

ГЕНОМ И СТРЕСС-РЕАКЦИЯ У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

© Н.А. Дюжикова¹, Е.В. Даев²

¹ ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург;

² ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для цитирования: Дюжикова Н.А., Даев Е.В. Геном и стресс-реакция у животных и человека // Экологическая генетика. — 2018. — Т. 16. — № 1. — С. 4–26. doi: 10.17816/ecogen1614-26.

Поступила в редакцию: 28.12.2017

Принята к печати: 28.02.2018

✿ В статье приведены современные данные об эффектах стресса на уровне геномов клеток центральной нервной системы и периферийных органов у животных. Регуляторные и структурные геномные изменения в клетках центральной нервной системы при стрессе рассматриваются как механизм регуляции функций головного мозга и периферийных органов, формирующих организменные проявления стресса. В свете представлений Ю.Я. Керкиса и М.Е. Лобашева мы рассматриваем стресс как особое физиологическое состояние нервной системы, влияющее на работу и целостность генома в клетках-мишенях у животных и, таким образом, играющего основную роль в микроэволюционных преобразованиях.

✿ **Ключевые слова:** стресс; геном; мозг; периферия; регуляторные и структурные изменения генома; эволюционная роль.

GENOME AND STRESS-REACTION IN ANIMALS AND HUMANS

© N.A. Dyuzhikova¹, E.V. Daev²

¹ Pavlov Institute of Physiology of the RAS, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

For citation: Dyuzhikova NA, Daev EV. Genome and stress-reaction in animals and humans. *Ecological genetics*. 2018;16(1):4-26. doi: 10.17816/ecogen1614-26.

Received: 28.12.2017

Accepted: 28.02.2018

✿ Current data on the effects of stress at the level of the cell genomes of the central nervous system and peripheral organs in animals are discussed. Regulatory and structural genomic changes in the cells of the central nervous system under stress are considered as a mechanism for regulating the functions of the brain and peripheral organs that form the organism manifestations of stress. Based on the Yu. Ya. Kerkis and M.E. Lobashev point of view, we consider stress as a special physiological state of the nervous system, affecting the work and integrity of the genome in target cells in animals, and thus playing a major role in microevolutionary transformations.

✿ **Keywords:** stress; genome; brain; periphery; structural and functional genomic changes; evolutionary importance.

1. РАЗВИТИЕ КОНЦЕПЦИЙ ОРГАНИЗМЕННОГО СТРЕССА И СИСТЕМНОГО КОНТРОЛЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Термин «стресс» в биологическую литературу впервые ввел У. Кеннон. Этим термином он описывал напряжение при биологическом нарушении гомеостаза в живом организме [1]. Развивая его воззрения, Ганс Селье предложил ответ организма на внешние воздействия разделять на специфическую (локальную) и неспецифическую (стереотипную) составляющие. Последняя получила название «стресс-реакция» или «общий адаптационный синдром» (ОАС). «Стресс — это состояние неспецифического напряжения в живой материи, которое проявляется реальными морфологическими изменениями в различных органах и особенно в эндокринных железах, контролируемых передней долей гипофиза» [2].

На современном этапе применительно к млекопитающим и человеку под этим термином понимают неспецифический комплекс реакций, возникающий на организменном уровне (организменный стресс) в ответ на внешние воздействия и включающий в себя активацию неспецифических защитных систем организма: нейро-эндокринно-иммунных, внутриклеточных (внутриклеточный стресс), геномных (геномный стресс). Воздействия, индуцирующие развитие подобных изменений, называют стрессорами.

При формировании организменной стресс-реакции важнейшую регуляторную функцию выполняет нервная система. Концепция системной (нейроэндокринной) регуляции генетических процессов и реализации генетической информации заключается в том, что именно нервная система запускает и сопрягает компоненты

стресс-реакции на всех уровнях, вплоть до генома нервных клеток и клеток периферических органов и тканей «по принципу обратной связи в соответствии с требованиями среды, текущими потребностями организма и его индивидуальным опытом» [3–5].

Генетическая составляющая организменной стресс-реакции включает в себя как регуляторные изменения в пределах нормы реакции генотипа клеток-мишеней, так и структурные изменения за ее пределами. Изучение стресс-реакции у человека и животных показало, что помимо непосредственных изменений, возникающих в организме при остром стрессорном воздействии, последствия могут проявляться очень долго (отсроченные эффекты стресса), что связано с длительными изменениями в работе нейро-эндокринно-иммунной системы, предполагающими и долгосрочную модификацию активности генов. Непрестанное экстремальное действие стрессора ведет к истощению резервов отвечающих клеток и индуцирует перестройку генетического материала, вплоть до его частичной или полной дезинтеграции в случае невозможности адаптироваться к внешним условиям, что лежит в основе формирования стресс-зависимой патологии.

В «постгеномную» эру это положение получает свое развитие и наполняется новым содержанием по мере накопления знаний о механизмах структурно-функциональной лабильности генома и архитектуре клеточного ядра. Нуклеотидный, структурный и пространственный уровни организации генетического материала в составе клеточного ядра являются внутриклеточными мишенями действия стресса и определяют резерв лабильности

(пластичности) генома — динамических изменений генной активности в ответ на внешние стимулы, составляющих основу клеточной адаптации или дезадаптации [6]. Выяснение значения лабильности генома соматических клеток (клеток мозга и периферических органов и тканей) для сохранения и восстановления психосоматического гомеостаза организма в условиях стресса — актуальная задача современной физиологии и генетики.

Основные клеточные процессы включают в себя конформационные преобразования вторичной структуры ДНК с отклонениями от канонической В-формы. Они могут изменять доступность ДНК для белков, принимающих участие в контроле экспрессии генов [7, 8]. Конформационная динамика ДНК отражает процессы регуляции генной активности на уровне генома.

Регуляторные (эпигенетические) модификации ДНК и гистонов, регуляция генов с помощью микроРНК (миР), транспозиции мобильных элементов, формирование двухцепочечных разрывов ДНК и повторяющиеся последовательности ДНК образуют фундамент структурно-функциональной изменчивости наследственного материала всех клеток многоклеточного организма. Специфика изменений в постмитотических клетках при действии стрессоров и формировании постстрессорных расстройств в первую очередь исследуется в клетках мозга [9–14]. В активно пролиферирующих клетках периферических органов большее значение имеют структурные нарушения генома, которые могут мультиплицироваться в дочерних клетках (рис. 1).

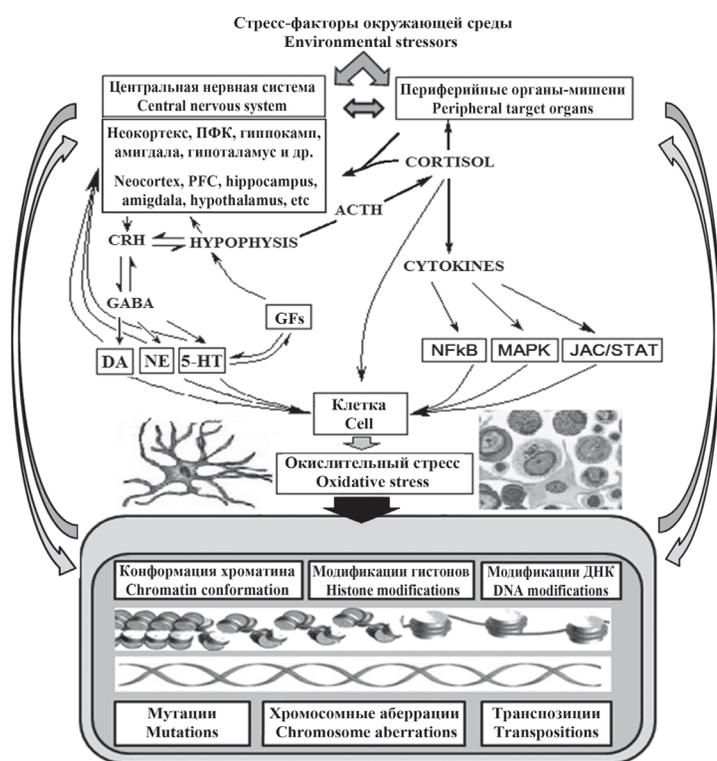


Рис. 1. Современные представления о развитии стресс-реакции у животных с учетом системного контроля генетических процессов на уровне клеточного генома: ПФК — префронтальная кора; CRH — кортикотропин-релизинг-гормон; ACTH — адrenокортикотропный гормон; GABA — гамма-аминомасляная кислота; GFs — нейротрофические факторы; DA — дофамин; NE — норадреналин; 5-HT — серотонин; NFkB — ядерный фактор «каппа-би»; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; JAK/STAT — Янус-киназа/сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции

Fig. 1. Scheme of current view on stress development in animals taking into account systemic control of genetic processes at the cell genome level: PFC — prefrontal cortex; CRH — corticotropin-releasing hormone; GABA — γ -aminobutyric acid; GFs — growth factors; DA — dopamine; NE — norepinephrine; 5-HT — serotonin; NFkB — nuclear factor kappa-B; MAPK — mitogen-activated protein kinase; JAK/STAT — Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription

В данной работе мы акцентируем внимание на значимости структурно-функциональных изменений ядерного генома клеток центральной нервной системы и периферийных органов взрослого организма животных и человека в процессе развития стресс-реакции и постстрессорных состояний на действие в основном психогенных стрессоров (см. рис. 1). Из-за ограниченности объема данного обзора особенности изменений в митохондриальном геноме в этой работе нами не рассматриваются, так как могут составить предмет отдельного обширного исследования.

2. РЕГУЛЯТОРНЫЕ И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГЕНОМЕ КЛЕТОК МОЗГА ПРИ СТРЕССЕ

2.1. Регуляторные изменения

Чувствительными к действию того или иного стрессора оказываются в первую очередь рецепторные клетки и клетки соответствующих отделов центральной нервной системы, участвующих в обработке пришедшего сигнала.

Изучение последствий организменного стресса на молекулярном уровне показывает, что прежде всего компоненты каскада нейро-эндокринно-иммунных реакций регулируют активность генов в клетках мозга и периферийных тканях посредством эпигенетических модификаций [12, 15, 16].

Влияние стрессоров на генетический аппарат нервных клеток животных на молекулярном уровне пока еще мало исследовано. Тем не менее в нейронах выявлены изменения экспрессии генов раннего ответа, генов гормонов и нейромедиаторов, рецепторов, факторов роста нервов, генов репарации, белков стресса, цитокинов и других веществ, связанных со стрессорным ответом [17–20]. Предложены возможные механизмы их регуляции [21–31]. Современные технологии транскриптомного анализа позволили связать действие хронического социального стресса с активностью генов сосудистой системы, генов, связанных с ответом на повреждение и с воспалением в гиппокампе [32]. В последние годы появляется все больше работ, посвященных исследованию устойчивых изменений в геноме [33].

Исследователи полагают, что у человека длительно сохраняющиеся изменения метилирования ДНК в ответ на внешние стимулы (при стрессах в детстве) связаны с развитием посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Интерес в этом отношении вызывают работы Мак-Гауэна и др. [34, 35], которые показали, что стресс, вызванный жестоким обращением с детьми, приводит у последних к длительному усилению метилирования области промотора гена глюкокортикоидного рецептора *NR3C1* (в экзоне 1_F) клеток гиппокампа. Выдвинута гипотеза, что снижение концентрации рецепторов на поверхности гиппокампальных нейронов ведет к глубоким депрессиям. Обнаруженные регуляторные модификации генома клеток в областях мозга,

отвечающих за стресс-реакцию, могут отчасти объяснить формирование повышенной реактивности на индуцирующие депрессию факторы [34, 35].

Механизмы модификации хроматина связаны со многими функциями развивающегося и зрелого мозга, принимают участие в многоуровневой комплексной регуляции нейрональных функций и когнитивных процессов [20, 36–39]. Они влияют на экспрессию нейрональных генов, связаны с формированием и репарацией поврежденных ДНК, поддержанием стабильности генома или гибелью клеток. Эпигенетические механизмы, по видимому, обеспечивают как динамичную, так и долгосрочную регуляцию нейрональных функций, поддержание нейронных сетей и регуляцию поведения, то есть модифицируют состояние и мозга, и организма в целом [40–45].

Патогенез многих нервно-психических заболеваний (болезней развития, возраст-зависимых и нейродегенеративных заболеваний, психозов и аффективных расстройств, зависимостей) связан с эпигенетической дисрегуляцией [46–49]. Это открывает новые возможности лечения психосоматических заболеваний у человека [50–52].

Основными, наиболее интенсивно исследуемыми эпигенетическими процессами в контексте концепций стресса и постстрессорной патологии являются индуцируемые ковалентные модификации хроматина, меняющие пространственную структуру генома [41]. Они определяют регуляцию экспрессии генов посредством модификаций непосредственно ДНК — метилирования/деметиления, гидроксиметилирования; ковалентных модификаций гистонов — ацетилирования/деацетилирования [53], метилирования/деметиления, фосфорилирования, убиквитинирования, сумоилирования, АДФ-рибозилирования, а также с помощью регуляторных РНК, таких как микроРНК (miRNAs), пиРНК (piRNAs) и длинные некодирующие РНК (lncRNAs), не затрагивая первичную структуру ДНК [54, 55]. Наиболее исследованы в различных парадигмах стресса процессы метилирования ДНК, ацетилирования и метилирования гистонов, активно исследуется роль микроРНК. Вопросы, касающиеся роли гипер- и гипометилирования ДНК в формировании реакции на стресс и стресс-зависимой патологии, были освещены нами в обзоре 2015 г. [56].

Исследователи показали, что в стрессорный ответ и формирование постстрессорных состояний вовлечено метилирование гистона H3 по лизинам в разных положениях в «хвостах» гистонов. Это ведет к активации или репрессии транскрипции [54, 57, 58]. Метилирование аргинина и гистидина в клетках мозга практически не исследовано.

Роль метилирования гистона H3 по лизину достаточно подробно изучали для индуцированных стрессом тревоги и депрессии, аффективных расстройств [59, 60].

В экспериментах на животных показано влияние разных видов острого и хронического стресса, ведущего к развитию постстрессорных патологий, на изменение эпигенетического статуса хроматина в нейрональных клетках мозговых структур: различных зонах коры, гиппокампе, амигдале, прилежащем ядре, а также в клетках крови [55, 61].

