

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ СТРЕСС-СИСТЕМЫ

С. Н. Колюбаева¹, А. М. Иванов¹, О. В. Протасов¹, А. Б. Криворучко¹, М. И. Елисеева¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

GENETIC PREDICTORS OF REGULATION OF THE ACTIVITY OF A STRESS-SYSTEM

S. N. Kolyubaeva¹, A. M. Ivanov¹, O. V. Protasov¹, A. B. Krivoruchko¹, M. I. Eliseeva¹

¹ S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

Резюме. Представлены краткие сведения о генах системы дофамина, одного из самых важных белков, участвующих в формировании стресса и стрессоустойчивости. Приведены данные о синтезе дофамина, о генах *COMT* и *MAO*, которые принимают участие в его метаболизме, о роли дофамина в деятельности системы вознаграждения, ассоциации дофамина и болезни Паркинсона, шизофрении, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Описан полиморфизм гена *PRTFDC1* (rs6482463 (A; G)), который, как показано, ассоциирован с предрасположенностью к стрессу. Описана связь этого гена с болезнями посттравматического стресса (библ.: 48 ист.).

Ключевые слова: ген *PRTFDC1*, гены *COMT* и *MAO*, гены стресса, дофамин, серотонин, стрессоустойчивость

Статья поступила в редакцию 15.04.2020 г.

Summary. Brief information on the genes of the dopamine system, one of the most important proteins involved in the formation of stress and stress resistance, is presented. The data on the synthesis of dopamine, the *COMT* and *MAO* genes that take part in its metabolism, the role of dopamine in the activities of the reward system, the association of dopamine and Parkinson's disease, schizophrenia, attention deficit hyperactivity disorder. The gene polymorphism *PRTFDC1* (rs6482463 (A; G)), which, as shown, is associated with a predisposition to stress, is described (bibliography: 48 refs).

Key words: *COMT* and *MAO* genes, dopamine, *PRTFDC1* gene, serotonin, stress genes, stress tolerance.

Article received 15.04.2020.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наиболее интенсивно исследуются однонуклеотидные полиморфизмы, связанные с индивидуальной предрасположенностью к различным заболеваниям. Ведется поиск связей определенных вариантов генов с влиянием фармакологических препаратов на организм человека. Полученные результаты уже используются в персонализированной медицине.

Сейчас становится актуальным активный поиск генетической предрасположенности человека к различным факторам внешней среды, а также их последствиям, патофизиологическим процессам, которые могут развиваться в ответ на воздействие этих факторов. Выявленные взаимосвязи могут быть использованы при предварительном отборе лиц для того или иного рода деятельности.

Настоящий обзор посвящен исследованию однонуклеотидных полиморфизмов различных генов, ассоциированных с развитием стресса и стрессоустойчивости у лиц с длительными физиологическими нагрузками. Установлено, что воздействие травмы сильно увеличивает риск развития психопатологии, связанной со стрессом, такой как посттравматическое стрессовое

расстройство (ПТСР) или серьезное депрессивное расстройство [1].

Всего в обзоре обсуждается более 15 генов, участвующих в той или иной мере в формировании стресса и стрессоустойчивости. Возможно, даже такого количества генов для исследования недостаточно, так как «один ген не может дать полную картину, — считает Джонатан Ройзер. — Его наличие или отсутствие объясняет лишь 10% восприимчивости к способу подачи информации. Что определяют остальные 90%, пока неясно. Возможно, имеет смысл говорить о жизненном опыте людей и других генетических влияниях» [2].

В такие сложные физиологические состояния, каким является стресс, вовлекается целый ряд генов, и для поиска генных ассоциаций, связанных со стрессом, используются статистические программы, позволяющие делать обработку, учитывающую множество факторов. Более того, полигенный тип ПТСР имеет, как правило, повторяющийся характер, что еще больше усложняет систему поиска генетических факторов, лежащих в основе этих процессов [3].

Анализ полигенных ассоциаций, предсказывающих индивидуальную предрасположенность к многофакторному заболеванию, осуществляется с

помощью программы APSampler. Данная программа разработана для поиска составных генетических биомаркеров методом Монте-Карло марковскими цепями.

Этот метод нечувствителен к равновесию Харди-Вайнберга, ибо он обладает большей мощностью за счет применения байесовской статистики [4].

Исходный список генов составляется с использованием программы PathwayStudio10 и реферативной базы данных ResNet11 компании *Elsivier* (США). В результате анализа отбираются только те гены, для которых программа нашла связь Genetic Change со стрессом.

Дофаминовая система

Таким образом, что касается стресса и стрессоустойчивости, то прежде всего необходимо рассмотреть гены, имеющие отношение к синтезу и регуляции дофамина, одних из самых важных белков, участвующих в этих процессах.

Дофамин, так же как и серотонин, участвует в самых разнообразных реакциях, протекающих в головном мозге. Наибольшая плотность дофаминовых рецепторов наблюдается в лимбической системе — отделе мозга, который отвечает за такие базовые формы поведения, как прием пищи, избегание опасности, самозащита и половое поведение. Считается, что дофамин необходим для проявления ощущения «вознаграждения», например, чтобы организм мог обучаться различным навыкам. Интересно, что повышение числа рецепторов типа D2 характерно для больных шизофренией. Более того, почти все антипсихотические препараты, применяемые для лечения психозов (например, галоперидол), являются антагонистами этих рецепторов. Они блокируют D2-рецепторы и не дают дофамину связываться с ними.

Помимо лимбической системы дофаминовые рецепторы встречаются и в коре головного мозга, где влияют на когнитивные процессы. В частности, для нормальной работы памяти и внимания необходим определенный оптимальный уровень дофамина.

С учетом этих данных ген *DRD2* стал одним из наиболее популярных кандидатов на роль гена предрасположенности к целому ряду нервных расстройств. В гене присутствует несколько полиморфных сайтов типа однонуклеотидных замен (SNP). Некоторые из них соответствуют аминокислотным заменам и, следовательно, могут влиять на функцию белка, меняя его структуру. Одна из таких замен (маркер Ser311Cys) была проверена на связь с шизофренией, и ассоциация действительно была обнаружена. Но более достоверные результаты получены при анализе ассоциации других маркеров, которые сами по себе не приводят к замене одной

аминокислоты на другую, но могут менять стабильность матричной РНК гена и, следовательно, уровень синтеза рецептора.

Дофамин является одним из важнейших соединений нейропептидов. В развитии стресса большое значение играют гены рецепторов дофамина (*DRD2-DRD4*), участвующие в регуляции уровня дофамина. Нарушение дофаминергических связей приводит к развитию неврологических и психических заболеваний. При этом в том случае, если в головном мозге недостаточное количество дофамина, наблюдается «синдром недостатка вознаграждения», что и приводит к развитию психических заболеваний [5, 6]. В норме дофамина вызывают эйфорию и снимают стресс, при «синдроме недостатка вознаграждения» уровень дофамина снижается. Установлено, что «синдром недостатка вознаграждения» является одним из следствий мутации в генах рецепторов дофамина.

