



DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-2

УДК 577.218:159.9.07

Эпигенетические и геномные механизмы в патогенезе посттравматического стрессового расстройства (обзор)

А.Г. Фаустова¹ , И.Ю. Юров^{2,3} 

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»,

ул. Высоковольтная, д.9, г. Рязань, 390026, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья»,

Каширское ш., д. 34, г. Москва, 115522, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»,

ул. Талдомская, д. 2, г. Москва, 125412, Российская Федерация

Автор для переписки: А.Г. Фаустова (a.faustova@rzgmu.ru)

Резюме

Актуальность: Посттравматическое стрессовое расстройство является одним из наиболее показательных примеров взаимодействий между генетической и средовой компонентами заболевания. Психологическая травматизация является доминирующим, но не единственным этиологическим фактором. За последние 20 лет накоплено достаточное количество данных, подтверждающих роль наследственной компоненты в формировании, так называемого, «уязвимо-го фенотипа». Эпигенетические процессы рассматриваются в качестве механизма среднего (психотравмирующего) воздействия, которое провоцирует изменения в экспрессии генов и стабильности генома, что может приводить к проявлению конкретных симптомов. **Цель исследования:** Обобщить и сопоставить основные результаты исследований эпигенетических механизмов регуляции генома при посттравматическом стрессовом расстройстве. **Материалы и методы:** Проведён теоретический анализ опубликованных результатов исследований эпигенетических маркеров посттравматического стрессового расстройства. Поиск осуществлялся в базе данных PubMed. **Результаты:** Выполненные к настоящему моменту исследования обладают рядом общих признаков (опора на ретроспективные данные о психотравмирующем событии, полученные методом самоотчёта; использование для анализа доступных тканей; применение ретроспективного поперечно-срезового дизайна). Систематика исследований основывается как на доминирующей методологии (поиск и изучение генов-кандидатов; методы полногеномных или эпигеномных ассоциаций), так и на анализе метилирования ДНК, посттрансляционных модификаций гистонов, структурной организации хроматина. Предлагается объяснение патогенеза посттравматического стрессового расстройства и с помощью цитогеномной гипотезы (изменения уровней геномной нестабильности, переделывающие психическое состояние индивида). Обозначены ограничения и перспективы изучения эпигенетических механизмов в патогенезе посттравматического стрессового расстройства. **Заключение:**

Эпигенетический и геномный анализ молекулярных основ ПТСР наиболее целостно раскрывает характер взаимодействия генотипа и средовых воздействий в виде психотравмирующего события. Изучение эпигенетических модификаций и уровней геномной нестабильности, которые являются потенциально обратимыми, может внести существенный вклад в усовершенствование системы профилактики и оказания клинико-психологической помощи индивидам, пережившим психотравмирующее воздействие.

Ключевые слова: психологическая травма; посттравматическое стрессовое расстройство; ПТСР; эпигенетика; эпигеном; метилирование ДНК

Для цитирования: Фаустова АГ, Юров ИЮ. Эпигенетические и геномные механизмы в патогенезе посттравматического стрессового расстройства (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(1):15-35. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-2

Epigenetic and genomic mechanisms in the pathogenesis of posttraumatic stress disorder (review)

Anna G. Faustova¹ , Ivan Y. Iourov^{2,3} 

¹ Pavlov Ryazan State Medical University,
9 Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390026, Russia

² Mental Health Research Center,
34 Kashirskoe Highway, Moscow, 115522, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University,
2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Corresponding author: Anna G. Faustova (a.faustova@rzgmu.ru)

