozicz T, Henckens M. Epigenetic programming of the neuroendocrine stress response by adult life stress. *J Mol Endocrinol*. 2017;59(1):R11–R31. doi: 10.1530/jme-17-0019
56. Zovick IB, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms in learned fear: implications for PTSD. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):77–93. doi: 10.1038/npp.2012.79
57. Globisch D, Münzel M, Müller M, et al. Tissue distribution of 5-hydroxymethylcytosine and search for active demethylation intermediates. *PLoS One*. 2010;5(12):e15367. doi: 10.1371/journal.pone.0015367
58. Hack LM, Dick ALW, Provençal N. Epigenetic mechanisms involved in the effects of stress exposure: Focus on 5-hydroxymethylcytosine. *Environ Epigenet*. 2016;2(3):dvw016. doi: 10.1093/eep/dvw016
59. Li S, Papale LA, Zhang Q, et al. Genome-wide alterations in hippocampal 5-hydroxymethylcytosine links plasticity genes to acute stress. *Neurobiol Dis*. 2016;86:99–108. doi: 10.1016/j.nbd.2015.11.010
60. Kochmanski J, Bernstein AI. The Impact of environmental factors on 5-hydroxymethylcytosine in the brain. *Curr Environ Health Rep*. 2020;7(2):109–120. doi: 10.1007/s40572-020-00268-3

61. Yehuda R, Daskalakis NP, Desarnaud F, et al. Epigenetic biomarkers as predictors and correlates of symptom improvement following psychotherapy in combat veterans with PTSD. *Front Psychiatry*. 2013;4:118. doi: 10.3389/fpsy.2013.00118
62. Rutten BPF, Vermetten E, Vinkers CH, et al. Longitudinal analyses of the DNA methylome in deployed military servicemen identify susceptibility loci for post-traumatic stress disorder. *Mol Psychiatry*. 2018;23(5):1145–1156. doi: 10.1038/mp.2017.120
63. Mehta D, Bruenig D, Carrillo-Roa T, et al. Genomewide DNA methylation analysis in combat veterans reveals a novel locus for PTSD. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(5):493–505. doi: 10.1111/acps.12778
64. Kang JI, Kim TY, Choi JH, et al. Allele-specific DNA methylation level of FKBP5 is associated with post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103:1–7. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.12.226
65. Vinkers CH, Geuze E, van Rooij SH, et al. Successful treatment of post-traumatic stress disorder reverses DNA methylation marks. *Mol Psychiatry*. 2021;26(4):1264–1271. doi: 10.1038/s41380-019-0549-3
66. Ocean JR, Wani AH, Donglasan J, et al. DNA methylation of nuclear factor of activated T cells 1 mediates the prospective relation between exposure to different traumatic event types and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Res*. 2022;311:114510. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114510
67. Wen Y, Shang Y, Wang Q. Exploration of the mechanism of linoleic acid metabolism dysregulation in metabolic syndrome. *Genet Res (Camb)*. 2022;2022:6793346. doi: 10.1155/2022/6793346
68. Crombach A, Rukundo-Zeller AC, Vukojevic V, et al. Differential methylation of linoleic acid pathway genes is associated with PTSD symptoms – a longitudinal study with Burundian soldiers returning from a war zone. *Transl Psychiatry*. 2024;14(1):32. doi: 10.1038/s41398-024-02757-7
69. Xin N, Wang DT, Zhang L, et al. Early developmental stage glucocorticoid exposure causes DNA methylation and behavioral defects in adult zebrafish. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2022;256:109301. doi: 10.1016/j.cbpc.2022.109301
70. Radtke KM, Ruf M, Gunter HM, et al. Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Transl Psychiatry*. 2011;1(7):e21. doi: 10.1038/tp.2011.21
71. Cordero MI, Stenz L, Moser DA, et al. The relationship of maternal and child methylation of the glucocorticoid receptor NR3C1 during early childhood and subsequent child psychopathology at school-age in the context of maternal interpersonal violence-related post-traumatic stress disorder. *Front Psychiatry*. 2022;13:919820. doi: 10.3389/fpsy.2022.919820
72. Hjort L, Rushiti F, Wang SJ, et al. Intergenerational effects of maternal post-traumatic stress disorder on offspring epigenetic patterns and cortisol levels. *Epigenomics*. 2021;13(12):967–980. doi: 10.2217/epi-2021-0015
73. Klengel T, Dias BG, Ressler KJ. Models of intergenerational and transgenerational transmission of risk for psychopathology in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(1):219–231. doi: 10.1038/npp.2015.249
74. Yehuda R, Daskalakis NP, Bierer LM, et al. Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 methylation. *Biol Psychiatry*. 2016;80(5):372–380. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.08.005
75. Fransquet PD, Hjort L, Rushiti F, et al. DNA methylation in blood cells is associated with cortisol levels in offspring of mothers who had pre-natal post-traumatic stress disorder. *Stress Health*. 2022;38(4):755–766. doi: 10.1002/smi.3131
76. Sharma R, Frasch MG, Zelgert C, et al. Maternal-fetal stress and DNA methylation signatures in neonatal saliva: an epigenome-wide association study. *Clin Epigenetics*. 2022;14(1):87. doi: 10.1186/s13148-022-01310-x
77. Saunderson EA, Spiers H, Mifsud KR, et al. Stress-induced gene expression and behavior are controlled by DNA methylation and methyl donor availability in the dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(17):4830–4835. doi: 10.1073/pnas.1524857113
78. Vlasov I, Filatova E, Slominsky P, Shadrina M. Differential expression of Dusp1 and immediate early response genes in the hippocampus of rats, subjected to forced swim test. *Sci Rep*. 2023;13(1):9985. doi: 10.1038/s41598-023-36611-5
79. Blouin AM, Sullivan SE, Joseph NF, Miller CA. The potential of epigenetics in stress-enhanced fear learning models of PTSD. *Learn Mem*. 2016;23(10):576–586. doi: 10.1101/lm.040485.115
80. Chertkow-Deutscher Y, Cohen H, Klein E, Ben-Shachar D. DNA methylation in vulnerability to post-traumatic stress in rats: Evidence for the role of the post-synaptic density protein Dlgap2. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(3):347–359. doi: 10.1017/s146114570999071x
81. Bohacek J, Farinelli M, Mirante O, et al. Pathological brain plasticity and cognition in the offspring of males subjected to postnatal traumatic stress. *Mol Psychiatry*. 2015;20(5):621–631. doi: 10.1038/mp.2014.80
82. Li B, Carey M, Workman JL. The role of chromatin during transcription. *Cell*. 2007;128(4):707–719. doi: 10.1016/j.cell.2007.01.015
83. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res*. 2011;21(3):381–395. doi: 10.1038/cr.2011.22
84. Tan M, Luo H, Lee S, et al. Identification of 67 histone marks and histone lysine crotonylation as a new type of histone modification. *Cell*. 2011;146(6):1016–1028. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.008
85. Pradeepa MM. Causal role of histone acetylations in enhancer function. *Transcription*. 2017;8(1):40–47. doi: 10.1080/21541264.2016.1253529
86. Millán-Zambrano G, Burton A, Bannister AJ, Schneider R. Histone post-translational modifications – cause and consequence of genome function. *Nat Rev Genet*. 2022;23(9):563–580. doi: 10.1038/s41576-022-00468-7
87. Patel AB, He Y, Radhakrishnan I. Histone acetylation and deacetylation – Mechanistic insights from structural biology. *Gene*. 2024;890:147798. doi: 10.1016/j.gene.2023.147798
88. Wei S, Li C, Yin Z, et al. Histone methylation in DNA repair and clinical practice: new findings during the past 5-years. *J Cancer*. 2018;9(12):2072–2081. doi: 10.7150/jca.23427
89. Husmann D, Gozani O. Histone lysine methyltransferases in biology and disease. *Nat Struct Mol Biol*. 2019;26(10):880–889. doi: 10.1038/s41594-019-0298-7
90. Wang Y, Khandelwal N, Liu S, et al. KDM6B cooperates with Tau and regulates synaptic plasticity and cognition via inducing VGLUT1/2. *Mol Psychiatry*. 2022;27(12):5213–5226. doi: 10.1038/s41380-022-01750-0
91. Cao X, Dang W. Chapter 15 – Histone modification changes during aging: Cause or consequence? What we have learned about epigenetic regulation of aging from model organisms. In: Moskalev A, Vaiserman AM, editors. *Epigenetics of Aging and Longevity*. Boston: Academic Press; 2018. P. 309–328.