Принудительное плавание увеличивает фосфоацетилирование гистона H3 (серин (Ser) 10, лизин (K) 14 соответственно) у крыс и мышей в зубчатой извилине гиппокампа [62], в тесте на новизну вызывает у крыс линии Wistar сходные изменения в нейронах той же зоны [63]. Усиление ацетилирования в гиппокампе было кратковременным с последующим устойчивым снижением [64], причем снижение ацетилирования в гиппокампе связано с развитием признаков депрессии у стрессированных животных, тогда как увеличение — с устойчивостью к стрессорным факторам.

Продолжительность стрессорного воздействия приводит к различным изменениям метилирования гистона H3 в гиппокампе крыс линии Sprague-Dawley [65]. Острая иммобилизация вызывает увеличение триметилирования гистона H3K9, снижение монометилирования гистона H3K9 и триметилирования гистона H3K27, репрессирующих транскрипцию модификаций в зубчатой извилине и поле CA1 гиппокампа. Семидневное иммобилизационное воздействие приводит к снижению триметилирования гистона H3 и по 4-му, и по 27-му лизину в поле CA1, тогда как в зубчатой извилине происходит снижение метилирования H3 только по 27-му лизину. При этом повышение триметилирования H3K9 происходило и в поле CA1, и в зубчатой извилине гиппокампа. Хронический иммобилизационный стресс вызывал повышение триметилирования H3K4, но снижение триметилирования H3K9 только в зубчатой извилине гиппокампа исследуемых крыс [65]. Хронический переменный стресс вызывал снижение ацетилирования гистона H4K12 и фосфоацетилирования гистона H3 (Ser10/K9) у крыс линии Wistar [66].

В тесте хронического социального поражения наблюдали увеличение ацетилирования гистона H3K9/14 в нейронах и глиальных клетках медиальной префронтальной коры крыс Sprague-Dawley [67], снижение общего ацетилирования гистона H4 в гиппокампе [68], а также разнонаправленные изменения ацетилирования H3K14 и H2B у крыс с высокой (уменьшение) и низкой двигательной и исследовательской активностью (увеличение) относительно соответственно высокого и низкого базального уровня у контрольных животных [69]. Кратковременное ослабление, а затем устойчивое повышение ацетилирования H3K14 [70] и изменение метилирования гистона H3 обнаружено в клетках прилежащего ядра у животных в условиях хронического социального поражения/социальной изоляции [71]. Хронические стрессорные воздействия приводили к уси-

лению ацетилирования гистона H4K12 в клетках гиппокампальной зубчатой фасции крыс [66]. Длительность стрессорного воздействия влияла на направленность изменения ацетилирования гистона H4K12 в клетках гиппокампа: хронический стресс приводил к уменьшению, а острый — к увеличению ацетилирования гистона H4 [72]. Известно, что принудительное плавание и предъявление хищника усиливает и фосфорилирование гистона H3 по серину 10 в нейронах зубчатой извилины гиппокампа у крыс и мышей [73].

Ферментами, участвующими в ацетилировании/деацетилировании гистонов и активно исследуемыми в последние годы в связи с постстрессорными патологиями, являются гистоновые ацетилтрансферазы HAT и HATB [74, 75] и деацетилазы нескольких классов (HDACs, классы 1–5). Ацетилтрансферазы имеют ряд изоформ и связаны с клеточными механизмами, лежащими в основе поведенческой и синаптической пластичности в развивающемся и зрелом мозге, а также с этиопатологией психических расстройств [76]. Увеличение ацетилирования H3K14 в клетках прилежащего ядра в тесте социального поражения может быть опосредовано снижением уровня HDAC2.

Введение специфического ингибитора HDAC класса 1 — MS-275 — вызывало усиление ацетилирования и устраняло поведенческие изменения, вызванные социальным поражением, оказывая антидепрессивный эффект [70]. Значение повышения ацетилирования в качестве механизма противодействия развитию стресс-индуцированных депрессивных состояний показано на животных со сверхэкспрессией гена *HDAC2* [77]. Хронический вариабельный стресс приводит к снижению уровня HDAC5 в амигдале [78]. Хроническое социальное поражение уменьшает активность HDAC5 в прилежащем ядре [79], в то время как антидепрессант имипрамин усиливает экспрессию мРНК HDAC5 в этой области мозга, что свидетельствует в пользу возможной роли HDAC5 в качестве важной мишени действия антидепрессантов. Именно HDAC5 может способствовать переходу краткосрочных физиологических в долгосрочные патологические реакции на эмоциональные стрессовые стимулы в прилежащем ядре, что показано в опытах с использованием мышей с нокаутом HDAC5 [79].

Важно отметить, что ингибитор HDACs бутират натрия с антидепрессивным характером влияния на поведение в модели хронического иммобилизационного стресса у мышей (помимо ацетилирования H3 и HDAC2) возвращает к нормальному уровню экспрессию транскрипционного фактора pCREB и BDNF в гиппокампе [80], которая часто повышена при ингибировании деацетилаз [81, 82]. Однако ослабление фосфорилирования CREB может приводить к снижению ацетилирования H3 и уровня BDNF в гиппокампе и, наоборот, вызывать развитие депрессии. Кроме того,

известно, что ингибитор HDACs вальпроевая кислота может усиливать память о негативных событиях, что показано в исследованиях на крысах (тест вынужденного плавания), при этом работа сигнальной киназы ERK направлена на предотвращение развития стресс-реакции при повторных стрессорных воздействиях [83]. Таким образом, необходимо учитывать возможные побочные эффекты при подборе антидепрессантов. Исследование их специфических функций различных форм HDACs в мозге на моделях нервно-психических расстройств, в том числе индуцированных стрессом, вместе с поиском ингибиторов конкретных гистоновых деацетилаз необходимо для создания эффективных препаратов и минимизации побочных эффектов.

Показано также снижение концентрации специфических метилтрансфераз G9a, GLP и SUV39H1 и корепрессора транскрипции CoREST, а также метилтрансферазы MLL и деметилазы LSD1 в клетках прилежащего ядра головного мозга крыс, склонных к проявлению симптомов депрессии при стрессе, развивающемся после социальных поражений. У устойчивых животных, наоборот, наблюдали увеличение их содержания [84]. Понижение содержания метилтрансфераз G9a, GLP, SUV39H1 с последующим снижением уровня метилирования H3K9 было также зарегистрировано и в прилежащем ядре постмортальных образцов мозга пациентов, страдавших депрессией [84].

Обзор исследований метилирования гистонов на различных моделях животных, вызванных стрессом, показывает, что метилирование H3K4, H3K9 и H3K27 играет важную роль в различных поведенческих реакциях на стресс и эти эпигенетические модификации регулируются гистоновыми метилтрансферазами. Существует их специфическая разнонаправленная регуляция для определенных районов мозга. Большинство исследований демонстрируют снижение уровня метилтрансфераз и метилирования гистонов в головном мозге при индуцированных стрессом поведенческих расстройствах, особенно когда исследования касаются глобального уровня метилирования. Однако исследователи, которые фокусируются на эпигенетических изменениях в генах, выявили противоположную тенденцию в репрессирующих транскрипционных модификациях гистонов. Эти исследования с использованием метода ChIP-qPCR показали, что в большинстве промоторных областей генов, которые проявляли ослабление транскрипции после хронического стресса, происходило увеличение метилирования H3K9 и/или H3K27. Хроническое поражение в экспериментах на животных приводило к снижению регуляции транскриптов *Bdnf* III и IV в гиппокампе мышей, что связано с увеличением H3K27me2 на промоторах P3 и P4. Эпигенетическое изменение в районе этого гена может быть модифицировано введением антидепрессанта имипрамина. При этом снижается уровень HDAC5 и увеличивается степень ацетилирования

гистона H3 [45]. Показано также, что при стрессе индуцируется изменение степени ацетилирования гистонов на промоторных областях генов раннего ответа [85].

С использованием метода иммунопреципитации хроматина было показано, что социальное поражение и социальная изоляция индуцировали репрессивные эпигенетические изменения (H3K9me2 и H3K27me2) в большом количестве генов в прилежащем ядре мозга мышей [71]. Интересно, что индуцированные имипраминоом изменения в метилировании промотора напоминают эпигенетические изменения, наблюдаемые у устойчивых мышей [71], то есть механизм действия антидепрессантов направлен на восстановление устойчивости к стрессу на молекулярно-клеточном уровне.

Наиболее подробно исследованными к настоящему времени в отношении эпигенетических изменений при формировании стрессовых реакций и постстрессорных состояний являются гены серотонинового транспортера *Slc6a4* [83, 86], кортикотропин-рилизинг-гормона — *Crh* [87–89], глюкокортикоидного рецептора — *Nr3c1* [90–92], нейротрофического фактора мозга — *Bdnf* [45, 85, 93, 94].

Интересно, что все описываемые изменения выявлены именно в тех структурах мозга, которые контролируют развитие стресс-реакции в периферийных органах и поведение стрессированных животных. Вопрос о том, насколько длительно могут сохраняться эти изменения, пока остается открытым. Ряд исследователей полагают, что модификации ДНК и гистонов, индуцированные у животных пренатальным стрессированием, могут существовать достаточно долго и являться причиной различных патологических состояний [95, 96].

Известно, что перенесенный пренатальный стресс приводит к широкому спектру негативных последствий у взрослого организма, поскольку вызывает репрограммирование генома и эпигенома [97]. Эмоционально-болевое стрессорное воздействие на беременных крыс линий с контрастной возбудимостью нервной системы в пренатальный период развития эмбрионов приводит к увеличению в клетках развивающегося мозга митотического индекса, повышению уровня хромосомных aberrаций и снижению количественных характеристик общего пула конденсированного хроматина и С-гетерохроматина [98–100]. До трехмесячного возраста у крысят сохраняются морфологические (снижение планиметрической плотности нейронов), до 24 дней — цитогенетические (снижение площади С-гетерохроматина) изменения, которые можно рассматривать как визуальные маркеры репрограммирования генома. Можно предположить, что долгосрочные последствия влияния стресса на поведение потомков стрессированных матерей связаны как с нарушениями процесса нейрогенеза, так и с изменением структуры хромосом нейронов, влияющим на экспрессию генов (уменьшение площади гетерохроматина — деконденсация хроматина — уве-

личение доступа транскрипционных факторов к промоторам генов — рост экспрессии генов) и в результате на модификации характеристик нейронов.

Следует подчеркнуть, что в число основных факторов, влияющих на процессы адаптации/дезадаптации организма к стрессу, входят наследственная индивидуальная предрасположенность, условия среды и взаимодействия внешней среды и генотипа. На изучение его молекулярно-клеточных основ направлены усилия многих исследователей [101, 102].

Важная роль в осуществлении пластических процессов и формировании стресс-зависимой патологии принадлежит функциональному состоянию центральной нервной системы, основным параметром которого является возбудимость [103]. На селектированных линиях крыс с контрастной возбудимостью нервной системы создана модель, воспроизводящая в условиях длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия ряд устойчивых нарушений: у низковозбудимой линии ВП (высокий порог возбудимости) — формирование депрессивноподобного состояния, рост возбудимости, агрессивности, нарушение пластических процессов, у высоковозбудимой линии НП (низкий порог возбудимости) — появление и сохранение компульсивных движений. Это позволило использовать линии ВП и НП для исследования механизмов нервно-психических заболеваний тревожного спектра — ПТСР и компульсивного расстройства у человека [104, 105]. Показано, что низкая возбудимость нервной системы крыс линии ВП определяет последовательное снижение под влиянием стресса содержания метилцитозин-связывающего белка и 5-метилцитозина в вентральном гиппокампе и префронтальной коре. В префронтальной коре происходит также устойчивое повышение ацетилирования гистона H3K9/14 и снижение содержания метилированной формы гистона H3K9 через две недели с последующим повышением через 2 месяца. В амигдале через сутки после воздействия выявляют взаимосвязанные изменения содержания метилированных форм гистона H3, снижение метилирования H3K4 и повышение метилирования H3K9 (сохраняемые по меньшей мере до двух недель после воздействия), направленные на репрессию транскрипции, а также на повышение ацетилирования H3K9/14. Высокая возбудимость нервной системы крыс линии НП опосредует в основном отдаленные (проявляющиеся к двум месяцам) эпигенетические изменения в исследуемых структурах мозга. В амигдале в одни и те же сроки происходит повышение метилирования ДНК и метилирования гистона H3K9, связанное с формированием гетерохроматина и сайленсингом генов, и повышение ацетилирования H3K9/14. Краткосрочное, через 24 часа повышение ацетилирования H3K9/14 наблюдали лишь в префронтальной коре. Выявлено, что длительное эмоционально-болевое стрессорное воздей-

ствие вызывает десинхронизацию эпигенетических процессов в различных структурах мозга, префронтальной коре, гиппокампе и амигдале у животных обеих линий, что может лежать в основе постстрессорного синдрома дезинтеграции. При этом генетически детерминированный уровень возбудимости нервной системы определяет специфику aberrантных эпигенетических изменений, имеющих разную направленность и динамику в исследуемых структурах мозга, что позволяет рассматривать низкий и высокий уровни возбудимости нервной системы как факторы риска развития постстрессорных патологических состояний, таких как ПТСР и компульсивное расстройство [104, 106–108].

Различия в характере эпигенетических и поведенческих изменений в ответ на хронический стресс продемонстрированы также в работах на мышах высокоинбредных линий BALB/c и C57BL/6 [77], которые, как известно, различаются по возбудимости нервной системы. Связь между эпигенетическим статусом особей и индивидуальными особенностями проявления ответа на стрессор показана также в ряде работ [69, 109].

Набор эпигенетически регулируемых генов, изменение активности которых ведет к дисбалансу в работе организма и развитию стресс-реакции и ПТСР, изучен в различных парадигмах психогенного стресса у человека и в моделях на животных [61, 110, 111]. К ним относятся гены раннего ответа, гены гормонов, рецепторов, нейротрофических факторов, генов, связанных с иммунными реакциями.

Практически не исследованным является вопрос о функциональной взаимосвязи и взаимодействии различных эпигенетических модификаций хроматина. Известна обратная связь между метилированием ДНК и ацетилированием гистонов. Показана функциональная связь между метилированием ДНК и метилированием гистона H3 на основании выявленных корреляций между степенью метилирования генов *FBXL5*, *SCMH1*, *SACYBP* в крови и дозой гена *KDM5C*, кодирующего деметилазу гистона H3K4 [112]. Имеется информация о некоторых взаимодополняющих и противоположных по характеру влияния путях, которые индуцируют комбинации активизирующих транскрипцию сайтов в противовес репрессивным модификациям [58, 113, 114]. Однако какое количество сайтов может быть подвержено эпигенетическим модификациям в аминотерминальных частях одной нуклеосомы и как они взаимодействуют, пока не известно.