Abstract

Background: Posttraumatic stress disorder is one of the most prominent examples of gene-environment interactions. Psychological traumatization is a dominant, but not the only etiological factor. Over the past 20 years, sufficient data have been accumulated to confirm the role of the hereditary component in the formation of the so-called "vulnerable phenotype". Epigenetic modifications are considered as a mechanism for environmental (traumatic) exposure provoking changes in gene expression and genome stability, which can lead to specific symptoms. **The aim of the study:** To summarize and to compare the essential results of studies of epigenetic mechanisms of genome regulation in posttraumatic stress disorder. **Materials and methods:** A theoretical analysis of the published studies dedicated to epigenetic markers of posttraumatic stress disorder was carried out. The PubMed database was browsed in the aforementioned context. **Results:** The studies published during the last decades have a number of common characteristics (reliance on retrospective data about a traumatic event obtained by the self-report method; use of available tissues for analysis; use of a retrospective cross-sectional design). The systematics of research is based on both the dominant methodology (search and study of candidate genes; methods of whole-genome or epigenome associations) and the analysis of DNA methylation, posttranslational modifications of histones, and chromatin structural organization. The pathogenesis of posttraumatic stress disorder is also explained in the context of cytogenomic hypothesis (changes in genome instability levels modulate behavior). The limitations and prospects of studying epigenetic mechanisms in the pathogenesis of posttraumatic stress disorder are outlined. **Conclusion:** Epigenetic and genomic analyses of the molecular basis of PTSD offer the

most holistic approach to understanding the interaction between genotype and environment presenting as a traumatic event. The study of epigenetic modifications and genome instability, which are potentially reversible, will contribute to the improvement of the prevention and the provision of clinical and psychological assistance to individuals who have experienced traumatic events.

Keywords: psychological trauma; posttraumatic stress disorder; PTSD; epigenomics; epigenome; DNA methylation

For citation: Faustova AG, Iourov IY. Epigenetic and genomic mechanisms in the pathogenesis of posttraumatic stress disorder (review). Research Results in Biomedicine. 2022;8(1):15-35. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-2

Введение. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) является классическим примером психического расстройства, обусловленного вовлеченностью субъекта в психотравмирующую ситуацию. Помимо этого, посттравматическое стрессовое расстройство может выступать и в качестве допустимого образца ген-средового взаимодействия: риск возникновения психопатологических симптомов после воздействия психологической травмы определяется не только её конкретными параметрами и средовыми факторами, но и генетической предрасположенностью.

На данный момент крупнейшим исследованием распространенности ПТСР является обобщение результатов опросов серии «World Mental Health Survey», проведенных в 24 странах при участии Всемирной организации здравоохранения [1]. В них приняли участие 71083 респондента старше 18 лет, у которых оценивалось наличие симптомов посттравматического стрессового расстройства (в соответствии с критериями DSV-IV) за последние 30 дней, 12 месяцев, на протяжении всей жизни. Было выявлено, что воздействию психотравмирующего события (участие в военных действиях, физическое насилие, сексуальное насилие, иные угрозы физической целостности, угрозы жизни и здоровью близких, преждевременная насильственная смерть близкого) подверглись 69,7% опрошенных, из них – 5,6% продемонстрировали симптомы ПТСР. Очевидно, что психологическая травма не является единственной причиной возникновения посттравматического стрессового расстройства, немаловажную роль играет специфическая

уязвимость, которую формируют различные факторы, в том числе – генетические. Согласно результатам близнецовых исследований, доля наследственных влияний в формировании так называемого «уязвимо-го фенотипа» составляет от 23,5% до 71% [2, 3, 4]. Эпигенетические модификации в данном контексте рассматриваются в качестве одного из механизмов того, как средовое – психотравмирующее – воздействие вызывает изменения в экспрессии генов и стабильности генома, что может приводить к проявлению конкретных симптомов ПТСР (интрузии, нарушения эмоциональной регуляции), долговременным фенотипическим эффектам (изменения нейропластичности, ускоренное клеточное старение), межпоколенческой передаче травматических эффектов [5-8]. Несмотря на явную заинтересованность научного сообщества, выражающуюся в росте числа исследований и публикаций по данной тематике, и практическую значимость уже обнаруженных закономерностей, специфические эпигенетические маркеры, характеризующие возникновение и развитие посттравматического стрессового расстройства, остаются не идентифицированными.

Молекулярно-генетические исследования позволяют установить индивидуальные различия в предрасположенности к развитию симптомов посттравматического стрессового расстройства, прояснить биологические механизмы, лежащие в основе патогенеза данного расстройства и определяющие сохранение симптомов или формирование ремиссии. Понимание «генетической архитектуры» посттравматического стрессового расстройства может внести

значимый вклад в развитие персонализированного подхода к ранней диагностике и терапии, в том числе, психофармакотерапии. Более того, изучение эпигенетических изменений, которые являются потенциально обратимыми, может способствовать усовершенствованию тактики и методов профилактики, а также оказания клиничко-психологической помощи пациентам с ПТСР.