Полиморфизм *Glu13CysDRD2-Tag1A* гена *ANKK1/DRD2* кодирует белок, находящийся на поверхности нейронов, который запускает каскад реакций внутри клетки. Установлено, что полиморфизм *DRD2 Taq1* обладает умеренной чувствительностью к стрессу и выраженностью эмоциональных нарушений, связанных с симптомами ПТСР. Эти результаты имеют большое значение для этиологии ПТСР, а также для стратегий первичной профилактики и лечения [7].

При метаанализе полиморфизма *DRD4, rs1800955 (C-521T и 521C/T)* установлена связь с некоторыми личностными особенностями, в том числе с поиском новизны, импульсивностью и излишним беспокойством [8].

Белок BDNF кодируется геном, который также называется *BDNF*, он расположен на хромосоме 11. *Rs6265* является единственным полиморфизмом нуклеотида в гене, где аденин и гуанин меняются, приводя к изменению между аминокислотами валином (Val) и метионином (Met) в кодоне 66. Этот ген называют также геном раннего ответа, который развивается в ответ на стимул, в результате чего происходит быстрая инициация транскрипции этого гена, не требующая синтеза белка *de novo*.

Rs6265 в гене *BDNF* отвечает за нейротрофический фактор, который синтезируется в головном мозге. Наиболее часто встречающаяся аллель G кодирует аминокислоту Val, а аллель A — Met. Имеются данные, что аллель A выступает протектором депрессивных состояний, возникших в результате негативных жизненных обстоятельств [9, 10].

Нейромедиатор дофамин очень тесно связан с BDNF (brain-derived neurotrophic factor), они оказывают друг на друга разносторонние сильные воздействия: дофамин влияет на выброс BDNF.

Сигналом для выброса BDNF служит активация дофаминовых рецепторов D1. С другой стороны, уровень BDNF влияет на экспрессию дофаминовых рецепторов D3 на поверхности нейронов. Также уровень BDNF регулирует производство дофамина.

В последние годы особенно активно изучаются эпигенетические процессы в организме, в частности закономерности эпигенетического наследования — изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, которые вызваны механизмами, не изменяющими последовательности ДНК. Эпигенетические изменения сохраняются в ряде митотических делений соматических клеток и могут передаваться следующим поколениям. Примерами эпигенетических изменений являются метилирование ДНК и деацетилирование гистонов.

Метилирование необходимо для синтеза триптофана, предшественника серотонина, мелатонина и ацетилхолина. Все эти вещества являются нейромедиаторами, т. е. регулируют работу головного мозга. Малейшие отклонения вызывают психические (неврозы, депрессии, биполярно-аффективные расстройства) и неврологические (болезнь Альцгеймера, нарушения памяти и внимания) заболевания.

В работе Kim et al. при изучении эпигенетических повреждений в гене *BDNF* показано, что более высокое метилирование четырех сайтов CpG в промоторе гена *BDNF* наблюдалось у лиц с ПТСР [11]. Данное исследование продемонстрировало связь между более высоким метилированием ДНК промотора *BDNF* и диагностикой ПТСР у лиц, подвергшихся боевому воздействию. Полученные в этой работе результаты позволяют предположить, что измененное метилирование гена *BDNF* может быть ценным биомаркером ПТСР после травматического воздействия.

Стресс определяется как неблагоприятное состояние, которое нарушает гомеостаз организма и активизирует адаптационные реакции. Среди множества задействованных путей и медиаторов нейропептид Y (NPY) выделяется своими уникальными стрессоустойчивыми, анксиолитическими и нейропротекторными свойствами. Стрессовое воздействие изменяет биосинтез NPY в различных областях головного мозга, причем величина и направление этого эффекта изменяются в зависимости от продолжительности и типа стресса. Ген *NPY* экспрессируется в определенных нейронах ствола головного мозга, гипоталамуса и лимбической системы, что объясняет, почему пептид NPY оказывает влияние на связанные со стрессом изменения в эмоционально-аффективном поведении, а также на совладание со стрессом. Экзогенный NPY предотвращает негативные последствия стресса, а полиморфизмы

гена *NPY* являются предикторами нарушения реакции на стресс и повышенного риска нервно-психических заболеваний. Стресс также может являться триггерным механизмом, способствующим развитию нейродегенеративных заболеваний [12].

NPY играет особую роль в различных физиологических функциях, включая регуляцию настроения, сердечно-сосудистый и иммунный гомеостаз, вазомоцию, ангиогенез, ремоделирование сердца, аппетит, моторику желудочно-кишечного тракта, нейроэндокринную ось, симпатическую и вагусную иннервацию. Это наиболее распространенный нейропептид в сердце и присутствует в постганглионарных симпатических нейронах, снабжающих сосудистую сеть.

Нуклеотидная последовательность rs16147 (в гене *NPY*) локализована в промоторной области и вносит изменения в экспрессию гена. Эти данные совпадают с функцией нейропептида Y как анксиолитического пептида: его высвобождение, индуцируемое стрессом, помогает объяснить межиндивидуальные различия в способности быстро восстанавливать душевные и физические силы при стрессе, а также является фактором риска в развитии различных нервных заболеваний [13, 14].

Вклад гена *COMT* в развитие стресса

Ген *COMT* кодирует белок — цитозольный фермент, катализирующий присоединение метильной группы к различным катехоламинам (адреналин, норадреналин, дофамин). Функция катехоламинов состоит в передаче сигналов от одной клетки к другой, выполняя роль медиаторов и нейrogормонов. Это осуществляется через два главных класса рецепторов — α -адренергические и β -адренергические, — расположенных на поверхности клеток эндокринных желез, гипоталамуса и гипофиза. При физической нагрузке, сильном стрессе и других воздействиях на организм катехоламины выделяются в кровь. Это компенсаторная реакция, в результате которой организм отвечает на воздействие извне. В том случае, когда человек испытывает сильный страх, происходит интенсивный синтез адреналина, который помогает организму повысить выносливость и мобилизовать силы.

Катехоламины быстро метаболизируются под действием ферментов катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и моноаминоксидазы (MAO). Лишь небольшая часть адреналина выводится из организма с мочой — менее 5%.

КОМТ, или цитозольный фермент, обнаруживается во многих тканях. Этот фермент ускоряет присоединение метильной группы к катехоламинам. В результате реакции в зависимости от использо-

ванного субстрата образуются гомованилиновая кислота, норметанефрин и метанефрин.

Активность фермента может различаться у людей из-за генетического полиморфизма кодирующего его гена *COMT*. Участок ДНК в составе гена *COMT*, в котором происходит замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 472, называется генетическим маркером G472A. Если в данной позиции находится гуанин (G), такой вариант гена обозначается как G-аллель, а если аденин (A) — A-аллель.