Эпигенетические модификации ДНК и гистонов влияют на состояние хроматина клеточных ядер — конденсацию/деконденсацию и его ремоделирование в ядре. Сверхконденсированные районы хроматина называют гетерохроматином.

Сведения о структурно-функциональных особенностях гетерохроматина клеток млекопитающих ограничены. Систематических исследований такого рода

в клетках нервной системы до настоящего времени вообще не проводили в связи с трудностями, возникающими при идентификации гетерохроматина в неделящихся дифференцированных нейронах. Исследование гетерохроматиновых районов хромосом представляется важным в связи с их ролью в адаптивных процессах клетки и организма в целом. Наиболее адекватной и удобной моделью для исследований гетерохроматина в головном мозге являются ядра постмитотических нейронов, в которых при помощи специфических методов окрашивания можно выявить участки конденсированного хроматина и гетерохроматина.

К настоящему времени известно, что гетерохроматин локализован в прицентромерных районах хромосом, иногда в теломерных областях и интерстициально и служит важнейшим структурным компонентом кариотипа. Гетерохроматин образован высокоповторяющимися последовательностями (сателлитной ДНК), транспозонами и немногочисленными генами. Короткие, многократно повторяющиеся последовательности образуют в хромосомах сверхконденсированные блоки. Распределение семейств повторяющихся последовательностей определяет структурную сеть интерфазного ядра, причем именно сателлитная ДНК, претендующая на роль организатора сети интерфазного хроматина, обеспечивает первый уровень пространственной организации хроматина, ретротранспозоны — второй, а последовательности MAR, SAR и *ori*, осуществляющие прикрепление к ядерной мембране и ядерному матриксу и участвующие в метаболизме ДНК, — третий [115]. Районы негомологичных и гомологичных хромосом обладают способностью к слиянию с образованием хромоцентров. Динамика изменения пространственных и количественных характеристик хромоцентров позволяет судить об ассоциациях интерфазных хромосом, положении их центромерных районов, а также об особенностях пространственной организации экспрессии генов. В последние годы все большее количество фактов свидетельствует о значимой роли гетерохроматина в геноме: влияние на экспрессию эухроматиновых генов, существование в гетерохроматине активно транскрибируемых генов, роль в пространственной организации клеточного ядра, влияние на процессы репликации, транскрипции, рекомбинации, сегрегации хромосом, репарации, участие в обеспечении сайленсинга [116].

Функциональная значимость гетерохроматина доказана для процессов оогенеза, сперматогенеза, ранних стадий эмбриогенеза [117]. Хроматин в значительной степени определяет особенности дифференцировки и развития нервных клеток, функционирования зрелых нейронов [118]. Тем не менее роль структурных особенностей гетерохроматина и его динамических изменений в функционировании зрелых клеток в нервной системе остается окончательно не изученной. На правомочность такой постановки вопроса указывают факты, свидетель-

ствующие о влиянии ряда физиологических воздействий на состояние гетерохроматина и хроматина в целом в нейронах. Так, фармакологическая активация нейронов вызывает перераспределение гетерохроматина в ядре солитарного тракта [119], действие нейротоксина приводит к продолжительным изменениям состояния и расположения гетерохроматиновых блоков в нейронах неокортекса крыс [120]. Хронический стресс низкой интенсивности вызывает структурные изменения в ядерном хроматине клеток гипофиза крыс [121], а после транскрипционной активации в гипоталамических нейронах происходит ультраструктурная реорганизация хроматина [122].

Интерес представляют данные о том, что у мышей при стрессе подавлена пролиферация клеток — нейрональных предшественников в зубчатой извилине гиппокампа. Такое ингибирование может быть нейтрализовано запаховыми воздействиями. При этом запах самок снимает действие стресса более эффективно по сравнению с феромонами самцов [123]. Специфические эффекты феромонов, в частности 2,5-диметилпиразина и фарнезенов, на пролиферативную активность клеток субвентрикулярной зоны головного мозга мышей описаны в работе Коямы и др. [124]. Не исключено, что выявленные при стрессе модификационные и конформационные изменения хроматина нервных клеток могут лежать в основе регуляции работы генов, контролирующей пролиферацию клеток.

Исследование хроматина крупных нейронов показало, что гетерохроматин содержится в ядрышках, состоит из нескольких классов неактивной ДНК, связанной с фракцией неактивных рДНК-повторов. Они являются особыми доменами хроматина, могут служить для регулирования транскрипции РНК, эффективного процессинга, защиты рДНК-повторов от сайленсинга и/или гомологичной рекомбинации [125].

В наших исследованиях продемонстрировано, что длительное эмоционально-болевое стрессорное воздействие приводит к устойчивому снижению (до двух месяцев после воздействия) общего пула конденсированного хроматина (С-гетерохроматина) в нейронах поля СА3 гиппокампа крыс с контрастной возбудимостью нервной системы [126].

В настоящее время хорошо известно, что конденсированное состояние хроматина обусловлено эпигенетическими модификациями коровых гистонов и ДНК. Важно, что посттрансляционные модификации гистонов, связанные с гетерохроматином, «метят» и отделяют области молчащих генов от районов, где расположены экспрессируемые гены [127–130]. Кроме того, возможно «вторжение» гетерохроматина в эухроматиновые области с целью временного выключения активности генов [116]. Однако какие из этих механизмов и при каких условиях способствуют длительному (возможно, необратимому) поддержанию конденсирован-

ного состояния хроматина и соответственным образом влияют на паттерны экспрессии генома нейронов, еще предстоит изучить.

Нет сомнения, что все вышеприведенные примеры так или иначе связаны с тонкими изменениями структуры генома клеток-мишеней стресса в организме животных. Нельзя не отметить при этом регуляторную роль большого семейства некодирующих РНК (miRNA, piRNA, lncRNA и др.), которые, помимо посттранскрипционной активности, могут входить в состав транскрипционных и транспозиционных кофакторов или образовывать триплексные структуры непосредственно с ДНК. В любом случае при развитии стресс-реакции уровень экспрессии многих из них (let-7a, miR-9, miR26a/b, miR-30b/c и miR-125a) существенно меняется в нейронах лобной коры и гиппокампа мозга мышей [131]. MiR-34 в клетках амигдалы при стрессе инициирует процессы нейропластичности [132], а активация там же изоформы miR-34c регулирует активность гена *Crf1* (рецептора 1 кортикотропин-рилизинг-фактора), тем самым ослабляя стресс-реакцию и тревожное поведение у мышей [133]. Изоформа miR-135a модулирует пресинаптические механизмы глутаматергической нейротрансмиссии в нейронах амигдалы, тем самым регулируя тревожность стрессированных животных [134]. Модуляция экспрессии регуляторных молекул семейства некодирующих РНК, в частности miR-34c, в клетках гипоталамуса может быть связана с развитием ПТСР у человека [135]. Таким образом, некодирующие РНК опосредуют влияние стресс-факторов на синаптическую пластичность, нейрогенез, синаптогенез, стрессочувствительность и другие нейробиологические процессы [136–138], нарушение которых ведет к формированию психических расстройств: шизофрении, биполярного расстройства, депрессии [139–141]. Особый интерес представляют данные об участии миРНК в трансгенерационных эффектах стресса на животных. Выдвигается предположение, что повышенное содержание стресс-индуцибельных миРНК в зиготе ведет к деградации материнской мРНК таких белков, как сиртуин 1 и убиквитинлигаза 3Еа, что, в свою очередь, индуцирует ремоделирование хроматина в клетках потомков. Последнее в конечном счете приводит к дисрегуляции стрессового ответа в потомстве стрессированных животных [142]. Однако вопрос о роли миРНК в трансгенерационных эффектах требует дополнительных исследований [143, 144].

Активно экспрессируемые в клетках головного мозга животных lncRNA тоже участвуют в ремоделировании хроматина, могут влиять на поддержание нейральных стволовых клеток, нейрогенез и глиогенез у зрелого организма, нейрональную пластичность, что имеет большое значение для функционирования нервной системы [145]. Дисрегуляция некоторых lncRNA, в частности, при стрессе индуцирует нейродеструктивные,

нейродегенеративные и нейроиммунологические нарушения, первичные опухоли головного мозга и развитие психических расстройств [146]. Показано, что мыши, подвергшиеся воздействию хронического ультрамягкого стресса (chronic ultra-mild stress), проявляли признаки депрессивно-подобного поведения, при этом было обнаружено уменьшение экспрессии lncRNA TCONS_00019174 в гиппокампе [147]. Как измененное поведение, так и уровень экспрессии lncRNA TCONS_00019174 восстанавливались имипрамином. Избыточная экспрессия lncRNA TCONS_00019174 в нейронах гиппокампа улучшила поведение мышей после хронического стрессорного воздействия. К избыточной экспрессии lncRNA TCONS_00019174 приводит рост уровня фосфорилированного GSK3 β (p-GSK3 β) и β -катенина. Таким образом, lncRNA TCONS_00019174 оказывает антидепрессивное действие у мышей, активируя путь Wnt/ β -катенина. В настоящее время lncRNA рассматриваются в качестве потенциальной терапевтической мишени при определенных психических заболеваниях [147].

Фармакологические препараты, модулирующие уровень некодирующих РНК, которые участвуют в сигнальных путях контроля нейрогенеза (let-7, miR-30, miR-124, miR-16, miR-134) в клетках прилежащего ядра и гиппокампа, уменьшают степень выраженности стресс-индуцированных депрессивных состояний [136, 148–150].

2.2. Структурные изменения в ДНК

В настоящее время появляется все большее число свидетельств в пользу того, что составляющая значительную часть генома микро- и мини-сателлитная ДНК чрезвычайно чувствительна к действию внешних факторов и подвержена повреждениям [151]. Структурная нестабильность этих типов последовательностей лежит в основе развития, в частности, нейродегенеративных заболеваний [152].

Исследования Барбары Мак-Клинтон привели ее к заключению, что средовые (физические, химические) стресс-факторы регулируют активность мобильных элементов генома [153]. В настоящее время развитие этих представлений приобрело особую актуальность для нейробиологии [154]. Описаны молекулярные каскады клеточных ответов на стресс, включающие мобилизацию транспозонов [155, 156]. Продемонстрировано увеличение активности ретротранспозона LINE1 человека на фоне усиленной пролиферации нейральных стволовых клеток под влиянием внешних воздействий в нейронах субгранулярной зоны зубчатой извилины гиппокампа взрослых мышей. При этом клетки, подвергшиеся ретротранспозициям, сохранили способность к делению. Именно они могут быть потенциальным источником генетической изменчивости в мозге и определять особенности реакции на внешние стимулы [156, 157].

В обзоре Лапп и Хантер [158] отмечается, что стрессоры психогенной природы также могут менять подвижность и уровень экспрессии подвижных элементов генома. Регуляция последних глюкокортикоидами достаточно хорошо изучена. Подобная лабильность генома, особенно в клетках центральной нервной системы животных, может иметь большое как негативное, так и позитивное (адаптивное) значение [15, 158]. Согласно мнению ряда авторов мобильные элементы можно рассматривать как своего рода эндосимбионты, транспозиции которых помогают многоклеточному организму приспособиться к изменившимся условиям среды, влияя на органогенез, регулируя транскрипцию, стабильность и структуру центромерных и теломерных регионов хромосом [15].

На наш взгляд, повышенная подвижность генома при стрессе представляет собой его ответную реакцию в условиях неспособности организма адаптироваться к стрессору в пределах нормы реакции своего генотипа. И этот генотип начинает изменяться целыми блоками. Сначала перестройка идет по «горячим» точкам, где расположены специфические сайты узнавания различными эндонуклеазами (транспозазами и т. п.). Они в первую очередь усиливают подвижность мобильных элементов генома, таких как транспозоны и ретротранспозоны. А далее образуются более крупные структурные аномалии типа хромосомных aberrаций. Если в процессе этой перестройки случайно возникнут какие-либо удачные комбинации, позволяющие клеткам выживать в новых условиях, они, а затем и весь организм, адаптируются. При этом геном части клеток (большей или меньшей) уже изменен и отличается от того, что было ранее.

Для клеток нервной системы используются такие показатели повреждения ДНК, как одонитевые и двунитевые разрывы. Эти типы повреждений ДНК индуцируются генотоксическими соединениями и могут влиять на процесс транскрипции либо репликацию и репарацию, приводя к образованию генных мутаций [159]. Оценка уровня одонитевых разрывов ДНК в нейронах различных областей мозга крыс линии Wistar и линий с различным уровнем возбудимости нервной системы после короткого и длительного эмоционально-болевого стрессирования показала, что острый стресс вызывает изменения в нейронах среднего мозга крыс линии Wistar, тогда как длительный — в нейронах среднего мозга и гиппокампа низковозбудимых крыс линии ВП [160]. Ишемия мозга, глюкозная нагрузка, помещение животных в новые условия, стрессорные воздействия (вынужденное плавание и иммобилизация) вызывают двунитевые разрывы ДНК в нейронах [161–163], что может приводить к апоптотической гибели клеток. Вместе с тем возникновение двунитевых разрывов ДНК рассматривается в последнее время как отражение нормальных явлений пластичности генома нейронов, лежа-

щих в основе их активности и связанных с обеспечением динамических взаимодействий генома с влиянием среды, необходимых для формирования адаптивных реакций, процессов обучения и памяти [164–166].

Активно развивается новое направление исследований о ведущей роли стресса как триггера структурной и функциональной пластичности развивающегося и зрелого мозга с участием стероидных гормонов [13, 167].

Отдельно следует упомянуть работы по выявлению методами молекулярной цитогенетики маркеров психических заболеваний, выполненные непосредственно на человеке. Показано, что анеуплоидия и структурные перестройки хромосом, отражающие нестабильность соматического генома, присутствуют в клетках мозга человека и оказывают влияние на развитие и функционирование мозга и в норме, и при формировании нервно-психических заболеваний [168]. При шизофрении, болезни Альцгеймера, атаксии-телеангиоэктазии в клетках коры обнаружен мозаицизм (анеуплоидия) с участием определенных хромосом [169, 170].

3. РЕГУЛЯТОРНЫЕ И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГЕНОМЕ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЙНЫХ ОРГАНОВ ПРИ СТРЕССЕ

Будучи связанными с центральной нервной системой, клетки периферийных органов-мишеней также отвечают на ее стрессированное состояние каскадом изменений на всех уровнях, начиная с регуляции активности своего генома [171]. Так, показано, что характер метилирования ДНК и экспрессия ряда генов в клетках периферической крови изменена у людей, которые в детстве воспитывались в стрессовых условиях [172]. Авторы говорят о связи выявленных изменений с ПТСР и другими психическими заболеваниями.