92. Watson NA, Higgins JMG. Chapter 4 – Histone kinases and phosphatases. In: Binda O, Fernandez-Zapico ME, editors. *Chromatin Signaling and Diseases*. Boston: Academic Press; 2016. P. 75–94.
93. Cao J, Yan Q. Histone ubiquitination and deubiquitination in transcription, DNA damage response, and cancer. *Front Oncol*. 2012;2:26. doi: 10.3389/fonc.2012.00026
94. Ryu HY, Hochstrasser M. Histone sumoylation and chromatin dynamics. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(11):6043–6052. doi: 10.1093/nar/gkab280
95. Li K, Wang Z. Histone crotonylation-centric gene regulation. *Epigenetics Chromatin*. 2021;14(1):10. doi: 10.1186/s13072-021-00385-9
96. Cheng J, Huang M, Zhu Y, et al. SUMOylation of MeCP2 is essential for transcriptional repression and hippocampal synapse development. *J Neurochem*. 2014;128(6):798–806. doi: 10.1111/jnc.12523
97. Stielow C, Stielow B, Finkernagel F, et al. SUMOylation of the polycomb group protein L3MBTL2 facilitates repression of its target genes. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(5):3044–3058. doi: 10.1093/nar/gkt1317
98. Mattioli F, Penengo L. Histone ubiquitination: An integrative signaling platform in genome stability. *Trends Genet*. 2021;37(6):566–581. doi: 10.1016/j.tig.2020.12.005
99. Zhang Y, Sun Z, Jia J, et al. Overview of histone modification. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1283:1–16. doi: 10.1007/978-981-15-8104-5_1
100. Cerutti H, Casas-Mollano JA. Histone H3 phosphorylation: Universal code or lineage specific dialects? *Epigenetics*. 2009;4(2):71–75. doi: 10.4161/epi.4.2.7781
101. Murakami Y. Phosphorylation of repressive histone code readers by casein kinase 2 plays diverse roles in heterochromatin regulation. *J Biochem*. 2019;166(1):3–6. doi: 10.1093/jb/mvz045
102. Bahl S, Seto E. Regulation of histone deacetylase activities and functions by phosphorylation and its physiological relevance. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(2):427–445. doi: 10.1007/s00018-020-03599-4
103. Wu G, Broniscer A, McEachron TA, et al. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat Genet*. 2012;44(3):251–253. doi: 10.1038/ng.1102

104. Labrie V, Pai S, Petronis A. Epigenetics of major psychosis: progress, problems and perspectives. *Trends Genet.* 2012;28(9):427–435. doi: 10.1016/j.tig.2012.04.002
105. Gavin DP, Rosen C, Chase K, et al. Dimethylated lysine 9 of histone 3 is elevated in schizophrenia and exhibits a divergent response to histone deacetylase inhibitors in lymphocyte cultures. *J Psychiatry Neurosci.* 2009;34(3):232–237.
106. Dyuzhikova NA, Pavlova MB, Levina AS, et al. Effects of prolonged emotional-pain stress on histone H3 phosphorylation in the medial prefrontal cortex and basolateral area of the amygdala in rats with genetic differences in nervous system arousability. *Neurosci Behav Physiol.* 2021;51(4):553–558. doi: 10.1007/s11055-021-01104-3
107. Levina AS, Shiryayeva NV, Vaido AI, Dyuzhikova NA. Effect of NMDA receptor activity on histone H3 methylation and its asymmetry in the hippocampal pyramidal neurons of rats with different excitability thresholds under normal and stress conditions. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2013;49(6):615–623. EDN: SLMXZP doi: 10.1134/S0022093013060091
108. Pavlova MB, Dyuzhikova NA, Shiryayeva NV, et al. Effect of long-term stress on H3Ser10 histone phosphorylation in neuronal nuclei of the sensorimotor cortex and midbrain reticular formation in rats with different nervous system excitability. *Bull Exp Biol Med.* 2013;155(3):373–375. doi: 10.1007/s10517-013-2157-6
109. Pavlova MB, Shiryayeva NV, Dyuzhikova NA, Vaido AI. The influence of the long-term emotional pain stress on the methylation of histone H3 in the cells of the hippocampus and amygdala of rats with different excitability of the nervous system. *Neurochem J.* 2017;11(3):229–235. EDN: XNVDOT doi: 10.1134/S1819712417030096
110. Sokolova NE, Shiryayeva NV, Dyuzhikova NA, et al. Effect of long-term mental and pain stress on the dynamics of H4 histone acetylation in hippocampal neurons of rats with different levels of nervous system excitability. *Bull Exp Biol Med.* 2006;142(3):341–343. doi: 10.1007/s10517-006-0361-3
111. Reed B, Fang N, Mayer-Blackwell B, et al. Chromatin alterations in response to forced swimming underlie increased prodynorphin transcription. *Neuroscience.* 2012;220:109–118. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.06.006
112. Hunter RG, McCarthy KJ, Milne TA, et al. Regulation of hippocampal H3 histone methylation by acute and chronic stress. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(49):20912–20917. doi: 10.1073/pnas.0911143106
113. Sanacora G, Yan Z, Popoli M. The stressed synapse 2.0: pathophysiological mechanisms in stress-related neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2022;23(2):86–103. doi: 10.1038/s41583-021-00540-x
114. Bam M, Yang X, Zhou J, et al. Evidence for epigenetic regulation of pro-inflammatory cytokines, interleukin-12 and interferon gamma, in peripheral blood mononuclear cells from PTSD patients. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2016;11(1):168–181. doi: 10.1007/s11481-015-9643-8
115. Rusconi F, Grillo B, Ponzoni L, et al. LSD1 modulates stress-evoked transcription of immediate early genes and emotional behavior. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(13):3651–3656. doi: 10.1073/pnas.1511974113
116. Liu Y, Li M, Fan M, et al. Chromodomain Y-like protein-mediated histone crotonylation regulates stress-induced depressive behaviors. *Biol Psychiatry.* 2019;85(8):635–649. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.11.025
117. Dyuzhikova NA, Savenko YN, Mironov SV, et al. Heterochromatin characteristics in hippocampal neurons of rats with different excitability of the nervous system under conditions of posttraumatic stress disorder modeling. *Morfologiya.* 2007;131(2):43–50. EDN: JJYAWZ
118. Reul JM. Making memories of stressful events: a journey along epigenetic, gene transcription, and signaling pathways. *Front Psychiatry.* 2014;5:5. doi: 10.3389/fpsy.2014.00005