В результате данной замены в позиции 158 аминокислотной последовательности белка аминокислота Val замещается на Met (Val158Met), что приводит к повышению уровня катехоламинов и может способствовать психоневрологическим проявлениям заболеваний. У гомозигот по аллелю A (генотип A/A) наблюдается 3–4-кратное снижение ферментативной активности по сравнению с гомозиготами по аллелю G (генотип G/G).

Вариации в гене *COMT* (rs4680), кодирующем синтез фермента катехол-О-метилтрансферазы, регулируют уровень дофамина. Rs4680 (аллель A, или Met 158) этого гена ассоциируется с личностью Беспокойный человек, при этом характеризуется низкой энзиматической активностью гена *COMT* и более высоким уровнем префронтального экстрацеллюлярного дофамина, более низким болевым порогом и, наконец, повышенной уязвимостью к стрессу [15, 16]. Rs4680 (аллель G, или Val 158) ассоциируется с личностью Боец и характеризуется высоким энзиматическим уровнем *COMT* гена и, следовательно, более низким уровнем экстрацеллюлярного дофамина, более высоким уровнем болевого порога и лучшей сопротивляемостью стрессу [17].

Аллель A может быть связан преимущественно с процессом отвращения (стратегия Беспокойного человека), в то время как аллель G связан преимущественно с задачами, ассоциированными с вниманием (стратегия Бойца). При условии увеличения ферментативной активности (в случае стресса) индивидуумы с аллелем G имеют оптимальную дофаминергическую трансмиссию и лучше выполняют задание, в то время как лица с аллелем A имеют менее эффективную нейротрансмиссию и хуже выполняют задания [18, 19].

Минорный аллель A в гомозиготном состоянии встречается в европейской популяции в приблизительно 25% случаев, гетерозиготы (A/G) — в 45%, и GG — все оставшиеся варианты. Последние представляют собой популяцию с полноценной активностью фермента катехол-О-амина и, соответственно, благоприятным прогнозом. Катехоламины повышают активность эндокринных желез, стимулируют гипоталамус и гипофиз. При любой напряженной работе содержание в крови катехоламинов

увеличивается. Это адаптивная реакция организма к любым нагрузкам. И чем более выражена реакция, тем лучше организм адаптируется. При интенсивной физической работе повышение температуры тела, учащение сердцебиения и другие изменения вызваны выделением в кровь большого количества катехоламинов. У пациентов с паническими расстройствами достоверно увеличена частота встречаемости аллеля A по сравнению со здоровыми индивидуумами (38,2% против 18,9). Частота встречаемости генотипов A/A составила 19,6% в группе пациентов с паническими расстройствами и всего 2,2% в группе здоровых лиц. Также пациенты с генотипом A/A хуже отвечают на терапию лекарственными препаратами по сравнению с носителями генотипов G/G и G/A [20, 21].

В работе [22] генетическая вариабельность в *COMT* (rs4680) модифицировала влияние стрессового мышления на аффективные и когнитивные реакции на стресс. Индивидуумы, гомозиготные по низкоактивному аллелю rs4680 (met/met), реагировали на манипуляцию мышлением, усиливающую стресс, о чем свидетельствовали больший положительный аффект, улучшение когнитивного функционирования и смещение счастья в ответ на стресс. И наоборот, особи, гомозиготные по высокоактивному аллелю (val/val), не были столь чувствительны к манипуляциям со стрессовым мышлением. Это позволяет предположить, что реакция на вмешательство в стрессовое мышление может варьировать в зависимости от генотипа *COMT*. Данные результаты способствуют пониманию взаимодействия генов с окружающей средой для вмешательства в менталитет и реактивности на стресс и требуют проведения дальнейших исследований.

Для выявления, в какой степени полиморфизм катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) Val158Met связан с реакцией на стресс и боль как у мужчин, так и у женщин, оценивались показатели воспринимаемой боли и тревожности состояния в ассоциации со статусом аллеля *COMT* [23]. Измеряли уровень кортизола и слюнной α -амилазы (AA), при этом обнаружены значительные различия между носителями аллелей Met и гомозиготами Val после стрессовой манипуляции. Носители аллеля Met имели более сильный AA-ответ по сравнению с гомозиготами Val. Кроме того, гомозиготы Val показали положительную корреляцию между их уровнями AA и тревожностью признака в исходном состоянии манипуляцией. Наконец, тревожность состояния достоверно коррелировала с Met-аллелями. Эти результаты подтверждают модель *COMT* Воин/Тревожный, согласно которой в стрессовых ситуациях повышенный уровень дофамина у гомозигот Val (Воин) дает эмоциональное преимущество по срав-

нению с носителями аллеля Met (Тревожный), которые демонстрируют повышенную реактивность на аверсивные стимулы. Эти результаты предлагают новую поддержку модели Воина — беспокойного генотипа *COMT* (rs4680) на человеческом поведении. Через 20 мин после воздействия холодного стресса гомозиготы Val (Воин) показали более низкую биохимическую реакцию на стресс по сравнению с носителями аллеля Met (Тревожный). Также генотип *COMT* дифференцированно влияет на показатели тревожности состояния и признака.

Кроме того, при исследовании тех же показателей — полиморфизма *COMT* (Val158Met и IL6 rs1800795 для аспектов ПТСР у лиц, получивших военную травму, номинально значимые результаты не выдержали коррекции для нескольких тестов, тем не менее они могут подтвердить релевантность этих показателей у лиц, получивших военную травму [24].

Серотонин и стресс

Серотонин (5-гидрокситриптамиин, 5-HT) — один из основных нейромедиаторов. По химическому строению он относится к биогенным аминам, классу триптаминов. Его часто ошибочно называют гормоном хорошего настроения и гормоном счастья.

Ген переносчика серотонина (промотор области гена *SLC6A4*, кодирует транспортер серотонина) через регуляцию участвует в повторном использовании серотонина-нейромедиатора, который занимает одно из самых значимых мест в передаче сигналов между нервными клетками. Варианты гена очень важны для работы миндалевидного тела.

Под действием фермента MAO серотонин превращается в 5-гидроксииндолальдегид, который, в свою очередь, может обратимо превращаться в 5-гидрокситриптофол под действием алкогольдегидрогеназы. Необратимо 5-гидроксииндолальдегид под действием ацетальдегиддегидрогеназы превращается в 5-гидроксииндолуксусную кислоту, которая затем выводится с мочой и калом.

Как известно, предшественником мелатонина является серотонин, который превращается в него под действием ферментов эпифиза. Также, с помощью MAO в 5-гидроксииндол-3-ацетальдегид, он может под действием альдегидредуктазы превратиться в триптофол, а под действием ацетальдегиддегидрогеназы-2 — в оксииндолуксусную кислоту (5-HIAA).

Формирование эндогенных опиатов происходит также с участием серотонина, который вступает в реакцию с ацетальальдегидом. При уменьшении концентрации серотонина повышается чувстви-

тельность болевой системы организма, что приводит к снижению болевого порога.