Исследования социально индуцированного стресса на макаках-резус показали, что одним из следствий его действия является изменение экспрессии целого ряда генов и характера метилирования ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови [173, 174]. Эти данные подтверждают влияние социальных условий (ранга животного) на работу иммунной системы. Интересно отметить, что изменения при стрессе отчасти перекрываются с происходящими при старении. При этом физиологические эффекты часто сходны с таковыми у человека. Это наблюдается на уровне как отдельных генов, так и функциональных групп генов, а также молекулярных путей действия генов [173].

У крыс стресс, индуцированный иммобилизацией, активирует *c-fos* и *c-jun* в клетках миокарда и коронарных артерий сердца, а также в клетках эпителия, гладких мышц и артерий желудка уже через 30 минут. При этом увеличивается концентрация мРНК гена *NGFI-A* [27]. Усиление экспрессии генов раннего отве-

та (*c-fos* и *c-jun*) в сперматогониях I молодых самцов мышей наблюдали также после двухчасового стрессирования летучими хемосигналами мочи половозрелых самцов [175].

Истощение внутриклеточных резервов и невозможность перестроить работу генома (в рамках нормы реакции генотипа) для нейтрализации возникающих изменений индуцируют структурные изменения такого генома. То есть непрекращающееся действие стрессора ведет к усилению транспозиций, рекомбинаций и мутационного процесса [176], чаще всего нарушающего работу и вызывающего гибель клеток. Когда такие изменения начинают происходить в достаточно большом количестве клеток организма, тогда и проявляются патологические отклонения на организменном уровне.

Многочисленные исследования, выполненные на клетках соматических и генеративных тканей, подтвердили индукцию повреждений генома (хромосомных aberrаций) разными видами стрессоров, в том числе психогенного происхождения [3, 177–181]. Было доказано, что степень повреждения хромосом в клетках костного мозга и тимуса мышей и динамика их изменений после психоэмоционального стресса (иммобилизации) были сравнимы с действием мутагена циклофосамида [182]. Состояние психоэмоционального напряжения, оцениваемое в различных психологических тестах у человека, оказывало влияние на стабильность генома, в том числе на частоту хромосомных aberrаций, индукцию репаративного синтеза ДНК и фрагментацию ДНК в лимфоцитах крови, значительно увеличивая эти показатели по сравнению с испытуемыми, пребывающими в состоянии психологического комфорта [183, 184].

Психоэмоциональный стресс, испытываемый людьми в сейсмоопасных районах, наряду с возможными химическими и физическими воздействиями, также приводит к увеличению уровня хромосомных aberrаций и хромосомной нестабильности в соматических клетках [185]. Эмоционально-болевое стрессорное воздействие индуцирует образование хромосомных aberrаций в клетках костного мозга крыс. Частота хромосомных нарушений зависит от длительности воздействия и от уровня возбудимости нервной системы животных [186, 187].

В работах Ю.Я. Керкиса [188, 189] и М.Е. Лобашева [190] было высказано предположение о роли физиологического состояния клетки в регуляции мутагенеза. Позднее было показано, что психоэмоциональный стресс приводит не только к индукции мутаций [191, 192], но и модифицирует характер повреждающего действия мутагенов [182, 183, 193]. Аналогичные эффекты были получены и на половых клетках самцов мышей при изучении мейотических нарушений [194].

Было установлено также, что иммобилизационный стресс индуцирует рекомбинационные процессы в половых клетках мышей [179, 180], а стресс, вызванный

действием летучих полоспецифических хемосигналов (феромонов), повышает частоту хромосомных aberrаций как в половых, так и в соматических клетках мышей-реципиентов [195–198]. При этом в сперматозоидах нарушается процесс мейотической конъюгации при образовании бивалентов [195], а в клетках костного мозга стрессированных хемосигналами мышей методом ДНК-комет выявлено усиление фрагментации ДНК [199].

Интересным представляется тот факт, что используемые летучие хемосигналы у домашней мыши играют важную зоосоциальную роль [195, 198]. Кроме того, они меняют концентрацию норэпинефрина в нервных волокнах слизистой оболочки носа [200], модулируют активность ольфакторных лукович [201], а выключение вомероназального органа модифицирует выявленные цитогенетические эффекты [198]. Есть все основания считать, что периферические эффекты используемых хемосигналов, дестабилизирующие геном клеток костного мозга и семенников, опосредованы центрально-мозговыми механизмами.

4. ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТРУКТУРНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА ПРИ СТРЕССЕ

Механизмы индукции геномной нестабильности стрессорами различной природы, и особенно психогенными, изучены недостаточно.

В основе мутагенной активности стрессоров лежит генотоксическое действие эндогенных факторов гуморальной природы [178, 202, 203] и/или свободнорадикальных продуктов перекисного окисления [204, 205]. Одним из возможных путей возникновения перестроек генома на хромосомном уровне является активация перекисного окисления липидов. Так, было показано, что при стрессе, индуцированном феромонами, в ответ на зоосоциальные сигналы у мышей-реципиентов в нервных окончаниях слизистой оболочки носа и сосудистой оболочке семенников исчезает норэпинефрин, а в костном мозге и семенниках меняется содержание продуктов перекисного окисления липидов [206].

Хронический психоэмоциональный стресс у мышей (повторяющаяся иммобилизация) приводит к отсроченному повышению уровня малонового диальдегида и снижению активности каталазы в печени [207]. Авторы рассматривают это как доказательство развития оксидативного стресса в клетках печени животных, вызванного истощением антиоксидантных резервов с последующим усилением процесса перекисного окисления липидов и накоплением активных радикалов. Последнее может быть одной из причин повреждения ДНК и других макромолекул, а также внутриклеточных структур. Аналогичное снижение активности каталазы при использовании запаха хищника в качестве психоэмоционального стрессора выявлено в области амигдалы и префронтальной коры головного

го мозга у самцов крыс. Это свидетельствует о нарушении окислительно-восстановительного потенциала и индукции окислительных повреждений в соответствующих нейронах [208].

Недостаточная изученность механизмов возникновения структурных изменений в геноме при действии психогенных стрессоров оставляет место для различных предположений. Так, например, активация внутриклеточных глюкокортикоидных рецепторов при стрессе ведет к деметилированию множества различных генов-мишеней [209]. Как было показано выше, активное ген-специфическое деметилирование связано с возникновением однонитевых разрывов ДНК [210]. Таким образом, стресс-реакция может рассматриваться как механизм образования множества однонитевых разрывов, что повышает риск как двунитевых разрывов, так и структурных перестроек генома. Конечно, существуют различные регуляторные механизмы обратной связи и репарационные процессы, защищающие геном от повреждений [209, 210], но насколько эффективно они работают при стрессе — неизвестно. Следует отметить, что в клетках зрелой нервной системы действует иной механизм поддержания стабильности генома, чем в процессе развития (при нейрогенезе), в силу отсутствия клеточных делений, репликативных повреждений ДНК и гомологичной рекомбинации. Двойные разрывы репарируются за счет негомологичного соединения концов (non-homologous end joining), одиночные — путем репарации одноцепочечных разрывов (single strand break repair pathway) или за счет нуклеотидной эксцизионной репарации (nucleotide excision repair) [211].

Метаболический стресс, возникающий в клетках, может активировать белковые комплексы, обладающие эндонуклеазной активностью. Так, активация в иммунокомпетентных клетках АМПК (АМФ-активируемой протеинкиназы) ведет к фосфорилированию RAG1, что усиливает активность комплекса RAG1/RAG2. Это обуславливает индукцию двунитевых разрывов ДНК и усиление рекомбинационных процессов при созревании Т- и В-лимфоцитов [212]. Образующиеся при формировании двунитевых разрывов ДНК тупые концы репарируются путем их негомологичного воссоединения (NHEJ) в 40 раз чаще, чем с помощью направленной гомологичной репарации (HDR) [213], что согласуется с повышением частоты хромосомных перестроек типа «мост» в ходе митотических делений клеток костного мозга [198].

Интерес представляют данные об экспрессии гена *Rag1* в области гиппокампа, однако функция белка до конца не выяснена. Белок RAG1 содержит каталитический ДНК-связывающий центр, который схож с активными сайтами нескольких транспозаз и интеграз [35]. Таким образом, в центральной нервной системе он может взаимодействовать с еще не идентифицированными белками [35] и участвовать в индукции

перестроек генома нервных клеток при стрессе. Можно полагать, что он играет важную роль в индукции транспозиционных структурных нарушений генома как нервных, так и иммунокомпетентных клеток в стрессовых условиях.

Изменения структуры хроматина в процессе развития стресс-реакции можно также рассматривать как существенное звено механизма, нарушение работы которого вызывает дезинтеграцию генома и ошибки сегрегации хромосом в мейотических и митотических делениях [214]. Вероятно, именно конформационные изменения хроматина приводят к появлению множества щелочнолабильных сайтов и усилению фрагментации ДНК при, например, стрессе у мышей индуцированном феромонами [199]. Последний усиливает также процессы активации промутагенов в печени мышей, что связано с изменением активности ферментов системы цитохромов P450 (скорее всего, монооксигеназ CYP1A2 и CYP1B1) [215]. Повышение концентрации внутриклеточных мутагенов может вносить дополнительный вклад в формирование структурных перестроек генетического материала. Несмотря на важность рассматриваемых проблем, исследований, особенно на хромосомном уровне, явно недостаточно.

5. СТРЕСС КАК ФАКТОР МИКРОЭВОЛЮЦИОННЫХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ

Концепцию стресса, как фактора эволюционного процесса, выявляющего генетическую изменчивость у животных, активно разрабатывал академик Д.К. Беляев [216–218, 202]. Почти одновременно в научной литературе стали появляться данные об организменном стрессе как состоянии, меняющем и индуцирующем генетическую изменчивость *de novo* путем индукции хромосомных aberrаций в соматических и половых клетках [177, 195, 219], а также кроссинговера [179, 180].

Исследователи изучают роль стресс-реакции в эволюции на филогенетически далеких друг от друга организмах и на разных уровнях — от геномного до популяционного [220], на разных моделях определяют роль транспозиционной активности, скорости мутагенеза и значение генов-мутаторов [221–223]. В обзоре Гоффманна и Геркус [176] на различных примерах рассмотрено влияние в основном физических стрессоров на микроэволюционные процессы. У домового мыши использование таких плотно-зависимых зоосоциальных стрессоров, как феромоны, позволило выстроить цепочку событий, ведущую от стрессора к целостности генома соматических и половых клеток, численности и качеству рождающегося потомства [198]. Изменения в половых клетках при стрессе поставляют материал для дальнейшего гаметического отбора и дифференциальной селекции генотипов рождающегося потомства. Это может иметь значение для регуляции внутривидовой изменчивости и численности [197, 224, 225].

Следует подчеркнуть, что стрессорное действие хемосигналов (в крайне низких концентрациях, близких к природным), производимых самими домовыми мышами, связано с их зоосоциальной значимостью. Это делает летучие хемосигналы мышей адекватным инструментом для изучения действия стрессоров психогенной природы у человека и позволяет говорить, что именно центральная нервная система в определенных состояниях может выступать в роли мутагенного, а иногда и антимутагенного фактора. Она, среди прочих функций, осуществляет регуляцию работы геномов клеток в зависимости от условий внешней и внутренней среды многоклеточного организма. При этом в экстремальных условиях для достижения возможной адаптации она способна индуцировать перестройки генома. Изучение подобных эффектов стресс-реакции может иметь большое значение для понимания механизмов формирования ПТСР и других последствий психогенных стрессов у человека, которые приобретают все большее значение в последнее время [226, 227].

Таким образом, накопленные в последние годы данные указывают на то, что геном клетки представляет собой сложнейшую динамичную пространственно организованную систему, подверженную у высших животных и человека многоуровневой регуляции за счет изменений во внешней среде опосредованно через не менее сложную единую нейро-эндокрино-иммунную систему. Ведущая связующая роль между внешней средой и всеми клетками организма принадлежит центральной нервной системе, которая реализует резервы пластичности и лабильности клеточных геномов. Индивидуальные генетически детерминированные свойства организма и его физиологическое состояние, в зависимости от характера и силы воздействий, определяют вектор приспособительных реакций и их итог — формирование адаптивных/дезадаптивных изменений, направленных на выживание.

Исследование поддержано грантом РФФИ № 16-04-00678. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cannon WB. The wisdom of the body. New York: W.W. Norton & Co; 1932.
2. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. — М.: МЕДГИЗ, 1960. [Sel'e G. The Story of the Adaptation Syndrome. Moscow: MEDGIZ; 1960. (In Russ.)]
3. Лобашев М.Е., Пономаренко В.В., Полянская Г.Г., Цапыгина Р.И. О роли нервной системы в регуляции генетических и цитогенетических процессов // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. — 1973. — Т. 9. — № 4. — С. 398–405. [Lobashev ME, Ponomarenko VV, Polyanskaya GG, Tsapygina RI. The role of the nervous system in the regulation of genetic and cytogenetic processes. *Zh Evol Biokhim Fiziol.* 1973;9(4):398-405. (In Russ.)]
4. Лопатина Н.Г., Смирнова Г.П., Пономаренко В.В. Гипотеза нервной регуляции процесса реализации наследственной информации // Проблемы высшей нервной деятельности и нейрофизиологии / Под ред. Н.Ф. Суворова. — Л., 1975. — С. 107–121. [Lopatina NG, Smirnova GP, Ponomarenko VV. Hypothesis of nervous regulation of the hereditary information realization process. In: Problems of higher nervous activity and neurophysiology. Ed by N.F. Suvorov. Leningrad; 1975. P. 107-121. (In Russ.)]
5. Пономаренко В.В. О некоторых молекулярных и системных аспектах генетического контроля поведения // Труды XI съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова. — Л., 1970. — С. 97–101. [Ponomarenko VV. Some molecular and systemic aspects of genetic control of behavior. In: Proceedings of the XI Congress of the I.P. Pavlov Physiological Society. Leningrad; 1970. P. 97-101. (In Russ.)]
6. Savvateeva-Popova EV, Dyuzhikova NA. Stress and genome lability: Drosophyla and Rat genetic models. In: Proceedings of the International Norway-Russian Startup PHAsE Seminar “Physiological mechanisms of humans and animals in the processes of adaptation to environmental changes”. Saint Petersburg; 2017. P. 18-19.
7. Kaushik M, Kaushik S, Roy K, et al. A bouquet of DNA structures: Emerging diversity. *Biochem Biophys Rep.* 2016;5:388-395. doi: 10.1016/j.bbrep.2016.01.013.
8. Brazda V, Laister RC, Jagelska EB, Arrowsmith C. Cruciform structures are a common DNA feature important for regulating biological processes. *BMC Mol Biol.* 2011;12:33. doi: 10.1186/1471-2199-12-33.
9. Григор'ян Г.А., Гуляева Н.В. Стресс-реактивность и стресс-устойчивость в патогенезе депрессивных расстройств: роль эпигенетических механизмов // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. — 2015. — Т. 65. — № 1. — С. 19–32. [Grigor'yan GA, Gulyaeva NV. Stress Reactivity and Stress-Resilience in the Pathogenesis of Depressive Disorders: Involvement of Epigenetic Mechanisms. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im IP Pavlova.* 2015;65(1):19-32. (In Russ.)]
10. Cholewa-Waclaw J, Bird A, von Schimmelmann M, et al. The Role of Epigenetic Mechanisms in the Regulation of Gene Expression in the Nervous System. *Journal Neurosci.* 2016;36(45):11427-11434. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2492-16.2016.
11. Sweatt JD, Tamminga CA. An epigenomics approach to individual differences and its translation to neuropsychiatric conditions. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016;18(3):289-298. PMC5067146.
12. Griffiths BB, Hunter RG. Neuroepigenetics of stress. *Neuroscience.* 2014;275:420-435. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.06.041.

13. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci.* 2015;18(10):1353-1363. doi: 10.1038/nn.4086.
14. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(1):3-23. doi: 10.1038/npp.2015.171.
15. Hunter RG, Gagnidze K, McEwen BS, Pfaff DW. Stress and the dynamic genome: Steroids, epigenetics, and the transposome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(22):6828-6833. doi: 10.1073/pnas.1411260111.
16. Zannas AS, West AE. Epigenetics and the regulation of stress vulnerability and resilience. *Neuroscience.* 2014;264:157-170. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.12.003.
17. Jankord R, Zhang R, Flak JN, et al. Stress activation of IL-6 neurons in the hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;299(1):R343-351. doi: 10.1152/ajpregu.00131.2010.
18. Mantella RC, Vollmer RR, Rinaman L, et al. Enhanced corticosterone concentrations and attenuated Fos expression in the medial amygdala of female oxytocin knockout mice exposed to psychogenic stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(6):R1494-1504. doi: 10.1152/ajpregu.00387.2004.
19. Sterrenburg L, Gaszner B, Boerrigter J, et al. Sex-dependent and differential responses to acute restraint stress of corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat paraventricular nucleus, central amygdala, and bed nucleus of the stria terminalis. *J Neurosci Res.* 2012;90(1):179-192. doi: 10.1002/jnr.22737.
20. Yuen EY, Wei J, Yan Z. Molecular and Epigenetic Mechanisms for the Complex Effects of Stress on Synaptic Physiology and Cognitive Functions. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(11):948-955. doi: 10.1093/ijnp/pyx052.
21. Явич М.П., Рожицкая И.И., Голубева Л.Ю., Меерсон Ф.З. Эффекты операционного стресса на синтез ДНК в клетках печени и мозга // Вопросы медицинской химии. — 1990. — Т. 36. — № 5. — С. 8–11. [Yavich MP, Rozhitskaya II, Golubeva LY, Meerson FZ. Effects of operational stress on DNA synthesis in liver and brain cells. *Vopr Med Khim.* 1990;36(5):8-11. (In Russ.)]
22. Autelitano DJ. Stress-induced stimulation of pituitary POMC gene expression is associated with activation of transcription factor AP-1 in hypothalamus and pituitary. *Brain Res Bull.* 1998;45(1):75-82. doi: 10.1016/S0361-9230(97)00303-1.
23. Forsberg K, Aalling N, Wortwein G, et al. Dynamic regulation of cerebral DNA repair genes by psychological stress. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2015;778:37-43. doi: 10.1016/j.mrgentox.2014.12.003.
24. Fukudo S, Abe K, Hongo M, et al. Brain-gut induction of heat shock protein (HSP) 70 mRNA by psychophysiological stress in rats. *Brain Res.* 1997;757(1):146-148. doi: 10.1016/S0006-8993(97)00179-0.
25. Irwin LN. Gene expression in the hippocampus of behaviorally stimulated rats: analysis by DNA microarray. *Brain Res Mol Brain Res.* 2001;96(1-2):163-169. doi: 10.1016/S0169-328X(01)00269-8.
26. Le Greves P, Sharma HS, Westman J, et al. Acute heat stress induces edema and nitric oxide synthase upregulation and down-regulates mRNA levels of the NMDAR1, NMDAR2A and NMDAR2B subunits in the rat hippocampus. In: James HE, Marschall LF, Raulen HJ, et al, editors. Brain Edema X. Acta Neurochirurgica Supplements. Vol 70. Vienna: Springer; 1997. doi: 10.1007/978-3-7091-6837-0_85.
27. Senba E, Ueyama T. Stress-induced expression of immediate early genes in the brain and peripheral organs of the rat. *Neurosci Res.* 1997;29(3):183-207. doi: 10.1016/S0168-0102(97)00095-3.
28. Stam R, Bruijnzeel AW, Wiegant VM. Long-lasting stress sensitisation. *Eur J Pharmacol.* 2000;405(1-3):217-224. doi: 10.1016/S0014-2999(00)00555-0.
29. Vellucci SV, Parrott RF. Vasopressin and oxytocin gene expression in the porcine forebrain under basal conditions and following acute stress. *Neuropeptides.* 1997;31(5):431-438. doi: 10.1016/S0143-4179(97)90036-6.
30. Yamanishi K, Doe N, Sumida M, et al. Hepatocyte nuclear factor 4 alpha is a key factor related to depression and physiological homeostasis in the mouse brain. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119021. doi: 10.1371/journal.pone.0119021.
31. Zhao J, Qi XR, Gao SF, et al. Different stress-related gene expression in depression and suicide. *J Psychiatr Res.* 2015;68:176-185. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.06.010.
32. Stankiewicz AM, Goscik J, Majewska A, et al. The Effect of Acute and Chronic Social Stress on the Hippocampal Transcriptome in Mice. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142195. doi: 10.1371/journal.pone.0142195.
33. Provencal N, Binder EB. The effects of early life stress on the epigenome: From the womb to adulthood and even before. *Exp Neurol.* 2015;268:10-20. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.09.001.
34. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci.* 2009;12(3):342-348. doi: 10.1038/nn.2270.
35. McGowan PO, Hope TA, Meck WH, et al. Impaired social recognition memory in recombination activating gene 1-deficient mice. *Brain Res.* 2011;1383:187-195. doi: 10.1016/j.brainres.2011.02.054.
36. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev.* 2009;23(7):781-783. doi: 10.1101/gad.1787609.

37. Rudenko A, Tsai LH. Epigenetic modifications in the nervous system and their impact upon cognitive impairments. *Neuropharmacology*. 2014;80:70-82. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.043.
38. Houston I, Peter CJ, Mitchell A, et al. Epigenetics in the human brain. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):183-197. doi: 10.1038/npp.2012.78.
39. Graff J, Mansuy IM. Epigenetic codes in cognition and behaviour. *Behav Brain Res*. 2008;192(1):70-87. doi: 10.1016/j.bbr.2008.01.021.
40. Akbarian S, Beeri MS, Haroutunian V. Epigenetic determinants of healthy and diseased brain aging and cognition. *JAMA Neurol*. 2013;70(6):711-718. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1459.
41. Graff J, Kim D, Dobbin MM, Tsai LH. Epigenetic regulation of gene expression in physiological and pathological brain processes. *Physiol Rev*. 2011;91(2):603-649. doi: 10.1152/physrev.00012.2010.
42. Dalton VS, Kolshus E, McLoughlin DM. Epigenetics and depression: return of the repressed. *J Affect Disord*. 2014;155:1-12. doi: 10.1016/j.jad.2013.10.028.
43. Miller CA, Sweatt JD. Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron*. 2007;53(6):857-869. doi: 10.1016/j.neuron.2007.02.022.
44. Pena CJ, Bagot RC, Labonte B, Nestler EJ. Epigenetic signaling in psychiatric disorders. *J Mol Biol*. 2014;426(20):3389-3412. doi: 10.1016/j.jmb.2014.03.016.
45. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*. 2006;9(4):519-525. doi: 10.1038/nn1659.
46. Bagot RC, Labonte B, Pena CJ, Nestler EJ. Epigenetic signaling in psychiatric disorders: stress and depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16(3):281-295.
47. Bartlett AA, Singh R, Hunter RG. Anxiety and Epigenetics. *Adv Exp Med Biol*. 2017;978:145-166. doi: 10.1007/978-3-319-53889-1_8.
48. Sweatt JD, Tamminga CA. An epigenomics approach to individual differences and its translation to neuropsychiatric conditions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016;18(3):289-298.
49. Zannas AS, Provencal N, Binder EB. Epigenetics of Posttraumatic Stress Disorder: Current Evidence, Challenges, and Future Directions. *Biol Psychiatry*. 2015;78(5):327-335. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.04.003.
50. Mehler MF. Epigenetic principles and mechanisms underlying nervous system functions in health and disease. *Prog Neurobiol*. 2008;86(4):305-341. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.10.001.
51. Ricq EL, Hooker JM, Haggarty SJ. Toward development of epigenetic drugs for central nervous system disorders: Modulating neuroplasticity via H3K4 methylation. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;70(12):536-550. doi: 10.1111/pcn.12426.
52. Karsli-Ceppioglu S. Epigenetic Mechanisms in Psychiatric Diseases and Epigenetic Therapy. *Drug Dev Res*. 2016;77(7):407-413. doi: 10.1002/ddr.21340.
53. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature*. 2000;403(6765):41-45. doi: 10.1038/47412.
54. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*. 2007;128(4):693-705. doi: 10.1016/j.cell.2007.02.005.
55. Chakravarty S, Pathak SS, Maitra S, et al. Epigenetic regulatory mechanisms in stress-induced behavior. *Int Rev Neurobiol*. 2014;115:117-154. doi: 10.1016/B978-0-12-801311-3.00004-4.
56. Дюжикова Н.А., Скоморохова Е.Б., Вайдо А.И. Эпигенетические механизмы формирования пост-стрессорных состояний // Успехи физиологических наук. — 2015. — Т. 46. — № 1. — С. 47–75. [Dyuzhikova NA, Skomorokhova EB, Vaydo AI. Epigenetic Mechanisms in Post-Stress States. *Usp Fiziol Nauk*. 2015;46(1):47-75. (In Russ.)]
57. Parkel S, Lopez-Atalaya JP, Barco A. Histone H3 lysine methylation in cognition and intellectual disability disorders. *Learn Mem*. 2013;20(10):570-579. doi: 10.1101/lm.029363.112.
58. Berger SL. Histone modifications in transcriptional regulation. *Curr Opin Genet Dev*. 2002;12(2):142-8. doi: 10.1016/S0959-437X(02)00279-4.
59. Jarome TJ, Lubin FD. Histone lysine methylation: critical regulator of memory and behavior. *Rev Neurosci*. 2013;24(4):375-387. doi: 10.1515/revneuro-2013-0008.
60. Sun H, Kennedy PJ, Nestler EJ. Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):124-37. doi: 10.1038/npp.2012.73.
61. Stankiewicz AM, Swiergiel AH, Lisowski P. Epigenetics of stress adaptations in the brain. *Brain Res Bull*. 2013;98:76-92. doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.07.003.
62. Chandramohan Y, Droste SK, Arthur JS, Reul JM. The forced swimming-induced behavioural immobility response involves histone H3 phospho-acetylation and c-Fos induction in dentate gyrus granule neurons via activation of the N-methyl-D-aspartate/extracellular signal-regulated kinase/mitogen- and stress-activated kinase signalling pathway. *Eur J Neurosci*. 2008;27(10):2701-2713. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06230.x.
63. Chandramohan Y, Droste SK, Reul JM. Novelty stress induces phospho-acetylation of histone H3 in rat dentate gyrus granule neurons through coincident signalling via the N-methyl-D-aspartate receptor and the glucocorticoid receptor: relevance for