119. Trollope AF, Gutiérrez-Mecinas M, Mifsud KR, et al. Stress, epigenetic control of gene expression and memory formation. *Exp Neurol.* 2012;233(1):3–11. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.03.022
120. Webb WM, Sanchez RG, Perez G, et al. Dynamic association of epigenetic H3K4me3 and DNA 5hmC marks in the dorsal hippocampus and anterior cingulate cortex following reactivation of a fear memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2017;142(Pt A):66–78. doi: 10.1016/j.nlm.2017.02.010
121. Whittle N, Singewald N. HDAC inhibitors as cognitive enhancers in fear, anxiety and trauma therapy: where do we stand? *Biochem Soc Trans.* 2014;42(2):569–581. doi: 10.1042/bst20130233
122. Bonomi RE, Girgenti M, Krystal JH, Cosgrove KP. A role for histone deacetylases in the biology and treatment of post-traumatic stress disorder: what do we know and where do we go from here? *Complex Psychiatry.* 2022;8(1–2):13–27. doi: 10.1159/000524079
123. Sun YM, Chen YQ. Principles and innovative technologies for decrypting noncoding RNAs: from discovery and functional prediction to clinical application. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):109. doi: 10.1186/s13045-020-00945-8
124. Peedicayil J. Chapter 15. Non-coding RNAs and psychiatric disorders. In: Peedicayil J, Grayson DR, Avramopoulos D, editors. *Epigenetics in Psychiatry.* Second edition. Academic Press; 2021. P. 321–333.
125. Kaikkonen MU, Lam MT, Glass CK. Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics. *Cardiovasc Res.* 2011;90(3):430–440. doi: 10.1093/cvr/cvr097
126. Wang W, Min L, Qiu X, et al. Biological function of long non-coding RNA (LncRNA) Xist. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:645647. doi: 10.3389/fcell.2021.645647
127. Pasquinelli AE. MicroRNAs and their targets: recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship. *Nat Rev Genet.* 2012;13(4):271–282. doi: 10.1038/nrg3162
128. Xu JZ, Zhang JL, Zhang WG. Antisense RNA: the new favorite in genetic research. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2018;19(10):739–749. doi: 10.1631/jzus.B1700594
129. Statello L, Guo CJ, Chen LL, Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(2):96–118. doi: 10.1038/s41580-020-00315-9
130. Nepal C, Taranta A, Hadzhiev Y, et al. Ancestrally duplicated conserved noncoding element suggests dual regulatory roles of HOTAIR in cis and trans. *iScience.* 2020;23(4):101008. doi: 10.1016/j.isci.2020.101008
131. Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science.* 2010;329(5992):689–693. doi: 10.1126/science.1192002
132. Schorderet P, Duboule D. Structural and functional differences in the long non-coding RNA hotair in mouse and human. *PLoS Genet.* 2011;7(5):e1002071. doi: 10.1371/journal.pgen.1002071
133. Rossopoff O, Cazottes E, Huret C, et al. Species-specific regulation of XIST by the JPX/FTX orthologs. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(5):2177–2194. doi: 10.1093/nar/gkad029
134. Boeren J, Gribnau J. Xist-mediated chromatin changes that establish silencing of an entire X chromosome in mammals. *Curr Opin Cell Biol.* 2021;70:44–50. doi: 10.1016/j.ccb.2020.11.004
135. Patel RS, Krause-Hauch M, Kenney K, et al. Long noncoding RNA VLDLR-AS1 levels in serum correlate with combat-related chronic mild traumatic brain injury and depression symptoms in US veterans. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1473. doi: 10.3390/ijms25031473
136. Bam M, Yang X, Ginsberg JP, et al. Long non-coding RNA LINC00926 regulates WNT10B signaling pathway thereby altering inflammatory gene expression in PTSD. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):200. doi: 10.1038/s41398-022-01971-5
137. Zhu Z, Huang X, Du M, et al. Recent advances in the role of miRNAs in post-traumatic stress disorder and traumatic brain injury. *Mol Psychiatry.* 2023;28(7):2630–2644. doi: 10.1038/s41380-023-02126-8
138. Guffanti G, Galea S, Yan L, et al. Genome-wide association study implicates a novel RNA gene, the lincRNA AC068718.1, as a risk factor for post-traumatic stress disorder in women. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(12):3029–3038. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.08.014
139. Snijders C, de Nijs L, Baker DG, et al. MicroRNAs in post-traumatic stress disorder. *Curr Top Behav Neurosci.* 2018;38:23–46. doi: 10.1007/7854_2017_32
140. Wingo AP, Almlil LM, Stevens JS, et al. DICER1 and microRNA regulation in post-traumatic stress disorder with comorbid depression. *Nat Commun.* 2015;6:10106. doi: 10.1038/ncomms10106
141. Bam M, Yang X, Zumbrun EE, et al. Dysregulated immune system networks in war veterans with PTSD is an outcome of altered miRNA expression and DNA methylation. *Sci Rep.* 2016;6:31209. doi: 10.1038/srep31209
142. Martin CG, Kim H, Yun S, et al. Circulating miRNA associated with post-traumatic stress disorder in a cohort of military combat veterans. *Psychiatry Res.* 2017;251:261–265. doi: 10.1016/j.psychres.2017.01.081
143. Zhou J, Nagarkatti P, Zhong Y, et al. Dysregulation in microRNA expression is associated with alterations in immune functions in combat

- veterans with post-traumatic stress disorder. *PLoS One*. 2014;9(4):e94075. doi: 10.1371/journal.pone.0094075
144. Jung SH, Wang Y, Kim T, et al. Molecular mechanisms of repeated social defeat-induced glucocorticoid resistance: role of microRNA. *Brain Behav Immun*. 2015;44:195–206. doi: 10.1016/j.bbi.2014.09.015
145. Schouten M, Aschrafi A, Bielefeld P, et al. microRNAs and the regulation of neuronal plasticity under stress conditions. *Neuroscience*. 2013;241:188–205. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.02.065
146. Meerson A, Cacheaux L, Goossens KA, et al. Changes in brain microRNAs contribute to cholinergic stress reactions. *J Mol Neurosci*. 2010;40(1–2):47–55. doi: 10.1007/s12031-009-9252-1
147. Pasinetti GM, Ho L, Dooley C, et al. Select non-coding RNA in blood components provide novel clinically accessible biological surrogates for improved identification of traumatic brain injury in OEF/OIF Veterans. *Am J Neurodegener Dis*. 2012;1(1):88–98.
148. Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, et al. Implication of sperm RNAs in trans-generational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat Neurosci*. 2014;17(5):667–669. doi: 10.1038/nn.3695
149. Dias BG, Goodman JV, Ahluwalia R, et al. Amygdala-dependent fear memory consolidation via miR-34a and Notch signaling. *Neuron*. 2014;83(4):906–918. doi: 10.1016/j.neuron.2014.07.019
150. Vetere G, Barbato C, Pezzola S, et al. Selective inhibition of miR-92 in hippocampal neurons alters contextual fear memory. *Hippocampus*. 2014;24(12):1458–1465. doi: 10.1002/hipo.22326
151. Wang RY, Phang RZ, Hsu PH, et al. In vivo knockdown of hippocampal miR-132 expression impairs memory acquisition of trace fear conditioning. *Hippocampus*. 2013;23(7):625–633. doi: 10.1002/hipo.22123
152. Lin Q, Wei W, Coelho CM, et al. The brain-specific microRNA miR-128b regulates the formation of fear-extinction memory. *Nat Neurosci*. 2011;14(9):1115–1117. doi: 10.1038/nn.2891
153. Jovasevic V, Corcoran KA, Leaderbrand K, et al. GABAergic mechanisms regulated by miR-33 encode state-dependent fear. *Nat Neurosci*. 2015;18(9):1265–1271. doi: 10.1038/nn.4084
154. Balakathiresan NS, Chandran R, Bhomia M, et al. Serum and amygdala microRNA signatures of posttraumatic stress: fear correlation and biomarker potential. *J Psychiatr Res*. 2014;57:65–73. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.05.020
155. Schmidt U, Herrmann L, Hagl K, et al. Therapeutic action of fluoxetine is associated with a reduction in prefrontal cortical miR-1971 expression levels in a mouse model of posttraumatic stress disorder. *Front Psychiatry*. 2013;4:66. doi: 10.3389/fpsyt.2013.00066
156. Sun P, Liu DZ, Jickling GC, et al. MicroRNA-based therapeutics in central nervous system injuries. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(7):1125–1148. doi: 10.1177/0271678x18773871
157. Razin SV, Bystritskiy AA. *Chromatin: packaged genome*. 4th edition. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2015. 191 p. (In Russ.)
158. Clapier CR, Cairns BR. The biology of chromatin remodeling complexes. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:273–304. doi: 10.1146/annurev.biochem.77.062706.153223
159. Hammond CM, Strømme CB, Huang H, et al. Histone chaperone networks shaping chromatin function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(3):141–158. doi: 10.1038/nrm.2016.159
160. Berson A, Nativio R, Berger SL, Bonini NM. Epigenetic regulation in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci*. 2018;41(9):587–598. doi: 10.1016/j.tins.2018.05.005
161. Rajam SM, Varghese PC, Dutta D. Histone chaperones as cardinal players in development. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:76773. doi: 10.3389/fcell.2022.76773
162. Akishina AA, Kuvaeva EE, Vorontsova YE, Simonova OB. NAP family histone chaperones: characterization and role in ontogenesis. *Russian Journal of Developmental Biology*. 2020;51(6):343–355. doi: 10.1134/S1062360420060028
163. Antontseva EV, Bondar NP. Chromatin remodeling in oligodendrogenesis. *Vavilov Journal of Genet and Breeding*. 2021;25(5):573–579. doi: 10.18699/VJ21.064
164. Goodwin LR, Picketts DJ. The role of ISWI chromatin remodeling complexes in brain development and neurodevelopmental disorders. *Mol Cell Neurosci*. 2018;87:55–64. doi: 10.1016/j.mcn.2017.10.008
165. Masliah-Planchon J, Bièche I, Guinebretière JM, et al. SWI/SNF chromatin remodeling and human malignancies. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:145–171. doi: 10.1146/annurev-pathol-012414-040445
166. Wang GG, Allis CD, Chi P. Chromatin remodeling and cancer, Part II: ATP-dependent chromatin remodeling. *Trends Mol Med*. 2007;13(9):373–380. doi: 10.1016/j.molmed.2007.07.004
167. Larrigan S, Shah S, Fernandes A, Mattar P. Chromatin remodeling in the brain — a *NuRD* developmental odyssey. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4768. doi: 10.3390/ijms22094768
168. Pulice JL, Kadoch C. Composition and function of mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes in human disease. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2016;81:53–60. doi: 10.1101/sqb.2016.81.031021
169. Bielawski T, Misiak B, Moustafa A, Frydecka D. Epigenetic mechanisms, trauma, and psychopathology: Targeting chromatin remodeling complexes. *Rev Neurosci*. 2019;30(6):595–604. doi: 10.1515/revneuro-2018-0055
170. Cunliffe VT. The epigenetic impacts of social stress: how does social adversity become biologically embedded? *Epigenomics*. 2016;8(12):1653–1669. doi: 10.2217/epi-2016-0075
171. Yuan M, Yang B, Rothschild G, et al. Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):309. doi: 10.1038/s41392-023-01519-z
172. Zhang L, Li H, Hu X, et al. Glucocorticoid-induced p11 over-expression and chromatin remodeling: a novel molecular mechanism of traumatic stress? *Med Hypotheses*. 2011;76(6):774–777. doi: 10.1016/j.mehy.2011.02.015
173. King HA, Trotter KW, Archer TK. Chromatin remodeling during glucocorticoid receptor regulated transactivation. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1819(7):716–726. doi: 10.1016/j.bbagr.2012.02.019
174. Li X, An Z, Zhang W, Li F. Phase separation: Direct and indirect driving force for high-order chromatin organization. *Genes (Basel)*. 2023;14(2):499. doi: 10.3390/genes14020499
175. Ling X, Liu X, Jiang S, et al. The dynamics of three-dimensional chromatin organization and phase separation in cell fate transitions and diseases. *Cell Regen*. 2022;11(1):42. doi: 10.1186/s13619-022-00145-4
176. Theis A, Harrison MM. Reprogramming of three-dimensional chromatin organization in the early embryo. *Curr Opin Struct Biol*. 2023;81:102613. doi: 10.1016/j.sbi.2023.102613
177. Chen X, Lin H, Li G. The influence of high-order chromatin state in the regulation of stem cell fate. *Biochem Soc Trans*. 2022;50(6):1809–1822. doi: 10.1042/bst20220763
178. Vertii A. Stress as a chromatin landscape architect. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:790138. doi: 10.3389/fcell.2021.790138
179. Gluch A, Vidakovic M, Bode J. Scaffold/matrix attachment regions (S/MARs): relevance for disease and therapy. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;(186):67–103. doi: 10.1007/978-3-540-72843-6_4
180. Podgornaya OI. Nuclear organization by satellite DNA, SAF-A/hnRNP1 and matrix attachment regions. *Semin Cell Dev Biol*. 2022;128:61–68. doi: 10.1016/j.semcdb.2022.04.018