Серотонин является одним из наиболее важных нейромодуляторов центральной нервной системы. Это вещество производится специализированными серотонинергическими нейронами и регулирует разнообразные процессы, происходящие в мозге. Он связан с эмоциональным состоянием, половым поведением, суточными ритмами, поддержанием температуры тела, восприятием боли. Механизмы, с помощью которых серотонинергическая система регулирует все эти функции, еще мало изучены. Известно, что галлюциногенные препараты, такие как ЛСД, по строению аналогичны серотонину и связываются в мозге с теми же рецепторами. В любом случае серотонин чрезвычайно важен для нормального функционирования психики, поэтому гены, регулирующие его активность, стали объектами пристального внимания исследователей.

Один из таких генов (*5-HTT*) кодирует транспортер серотонина — белок, который располагается в синаптической мембране и поставляет выброшенные молекулы серотонина обратно в клетку. Благодаря этому процессу обеспечиваются четкие временные рамки работы нейромодулятора. Именно поэтому серотонин элиминируется из синаптической щели достаточно быстро [25]. Ингибиторы данного транспортера используются при лечении депрессий, которые, как правило, связаны с недостатком серотонинергической иннервации [26].

Ген транспортера серотонина имеет несколько полиморфных сайтов. Во-первых, это однонуклеотидные замены, которые встречаются в любом участке генома. Во-вторых, это два полиморфных участка, выраженных в числе повторяющихся элементов (нуклеотидов). Один из них расположен в промоторе гена и обозначается как *5-HTTLPR*. Этот маркер может быть представлен двумя вариантами — коротким (S) и длинным (L). Таким образом, каждый человек является носителем одного из трех генотипов — SS, SL либо LL. Были проведены многочисленные исследования, направленные на то, чтобы выяснить, как у носителей этих генотипов отличается предрасположенность к психическим заболеваниям. В настоящее время полиморфизм *5-HTTLPR* связывают с развитием многих психических расстройств, в клинической картине которых значительное место занимает аффективная симптоматика — депрессия, биполярные и тревожные расстройства, повышенный суицидальный риск. Кроме того, возможна связь с личностными расстройствами, проявляющимися тревожностью, агрессивностью, подверженностью стрессу. Предполагается, что S-аллель снижает транскрипционную активность гена *SLC6A4* и экспрессию белка — пе-

реносчика серотонина (5-НТТ), что сопровождается уменьшением обратного захвата медиатора [27]. Однако о влиянии полиморфизма *5-HTTLPR* на уровень антидепрессивного ответа до сих пор нет четких данных [28].

Второй маркер, находящийся между экзонами гена, может быть представлен вариантами, включающими 9–11 либо 12 повторов определенной короткой последовательности. Для него показана ассоциация с суицидальным поведением при шизофрении, шизофренией в целом, обсессивно-компульсивным расстройством, определенными чертами личности, такими как нейротизм, концепций по выделению связанных с поведением фенотипов [28].

Связь гена *DBH* и дофамина

Ген *DBH* обеспечивает синтез фермента дофамин β-гидроксилазы. Он преобразует дофамин в норадреналин, оба эти фермента являются химическими мессенджерами (нейротрансммиттерами), которые передают сигналы между нервными клетками. Норадреналин играет важную роль в вегетативной нервной системе, которая контролирует произвольные процессы организма, такие как регуляция кровяного давления и температуры тела. Норадреналин важен не только для работы головного мозга, где он, судя по всему, отвечает за поддержание активного состояния нервных сетей, но и для периферической нервной системы.

В ряде работ продемонстрирована ассоциация гена *DBH* с такими расстройствами, как аутизм и синдром дефицита внимания с гиперактивностью. Кроме того, обнаружилось, что этот ген влияет на уровень избирательного внимания у здоровых людей: носители одного из генотипов демонстрировали лучшие результаты в тесте, в котором им предлагалось найти как можно больше слов среди набора букв, записанных без знаков препинания [29].

DBH G444A представляет собой однонуклеотидную замену в кодирующей области гена (в экзоне 2). Маркер *DBH G444A* коррелирует с уровнем активности фермента в плазме крови и концентрацией его в спинномозговой жидкости, причем аллель А соответствует низкой активности, а G — высокой. Обнаружены их ассоциации с рабочей памятью, ранее выявлена связь маркера *DBH G444A* с избирательностью зрительного внимания [30].

Помимо перечисленных существует огромное количество генов, для которых обнаружена ассоциация с психическими заболеваниями или с особенностями нормального поведения. Это гены, кодирующие различные рецепторы нейромедиаторов: глутамата, ацетилхолина, γ-аминомасляной кислоты и других (одних лишь рецепторов серотонина насчитывают 13 подтипов); они кодируют белки,

необходимые для синтеза и распада нейромедиаторов (например, катехол-О-метилтрансфераза), которые представляют собой разнообразные транскрипционные факторы, необходимые для роста нейронов и правильного формирования отделов мозга, белки, отвечающие за образование оболочки нервных отростков, и многие др.

Однако на сегодняшний день далеко от понимания того, какие изменения в генах приводят к отклонениям в поведении. Даже в хорошо подтвержденных случаях, таких как ассоциация гена *DRD2* с шизофренией, соотношение шансов, показывающее различие частот аллелей у больных и здоровых людей, составляет около 1,3. И даже такой результат опровергается отдельными исследованиями.

Несмотря на это, некоторые коммерческие компании, предлагают генетические тесты для определения предрасположенности к психическим отклонениям, в том числе предлагают даже генетический анализ для оценки стабильности семейных отношений (основываясь на данных о связи рецептора вазопрессина с межличностными отношениями).

Можно надеяться, что с дальнейшим развитием психиатрической генетики придет более глубокое понимание связи генов с поведением. В этом могут помочь исследования физиологии головного мозга, уточнение роли отдельных его зон с помощью методов нейровизуализации, функциональный анализ генетических полиморфизмов и, не исключено, пересмотр психиатрических и психологических концепций по выделению связанных с поведением фенотипов.

Гены, ассоциированные с развитием ПТСР

PRTFDC1 (Phosphoribosyl Transferase Domain Containing) — один из генов, к которому приковано пристальное внимание исследователей, — ассоциирован со стрессом и стрессоустойчивостью. Еще несколько лет назад в литературе имелись единичные работы, в которых установлена значимость полиморфизма гена *PRTFDC1* (*rs6482463* (A; A), *rs6482463* (A; G), *rs6482463* (G; G)) для выявления предрасположенности уязвимости и устойчивости к стрессу в морских войсках США. Выявлена связь этого гена с ПТСР. Развитие ПТСР после боевых действий — один из показателей недостаточной эффективности психологического отбора и подготовки военнослужащих. ПТСР является полиморфным тревожно-депрессивным расстройством, отличается пролонгированным течением и плохо поддается лечению. В последнее время проводится интенсивный поиск генетических основ предрасположенности к ПТСР. Считается, что это распространенное психоэмоциональное расстройство возникает в результате сложного взаимодействия генетических и

экологических факторов. Для солдат, подвергшихся воздействию боевых действий, риск развития этого расстройства двоякий, и диагноз часто ставится поздно, когда наступают серьезные последствия. Возможность заранее выявлять и диагностировать тех, кто находится в «зоне риска» развития ПТСР, значительно сократила бы разрыв между поздними последствиями и лечением [24].