Целью данной статьи является обзор современных исследований эпигенетических маркеров посттравматического стрессового расстройства, систематизация выявленных молекулярных механизмов воздействия психологической травматизации на экспрессию генов и геномную (хромосомную) стабильность, обоснование существующих ограничений и выявление перспективных направлений будущих исследований в данной области.

Посттравматическое стрессовое расстройство является крайне гетерогенным по своим клиническим проявлениям. Свойственная данному синдрому феноменология незначительно отражает лежащую в основе патофизиологию. Ведущую роль отводят нарушению регуляции нейроэндокринных систем, ответственных за формирование физиологического ответа на стресс [9].

Диагностика посттравматического стрессового расстройства основывается на выявлении следующих групп симптомов:

- повторное навязчивое переживание психотравмирующего события в виде неконтролируемых наплывов воспоминаний, ночных кошмаров, что сопровождается интенсивными или подавляющими эмоциями страха и ужаса;

- избегание мыслей и воспоминаний, связанных с обстоятельствами психологической травмы, а также определённых действий, мест или людей, напомиающих о пережитом событии;

- повышенная бдительность, выраженная реакция испуга при воздействии неожиданных стимулов, тревожность.

Перечисленные симптомы должны наблюдаться у пострадавшего на протяжении как минимум двух недель и вызывать

значительные трудности при осуществлении повседневной активности (общение с семьёй, учёба, выполнение профессиональных обязанностей, социальное функционирование) [10, 11].

По мнению многих исследователей, посттравматическое стрессовое расстройство в полной мере является, своего рода, «пожизненным приговором», поскольку к его проявлениям относятся не только психопатологические симптомы, но повышенный риск возникновения или усугубления сердечно-сосудистых заболеваний, болезней органов дыхания и эндокринной системы, ускоренного старения, преждевременной смерти [12, 13]. Так, в качестве биологических коррелятов жестокого обращения в детском возрасте и связанного с этим ПТСР рассматриваются отклонения в работе нейроэндокринной системы, повышенный воспалительный ответ, метаболические нарушения, ускоренное клеточное старение, изменения в структурах и функциях головного мозга [14].

Клиническая картина посттравматического стрессового расстройства и тяжесть конкретных симптомов в значительной степени обусловлены возрастом наступления психологической травмы, характеристиками психотравмирующей ситуации, особенностями окружающей среды. Риск развития посттравматического стрессового расстройства оказывается выше у тех индивидов, кто пережил психотравмирующее событие в детстве или подростковом возрасте [15, 16]. Согласно данным А. Caspi et al. (2014), жестокое обращение в детском возрасте следует рассматривать в качестве доказавшего свою значимость предиктора психопатологических симптомов во взрослом возрасте [17]. Как для научного сообщества, так и для системы общественного здравоохранения любой страны актуальной задачей должно стать объяснение того, как именно психологическая травматизация в раннем детстве увеличивает риск негативных последствий для физического и психического здоровья десятилетия спустя. В ряде исследований ген-

средовых взаимодействий были обозначены чувствительные периоды для воздействия психотравмирующего события: психологическая травма, пережитая в раннем детстве, коррелирует с долгосрочными эпигенетическими изменениями и оказывает более выраженное и устойчивое влияние на фенотип посттравматического стрессового расстройства [6, 18]. В частности, жестокое обращение в детском возрасте способно привести к эпигенетическим модификациям в клетках гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что может выступать одним из механизмов формирования предрасположенности к развитию выраженных симптомов ПТСР [8]. Результаты исследований свидетельствуют, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система оказывается особенно уязвимой к негативным средовым воздействиям, происходящим в раннем детстве [19]. При полногеномном анализе ассоциаций, проведенном D. Mehta et al. (2013), сравнивались три группы респондентов: (1) индивиды, пережившие психотравмирующее событие, но не демонстрирующие симптомов ПТСР; (2) пациенты с ПТСР, имеющие историю психологической травматизации в детском возрасте; (3) пациенты с ПТСР, не имеющие истории психологической травматизации в детском возрасте. Выборки значимо различаются как по профилю экспрессии генов в клетках периферической крови, так и по профилю метилирования ДНК [20]. Экспрессия генов, которые считаются кандидатами предрасположенности к ПТСР, в периферической крови сопровождается изменениями в метилировании ДНК различной степени, что может быть связано с психологической травматизацией в определенном возрасте.