181. Benham C, Kohwi-Shigematsu T, Bode J. Stress-induced duplex DNA destabilization in scaffold/matrix attachment regions. *J Mol Biol*. 1997;274(2):181–196. doi: 10.1006/jmbi.1997.1385
182. Mitrentsi I, Lou J, Kerjouan A, et al. Heterochromatic repeat clustering imposes a physical barrier on homologous recombination to prevent chromosomal translocations. *Mol Cell*. 2022;82(11):2132–2147.e2136. doi: 10.1016/j.molcel.2022.03.033
183. Wang B, Ji L, Bian Q. SATB1 regulates 3D genome architecture in T cells by constraining chromatin interactions surrounding CTCF-binding sites. *Cell Rep*. 2023;42(4):112323. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112323
184. Russo T, Kolisnyk B, Plessis-Belair J, et al. The SATB1-MIR22-GBA axis mediates glucocerebrosidase accumulation inducing a cellular senescence-like phenotype in dopaminergic neurons. *Aging Cell*. 2024;23(4):e14077. doi: 10.1111/acer.14077
185. Babcock KJ, Abdolmohammadi B, Kiernan PT, et al. Interface astroglial contact sport head impacts and military blast exposure. *Acta Neuropathol Commun*. 2022;10(1):52. doi: 10.1186/s40478-022-01358-z
186. Broussard JI, Acion L, De Jesús-Cortés H, et al. Repeated mild traumatic brain injury produces neuroinflammation, anxiety-like behaviour and impaired spatial memory in mice. *Brain Inj*. 2018;32(1):113–122. doi: 10.1080/02699052.2017.1380228

187. Ochiai H, Ohishi H, Sato Y, Kimura H. Organization of transcription and 3D genome as revealed by live-cell imaging. *Curr Opin Struct Biol.* 2023;81:102615. doi: 10.1016/j.sbi.2023.102615
188. da Costa-Nunes JA, Noordermeer D. TADs: Dynamic structures to create stable regulatory functions. *Curr Opin Struct Biol.* 2023;81:102622. doi: 10.1016/j.sbi.2023.102622
189. Bertero A, Rosa-Garrido M. Three-dimensional chromatin organization in cardiac development and disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2021;151:89–105. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.11.008
190. Won H, de la Torre-Ubieta L, Stein JL, et al. Chromosome conformation elucidates regulatory relationships in developing human brain. *Nature.* 2016;538(7626):523–527. doi: 10.1038/nature19847
191. Rajarajan P, Borrmann T, Liao W, et al. Neuron-specific signatures in the chromosomal connectome associated with schizophrenia risk. *Science.* 2018;362(6420):eaat4311. doi: 10.1126/science.aat4311
192. Mansour M, Joseph GR, Joy GK, et al. Post-traumatic stress disorder: A narrative review of pharmacological and psychotherapeutic interventions. *Cureus.* 2023;15(9):e44905. doi: 10.7759/cureus.44905
193. Cano GH, Dean J, Abreu SP, et al. Key characteristics and development of psychoceuticals: A review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15777. doi: 10.3390/ijms232415777
194. Ullrich D, Mac Gillavry DW. Mini-review: A possible role for galanin in post-traumatic stress disorder. *Neurosci Lett.* 2021;756:135980. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135980
195. Miller MW. Leveraging genetics to enhance the efficacy of PTSD pharmacotherapies. *Neurosci Lett.* 2020;726:133562. doi: 10.1016/j.neulet.2018.04.039
196. Rudzki S. Is PTSD an evolutionary survival adaptation initiated by unrestrained cytokine signaling and maintained by epigenetic change? *Mil Med.* 2022;usac095. doi: 10.1093/milmed/usac095
197. Kowesko T, de Barbaro B, Izdoreczek B, et al. The position statement of the Working Group on the treatment of post-traumatic stress disorders in adults. *Psychiatr Pol.* 2023;57(4):705–727. doi: 10.12740/pp/166172
198. Zeifman RJ, Kettner H, Ross S, et al. Preliminary evidence for the importance of therapeutic alliance in MDMA-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *Eur J Psychotraumatol.* 2024;15(1):2297536. doi: 10.1080/20080866.2023.2297536
199. Deckel GM, Lepow LA, Guss J. "Psychedelic assisted therapy" Must not be retired. *Am J Psychiatry.* 2024;181(1):77–78. doi: 10.1176/appi.ajp.20230667
200. Danböck SK, Duek O, Ben-Zion Z, et al. Effects of a dissociative drug on fronto-limbic resting-state functional connectivity in individuals with post-traumatic stress disorder: a randomized controlled pilot study. *Psychopharmacology (Berl).* 2024;241(2):243–252. doi: 10.1007/s00213-023-06479-4
201. Fedotshov AI. Stress, the consequences of its influence on humans and modern non-drug methods of stress-induced states reduction. *Progress in physiological science.* 2009;40(1):77–91. EDN: JVIQGV
202. Tissen IY, Yakushina ND, Lebedev AA, et al. Effect of SB-408124, an orexin A OX1R receptor antagonist, on the compulsive behavior and the level of anxiety after the vital stress in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2018;16(1):34–42. EDN: XMRPML doi: 10.17816/RCF16134-42
203. Avaliani T, Apraksina N, Tsikunov S. The application of vasopressin for correction of the consequences of the influence of psychogenic injury of mothers on the behavior of the offspring. *Eurasian Union Scientists.* 2020;3(9(78)):4–10. EDN: SDKEOT doi: 10.31618/ESU.2413-9335.2020.3.78.1013
204. Xu Z, Li W, Sun Y, et al. Melatonin alleviates PTSD-like behaviors and restores serum GABA and cortisol levels in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2023;240(2):259–269. doi: 10.1007/s00213-023-06312-y
205. Moskaleva PV, Shnyder NA, Dmitrenko DV, et al. Association of polymorphism of TPH1 and TPH2 genes with risk of psychoneurological disorders development. *Progress in physiological science.* 2021;52(2):51–60. EDN: HRSURM doi: 10.31857/S0301179821020077
206. Skolariki K, Vlamos P. Exploring gene-drug interactions for personalized treatment of post-traumatic stress disorder. *Front Comput Neurosci.* 2023;17:1307523. doi: 10.3389/fncom.2023.1307523
207. Gu T, Xu C, Meng X, et al. Sevoflurane preconditioning alleviates posttraumatic stress disorder-induced apoptosis in the hippocampus via the EZH2-regulated Akt/mTOR axis and improves synaptic plasticity. *J Mol Neurosci.* 2023;73(4–5):225–236. doi: 10.1007/s12031-023-02114-1
208. Klyueva NN, Avaliani TV, Apraksina NK. Lipid spectrum in rat offspring in a model of preconditioning of psychotraumatic effects. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2020;18(1):57–61. EDN: UPYJLY doi: 10.17816/RCF18157-61
209. Baranova KA, Rybnikova EA, Samoilov MO. The neurotrophin bdnf is involved in the development and prevention of stress-induced psychopathologies. *Neurochem J.* 2015;9(2):108–115. doi: 10.1134/S1819712415020038
210. Ding FS, Cheng X, Zhao T, et al. Intermittent hypoxic preconditioning relieves fear and anxiety behavior in post-traumatic stress model mice. *Sheng Li Xue Bao.* 2019;71(4):537–546.