- c-fos induction. *J Neurochem.* 2007;101(3):815-828. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04396.x.
64. Covington HE, Vialou VF, LaPlant Q, et al. Hippocampal-dependent antidepressant-like activity of histone deacetylase inhibition. *Neurosci Lett.* 2011;493(3):122-126. doi: 10.1016/j.neulet.2011.02.022.
65. 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): 20912-17. doi: 10.1073/pnas.0911143106.
66. Ferland CL, Schrader LA. Regulation of histone acetylation in the hippocampus of chronically stressed rats: a potential role of sirtuins. *Neuroscience.* 2011;174: 104-14. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.077.
67. Hinwood M, Tynan RJ, Day TA, Walker FR. Repeated social defeat selectively increases deltaFosB expression and histone H3 acetylation in the infralimbic medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex.* 2011;21(2):262-271. doi: 10.1093/cercor/bhq080.
68. Hollis F, Wang H, Dietz D, et al. The effects of repeated social defeat on long-term depressive-like behavior and short-term histone modifications in the hippocampus in male Sprague-Dawley rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;211(1):69-77. doi: 10.1007/s00213-010-1869-9.
69. Hollis F, Duclot F, Gunjan A, Kabbaj M. Individual differences in the effect of social defeat on anhedonia and histone acetylation in the rat hippocampus. *Horm Behav.* 2011;59(3):331-337. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.09.005.
70. Covington HE, Maze I, LaPlant QC, et al. Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *The J Neurosci.* 2009;29(37):11451-11460. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1758-09.2009.
71. Wilkinson MB, Xiao G, Kumar A, et al. Imipramine treatment and resiliency exhibit similar chromatin regulation in the mouse nucleus accumbens in depression models. *J Neurosci.* 2009;29(24):7820-7832. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0932-09.2009.
72. Ferland CL, Harris EP, Lam M, Schrader LA. Facilitation of the HPA axis to a novel acute stress following chronic stress exposure modulates histone acetylation and the ERK/MAPK pathway in the dentate gyrus of male rats. *Endocrinology.* 2014;155(8):2942-2952. doi: 10.1210/en.2013-1918.
73. Bilang-Bleuel A, Ulbricht S, Chandramohan Y, et al. Psychological stress increases histone H3 phosphorylation in adult dentate gyrus granule neurons: involvement in a glucocorticoid receptor-dependent behavioural response. *Eur J Neurosci.* 2005;22(7):1691-1700. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04358.x.
74. Lee KK, Workman JL. Histone acetyltransferase complexes: one size doesn't fit all. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(4):284-295. doi: 10.1038/nrm2145.
75. Choi JK, Howe LJ. Histone acetylation: truth of consequences? *Biochem Cell Biol.* 2009;87(1):139-150. doi: 10.1139/O08-112.
76. Morris MJ, Karra AS, Monteggia LM. Histone deacetylases govern cellular mechanisms underlying behavioral and synaptic plasticity in the developing and adult brain. *Behav Pharmacol.* 2010;21(5-6):409-419. doi: 10.1097/FBP.0b013e32833c20c0.
77. Uchida S, Hara K, Kobayashi A, et al. Epigenetic status of Gdnf in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron.* 2011;69(2):359-72. doi: 10.1016/j.neuron.2010.12.023.
78. Sterrenburg L, Gaszner B, Boerrieger J, et al. Chronic stress induces sex-specific alterations in methylation and expression of corticotropin-releasing factor gene in the rat. *PLoS One.* 2011;6(11):e28128. doi: 10.1371/journal.pone.0028128.
79. Renthal W, Maze I, Krishnan V, et al. Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron.* 2007;56(3):517-529. doi: 10.1016/j.neuron.2007.09.032.
80. Han A, Sung YB, Chung SY, Kwon MS. Possible additional antidepressant-like mechanism of sodium butyrate: targeting the hippocampus. *Neuropharmacology.* 2014;81:292-302. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.02.017.
81. Grayson DR, Kundakovic M, Sharma RP. Is there a future for histone deacetylase inhibitors in the pharmacotherapy of psychiatric disorders? *Mol Pharmacol.* 2010;77(2):126-135. doi: 10.1124/mol.109.061333.
82. Lin H, Geng X, Dang W, et al. Molecular mechanisms associated with the antidepressant effects of the class I histone deacetylase inhibitor MS-275 in the rat ventrolateral orbital cortex. *Brain Res.* 2012;1447:119-125. doi: 10.1016/j.brainres.2012.01.053.
83. Zhao Y, Xing B, Dang YH, et al. Microinjection of valproic acid into the ventrolateral orbital cortex enhances stress-related memory formation. *PLoS One.* 2013;8(1): e52698. doi: 10.1371/journal.pone.0052698.
84. Covington HE, Maze I, Sun H, et al. A role for repressive histone methylation in cocaine-induced vulnerability to stress. *Neuron.* 2011;71(4):656-670. doi: 10.1016/j.neuron.2011.06.007.
85. Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J Neurosci.* 2004;24(24):5603-5610. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0589-04.2004.
86. Tsuji M, Miyagawa K, Takeda H. Epigenetic regulation of resistance to emotional stress: possible involvement of 5-HT1A receptor-mediated histone acetylation. *J Pharmacol Sci.* 2014;125(4):347-354. doi: 10.1254/jphs.14R07CP.

87. Wang A, Nie W, Li H, et al. Epigenetic upregulation of corticotrophin-releasing hormone mediates postnatal maternal separation-induced memory deficiency. *PloS One*. 2014;9(4):e94394. doi: 10.1371/journal.pone.0094394.
88. Chen J, Evans AN, Liu Y, et al. Maternal deprivation in rats is associated with corticotrophin-releasing hormone (CRH) promoter hypomethylation and enhances CRH transcriptional responses to stress in adulthood. *J Neuroendocrinol*. 2012;24(7):1055-1064. doi: 10.1111/j.1365-2826.2012.02306.x.
89. Xu L, Sun Y, Gao L, et al. Prenatal restraint stress is associated with demethylation of corticotrophin releasing hormone (CRH) promoter and enhances CRH transcriptional responses to stress in adolescent rats. *Neurochem Res*. 2014;39(7):1193-1198. doi: 10.1007/s11064-014-1296-0.
90. Roth TL, Sweatt JD. Annual Research Review: Epigenetic mechanisms and environmental shaping of the brain during sensitive periods of development. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;52(4):398-408. doi: 10.1111/j.1469-7610.2010.02282.x.
91. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*. 2004;7(8):847-854. doi: 10.1038/nn1276.
92. Murgatroyd C, Spengler D. Epigenetic programming of the HPA axis: early life decides. *Stress*. 2011;14(6):581-589. doi: 10.3109/10253890.2011.602146.
93. Roth TL, Zoladz PR, Sweatt JD, Diamond DM. Epigenetic modification of hippocampal Bdnf DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*. 2011;45(7):919-926. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.01.013.
94. Fuchikami M, Morinobu S, Kurata A, et al. Single immobilization stress differentially alters the expression profile of transcripts of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and histone acetylation at its promoters in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(1):73-82. doi: 10.1017/S1461145708008997.
95. Babenko O, Kovalchuk I, Metz GA. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;48:70-91. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.11.013.
96. Provencal N, Binder EB. The neurobiological effects of stress as contributors to psychiatric disorders: focus on epigenetics. *Curr Opin Neurobiol*. 2015;30:31-37. doi: 10.1016/j.conb.2014.08.007.
97. Bale TL. Epigenetic and transgenerational reprogramming of brain development. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(6):332-344. doi: 10.1038/nrn3818.
98. Дюжикова Н.А., Ширяева Н.В., Вайдо А.И., и др. Пролиферативная активность и особенности структурно-функциональной организации хромосом в клетках развивающегося мозга в связи с генетически детерминированной возбудимостью нервной системы у крыс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 1999. — Т. 85. — № 1. — С. 93–98. [Dyuzhikova NA, Shiryayeva NV, Vaydo AI, et al. Proliferative activity and structure-functional organization of chromosomes in cells from the developing brain in respect to genetically determined excitability of the rat nervous system. *Russian Journal of Physiology*. 1999;85(1):93-98. (In Russ.)]
99. Дюжикова Н.А., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г., и др. Влияние пренатального эмоционально-болевого стресса на состояние интерфазного хроматина в нейронах развивающегося мозга крыс с различной возбудимостью нервной системы // Цитология. — 2000. — Т. 42. — № 8. — С. 785–786. [Dyuzhikova NA, Vaydo AI, Lopatina NG, et al. A short-term emotional-painful stress and the state of interphase chromatin of developing brain neurons in rat lines differing in their nervous system excitability. *Tsitologiya*. 2000;42(8):772-786. (In Russ.)]
100. Дюжикова Н.А., Ширяева Н.В., Павлова М.Б., Вайдо А.И. Долгосрочное влияние пренатального стресса на характеристики нейронов гиппокампа крыс, различающихся по возбудимости нервной системы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2011. — Т. 152. — № 11. — С. 499–501. [Dyuzhikova NA, Shiryayeva NV, Pavlova MB, Vaydo AI. Long-term effect of prenatal stress on the characteristics of hippocampal neurons in rats that differ in the excitability of the nervous system. *Biull Eksp Biol Med*. 2011;152(11):499-501. (In Russ.)]
101. Zhang K, Qu S, Chang S, et al. An overview of posttraumatic stress disorder genetic studies by analyzing and integrating genetic data into genetic database PTSDgene. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:647-656. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.08.021.
102. Klengel T, Binder EB. Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene x Environment Interactions. *Neuron*. 2015;86(6):1343-1357. doi: 10.1016/j.neuron.2015.05.036.
103. Лопатина Н.Г., Пономаренко В.В. Исследование генетических основ высшей нервной деятельности // Физиология поведения. Нейробиологические закономерности / Под ред. А.С. Батуева. — Л., 1987. — С. 9–59. [Lopatina NG, Ponomarenko VV. Study of the genetic basis of higher nervous activity. In: *Physiology of behavior. Neurobiological regularities*. Ed by A.S. Batuev. Leningrad; 1987. P. 9-59. (In Russ.)]
104. Вайдо А.И., Дюжикова Н.А., Ширяева Н.В., и др. Системный контроль молекулярно-клеточных

- и эпигенетических механизмов долгосрочных последствий стресса // Генетика. — 2009. — Т. 45. — № 3. — С. 342–348. [Vaydo AI, Dyuzhikova NA, Shiryayeva NV, et al. Systemic control of the molecular, cell, and epigenetic mechanisms of long-lasting consequences of stress. *Genetika*. 2009;45(3):342-348. (In Russ.)]
105. Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г. Влияние невротизации спустя длительные сроки после ее окончания на поведение крыс, различающихся по возбудимости нервной системы // Журнал высшей нервной деятельности. — 1996. — Т. 46. — № 1. — С. 157–162. [Shiryayeva NV, Vaydo AI, Lopatina NG. The influence of neurologization after long periods after its termination on the behavior of rats differing in the excitability of the nervous system. *Zhurnal vysshey nernoy deyatel'nosti*. 1996;46(1):157-162. (In Russ.)]
106. Павлова М.Б., Ширяева Н.В., Дюжикова Н.А., Вайдо А.И. Влияние длительного эмоционально-болевого стресса на метилирование гистона H3 в клетках гиппокампа и амигдалы крыс с различной возбудимостью нервной системы // Нейрохимия. — 2017. — Т. 34. — № 3. — С. 227–234. [Pavlova MB, Shiryayeva NV, Dyuzhikova NA, Vaydo 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. *Neirokhimiia*. 2017;34(3):227-234. (In Russ.)]
107. Соколова Н.Е., Ширяева Н.В., Дюжикова Н.А., и др. Влияние длительного эмоционально-болевого стресса на динамику ацетилирования гистона H4 в нейронах гиппокампа крыс с разным уровнем возбудимости нервной системы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — Т. 142. — № 9. — С. 313–315. [Sokolova NE, Shiryayeva NV, Dyuzhikova NA, et al. The influence of prolonged emotional pain stress on the dynamics of histone H4 acetylation in hippocampal neurons in rats with different levels of excitability of the nervous system. *Biull Eksp Biol Med*. 2006;142(9):313-315. (In Russ.)]
108. Дюжикова Н.А., Савенко Ю.Н., Соколова Н.Е., и др. Влияние длительного эмоционально-болевого стресса на содержание метилцитозинсвязывающего белка MeCP2 в ядрах нейронов гиппокампа крыс с различным уровнем возбудимости нервной системы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — Т. 142. — № 8. — С. 205–207. [Dyuzhikova NA, Savenko YN, Sokolova NE, et al. The effect of prolonged emotional pain stress on the content of methylcytosin-binding protein MeCP2 in the nuclei of hippocampal neurons in rats with different levels of excitability of the nervous system. *Biull Eksp Biol Med*. 2006;142(8):205-207. (In Russ.)]
109. Nesbitt AM, McCurdy RD, Bryant SM, Alter MD. Total levels of hippocampal histone acetylation predict normal variability in mouse behavior. *PLoS One*. 2014;9(5):e94224. doi: 10.1371/journal.pone.0094224.
110. Heinzelmann M, Gill J. Epigenetic Mechanisms Shape the Biological Response to Trauma and Risk for PTSD: A Critical Review. *Nurs Res Pract*. 2013;2013:417010. doi: 10.1155/2013/417010.
111. Raabe FJ, Spengler D. Epigenetic Risk Factors in PTSD and Depression. *Front Psychiatry*. 2013;4:80. doi: 10.3389/fpsy.2013.00080.
112. Grafodatskaya D, Chung BH, Butcher DT, et al. Multilocus loss of DNA methylation in individuals with mutations in the histone H3 lysine 4 demethylase KDM5C. *BMC Med Genomics*. 2013;6:1. doi: 10.1186/1755-8794-6-1.
113. Zhang Y, Reinberg D. Transcription regulation by histone methylation: interplay between different covalent modifications of the core histone tails. *Genes Dev*. 2001;15(18):2343-2360. doi: 10.1101/gad.927301.
114. Fischle W, Wang Y, Allis CD. Histone and chromatin cross-talk. *Curr Opin Cell Biol*. 2003;15(2):172-183. doi: 10.1016/s0955-0674(03)00013-9.
115. Полторацкий В.П., Подгорная О.И. Роль сателлитной ДНК в пространственной организации хроматина в интерфазном ядре // Цитология. — 1992. — Т. 34. — № 2. — С. 3–10. [Poltorackiy VP, Podgornaya OI. The role of satellite DNA in the spatial organization of chromatin in the interphase nucleus. *Cell and tissue biology*. 1992;34(2):3-10. (In Russ.)]
116. Ayyanathan K, Lechner MS, Bell P, et al. Regulated recruitment of HP1 to a euchromatic gene induces mitotically heritable, epigenetic gene silencing: a mammalian cell culture model of gene variegation. *Genes Dev*. 2003;17(15):1855-1869. doi: 10.1101/gad.1102803.
117. Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Прицентромерный гетерохроматин как главный режиссер программы индивидуального развития // Генетика человека и патология / Под ред. В.П. Пузырева. — Томск, 2011. — С. 59–63. [Kuznetsova TV, Baranov VS. Pricentromeric heterochromatin as the main director of the individual development program. In: Human Genetics and Pathology. Ed by V.P. Puzyrev. Tomsk; 2011. P. 59-63. (In Russ.)]
118. Takizawa T, Meshorer E. Chromatin and nuclear architecture in the nervous system. *Trends Neurosci*. 2008;31(7):343-352. doi: 10.1016/j.tins.2008.03.005.
119. Chan RKW, Peto CA, Sawchenko PE. Fine structure and plasticity of barosensitive neurons in