Другим средовым фактором, определяющим риск развития посттравматического стрессового расстройства, тяжесть и продолжительность симптомов, является тип психотравмирующего события. Известно, что ПТСР развивается в среднем у 5,6% пострадавших. Среди жертв физического или сексуального насилия со стороны

интимного партнера этот показатель составляет 11% [16, 21]. К настоящему моменту выполнено всего несколько исследований, в которых предпринята попытка обозначить эпигенетические модификации, характерные для конкретного типа психотравмирующего события [22, 23]. При этом в каждой из этих работ особый акцент делается также на возрасте психологической травматизации. Чувствительными признаются детство и подростковый возраст.

Посттравматический стресс у родителей может провоцировать возникновение психопатологических симптомов у потомства (нейробиологических изменений). В нескольких исследованиях найдена подтверждение гипотезы о том, что тяжесть симптомов посттравматического стрессового расстройства как у отца, так и у матери является предиктором формирования тревожности, депрессии, поведенческих нарушений у детей [24, 25, 26]. В аналогичном контексте R. Yehuda и A. Lehrner (2018) формулируют концепцию межпоколенческой травмы: воздействие некоторых психотравмирующих событий способно оказывать настолько сильное воздействие на индивидов, что их дети впоследствии оказываются вынуждены совладать с посттравматическим синдромом своих родителей [7]. Выдвигается закономерное предположение, что в основе психопатологической симптоматики у детей родителей, переживших психологическую травму, находятся эпигенетические механизмы. Под влиянием травматического стресса эпигенетические модификации могут происходить в родительских половых клетках, что обуславливает возникновение состояний, напоминающих посттравматическое стрессовое расстройство, у потомства [27]. Психологическая травма, которую переживает женщина во время беременности, может оказывать существенное влияние и на плод посредством фетоплацентарных взаимодействий [28, 29].

Чтобы оставаться объективными, необходимо упомянуть и конкурирующее объяснение, которым является так называемая «концепция вторичной травматизации»

[7]. Согласно данному предположению, психопатологические симптомы возникают у потомства под влиянием совместного проживания с психологически травмированными родителями, которые могут демонстрировать признаки посттравматического стрессового расстройства в своём поведении.

Выполненные к настоящему моменту исследования эпигенетических маркеров посттравматического стрессового расстройства обладают следующими общими признаками: (1) основываются на ретроспективных данных, преимущественно это самоотчёты взрослых о пережитых психотравмирующих событиях; (2) в качестве психотравмирующего события рассматриваются случаи насилия и/или жестокого обращения без уточнения типа совершенного преступления и характера отношений с агрессором; (3) для проведения анализа используются легкодоступные ткани – кровь, слюна, буккальный эпителий; (4) применяется ретроспективный поперечно-срезовой дизайн исследования. Систематика проведённых исследований может основываться как на доминирующей методологии (поиск и изучение генов-кандидатов; полногеномный (эпигеномный) анализ ассоциаций), так и на изучении метилирования ДНК, посттрансляционных модификации гистонов, структурной организации (ремоделирования) хроматина.

Эпигенетические модификации являются результатом таких процессов, как метилирование и гидроксиметилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов, взаимодействие хроматина с некодирующими последовательностями РНК, реорганизацией/ремоделированием хроматина. Указанные процессы подвержены средовым влияниям и приводят к вариативности транскрипционной активности генов без количественного или качественного изменения генетического кода. Эпигенетический контроль при посттравматическом стрессовом расстройстве должны преимущественно затрагивать

гены, регулирующие физиологическую ответ на стресс, активность нейротрансмиттеров, функции иммунной системы.

Метилирование ДНК

Метилирование цитозина геномной ДНК чаще других эпигенетических изменений становится объектом изучения, что обусловлено относительной лёгкостью анализа данного феномена с помощью ДНК-микрочипов [5, 30, 31]. Более того, относительная стабильность профиля метилирования ДНК и наличие доступных способов его исследования способствуют репликации результатов.