211. He Q, Wang W, Xu D, et al. Potential causal association between gut microbiome and posttraumatic stress disorder. *Transl Psychiatry.* 2024;14(1):67. doi: 10.1038/s41398-024-02765-7
212. Neznanov NG, Leonova LV, Rukavishnikov GV, et al. Enteric microbiota as a research object in mental disorders. *Progress in physiological science.* 2021;52(1):64–76. EDN: HPNUMT doi: 10.31857/S0301179821010069
213. Nikitina VA, Zakharova MV, Trofimov AN, et al. Neonatal exposure to bacterial lipopolysaccharide affects behavior and expression of ionotropic glutamate receptors in the hippocampus of adult rats after psychogenic trauma. *Biochemistry (Mosc).* 2021;86(6):761–772. doi: 10.1134/s0006297921060134
214. Csoka AB, Szyf M. Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: A potential new field in medicine and pharmacology. *Med Hypotheses.* 2009;73(5):770–780. doi: 10.1016/j.mehy.2008.10.039
215. Gladkova MG, Leidmaa E, Anderzhanova EA. Epidrugs in the therapy of central nervous system disorders: a way to drive on? *Cells.* 2023;12(11):1464. doi: 10.3390/cells12111464
216. Lloyd S, Lutz PE, Bonventre C. Can you remember silence? Epigenetic memory and reversibility as a site of intervention. *Bioessays.* 2023;45(7):e2300019. doi: 10.1002/bies.202300019
217. Zannas AS, Linnstaedt SD, An X, et al. Epigenetic aging and PTSD outcomes in the immediate aftermath of trauma. *Psychol Med.* 2023;53(15):7170–7179. doi: 10.1017/s0033291723000636
218. Avaliani TV, Lebedev AA, Belobokova NK, et al. Dopamine dependent behaviors of rat pups from mothers stressed in pregnancy. *Psychopharmacology and Biological Narcology.* 2005;5(2):953–956. EDN: HSQSIR
219. Nguyen M, Roth A, Kyzar EJ, et al. Decoding the contribution of dopaminergic genes and pathways to autism spectrum disorder (ASD). *Neurochem Int.* 2014;66:15–26. doi: 10.1016/j.neuint.2014.01.002
220. Santos-Toscano R, Arevalo MA, Garcia-Segura LM, et al. Interaction of gonadal hormones, dopaminergic system, and epigenetic regulation in the generation of sex differences in substance use disorders: A systematic review. *Front Neuroendocrinol.* 2023;71:101085. doi: 10.1016/j.yfrne.2023.101085
221. Kovalenko IL, Galyamina AG, Smagin DA, Kudryavtseva NN. Co-expression of glutamatergic and autism-related genes in the hippocampus of male mice with disturbances of social behavior. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2020;24(2):191–199. EDN: FUBDGD doi: 10.18699/VJ20.42-o
222. Plekanchuk VS, Ryazanova MA. Expression of glutamate receptor genes in the hippocampus and frontal cortex in GC rat strain with genetic catatonina. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2021;57(1):156–163. doi: 10.1134/S0022093021010154
223. Kovalenko AA, Zakharova MV, Nikitina VA, et al. Alterations in the expression of genes that encode subunits of ionotropic glutamate receptors and the glutamate transporter in brain structures of rats after psychogenic stress. *Neurochemistry (Moscow).* 2018;35(2):132–139. doi: 10.7868/S102781331802005X
224. Belokoskova SG, Stepanov II, Tsikunov SG. Agonist of V2 vasopressin receptor reduces depressive disorders in post-stroke patients. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2012;67(4):40–44. EDN: OXNFRC doi: 10.15690/vramn.v67i4.197
225. Tyuzikov IA, Kalinchenko SY, Vorslov LO, Tishova YA. Vasopressin: non-classic effects and role in pathogenesis of age-associated diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2015;26:38–50. EDN: UBYADL
226. Hillemecher T, Frieling H, Luber K, et al. Epigenetic regulation and gene expression of vasopressin and atrial natriuretic peptide in alcohol withdrawal. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(4):555–560. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.10.019
227. Faustova AG. Current views on the genetic markers of post-traumatic stress disorder. *Clinical Psychology and Special Education.* 2021;10(1):61–79. EDN: LFWMAZ doi: 10.17759/cpse.2021100104

228. Kmita H, Pinna G, Lushchak VI. Potential oxidative stress related targets of mitochondria-focused therapy of PTSD. *Front Physiol.* 2023;14:1266575. doi: 10.3389/fphys.2023.1266575
229. Cristancho AG, Marsh ED. Epigenetics modifiers: Potential hub for understanding and treating neurodevelopmental disorders from hypoxic injury. *J Neurodev Disord.* 2020;12(1):37. doi: 10.1186/s11689-020-09344-z
230. Rybnikova E, Nalivaeva N. Glucocorticoid-dependent mechanisms of brain tolerance to hypoxia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7982. doi: 10.3390/ijms22157982
231. Abdul-Muneer PM. Nrf2 as a potential therapeutic target for traumatic brain injury. *J Integr Neurosci.* 2023;22(4):81. doi: 10.31083/j.jin2204081
232. Kim YK, Amidfar M, Won E. A review on inflammatory cytokine-induced alterations of the brain as potential neural biomarkers in post-traumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;91:103–112. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.06.008
233. Sharrouf KA, Suchkova IO. The influence of lactoferrin on the epigenetic characteristics of mammalian cells of different types. *Medical Academic Journal.* 2021;21(1):85–95. EDN: CDIOLA doi: 10.17816/MAJ64106
234. Suchkova IO, Sharrouf KA, Sasina LK, et al. Apo-form of recombinant human lactoferrin changes the genome-wide DNA methylation level and the chromatin compaction degree in neuroblastoma cell line IMR-32. *Medical Academic Journal.* 2022;22(4):77–96. EDN: TKJBPW doi: 10.17816/MAJ112498
235. Cardoner N, Andero R, Cano M, et al. Impact of stress on brain morphology: Insights into structural biomarkers of stress-related disorders. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2024;22(5):935–962. doi: 10.2174/1570159x21666230703091435
236. Vialou V, Feng J, Robison AJ, Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of depression and antidepressant action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53:59–87. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134540
237. Han J, Bichell TJ, Golden S, et al. A placebo-controlled trial of folic acid and betaine in identical twins with Angelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):232. doi: 10.1186/s13023-019-1216-0
238. Freilinger M, Dunkler D, Lanator I, et al. Effects of creatine supplementation in Rett syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Dev Behav Pediatr.* 2011;32(6):454–460. doi: 10.1097/DBP.0b013e31822177a8
239. Jangra A, Sriram CS, Pandey S, et al. Epigenetic modifications, alcoholic brain and potential drug targets. *Ann Neurosci.* 2016;23(4):246–260. doi: 10.1159/000449486