Метаанализ показал, что наиболее значимыми генами были *UNC13C* и *DSCAM*, а также *TBC1D2*, *SDC2* и *PCDH7*. Кроме того, *PRKG1* и *DDX60L* были идентифицированы также с помощью метаанализа. Как показано, эти гены тоже были вовлечены в неврологические процессы, ассоциированные с ПТСР [31].

Исследования генов-кандидатов, ассоциированных с ПТСР, показали участие серотонин-дофамин-инорадренергических систем мозга. Например, полиморфизмы гена *5-HTTLPR* могут модулировать эмоциональную реакцию на травматические события. Выявлено влияние и дофаминергической системы. Аллель A1, кодирующий дофаминергические рецепторы 2-го типа, связан с тяжелой сопутствующей патологией ПТСР и с наличием соматических расстройств, тревожности, социальных изменений и депрессии. Возможно, в будущем успехи генетических технологий позволят повысить точность диагностики ПТСР и усовершенствовать его лечение [24, 32]. Изучение этиологии ПТСР продвигается от изучения генов-кандидатов к полногеномным исследованиям. Метаанализ, проведенный с участием большой выборки военнослужащих морской пехоты США и моряков, позволил выявить, что генетическая архитектура ПТСР определяется многими однонуклеотидными полиморфизмами с небольшими воздействиями и пересекается с другими нервно-психическими расстройствами, в частности с риском биполярного аффективного расстройства. Определен значимый домен фосфорибозилтрансферазы (*PRTF DC1*) в качестве значимого для ПТСР локуса (rs6482463) [1].

Эти результаты указывают на то, что генетическая архитектура ПТСР может определяться многими SNP с незначительными эффектами и перекрываться другими нервно-психическими расстройствами, что согласуется с текущими выводами о большом количестве других психических расстройств.

При полногеномном исследовании европейских и американских женщин, подвергшихся психотравматическому воздействию, обнаружена значимая связь между ПТСР и однонуклеотидным полиморфизмом в гене *SLC18A2* (везикулярный транспортер моноаминов). В результате анализа 9 однонуклеотидных полиморфизмов в гене *SLC18A2* выявлен гаплотип риска

(CGGCGGAAG, $p = 0,0046$). Ген *SLC18A2* модулирует транспортировку моноаминов к синаптическим пузырькам и задействован в ряде психических расстройств, включая депрессивные [33].

У 747 человек, которые пережили военную травму в ходе конфликтов в Юго-Восточной Европе в период с 1991 по 1999 г., проведено генотипирование тандемного повтора полиморфизма *MAOA VNTR* и *SLC6A4* в сочетании с rs25531. Основным выводом исследования состоял в том, что короткий аллель *MAOA* (*MAOA-S*) номинально значимо ассоциировался с тяжестью симптомов ПТСР в общей подгруппе участников с пожизненным ПТСР. Представленные результаты подтверждают предположение о том, что вариация гена *MAOA VNTR* модулирует развитие и восстановление ПТСР в травмированной войной популяции, но не подтверждают связь между вариациями гена *SLC6A4* и связанным с войной ПТСР [33].

Ген *ACE* кодирует ангиотензинпревращающий фермент, циркулирующий в межклеточном пространстве, играет важную роль в регуляции кровяного давления и баланса электролитов, отвечает за образование ангиотензина-2.

В 16-м интроне гена *ACE* выявлен инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм, заключающийся во вставке (инсерции, I) или потере (делеции, D) Alu-повтора, размером в 289 пар нуклеотидов. Делеция Alu-повтора приводит к повышению экспрессии гена *ACE*, который катализирует расщепление неактивного ангиотензина-1 до активного ангиотензина-2. Доказана связь инсерционно-делеционного полиморфизма с гипертрофией миокарда и сосудистой стенки при физических нагрузках. Выделяют три генотипа: I/I, I/D, D/D, при этом генотип I/I ассоциируется с выносливостью, что вносит определенный вклад в развитие ПТСР [34].

OPRM1-ген кодирует μ -опиодный рецептор 1-го типа. Установлено, что популяция, содержащая генотип GG, обладает хорошей сопротивляемостью стрессу и оптимизмом в характере [35]. Опиатные рецепторы — это определенный тип белка, обнаруженного в головном мозге, спинном мозге и желудочно-кишечном тракте. Такие препараты, как морфин, героин или кодеин, связываются с этими рецепторами в мозге, чтобы уменьшить чувство боли. Эти препараты также могут вызывать сильнейшее чувство эйфории в результате воздействия на опиатные рецепторы.

Продукт гена рецептора окситоцина (rs53576 *OXTR*) напрямую зависит от наличия рецепторов к нему на поверхности клеток. В ряде работ уже сообщалось, что ген этого рецептора существует в двух версиях: в определенном участке последовательности ДНК может стоять аденин или гуанин.

Считается, что наличие того или иного варианта гена соответствует психологическому профилю человека: насколько он устойчив к стрессу, легко ли поддается унынию и т. п. Обладатели генотипа GG в гене рецептора окситоцина отличались повышенной самооценкой, силой воли выше среднего и были склонны к оптимистичному взгляду на вещи. Все это давало им психологический ресурс, за счет которого можно было выйти из эмоционального кризиса или подвергнуться более легкому стрессу. Таким образом, предрасположенность к депрессии и тоске может быть связана с тем, как именно нейроны воспринимают окситоцин, каким вариантом рецептора к нему они располагают [36, 37].

Ген рецептора ноцицептина — опиоидсвязанный пептид — представлен в ЦНС, действует на ноцицептиновые рецепторы (*NOP1*). Имеет отношение к антистрессорной функции организма [38]. Пока недостаточно изучен.

Недавно появились работы, в которых принята попытка исследовать транскриптом и микроРНК в качестве предикторов [39–41].

Исследования в этом направлении находятся в начальной стадии, и поспешный и упрощенный подход может оказаться недостаточно полезным. Более того, механически перенесенные результаты из зарубежных работ в российские условия могут не отразить существо вопроса. Необходимы популяционные исследования, которые будут учитывать особенности российской ментальности, социальных и культурных условий развития личности.

В последнее время появляется все больше доказательств того, что эпигенетические факторы играют решающую роль в ПТСР, опосредуя влияние воздействия окружающей среды на травматическую регуляцию экспрессии генов. Метилирование ДНК — это один из эпигенетических процессов, который был хорошо изучен при ПТСР [42]. Кроме генов-кандидатов имеются новые стратегии изучения эпигеномных эффектов, связанных с ПТСР, включая эпигеномные алгоритмы, которые сосредотачивают информацию из многих локусов в единую суммарную оценку (например, так называемый эпигенетический возраст, который связан с ПТСР) [43].