- the nucleus of solitary tract. *The J Comp Neurol.* 2000;422(3):338-351. doi: 10.1002/1096-9861(20000703)422:3<338::aid-cne2>3.0.co;2-2.
120. Отеллин В.А., Неокесарийский А. А., Коржевский Д. Э. Изменения структуры ядер нейронов неокортекса в условиях дефицита серотонина и катехоламинов // Цитология. — 1998. — Т. 40. — № 4. — С. 256–259. [Otellin VA, Neokesariyskiy AA, Korzhevskiy DE. Changes in the structure of the nucleus of neocortical neurons during deficiency of serotonin and catecholamines. *Cell and tissue biology.* 1998;40(4):256-259. (In Russ.)]
121. Komitowski D, Muto S, Weiss J, et al. Structural changes in nuclear chromatin in rat pituitary after chronic stress of low intensity. *Anat Rec.* 1988;220(2):125-131. doi: 10.1002/ar.1092200203.
122. Garcia-Segura LM, Berciano MT, Lafarga M. Nuclear compartmentalization in transcriptionally activated hypothalamic neurons. *Biol Cell.* 1993;77(2):143-154. doi: 10.1016/s0248-4900(05)80182-0.
123. Yu L, Tzeng W-Y, Liu M-Y. The effects of male and female companions in reversing the stressor-decreased cell proliferation and neurogenesis. In: Proceedings of the 19-th International Conference on Neuroscience and Biological Psychiatry “Stress and behavior”; May 16-19; Saint Petersburg.
124. Koyama S, Soini HA, Foley J, et al. Stimulation of cell proliferation in the subventricular zone by synthetic murine pheromones. *Front Behav Neurosci.* 2013;7:101. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00101.
125. Akhmanova A, Verkerk T, Langeveld A, et al. Characterisation of transcriptionally active and inactive chromatin domains in neurons. *J Cell Sci.* 2000;113 Pt 24:4463-4474.
126. Дюжикова Н.А., Савенко Ю.Н., Миронов С.В., и др. Характеристики гетерохроматина в нейронах гиппокампа крыс линий с различной возбудимостью нервной системы в условиях моделирования посттравматического стрессового расстройства // Морфология. — 2007. — Т. 131. — № 2. — С. 43–50. [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. *Morphology.* 2007;131(2):43-50. (In Russ.)]
127. Litt MD, Simpson M, Recillas-Targa F, et al. Transitions in histone acetylation reveal boundaries of three separately regulated neighboring loci. *EMBO J.* 2001;20(9):2224-2235. doi: 10.1093/emboj/20.9.2224.
128. Litt MD, Simpson M, Gaszner M, et al. Correlation between histone lysine methylation and developmental changes at the chicken beta-globin locus. *Science.* 2001;293(5539):2453-2455. doi: 10.1126/science.1064413.
129. Noma K, Allis CD, Grewal SI. Transitions in distinct histone H3 methylation patterns at the heterochromatin domain boundaries. *Science.* 2001;293(5532):1150-1155. doi: 10.1126/science.1064150.
130. Hall IM, Shankaranarayana GD, Noma K, et al. Establishment and maintenance of a heterochromatin domain. *Science.* 2002;297(5590):2232-2237. doi: 10.1126/science.1076466.
131. Rinaldi A, Vincenti S, De Vito F, et al. Stress induces region specific alterations in microRNAs expression in mice. *Behav Brain Res.* 2010;208(1):265-269. doi: 10.1016/j.bbr.2009.11.012.
132. Andolina D, Di Segni M, Bisicchia E, et al. Effects of lack of microRNA-34 on the neural circuitry underlying the stress response and anxiety. *Neuropharmacology.* 2016;107:305-316. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.044.
133. Haramati S, Navon I, Issler O, et al. MicroRNA as repressors of stress-induced anxiety: the case of amygdalar miR-34. *J Neurosci.* 2011;31(40):14191-203. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1673-11.2011.
134. Mannironi C, Biundo A, Rajendran S, et al. miR-135a Regulates Synaptic Transmission and Anxiety-Like Behavior in Amygdala. *Mol Neurobiol.* 2018;55(4):3301-3315. doi: 10.1007/s12035-017-0564-9.
135. Li C, Liu Y, Liu D, et al. Dynamic Alterations of miR-34c Expression in the Hypothalamus of Male Rats after Early Adolescent Traumatic Stress. *Neural Plast.* 2016;2016:5249893. doi: 10.1155/2016/5249893.
136. Zhou R, Yuan P, Wang Y, et al. Evidence for selective microRNAs and their effectors as common long-term targets for the actions of mood stabilizers. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(6):1395-1405. doi: 10.1038/npp.2008.131.
137. Uchida S, Hara K, Kobayashi A, et al. Early life stress enhances behavioral vulnerability to stress through the activation of REST4-mediated gene transcription in the medial prefrontal cortex of rodents. *J Neurosci.* 2010;30(45):15007-15018. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1436-10.2010.
138. Olejniczak M, Kotowska-Zimmer A, Krzyzosiak W. Stress-induced changes in miRNA biogenesis and functioning. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(2):177-191. doi: 10.1007/s00018-017-2591-0.
139. Kim AH, Reimers M, Maher B, et al. MicroRNA expression profiling in the prefrontal cortex of individuals affected with schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophr Res.* 2010;124(1-3):183-191. doi: 10.1016/j.schres.2010.07.002.
140. Rong H, Liu TB, Yang KJ, et al. MicroRNA-134 plasma levels before and after treatment for bipolar mania. *J Psychiatr Res.* 2011;45(1):92-95. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.04.028.

141. Xu Y, Liu H, Li F, et al. A polymorphism in the miRNA-30e precursor associated with major depressive disorder risk and P300 waveform. *J Affect Disord.* 2010;127(1-3):332-6. doi: 10.1016/j.jad.2010.05.019.
142. Rodgers AB, Morgan CP, Leu NA, Bale TL. Transgenerational epigenetic programming via sperm miRNA recapitulates effects of paternal stress. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(44):13699-13704. doi: 10.1073/pnas.1508347112.
143. Nestler EJ. Transgenerational Epigenetic Contributions to Stress Responses: Fact or Fiction? *PLoS Biol.* 2016;14(3):e1002426. doi: 10.1371/journal.pbio.1002426.
144. Rodgers AB, Bale TL. Germ Cell Origins of Post-traumatic Stress Disorder Risk: The Transgenerational Impact of Parental Stress Experience. *Biol Psychiatry.* 2015;78(5):307-314. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.03.018.
145. Qureshi IA, Mattick JS, Mehler MF. Long non-coding RNAs in nervous system function and disease. *Brain Res.* 2010;1338:20-35. doi: 10.1016/j.brainres.2010.03.110.
146. Huang X, Luo YL, Mao YS, Ji JL. The link between long noncoding RNAs and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;73:73-78. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.06.004.
147. Ni X, Liao Y, Li L, et al. Therapeutic role of long non-coding RNA TCONS_00019174 in depressive disorders is dependent on Wnt/beta-catenin signaling pathway. *J Integr Neurosci.* 2017. doi: 10.3233/JIN-170052.
148. Baudry A, Mouillet-Richard S, Schneider B, et al. miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants. *Science.* 2010;329(5998):1537-1541. doi: 10.1126/science.1193692.
149. Gao J, Wang WY, Mao YW, et al. A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134. *Nature.* 2010;466(7310):1105-1109. doi: 10.1038/nature09271.
150. Libert S, Pointer K, Bell EL, et al. SIRT1 activates MAO-A in the brain to mediate anxiety and exploratory drive. *Cell.* 2011;147(7):1459-1472. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.054.
151. Pezer Z, Brajkovic J, Feliciello I, Ugarkovic D. Satellite DNA-mediated effects on genome regulation. *Genome Dyn.* 2012;7:153-169. doi: 10.1159/000337116.
152. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. — Новосибирск: Наука, 1997. [Puzyrev VP, Stepanov VA. *Pathological anatomy of the human genome.* Novosibirsk: Nauka; 1997. (In Russ.)]
153. McClintock B. The significance of responses of the genome to challenge. *Science.* 1984;226(4676):792-801.
154. Reilly MT, Faulkner GJ, Dubnau J, et al. The role of transposable elements in health and diseases of the central nervous system. *J Neurosci.* 2013;33(45):17577-17586. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3369-13.2013.
155. Чересиз С.В., Юрченко Н.Н., Иванников А.В., Захаров И.К. Мобильные элементы и стресс // Информационный вестник ВОГиС. — 2008. — Т. 12. — № 1–2. — С. 216–241. [Cheresiz SV, Yurchenko NN, Ivannikov AV, Zakharov IK. Elements and stress. *Informatsionnyi vestnik VOGiS.* 2008;12(1-2):216-41. (In Russ.)]
156. Muotri AR, Marchetto MC, Coufal NG, Gage FH. The necessary junk: new functions for transposable elements. *Hum Mol Genet.* 2007;16 Spec No. 2: R159-167. doi: 10.1093/hmg/ddm196.
157. Muotri AR, Zhao C, Marchetto MC, Gage FH. Environmental influence on L1 retrotransposons in the adult hippocampus. *Hippocampus.* 2009;19(10):1002-1007. doi: 10.1002/hipo.20564.
158. Lapp HE, Hunter RG. The dynamic genome: transposons and environmental adaptation in the nervous system. *Epigenomics.* 2016;8(2):237-249. doi: 10.2217/epi.15.107.
159. Vijg J, Uitterlinden AG. A search for DNA alterations in the aging mammalian genome: An experimental strategy. *Mech Ageing Dev.* 1987;41(1-2):47-63. doi: 10.1016/0047-6374(87)90053-4.
160. Паткин Е.Л., Вайдо А.И., Кустова М.Е., и др. Однонитевые разрывы ДНК в отдельных клетках мозга различных линий крыс в норме и при стрессорном воздействии // Цитология. — 2001. — Т. 43. — № 3. — С. 269–272. [Patkin EL, Vaydo AI, Kustova ME, et al. Single strand breaks of DNA in separate brain cells of different rat lines in normal and under stress conditions. *Cell and tissue biology.* 2001;43(3):269-272. (In Russ.)]
161. Love S, Barber R, Wilcock GK. Apoptosis and expression of DNA repair proteins in ischaemic brain injury in man. *NeuroReport.* 1998;9(6):955-959. doi: 10.1097/00001756-199804200-00001.
162. Lai H. Single- and double-strand DNA breaks in rat brain cells after acute exposure to radiofrequency electromagnetic radiation. *Intl J Radiat Biol.* 2009;69(4):513-21. doi: 10.1080/095530096145814.
163. Consiglio AR, Ramos AL, Henriques JA, Picada JN. DNA brain damage after stress in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(4):652-656. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.03.004.
164. Suberbielle E, Sanchez PE, Kravitz AV, et al. Physiologic brain activity causes DNA double-strand breaks in neurons, with exacerbation by amyloid-beta. *Nat Neurosci.* 2013;16(5):613-621. doi: 10.1038/nn.3356.
165. Madabhushi R, Gao F, Pfenning AR, et al. Activity-Induced DNA Breaks Govern the Expression of

- Neuronal Early-Response Genes. *Cell*. 2015;161(7): 1592-1605. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.032.
166. Watson LA, Tsai LH. In the loop: how chromatin topology links genome structure to function in mechanisms underlying learning and memory. *Curr Opin Neurobiol*. 2017;43:48-55. doi: 10.1016/j.conb.2016.12.002.
167. McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med*. 2011;62:431-45. doi: 10.1146/annurev-med-052209-100430.
168. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Somatic genome variations in health and disease. *Curr Genomics*. 2010;11(6):387-396. doi: 10.2174/138920210793176065.
169. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases. *Curr Genomics*. 2008;9(7):452-465. doi: 10.2174/138920208786241216.
170. Iourov IY, Vorsanova SG, Liehr T, Yurov YB. Aneuploidy in the normal, Alzheimer's disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning. *Neurobiol Dis*. 2009;34(2):212-220. doi: 10.1016/j.nbd.2009.01.003.
171. Owusu-Ansah E, Perrimon N. Stress signaling between organs in metazoa. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2015;31:497-522. doi: 10.1146/annurev-cell-bio-100814-125523.
172. Mehta D, Klengel T, Conneely KN, et al. Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(20):8302-8307. doi: 10.1073/pnas.1217750110.
173. Snyder-Mackler N, Somel M, Tung J. Shared signatures of social stress and aging in peripheral blood mononuclear cell gene expression profiles. *Aging Cell*. 2014;13(5):954-957. doi: 10.1111/acel.12239.
174. Tung J, Barreiro LB, Johnson ZP, et al. Social environment is associated with gene regulatory variation in the rhesus macaque immune system. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(17):6490-6495. doi: 10.1073/pnas.1202734109.
175. Даев Е.В., Дукельская А.В. Феромональная индукция мейотических нарушений в сперматоцитах I как механизм угнетения репродуктивной функции самцов у домового мыши // Цитология. — 2005. — Т. 47. — № 6. — С. 505–509. [Daev EV, Dukel'skaya AV. Induction of meiotic disturbances in spermatocytes I by pheromones as an inhibiting mechanism of male reproductive function in house mice. *Cell and tissue biology*. 2005;47(6):505-509. (In Russ.)]
176. Hoffmann AA, Hercus MJ. Environmental Stress as an Evolutionary Force. *BioScience*. 2000;50(3):217. doi: 10.1641/0006-3568(2000)050[0217:esaef]2.3.co;2.
177. Цапыгина Р.И. Изучение роли центральной нервной системы в регуляции цитогенетических процессов условно-рефлекторным методом: Дис. ... канд. биол. наук. — Л., 1972. [Capygina RI. A study of the role of the central nervous system in the regulation of cytogenetic processes by the conditioned reflex method. [dissertation] Leningrad; 1972. (In Russ.)]
178. Керкис Ю.Я., Скорова С.В. О факторах, контролирующей интенсивность спонтанного мутационного процесса // Информационный бюллетень научного совета по проблемам радиобиологии. — 1977. — № 20. — С. 51–52. [Kerkis YY, Skorova SV. On the factors controlling the intensity of the spontaneous mutational process. *Informatsionnyy byulleten' nauchnogo soveta po problemam radiobiologii*. 1977;(20):51-52. (In Russ.)]
179. Бородин П.М., Беляев Д.К. Влияние стресса на частоту кроссинговера во 2-й хромосоме домового мыши // Доклады АН СССР. — 1980. — Т. 253. — № 3. — С. 727–729. [Borodin PM, Belyaev DK. Effect of stress on the frequency of crossing-over in the 2nd chromosome of a house mouse. *Doklady AN SSSR*. 1980;253(3):727-729. (In Russ.)]
180. Бородин П.М., Беляев Д.К. Влияние эмоционального стресса на частоту рекомбинаций в 1-й хромосоме домового мыши // Докл. АН СССР. — 1986. — Т. 286. — № 3. — С. 726–728. [Borodin PM, Belyaev DK. The influence of emotional stress on the frequency of recombinations in the 1st chromosome of a house mouse. *Doklady AN SSSR*. 1986;286(3):726-728. (In Russ.)]
181. Середенин С.Б., Дурнев А.Д., Ведерникова А.А. Влияние эмоционального стресса на частоту хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1980. — Т. 90. — № 7. — С. 91–92. [Seredenin SB, Durnev AD, Vedernikova AA. Effect of emotional stress on the frequency of chromosome aberrations in the bone marrow cells of mice. *Biull Eksp Biol Med*. 1980;90(7):91-92. (In Russ.)]
182. Ингель Ф.И., Геворкян Н.М., Ильюшина Н.А., и др. Длительный психоэмоциональный стресс как индуктор мутаций у млекопитающих и модификатор мутагенеза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1993. — Т. 116. — № 9. — С. 307–309. [Ingel' FI, Gevorkyan NM, Ilyushina NA, et al. Long emotional stress as an inducer of mutations in mammals and modifier mutagenesis. *Biull Eksp Biol Med*. 1993;116(9):307-309. (In Russ.)]
183. Ингель Ф.И., Хусаинова Ш.Н., Легостаева Т.Б., и др. Стресс у человека. Генетические аспекты // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. — 2012. — Т. 7. — № 1. — С. 58–71.