240. Schäfer A, Schomacher L, Barreto G, et al. Gemcitabine functions epigenetically by inhibiting repair mediated DNA demethylation. *PLoS One.* 2010;5(11):e14060. doi: 10.1371/journal.pone.0014060
241. Xu S, Jiang C, Lin R, et al. Epigenetic activation of the elongator complex sensitizes gallbladder cancer to gemcitabine therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1):373. doi: 10.1186/s13046-021-02186-0
242. Zhou Z, Li HQ, Liu F. DNA methyltransferase inhibitors and their therapeutic potential. *Curr Top Med Chem.* 2018;18(28):2448–2457. doi: 10.2174/1568026619666181120150122
243. Stresemann C, Lyko F. Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacytidine and decitabine. *Int J Cancer.* 2008;123(1):8–13. doi: 10.1002/ijc.23607
244. Kirsanova OV, Cherepanova NA, Gromova ES. Inhibition of C5-cytosine-DNA-methyltransferases. *Biochemistry (Moscow).* 2009;74(11):1175–1186. doi: 10.1134/S0006297909110017
245. Kumanishi S, Yamanegi K, Nishiura H, et al. Epigenetic modulators hydralazine and sodium valproate act synergistically in VEGF-mediated anti-angiogenesis and VEGF interference in human osteosarcoma and vascular endothelial cells. *Int J Oncol.* 2019;55(1):167–178. doi: 10.3892/ijo.2019.4811
246. Blaauboer A, van Koetsveld PM, Mustafa DAM, et al. The class I HDAC inhibitor valproic acid strongly potentiates gemcitabine efficacy in pancreatic cancer by immune system activation. *Biomedicines.* 2022;10(3):517. doi: 10.3390/biomedicines10030517
247. Gao Z, Xu Z, Hung MS, et al. Procaine and procainamide inhibit the Wnt canonical pathway by promoter demethylation of WIF-1 in lung cancer cells. *Oncol Rep.* 2009;22(6):1479–1484. doi: 10.3892/or_00000590
248. Franco I, Ortiz-López L, Roque-Ramírez B, et al. Pharmacological inhibition of DNA methyltransferase 1 promotes neuronal differentiation from rodent and human nasal olfactory stem/progenitor cell cultures. *Int J Dev Neurosci.* 2017;58:65–73. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2017.01.013
249. Detich N, Bovenzi V, Szyf M. Valproate induces replication-independent active DNA demethylation. *J Biol Chem.* 2003;278(30):27586–27592. doi: 10.1074/jbc.M303740200
250. Attia SM, Ahmad SF, Nadeem A, et al. 3-Aminobenzamide alleviates elevated DNA damage and DNA methylation in a BTBR T(+)/lpr3(tf)/J mouse model of autism by enhancing repair gene expression. *Pharmacol Biochem Behav.* 2020;199:173057. doi: 10.1016/j.pbb.2020.173057
251. Yastrebov DV. Atypical antipsychotics of the substituted benzamides group: tiapride, sulpiride and amisulpride. Pharmacological action and clinical use. *Social and clinical psychiatry.* 2015;25(3):72–79. EDN: UIWUWH
252. Rompala G, Nagamatsu ST, Martínez-Magaña JJ, et al. Profiling neuronal methylome and hydroxymethylome of opioid use disorder in the human orbitofrontal cortex. *Nat Commun.* 2023;14(1):4544. doi: 10.1038/s41467-023-40285-y
253. Sarkar S, Deyoung T, Ressler H, Chandler W. Brain tumors: Development, drug resistance, and sensitization — an epigenetic approach. *Epigenetics.* 2023;18(1):2237761. doi: 10.1080/15592294.2023.2237761
254. Lewis CR, Tafur J, Spencer S, et al. Pilot study suggests DNA methylation of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) is associated with MDMA-assisted therapy treatment response for severe PTSD. *Front Psychiatry.* 2023;14:959590. doi: 10.3389/fpsy.2023.959590
255. Wilker S, Vukojevic V, Schneider A, et al. Epigenetics of traumatic stress: The association of NR3C1 methylation and posttraumatic stress disorder symptom changes in response to narrative exposure therapy. *Transl Psychiatry.* 2023;13(1):14. doi: 10.1038/s41398-023-02316-6
256. Schieffler DA, Matta SE. Evidence to support the use of S-adenosylmethionine for treatment of post-concussive sequelae in the military. *Mil Med.* 2022;187(9–10):e1182–e1192. doi: 10.1093/milmed/usab130
257. Drakontaidi A, Pontiki E. A review on molecular docking on HDAC isoforms: Novel tool for designing selective inhibitors. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(12):1639. doi: 10.3390/ph16121639
258. Datta M, Staszewski O, Raschi E, et al. Histone deacetylases 1 and 2 regulate microglia function during development, homeostasis, and neurodegeneration in a context-dependent manner. *Immunity.* 2018;48(3):514–529.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2018.02.016
259. Legastelois R, Jeanblanc J, Vilpoux C, et al. Epigenetic mechanisms and alcohol use disorders: a potential therapeutic target. *Biol Aujourd'hui.* 2017;211(1):83–91. doi: 10.1051/jbio/2017014
260. Kurita M, Holloway T, García-Bea A, et al. HDAC2 regulates atypical antipsychotic responses through the modulation of mGlu2 promoter activity. *Nat Neurosci.* 2012;15(9):1245–1254. doi: 10.1038/nn.3181
261. Tanelian A, Nankova B, Hu F, et al. Effect of acetate supplementation on traumatic stress-induced behavioral impairments in male rats. *Neurobiol Stress.* 2023;27:100572. doi: 10.1016/j.ynstr.2023.100572
262. Wan SS, Pan YM, Yang WJ, et al. Inhibition of EZH2 alleviates angiogenesis in a model of corneal neovascularization by blocking FoxO3a-mediated oxidative stress. *FASEB J.* 2020;34(8):10168–10181. doi: 10.1096/fj.201902814RRR
263. Li D, Peng X, Hu Z, et al. Small molecules targeting selected histone methyltransferases (HMTs) for cancer treatment: Current progress and novel strategies. *Eur J Med Chem.* 2024;264:115982. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115982
264. Ravikumar Y, Koonyosying P, Srichairatanakool S, et al. *In silico* molecular docking and dynamics simulation analysis of potential histone lysine methyl transferase inhibitors for managing β -thalassemia. *Molecules.* 2023;28(21):7266. doi: 10.3390/molecules28217266
265. Leshem M, Schulkin J. Transgenerational effects of infantile adversity and enrichment in male and female rats. *Dev Psychobiol.* 2012;54(2):169–186. doi: 10.1002/dev.20592
266. Arai JA, Li S, Hartley DM, Feig LA. Transgenerational rescue of a genetic defect in long-term potentiation and memory formation by juvenile enrichment. *J Neurosci.* 2009;29(5):1496–1502. doi: 10.1523/jneurosci.5057-08.2009
267. Gapp K, Bohacek J, Grossmann J, et al. Potential of environmental enrichment to prevent transgenerational effects of paternal trauma. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(11):2749–2758. doi: 10.1038/npp.2016.87
268. Li M, Wang X, Yang L, et al. Acupuncture improves learning and memory ability of posttraumatic stress disorder model rats through epigenetic regulation of microglial phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Technol Health Care.* 2023;31(S1):409–421. doi: 10.3233/thc-236035