Метилирование ДНК наиболее часто затрагивает CpG-динуклеотиды («CpG островки»). Когда метильная группа присоединяется к CpG-динуклеотиду, она физически препятствует транскрипционным факторам связываться с последовательностью ДНК, тем самым блокируя экспрессию гена. Метилирование промоторных участков гена и энхансеров ассоциируются со снижением уровня экспрессии соответствующего гена. «Метильные метки» могут сохраняться во время митоза, что способно привести к относительно стабильным изменениям транскрипционной активности гена и влиять на процессы, в которые вовлечен белок, кодируемый данным геном. В то же время метилирование может быть обратимым процессом.

В ряде исследований получены предварительные доказательства в пользу того, что пережитые в раннем детстве психотравмирующие события провоцируют метилирование ДНК, формируя специфическую уязвимость к переживанию психологических травм во взрослом возрасте [32, 33]. Интенсивное воздействие экологических факторов и поведение родителей способны оказать влияние на статус метилирования ДНК потомства, что в свою очередь может привести к поведенческим нарушениям и дисфункции нейроэндокринной системы (особенно в контексте формирования физиологической реакции на стресс) в нескольких поколениях [7]. Следовательно, уточнение профилей метилирования индивидов с посттравматическим стрессовым

расстройством является важным шагом к пониманию патогенеза данного синдрома и разработке эпигенетической терапии.

В настоящее время известно более 20 эпигенетических модификаций ДНК, обусловленных метилированием цитозина, однако именно повышенную концентрацию 5-метилцитозина (5-mc) и 5-гидроксиметилцитозина (5-hmc) в нейронах связывают с формированием симптомов посттравматического стрессового расстройства – возникновением и угасанием специфических реакций страха [8].

Некодирующая РНК

Применение экспериментальных стресс-моделей позволило зафиксировать значимые изменения в уровнях экспрессии микро-РНК. Так, в исследовании нейронных путей, составляющих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, выявлена специфическая микро-РНК – miR-34c, которая активируется под воздействием стресса в тканях миндалин тела мыши [34].

В исследовании M. Vam et al. (2016) показано, что посттравматическое стрессовое расстройство сопровождается снижением уровня экспрессии микро-РНК [35]. По мнению авторов этой работы, такие эпигенетические процессы вносят весомый вклад в развитие системного воспаления, которое часто наблюдается при тщательном обследовании пациентов с ПТСР. Низкий уровень экспрессии гена *DICER1*, который непосредственно участвует в синтезе зрелой микро-РНК, наблюдается в случаях посттравматического стрессового расстройства с коморбидной депрессией и коррелирует с избыточной активацией миндалин тела в ответ на воздействие устрещающего стимула [36].

Эпигенетическая регуляция экспрессии генов при посттравматическом стрессовом расстройстве может осуществляться и за счёт длинной некодирующей РНК (длинной более 200 пн). В исследовании G. Guffanti et al. (2013) был идентифицирован однонуклеотидный вариант lncRNA-lncRN-ALINC01090 (ранее названный

AC068718.1), достоверно ассоциированный с ПТСР [37].

Модификация гистонов

Модификация гистонов в виде ацетилирования и деацетилирования влияет на структуру хроматина и на способность РНК-полимеразы транскрибировать гены. Эпигенетический контроль, основанный на изменении гистонов, определяется активность функций головного мозга и распространяется на эмоциональную регуляцию, кодирование так называемой «травматической» памяти, закрепление реакций страха, что во многих случаях составляет клиническую картину посттравматического стрессового расстройства [8].

О роле эпигенетических процессов, связанных с модификацией гистонов и некодирующей РНК, в патогенезе ПТСР известно сравнительно мало, что объясняется техническими сложностями проведения соответствующих исследований.

Методология поиска генов-кандидатов

Исследования генов-кандидатов становятся менее востребованными, особенно при изучении генетической архитектуры и эпигенетических маркеров посттравматического стрессового расстройства. В отсутствие доказанной патофизиологии ПТСР сложно обозначить гены-кандидаты для проверки в соответствующих исследованиях. До половины состоявшихся исследований генов-кандидатов фокусируется на генах *NR3C1*, *SLC6A4*, *FKBP5*, *BDNF*, *OXTR*, *MAOA*, *5-HT3A* [30]. Репликации результатов таких исследований малочисленны и как правило неинформативны [31]. Более того, перспективным видится поиск процессов-кандидатов ПТСР на основе анализа геномных и эпигеномных данных.