- [Ingel' FI, Husainova SN, Legostaeva TB, et al. Stress in humans. Genetic aspects. *Zhizn' bez opasnostey. Zdorov'e. Profilaktika. Dolgoletie*. 2012;7(1):58-71. (In Russ.)]
184. Dimitroglou E, Zafiropoulou M, Messini-Nikolaki N, et al. DNA damage in a human population affected by chronic psychogenic stress. *Int J Hyg Environ Health*. 2003;206(1):39-44. doi: 10.1078/1438-4639-00187.
185. Nersesyan AK, Boffetta P, Sarkisyan TF, et al. Chromosome aberrations in lymphocytes of persons exposed to an earthquake in Armenia. *Scand J Work Environ Health*. 2001;27(2):120-124.
186. Дюжикова Н.А., Быковская Н.В., Вайдо А.И., и др. Частота хромосомных нарушений, индуцированных однократным стрессорным воздействием у крыс, селектированных по возбудимости нервной системы // Генетика. — 1996. — Т. 32. — № 6. — С. 851–853. [Dyuzhikova NA, Bykovskaya NV, Vaydo AI, et al. Rate of chromosomal aberrations induced by short-term stress in rats selected for excitability of the nervous system. *Genetika*. 1996;32(6):851-853. (In Russ.)]
187. Быковская Н.В., Дюжикова Н.А., Вайдо А.И., и др. Частота хромосомных aberrаций, индуцированных стрессорным воздействием и циклофосфаном в клетках костного мозга крыс, селектированных по порогу возбудимости нервной системы // Генетика. — 1994. — Т. 30. — № 9. — С. 1224–1228. [Bykovskaya NV, Dyuzhikova NA, Vaydo AI, et al. The frequency of chromosomal aberrations induced by stress and cyclophosphamide in bone marrow cells of rats selected for the excitability threshold of the nervous system. *Genetika*. 1994;30(9):1224-1228. (In Russ.)]
188. Керкис Ю.Я. Физиологические изменения в клетке как причина мутационного процесса // Успехи современной биологии. — 1940. — Т. 13. — № 1. — С. 143–159. [Kerkis YY. Physiological changes in the cell as the cause of the mutation process. *Advances in modern biology*. 1940;13(1):143-159. (In Russ.)]
189. Керкис Ю.Я., Осетрова Т.Л., Логвинова В.В., и др. Генетические и физиологические (гуморальные) факторы, контролирующие индуцированный и спонтанный мутационный процесс у млекопитающих // Проблемы теоретической и прикладной генетики. — Новосибирск, 1973. — С. 75–93. [Kerkis YY, Osetrova TL, Logvinova VV, et al. Genetic and physiological (humoral) factors controlling the induced and spontaneous mutational process in mammals. In: *Problems of theoretical and applied genetics*. Novosibirsk; 1973. P. 75-93. (In Russ.)]
190. Лобашев М.Е. Физиологическая (паранекротическая) гипотеза мутационного процесса // Вестник Ленинградского университета. — 1947. — № 8. — С. 10–29. [Lobashev ME. The physiological (paranecrotic) hypothesis of the mutational process. *Vestnik Leningradskogo universiteta*. 1947;(8):10-29. (In Russ.)]
191. Fischman HK, Pero RW, Kelly DD. Psychogenic Stress Induces Chromosomal and Dna Damage. *Int J Neurosci*. 2010;84(1-4):219-227. doi: 10.3109/00207459608987267.
192. Fischman HK, Kelly DD. Chromosomes and Stress. *Int J Neurosci*. 2009;99(1-4):201-219. doi: 10.3109/00207459908994325.
193. Ингель Ф.И., Ревазова Ю.А. Модификация эмоциональным стрессом мутагенных эффектов ксенобиотиков у животных и человека // Исследования по генетике. — 1999. — № 12. — С. 86–103. [Ingel' FI, Revazova YA. Modification of emotional stress by mutagenic effects of xenobiotics in animals and humans. *Issledovaniya po genetike*. 1999;(12):86-103. (In Russ.)]
194. Горюнов И.П., Бородин П.М. Влияние эмоционального стресса на частоту мейотических нарушений у самцов мышей // Генетика. — 1986. — Т. 22. — № 6. — С. 119–121. [Goryunov IP, Borodin PM. The influence of emotional stress on the frequency of meiotic disorders in male mice. *Genetika*. 1986;22(6):119-121. (In Russ.)]
195. Даев Е.В. Действие экзогенных метаболитов на цитогенетические характеристики сперматогенеза и репродуктивную функцию самцов домашней мыши: Дис. ... канд. биол. наук. — Л., 1983. [Daev EV. The effect of exogenous metabolites on the cytogenetic characteristics of spermatogenesis and the reproductive function of male house mouse. [dissertation] Leningrad; 1983. (In Russ.)]
196. Даев Е.В. Феромональный контроль генетических процессов: исследования на домашней мыши (*Mus musculus* L.) // Генетика. — 1994. — Т. 30. — № 8. — С. 1105–1112. [Daev EV. Pheromonal regulation of genetic processes: research on the house mouse (*Mus musculus* L.). *Russ J Genet*. 1994;30(8):1105-1112. (In Russ.)]
197. Daev EV. Stress, chemocommunication, and the physiological hypothesis of mutation. *Russ J Genet*. 2007;43(10):1082-1092. doi: 10.1134/s102279540710002x.
198. Даев Е.В. Генетические эффекты ольфакторного стресса: исследования на домашней мыши. — Saarbrücken: Lambert Academic Publishing, 2011. [Daev EV. *Genetic effects of olfactory stress: studies on a house mouse*. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing; 2011. (In Russ.)]
199. Daev EV, Petrova MV, Onopa LS, et al. DNA damage in bone marrow cells of mouse males *in vivo* after exposure to the pheromone: Comet assay. *Russ J Genet*. 2017;53(10):1105-1112. doi: 10.1134/s1022795417100027.

200. Daev EV, Vorob'ev KV, Shustova TI, et al. Genotype-specific changes in functional parameters of immunocompetent cells in laboratory male mice under conditions of pheromonal stress. *Russ J Genet.* 2000;36(8):872-876.
201. Glinin TS, Romaschenko AV, Shubina VA, et al. Pheromone-induced genome instability is associated with negative fMRI response in mouse main olfactory bulb. In: Proceedings of the 23rd International "Stress and Behavior" Neuroscience and Biopsychiatry Conference; 2016 May 16-19; Saint Petersburg.
202. Бородин П.М. Стресс и генетическая изменчивость // Генетика. — 1987. — Т. 23. — № 6. — С. 1003—1010. [Borodin PM. Stress and genetic variability. *Genetika.* 1987;23(6):1003-1010. (In Russ.)]
203. Середенин С.В., Дурнев А.Д. Фармакологическая защита генома. — М.: ВИНТИ, 1992. [Seredenin CV, Durnev AD. Pharmacological protection of the genome. Moscow: VINITI; 1992. (In Russ.)]
204. Васильев В.К., Меерсон Ф.З. Повреждение и репаративный синтез ДНК различных органов крыс, вызванные эмоционально-болевым стрессом // Вопросы медицинской химии. — 1984. — Т. 30. — № 2. — С. 112—114. [Vasil'ev VK, Meerson FZ. Damage and reparative synthesis of DNA of various organs of rats caused by emotional and painful stress. *Vopr Med Khim.* 1984;30(2):112-114. (In Russ.)]
205. Гуляева Н.В., Дупин А.М., Левшина И.П., и др. Карнозин предотвращает активацию свободнорадикального окисления липидов при стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — Т. 107. — № 2. — С. 144—147. [Gulyaeva NV, Dupin AM, Levshina IP, et al. Carnosine prevents the activation of free radical lipid oxidation under stress. *Biull Eksp Biol Med.* 1989;107(2):144-147. (In Russ.)]
206. Даев Е.В. Генетические последствия ольфакторных стрессов у мышей: Дис. ... д-ра биол. наук. — СПб., 2006. [Daev EV. Genetic consequences of olfactory stress in mice. [dissertation] Saint Petersburg; 2006. (In Russ.)]
207. Maksymchuk O, Chashchyn M. The impact of psychogenic stressors on oxidative stress markers and patterns of CYP2E1 expression in mice liver. *Pathophysiology.* 2012;19(3):215-219. doi: 10.1016/j.pathophys.2012.07.002.
208. Mejia-Carmona GE, Gosselink KL, de la Rosa LA, et al. Evaluation of antioxidant enzymes in response to predator odor stress in prefrontal cortex and amygdala. *Neurochem J.* 2014;8(2):125-128. doi: 10.1134/s181971241402007x.
209. Zannas AS, Wiechmann T, Gassen NC, Binder EB. Gene-Stress-Epigenetic Regulation of FKBP5: Clinical and Translational Implications. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(1):261-274. doi: 10.1038/npp.2015.235.
210. Kress C, Thomassin H, Grange T. Active cytosine demethylation triggered by a nuclear receptor involves DNA strand breaks. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(30):11112-7. doi: 10.1073/pnas.0601793103.
211. McKinnon PJ. Maintaining genome stability in the nervous system. *Nat Neurosci.* 2013;16(11):1523-1529. doi: 10.1038/nn.3537.
212. Um JH, Brown AL, Singh SK, et al. Metabolic sensor AMPK directly phosphorylates RAG1 protein and regulates V(D)J recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(24):9873-9878. doi: 10.1073/pnas.1307928110.
213. Weinstock DM, Jasin M. Alternative Pathways for the Repair of RAG-Induced DNA Breaks. *Mol Cell Biol.* 2005;26(1):131-139. doi: 10.1128/mcb.26.1.131-139.2006.
214. Weaver ICG, Korgan AC, Lee K, et al. Stress and the Emerging Roles of Chromatin Remodeling in Signal Integration and Stable Transmission of Reversible Phenotypes. *Front Behav Neurosci.* 2017;11:41. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00041.
215. Zhuk AS, Stepchenkova EI, Dukel'skaya AV, et al. The Role of Metabolic Activation of Promutagens in the Genome Destabilization under Pheromonal Stress in the House Mouse (*Mus musculus*). *Russ J Genet.* 2011;47(10):1209-14. doi: 10.1134/S102279541110019X.
216. Беляев Д.К. Дестабилизирующий отбор как фактор изменчивости при domestикации животных // Природа. — 1979. — № 2. — С. 36—45. [Belyaev DK. Destabilizing selection as a factor of variability in the domestication of animals. *Priroda.* 1979;(2):36-45. (In Russ.)]
217. Belyaev DK. Stress as a factor of genetic variation and the problem of destabilizing selection. *Folia Biol (Praha).* 1983;29(2):177-187.
218. Маркель А.Л. Стресс и эволюция // Информационный вестник ВОГиС. — 2008. — Т. 12. — № 1—2. — С. 206—215. [Markel' AL. Stress and Evolution. *Informatsionnyi vestnik VOGiS.* 2008;12(1-2):206-215. (In Russ.)]
219. Опольский А.Ф. Влияние гипоталамуса на мутагенез в соматических клетках животных // Сборник тезисов конференции «Чувствительность организмов к мутагенным факторам и возникновение мутаций»; Вильнюс. 1982. — Вильнюс: Из-во Вильнюсского госуниверситета, 1982. — С. 20—21. [Opol'skiy AF. The influence of the hypothalamus on mutagenesis in somatic cells of animals. In: Proceedings of the conference "Sensitivity of organisms to mutagenic factors and occurrence of mutations"; Vilnius, 1982. Vilnius: Izdatel'stvo Vil'nyusskogo gosuniversiteta; 1982. P. 20-21. (In Russ.)]
220. Nevo E. Evolution under environmental stress at macro- and microscales. *Genome Biol Evol.* 2011;3:1039-1052. doi: 10.1093/gbe/evr052.

221. Foster PL. Stress-induced mutagenesis in bacteria. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2007;42(5):373-397. doi: 10.1080/10409230701648494.
222. Startek M, Le Rouzic A, Capu P, et al. Genomic parasites or symbionts? Modeling the effects of environmental pressure on transposition activity in asexual populations. *Theor Popul Biol.* 2013;90:145-151. doi: 10.1016/j.tpb.2013.07.004.
223. Craddock EM. Profuse evolutionary diversification and speciation on volcanic islands: transposon instability and amplification bursts explain the genetic paradox. *Biol Direct.* 2016;11:44. doi: 10.1186/s13062-016-0146-1.
224. Даев Е.В., Суринов Б.П., Дукельская А.В. Влияние постстрессорных хемосигналов на клетки иммунокомпетентных органов у лабораторных мышей трех инбредных линий // Экологическая генетика. — 2008. — Т. 6. — № 1. — С. 27–33. [Daev EV, Surinov BP, Dukelskaya AV. Post-stress chemosignals affect cells from immunocompetent organs in laboratory mice of three inbred strains. *Ecological Genetics.* 2008;6(1):27-33. (In Russ.)]
225. Daev EV. The central nervous system of mammals acts as a mutagenic/anti-mutagenic factor: role in microevolution. In: Korogodina VL, Mothersill C, Inge-Vechtomov SG, Seymour C, editors. *Genetics, Evolution and Radiation.* Cham: Springer; 2017. P. 487-495. doi: 10.1007/978-3-319-48838-7_39.
226. Nesse RM, Young EA. Evolutionary Origins and Functions of the Stress Response. In: Fink G, editor. *Encyclopedia of stress.* Vol. 2. Academic Press/Elsevier; 2000. P. 76-84.
227. Nagy C, Vaillancourt K, Turecki G. A role for activity-dependent epigenetics in the development and treatment of major depressive disorder. *Genes Brain Behav.* 2017. doi: 10.1111/gbb.12446.

☼ Информация об авторах

Наталья Алексовна Дожикова — д-р биол. наук, зав. лаб., лаборатория генетики высшей нервной деятельности. ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», Санкт-Петербург. SPIN: 6206-3889. E-mail: dyuzhikova@mail.ru.

Евгений Владиславович Даев — д-р биол. наук, профессор, кафедра генетики и биотехнологии. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: mouse_gene@mail.ru.

☼ Information about the authors

Natalya A. Dyuzhikova — PhD, ScD, Head of the Lab of Genetics of Higher Nervous Activity. Pavlov Institute of Physiology of the RAS. SPIN: 6206-3889. E-mail: dyuzhikova@mail.ru.

Eugene V. Daev — PhD, ScD, Professor, Department of Genetics and Biotechnology, Saint Petersburg State University. E-mail: mouse_gene@mail.ru.