269. Cohen T, Shomron N. Can RNA affect memory modulation? Implications for PTSD understanding and treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12908. doi: 10.3390/ijms241612908
270. Giridharan VV, Thandavarayan RA, Fries GR, et al. Newer insights into the role of miRNA a tiny genetic tool in psychiatric disorders: Focus on post-traumatic stress disorder. *Transl Psychiatry*. 2016;6(11):e954. doi: 10.1038/tp.2016.220
271. Wang S, Tang L, Huang N, Wang H. The roles of long non-coding RNA in depression. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2023;28(11):321. doi: 10.31083/j.fbl2811321
272. Mustafin RN, Enikeeva RF, Khusnutdinova EK, Davydova YD. The role of epigenetic factors in the development of depressive disorders. *Russian Journal of Genetics*. 2018;54(12):1397–1409. EDN: UWJJTR doi: 10.1134/S1022795418120104
273. Gupta S, Guleria RS, Szabo YZ. MicroRNAs as biomarker and novel therapeutic target for posttraumatic stress disorder in Veterans. *Psychiatry Res*. 2021;305:114252. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114252
274. Bolouki A, Rahimi M, Azarpira N, Baghban F. Integrated multi-omics analysis identifies epigenetic alteration related to neurodegeneration development in post-traumatic stress disorder patients. *Psychiatr Genet*. 2023;33(5):167–181. doi: 10.1097/ypg.0000000000000340
275. Shkundin A, Halaris A. Associations of BDNF/BDNF-AS SNPs with depression, schizophrenia, and bipolar disorder. *J Pers Med*. 2023;13(9):1395. doi: 10.3390/jpm13091395
276. Kleeman EA, Reisinger SN, Adithya P, et al. Paternal immune activation by Poly I:C modulates sperm noncoding RNA profiles and causes transgenerational changes in offspring behavior. *Brain Behav Immun*. 2024;115:258–279. doi: 10.1016/j.bbi.2023.10.005
277. Short AK, Yeshurun S, Powell R, et al. Exercise alters mouse sperm small noncoding RNAs and induces a transgenerational modification of male offspring conditioned fear and anxiety. *Transl Psychiatry*. 2017;7(5):e1114. doi: 10.1038/tp.2017.82
278. Raj P, Rauniyar S, Sapkale B. Psychedelic drugs or hallucinogens: exploring their medicinal potential. *Cureus*. 2023;15(11):e48719. doi: 10.7759/cureus.48719
279. Kargbo RB. Tryptamines and mental health: Activating the 5-HT receptor for therapeutic potential. *ACS Med Chem Lett*. 2023;14(10):1331–1333. doi: 10.1021/acsmchemlett.3c00390
280. Proskynitopoulos PJ, Bleich S, Muschler MAN, et al. Methylation of the oxytocin, oxytocin receptor, and vasopressin gene promoters in tobacco use disorder during cessation. *Neuropsychobiology*. 2024;83(1):28–40. doi: 10.1159/000535663
281. Hopkins WD, Staes N, Guevara EE, et al. Vasopressin, and not oxytocin, receptor gene methylation is associated with individual differences in receptive joint attention in chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Autism Res*. 2023;16(4):713–722. doi: 10.1002/aur.2895
282. Murgatroyd CA, Hicks-Nelson A, Fink A, et al. Effects of chronic social stress and maternal intranasal oxytocin and vasopressin on offspring interferon- γ and behavior. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:155. doi: 10.3389/fendo.2016.00155
283. Dannenhoffer CA, Kim EU, Saalfeld J, et al. Oxytocin and vasopressin modulation of social anxiety following adolescent intermittent ethanol exposure. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(10):3065–3077. doi: 10.1007/s00213-018-5003-8
284. Mardanpour M, Ghavidel N, Asadi S, Khodagholi F. Paternal stress in rats increased oxytocin, oxytocin receptor, and arginine vasopressin gene expression in the male offspring amygdala with no effect on their social interaction behaviors. *Neuroreport*. 2022;33(2):48–54. doi: 10.1097/wnr.00000000000001749
285. Guynes CD, Marler CA. Acute intranasal oxytocin dose enhances social preference for parents over peers in male but not female peri-adolescent California mice (*Peromyscus californicus*). *Gen Comp Endocrinol*. 2023;335:114230. doi: 10.1016/j.ygcen.2023.114230
286. Aguirre-Vázquez A, Castorena-Torres F, Silva-Ramírez B, et al. Cell-type dependent regulation of pluripotency and chromatin remodeling genes by hydralazine. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):42. doi: 10.1186/s13287-023-03268-w
287. Sapozhnikov DM, Szyf M. Enzyme-free targeted DNA demethylation using CRISPR-dCas9-based steric hindrance to identify DNA methylation marks causal to altered gene expression. *Nat Protoc*. 2022;17(12):2840–2881. doi: 10.1038/s41596-022-00741-3
288. Grinkevich LN. Genome editing and regulation of gene expression using CRISPR/CAS technologies in neurobiology. *Progress in physiological science*. 2021;52(3):4–23. EDN: KBHAAS doi: 10.31857/S0301179821030024
289. Xiao H, Xi K, Wang K, et al. Restoring the function of thalamocortical circuit through correcting thalamic Kv3.2 channelopathy normalizes fear extinction impairments in a PTSD mouse model. *Adv Sci (Weinh)*. 2024;11(9):e2305939. doi: 10.1002/advs.202305939
290. Liu H, Zhou T, Wang B, et al. Identification and functional analysis of a potential key lncRNA involved in fat loss of cancer cachexia. *J Cell Biochem*. 2018;119(2):1679–1688. doi: 10.1002/jcb.26328

ОБ АВТОРАХ

* **Сучкова Ирина Олеговна**, канд. биол. наук;
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург,
ул. Акад. Павлова, д. 12;
ORCID: 0000-0003-2127-0459;
eLibrary SPIN: 4155-7314;
e-mail: irsuchkova@mail.ru

Паткин Евгений Львович, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6292-4167;
eLibrary SPIN: 4929-4630;
e-mail: elp44@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Irina O. Suchkova**, Cand. Sci. (Biology);
address: 12 Academician Pavlov st,
Saint Petersburg, 197022, Russia;
ORCID: 0000-0003-2127-0459;
eLibrary SPIN: 4155-7314;
e-mail: irsuchkova@mail.ru

Eugene L. Patkin, Dr. Sci. (Biology), Professor;
ORCID: 0000-0002-6292-4167;
eLibrary SPIN: 4929-4630;
e-mail: elp44@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Цикунов Сергей Георгиевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7097-1940;
eLibrary SPIN: 7771-1940;
e-mail: secikunov@yandex.ru

Софронов Генрих Александрович,
д-р мед. наук, профессор, академик РАН;
ORCID: 0000-0002-8587-1328;
eLibrary SPIN: 7334-4881;
e-mail: gasofronov@mail.ru

Sergey G. Tsikunov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-7097-1940;
eLibrary SPIN: 7771-1940;
e-mail: secikunov@yandex.ru

Genrikh A. Sofronov,
MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of RAS;
ORCID: 0000-0002-8587-1328;
eLibrary SPIN: 7334-4881;
e-mail: gasofronov@mail.ru