В это же время каждое исследование методом полногеномного анализа ассоциаций позволяет получить сведения о потенциальных полиморфных изменениях последовательности ДНК гена-кандидата и о геномных вариациях в участках, прилежащих к этому гену-кандидату. В крупномасштабных и качественно организованных полногеномных исследованиях была достоверно

подтверждена ассоциация нескольких генов-кандидатов с проявлениями клинической картины посттравматического стрессового расстройства. Среди них – ген *CRFR1*, кодирующий рецепторы кортикотропин-рилизинг фактора, связанный с таким частым симптомом ПТСР, как гипервозбуждение [8].

L.E. Duncan et al. (2018) предполагают, что участки ДНК, ассоциированные с риском возникновения и развития посттравматического стрессового расстройства, могут находиться в интронах или за пределами генов, то есть в участках ДНК, которые раньше именовались «мусорная ДНК» [16].

Эпигенетический контроль генов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

Активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы во многом определяет индивидуальный психофизиологический ответ на воздействие психотравмирующего фактора. Среди всех генов, вовлеченных в регуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, наиболее изученным является ген *NR3C1*, который кодирует глюкокортикоидные рецепторы. В исследовании с участием ветеранов боевых действий было показано, что респонденты с посттравматическим стрессовым расстройством обладают низким уровнем метилирования экзона 1F гена *NR3C1* в клетках периферической крови по сравнению с теми респондентами, кто не демонстрировал симптомы ПТСР [38]. Посттравматическое стрессовое расстройство, спровоцированное иными событиями, кроме военных действий, также сопровождается низкими уровнями метилирования экзонов 1B и 1C гена *NR3C1* в Т-клетках крови и соответственно высоким уровнем экспрессии глюкокортикоидных рецепторов [39]. При этом группы респондентов в ремиссии и респондентов, актуально демонстрирующих симптомы ПТСР, не различаются по указанным эпигенетическим маркерам.

В ряде небольших исследований была показана связь между психологической

травмой, полученной матерью во время беременности, и профилем метилирования гена *NR3C1* у потомства. Так, более высокие уровни метилирования наблюдались в возрасте 10-19 лет у детей, рожденных матерями, которые подвергались насилию со стороны интимного партнёра непосредственно во время беременности [40].

Более высокий уровень метилирования промоторного участка 1F гена *NR3C1* был обнаружен в результате посмертного гистологического исследования тканей гиппокампа взрослых жертв суицида с доказанной историей жестокого обращения и психологической травматизации в детском возрасте [41]. Впоследствии G. Turecki и M.J. Meaney (2016) подтвердили, что связь между жестоким обращением, пережитым в раннем детстве, и высоким уровнем метилирования гена *NR3C1* является устойчивой и проявляется не только при изучении постмортальных тканей головного мозга, но наблюдается при анализе клеток периферической крови или слюны пациентов с ПТСР [42].

Результаты эпигенетических исследований гена *NR3C1* выглядят довольно последовательными и согласованными: опыт психологической травматизации, особенно в детском возрасте, коррелирует с метилированием отдельных участков данного гена. При этом обозначенная закономерность устойчива относительно степени выраженности психопатологической симптоматики, возраста респондентов, способа сбора данных о пережитом психотравмирующем событии, выбранных для анализа образцов тканей [30].