В связи с этим было предпринято эпигеномное ассоциативное исследование ПТСР у ветеранов США из когорты Трансляционного исследовательского центра по стрессовым расстройствам [44]. Исследование проводилось с помощью Illumina EPIC Methylation BeadChip, в котором оценивали присоединение метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции C5 цитозинового кольца в более чем 850 тыс. участках по всему геному. Модель включала ДНК в 39 ассоциированных с курением CpGs. В результате было выявлено

несколько новых локусов метилирования ДНК. Один из локусов ПТСР на основе крови, cg04130728 в *CHST11*, был достоверно связан с ПТСР в мозговой ткани (в крови $p = 1,19 \times 10^{-5}$, $\text{padj} = 0,60$, в головном мозге $p = 0,00032$ с тем же направлением эффекта). Исследование показало, что метилирование ДНК в периферической ткани может приводить к последовательным и воспроизводимым ассоциациям ПТСР, при этом, по-видимому, некоторые ассоциации ПТСР, наблюдаемые в периферической ткани, могут отражать ассоциации в головном мозге, что находит подтверждение и в других работах [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что проанализированные в данном обзоре гены, участвующие в развитии стресса, отражают только незначительную часть огромного количества различных процессов, вовлеченных в этот феномен.

Выдающийся американский ученый Крейг Вентер, внесший огромный вклад в расшифровку генома человека, хорошо понимал, что упрощенный подход к генетическому детерминизму невозможен, так как химические процессы в головном мозге зависят не только от генов, но и от состояния окружающей среды, биологических и социальных факторов [46], и большое количество работ в области эпигеномики является подтверждением этому.

ПТСР представляет собой значительную нагрузку на эмоциональное и физическое здоровье и расходы на медицинское обслуживание. Установлено, что около 30% ветеранов Вьетнама страдают этим расстройством в течение всей своей жизни.

ПТСР-синдром связан с изменением нейрокognитивных функций головного мозга. Согласно появившимся данным, рассматриваемое состояние представляет собой мультисистемное расстройство, затрагивающее многие биологические системы, включая сердечно-сосудистую систему, метаболизм печени и иммунную систему, и это повышает вероятность того, что периферические маркеры заболевания могут иметь полезность в установлении диагноза ПТСР [47, 48].

В настоящее время не существует подтвержденных биомаркеров или лабораторных тестов, которые отличали бы выживших после травмы с ПТСР и без него. Скорее всего, диагностические оценки основаны на субъективных клинических данных, которые могут быть результатом как чрезмерного, так и недостаточного сообщения симптомов. Кроме того, неоднородность клинических проявлений ПТСР и совпадение симптомов с другими состояниями, такими как черепно-мозговая травма и се-

резное депрессивное расстройство, могут ввести в заблуждение при определении диагноза и в конечном итоге привести к неадекватному лечению.

Поэтому необходим поиск объективных биомаркеров, которые могут облегчить процесс диагностики и дифференцировки ПТСР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Solovieff N., Roberts A., Ratanatharathorn A., Haloosim M. Genetic association analysis of 300 genes identifies a risk haplotype in SLC18A2 for post-traumatic stress disorder in two independent samples. *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39 (8): 1872–9.
2. Roiser J. P., de Martino B., Tan G. C. Y., Kumaran D., Seymour B., Wood N. W., Dolan R. J. A Genetically mediated bias in decision making driven by failure of amygdala control. *J. Neuroscience*. 2009; 29 (18): 5985–91.
3. Lvovs D., Favorova O. O., Favorov A. V. A polygenic approach to the study of polygenic diseases. *Acta Naturae*. 2012; 4 (3): 62–75. Russian (Lvovs D., Фаворова О. О., Фаворов А. В. Полигенный подход к исследованиям полигенных заболеваний. *Acta Naturae*. 2012; 4 (3): 62–75).
4. Lvovs D. Statistical search and validation of biomarkers associated with multiple sclerosis. Ph. D. thesis. Moscow; 2012. 27. Russian (Львовс Д. Статистический поиск и валидация биомаркеров, связанных с рассеянным склерозом. Автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. М.; 2012. 27).
5. Munafò M. R., Johnstone E. C., Murphy M. F. G., Aveyard P. Lack of association of DRD2 rs1800497 (Taq1A) polymorphism with smoking cessation in a nicotine replacement therapy randomized trial. *Nicotine & Tobacco Research*, 2009; 11 (4): 404–7. DOI: 10.1093/ntr/ntp007
6. Munafò M. R., Yalcin B., Willis-Owen S. A., Flint J. Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: meta-analysis and new data. *Biol. Psychiatry*. 2008; 63 (2): 197–206.
7. Xiao Y., Liu D., Liu K., Wu C., Zhang H., Niu Y., Jiang X. Association of DRD2, 5-HTTLPR, and 5-HTTVNTR gene polymorphisms with posttraumatic stress disorder in tibetan adolescents: A case-control study. *Biological research for nursing*, 2019; 21 (3): 286–95. DOI: 10.1177/1099800419838325
8. Balestri M., Calati R., Serretti A., De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits: a systematic review of the literature. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2014; 29 (1): 1–15. DOI: 10.1097/YIC.0b013e328364590b
9. Aureli A., Del Beato T., Sebastiani P., Marimpietri A., Melillo C. V., Sechi E., Di Loreto S. Attention-deficit hyperactivity disorder and intellectual disability: a study of association with brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 2010; 3: 873–80.
10. Yang C., Xu Y., Sun N., Ren Y., Liu Z., Cao X., Zhang K. The combined effects of the BDNF and GSK3B genes modulate the relationship between negative life events and major depressive disorder. *Brain Res*. 2010; 1355: 1–6. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.07.079
11. Kim T. Y., Kim S. J., Chung H. G., Choi J. H., Kim S. H., Kang J. I. Epigenetic alterations of the BDNF gene in combat-related post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2017; 135 (2): 170–9. DOI: 10.1111/acps.12675
12. Reichmann F., Holzer P. Neuropeptide Y: A stressful review. *Neuropeptides*. 2016; 55: 99–109. DOI: 10.1016/j.npep.2015.09.008
13. Zhou Z., Zhu G., Hariri A. R., Enoch M. A., Scott D., Sinha R., Virkkunen M., Mash D. C., Lipsky R. H., Hu X. Z., Hodgkinson C. A., Xu K., Buzas B., Yuan Q., Shen P. H., Ferrell R. E., Manuck S. B., Brown S. M., Hauger R. L., Stohler C. S., Zubieta J. K., Goldman D. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature*. 2008; 452 (7190): 997–1001. DOI: 10.1038/nature 06858
14. Witt S. H., Buchmann A. F., Blomeyer D., Nieratschker V., Treutlein J., Esser G., Schmidt M. H., Bidlingmaier M., Wiedemann K., Rietschel M., Laucht M., Wüst S., Zimmermann U. S. An interaction between a neuropeptide Y gene polymorphism and early adversity modulates endocrine stress responses. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 7: 1010–20. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2010.12.015
15. Wray N. R., James M. R., Dumenil T., Handoko H. Y., Lind P. A., Montgomery G. W., Martin N. G. Association study of candidate variants of COMT with neuroticism, anxiety and depression. *Am. J. Med. Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008; 147B (7): 1314–8. DOI: 10.1002/ajmg.b.30744
16. Mier D., Kirsch P., Meyer-Lindenberg A. Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis. *Mol. Psychiatry*. 2010; 15 (9): 918–27. DOI: 10.1038/mp.2009.36
17. Stein D. J., Newman T. K., Savitz J., Ramesar R. Warriors versus worriers: the role of COMT gene variants. *CNS Spectr*. 2006; 10: 745–8.
18. Kim B., Yoo E., Lee J. Y., Lee K. S., Choe A. Y., Lee J. E., Kwack K., Yook K. H., Choi T. K., Lee S. H. J. The effects of the catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism on white matter connectivity in patients with panic disorder. *Affect Disord*. 2013; 147 (1–3): 64–71. DOI: 10.1016/j.jad.2012.10.009
19. Tammimäki A., Männistö P. T. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2012; 9: 673–91. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283560c46
20. Lancaster T. M., Heerey E. A., Mantripragada K., Linden D. E. Replication study implicates COMT val158met polymorphism as a modulator of probabilistic reward learning. *Genes Brain Behav*. 2015; 6: 486–92. DOI: 10.1111/gbb.12228
21. Andrews S. J., Das D., Cherbuin N., Anstey K. J., Eastaugh S. Association of genetic risk factors with cognitive decline: the PATH

- through life project. *Neurobiol. Aging*. 2016; 41: 150–8. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.016
22. Crum A. J., Akinola M., Turnwald B. P., Kaptchuk T. J., Hall K. T. Catechol-O-Methyltransferase moderates effect of stress mindset on affect and cognition. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0195883. DOI: 10.1371/journal.pone.0195883
 23. Haxhibeqiri V., Haxhibeqiri S., Topciu-Shufta V., Agani F., Goci Uka A., Hoxha B., Dzubur Kulenovic A., Jakovljević M., Avdibegović E., Kravić N., Muminović Umihanić M., Sinanović O., Šabić Džananović E., Kučukalić A., Kučukalić S., Bravo Mehmedbašić A., Aukst Margetić B., Jakšić N., Cima Franc A., Rudan D., Pavlović M., Babić R., Ferić Bojić E., Marjanović D., Božina N., Ziegler C., Wolf C., Warrings B., Domschke K., Deckert J., Babić D. The Association of Catechol-O-Methyl-Transferase and Interleukin 6 Gene Polymorphisms with Posttraumatic Stress Disorder. *Psychiatry Danubina*. 2019; 31 (2): 241–8. DOI: 10.24869/psyd.2019.241
 24. Nievergelt C. M., Maihofer A. X., Mustapic M., Yurgil K. A., Schork N. J., Miller M. W., Logue M. W., Geyer M. A., Rishbrough V. B., O'Connor D. T., Baker D. G. Genomic Predictors of Combat Stress Vulnerability and Resilience in U. S. Marines: A Genome-Wide Association Study Across Multiple Ancestries Implicates PRTFDC1 as a Potential PTSD Gene. *Psychiatry*. 2016; 73 (7): 695–704. DOI: 10.1001/jamapsychiatr
 25. Serretti A., Calati R., Mandelli L., De Ronchi D. Serotonin transporter gene variants and behavior: a comprehensive review. *Curr. Drug. Targets*. 2006; 12: 1659–69.
 26. Kuzelova H., Ptacek R., Macek M. The serotonin transporter gene (5-HTT) variant and psychiatric disorders: review of current literature. *Neuro. Endocrinol Lett*. 2010; 31 (1): 4–10.
 27. Ivanets N. N., Kinkulkina M. A., Tikhonova Yu. G., Avdeeva T. I., Ragimov A. A., Dashkova N. G., Kuznetsov O. E., Matveev A. V., Izyumina T. A., Orlov S. V. The association between the 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene and the efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov*. 2016; 116 (2): 46–51. Russian (Иванец Н. Н., Кинкулькина М. А., Тихонова Ю. Г., Авдеева Т. И., Рагимов А. А., Дашкова Н. Г., Кузнецов О. Е., Матвеев А. В., Изюмина Т. А., Орлов С. В. Связь полиморфизма 5-HTTLPR гена серотонинового транспортера с эффективностью и переносимостью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2016; 116 (2): 46–51).
 28. Xu H., Guan J., Yi H., Yin S. A systematic review and meta-analysis of the association between serotonergic gene polymorphisms and obstructive sleep apnea syndrome. 2014; 9 (1): e86460. DOI: 10.1371/journal.pone.0086460
 29. Tang Y., Buxbaum S. G., Waldman I., Anderson G. M., Zabetian C. P., Köhnke M. D., Cubells J. F. A single nucleotide polymorphism at DBH, possibly associated with attention-deficit/hyperactivity disorder, associates with lower plasma dopamine beta-hydroxylase activity and is in linkage disequilibrium with two putative functional single nucleotide polymorphisms. *Biol. Psychiatry*. 2006; 60 (10): 1034–8.
 30. Alfimova M. V., Golimbet V. E., Egorova M. S. Personality traits, control functions and genetic characteristics of monoamine metabolism. *Psychology. Journal of the Higher School of Economics*. 2009; 6 (4): 24–41. Russian (Алфимова М. В., Голимбет В. Е., Егорова М. С. Личностные черты, управляющие функции и генетические особенности метаболизма моноаминов. *Психология. Журнал Высшей школы экономики*. 2009; 6 (4): 24–41).
 31. Nievergelt C. M., Maihofer A. X., Klengel T., Atkinson E. G., Chen C.-Y., Choi K. W., Coleman J. R. I., Dalvie S., Duncan L. E., Gelernter J. L., Levey D. F. International meta-analysis of PTSD Genome-Wide association studies identifies sex- and ancestry-specific genetic risk. *Loci. Nat. Commun*. 2019; 10 (1): 4558.
 32. Auxéméry Y. Posttraumatic stress disorder (PTSD) as a consequence of the interaction between an individual genetic susceptibility, a traumatogenic event and a social context. *Encephale*. 2012; 38 (5): 373–80.
 33. Kravić N., Šabić Džananović E., Muminović Umihanić M., Džubur Kulenović A., Sinanović O., Jakovljević M., Babić D., Kučukalić A., Agani F., Kučukalić S., Bravo Mehmedbašić A., Goci Uka A., Haxhibeqiri S., Haxhibeqiri V., Hoxha B., Aukst Margetić B., Jakšić N., Cima Franc A., Rudan D., Pavlović M., Babić R., Ferić Bojić E., Marjanović D., Božina N., Ziegler C., Wolf C., Warrings B., Domschke K., Deckert J., Avdibegović E. Association analysis of maoa and Slc6a4 gene variation in south east european war related posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Danub*. 2019; 31 (2): 211–8. DOI:10.24869/psyd.2019.211
 34. Puthuchearry Z., Skipworth J. R., Rawal J., Loosemore M., Van Someren K., Montgomery H. E. The ACE gene and human performance: 12 years on. *Sports Med*. 2011; 41 (6): 433–48. DOI: 10.2165/11588720-000000000-00000
 35. Dlugos A. M., Hamidovic A., Hodgkinson C., Shen P. H., Goldman D., Palmer A. A., de Wit H. OPRM1 gene variants modulate amphetamine-induced euphoria in humans. *Genes Brain Behav*. 2011; 2: 199–209. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2010.00655.x
 36. Chang W. H., Lee I. H., Chen K. C., Chi M. H., Chiu N. T., Yao W. J., Lu R. B., Yang Y. K., Chen P. S. Oxytocin receptor gene rs53576 polymorphism modulates oxytocin-dopamine interaction and neuroticism traits — a SPECT study. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 47: 212–20. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.05.020
 37. Smeerman E. L., Winiarski D. A., Brennan P. A., Najman J., Johnson K. C. Social stress and the oxytocin receptor gene interact to predict antisocial behavior in an at-risk cohort. *Dev. Psychopathol*. 2015; 1: 309–18. DOI: 10.1017/S0954579414000649
 38. Conibear A. E., Kelly E. A Biased View of μ -Opioid Receptors? *Mol. Pharmacol*. 2019; 96: 542–49. DOI:10.1124/mol.119.115956
 39. Boscarino C., Nalpathamkalam T., Pellicchia G. Using next-generation sequencing transcriptomics to determine markers of post-traumatic symptoms: preliminary findings from a post-deployment cohort of soldiers/G3-genes genomes genetics. 2019; 9 (2): 463–71.
 40. Mehta D., Voisey J., Bruenig D., Harvey W., Morris C. P., Lawford B,

- Young R. M. Transcriptome analysis reveals novel genes and immune networks dysregulated in veterans with PTSD. *Brain Behav. Immun.* 2018; 74: 133–42. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.08.014
41. Lee M. Y., Baxter D., Scherler K., Kim T.-K., Wu X., Abu-Amara D., Flory J., Yehuda R., Marmar C., Jett M., Lee I., Wang K., Hood L. Distinct Profiles of Cell-Free MicroRNAs in Plasma of Veterans with Post-Traumatic Stress Disorder. *J. Clin. Med.* 2019; 8: 963–76. DOI:10.3390/jcm8070963
 42. Jacobsen K. K., Johansen J. S., Møllemegaard A., Bojesen S. E. AHRH (cg05575921) Methylation Extent of Leukocyte DNA and Lung Cancer Survival. *PLoS One.* 2019; 14 (2): e0211745. DOI: 10.1371
 43. Morrison F. G., Miller M. W., Logue M. W., Assef M., Wolf E. J. DNA Methylation Correlates of PTSD: Recent Findings and Technical Challenges. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2019; 90: 223–34. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.11.011
 44. Logue M. W., Miller M. W., Wolf E. J., Huber B. R., Morrison F. G., Zhou Z., Zheng Y., Smith A. K., Daskalakis N. P., Ratanatharathorn A., Uddin M., Nievergelt C. M., Ashley-Koch A. E., Baker D. G., Beckham J. C., Garrett M. E., Boks M. P., Geuze E., Grant G. A., Hauser M. A., Kessler R. C., Kimbrel N. A., Maihofer A. X., Marx C. E., Qin X. J., Risbrough V. B., Rutten B. P. F., Stein M. B., Ursano R. J., Vermetten E., Vinkers C. H., Ware E. B., Stone A., Schichman S. A., McGlinchey R. E., Milberg W. P., Hayes J. P., Verfaellie M. An epigenome-wide association study of posttraumatic stress disorder in US veterans implicates several new DNA methylation loci. *Clin. Epigenetics.* 2020; 12 (1): 46.
 45. Howie H., Rijal C. M., Ressler K. J. A review of epigenetic contributions to post-traumatic stress disorder. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2019; 21 (4): 417–28. DOI: 10.31887/DCNS.2019.21.4/kressler
 46. Craig V. *Decrypted Life.* Moscow: Binom Publisher. 2015. 447. Russian (Крейз В. Расшифрованная жизнь. М.: Бином; 2015. 447).
 47. Serrano J. M., Banks J. B., Fagan T. J., Tartar J. L. The influence of Val158Met COMT on physiological stress responsivity. *Stress.* 2019; 22 (2): 276–9. DOI: 10.1080/10253890.2018.1553949
 48. Agorastos A., Pervanidou P., Chrousos G. P., Baker D. G. Developmental Trajectories of Early Life Stress and Trauma: A Narrative Review on Neurobiological Aspects Beyond Stress System Dysregulation. 2019; 10: 118–29. DOI:10.3389/fpsy.2019.00118

УВЕДОМЛЕНИЕ

Авторы внесли равный вклад в данную работу и сообщают об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колюбаева Светлана Николаевна — докт. биол. наук, старший научный сотрудник, НИЛ (клеточных технологий) НИО (медико-биологических исследований) НИЦ, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(906)2504745, e-mail: ksnwma@mail.ru

Иванов Андрей Михайлович — докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(921)9516439, e-mail: iamvma@mail.ru

Протасов Олег Вячеславович — канд. мед. наук, майор мед. службы, начальник НИЛ (клеточных технологий) НИО (медико-биологических исследований) НИЦ, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(904)3379912, e-mail: olegprotasov025@gmail.com

Криворучко Александр Борисович — канд. мед. наук, доцент кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(911)9806010, e-mail: krab25@mail.ru

Елисеева Марина Ивановна — младший научный сотрудник, НИО (медико-биологических исследований) НИЦ, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(911)9699131, e-mail: eliseewa@yandex.ru

ACKNOWLEDGMENT

Authors contributed equally into this work and declare no conflict of interest.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kolyubaeva Svetlana N. — D. Sc. (Biology), Senior Researcher, Research Laboratory (Cell Technologies), Research Department (Biomedical Research), Research Center, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, bld. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(906)2504745, e-mail: ksnwma@mail.ru

Ivanov Andrey M. — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor, Corresponding member of RAS, the Head of the Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, bld. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(921)9516439, e-mail: iamvma@mail.ru

Protasov Oleg V. — M. D., Ph. D. (Medicine), Major of Medical Service, the Head, Research Laboratory (Cell Technologies), Research Department (Biomedical Research), Research Center, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, bld. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(904)3379912, e-mail: olegprotasov025@gmail.com

Krivoruchko Aleksandr B. — M. D., Ph. D. (Medicine), Associate professor of the Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, bld. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(911)9806010, e-mail: krab25@mail.ru

Eliseeva Marina I. — Junior researcher, Biomedical Department, Science Research Center, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, bld. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(911)9699131, e-mail: eliseewa@yandex.ru