Другим геном, вовлеченным в регуляцию активности глюкокортикоидных рецепторов, является ген *FKBP5*, который кодирует FK506-связывающий белок 51. Этот белок представляет собой цис-транспролилизомеразу. Ген *FKBP5* участвует в формировании физиологического ответа на воздействие стрессогенного фактора за счёт изменения чувствительности глюкокортикоидных рецепторов. Q. Wang et al. (2018) составили систематический обзор исследо-

ваний, в которых рассматривались корреляции гена *FKBP5*, психологической травматизации в детском возрасте и риска развития симптомов посттравматического стрессового расстройства [43]. Значимая связь обнаружилась у пациентов с ПТСР между Т-аллелем полиморфизма *rs1360780* и пережитой в раннем детстве психологической травмой. В свою очередь С-аллель однонуклеотидного изменения последовательности ДНК (SNP) *rs3800373* и Т-аллель полиморфизма *rs9470080* могут считаться коррелятами раннего психотравмирующего опыта и предрасположенности к ПТСР. CpG-динуклеотидные участки, расположенные вблизи интрона 7 регуляторного региона гена *FKBP5*, подвергаются деметилированию у переживших психотравмирующую ситуацию в детском возрасте и обладающих SNP, ассоциированным с предрасположенностью [44]. Более того, деметилирование участков гена *FKBP5* в ответ на избыточный выброс глюкокортикоидов после психологической травматизации в раннем детстве рассматривают в качестве стабильного эпигенетического маркера, который можно обнаружить в различных тканях [5]. Данный эпигенетический маркер присутствует как в клетках периферической крови, так и в клетках-предшественниках нейронов гиппокампа [8, 39, 45]. Обобщая имеющиеся по данному гену результаты эпигенетических исследований, Н. Nowie et al. (2019) предполагают, что более выраженный ответ в психотравмирующей ситуации присущ тем индивидам, кто обладает высокой чувствительностью глюкокортикоидных рецепторов, которая в свою очередь может быть результатом метилирования отдельных участков гена *FKBP5*, вызванного опытом перенесённой в детском возрасте психологической травмы [8].

Особого интереса в данном контексте заслуживает взаимодействие указанных генов – *NR3C1* и *FKBP5*. Ген *FKBP5* является кофактором гена *NR3C1*, регулируя его чувствительность к воздействию стрессогенных факторов окружающей среды и соответствующий фенотипический ответ [30].

Отдельную группу составляют исследования «эпигенетических часов» – индикатора, который применяется для оценки скорости старения клеток и тканей. Анализ «эпигенетических часов» основан на изучении метилирования и связанном с его вариабельностью определением возраста индивида, который может превышать хронологический. Ускоренное клеточное старение часто рассматривается в качестве одного из коррелятов перенесённого психотравмирующего события и значимого фактора риска преждевременной смертности. Около 25% CpG-динуклеотидов, относящихся к эпигенетическим часам, расположены в участках генома, где расположены гены, связанные с регуляцией глюкокортикоидных рецепторов. Обнаружено, что профили метилирования этих участков генома различаются в зависимости от наличия опыта психологической травматизации [31, 44, 46]. А. S. Zannas et al. (2015) отмечают, что предиктором ускоренного эпигенетического старения является, скорее, стресс, накопленный в течение всей жизни, нежели жестокое обращение в раннем детстве или недавно пережитая острая психотравмирующая ситуация [46].

Иная точка зрения относительно генетических механизмов ускоренного клеточного старения сформулирована с помощью цитогеномной гипотезы. Нейродегенеративные процессы и общее ухудшение функционирования головного мозга на фоне старения могут быть обусловлены геномной/хромосомной нестабильностью, которая ответственна за гибель нейронов [47]. Поскольку природу нервных клеток принято рассматривать как постмитотическую, то специфическая для головного мозга геномная/хромосомная нестабильность является приобретённой [48]. Одним из факторов риска следует считать негативное воздействие психотравмирующих факторов: в ряде исследований показано, что ген-средовые взаимодействия способны провоцировать хромосомную нестабильность и соматический мозаицизм, которые могут быть «ответом» на травматический стресс [49, 50].

Индивидуальные различия в реакциях на возникновение психотравмирующей ситуации определяются активностью гена *ADCYAP1*, который контролирует выработку гипофизарного полипептида, активирующего аденилатциклазу. У женщин с симптомами посттравматического стрессового расстройства в крови обнаруживаются высокие количественные показатели гипофизарного полипептида, активирующего аденилатциклазу. Однако метилирование CpG-динуклеотидных участков наблюдается и у женщин, и у мужчин, имеющих в анамнезе психотравмирующее событие [51, 52].

S.A. Maddox et al. (2018) обнаружили различия в метилировании участков гена *HDAC4*, который регулирует активность гистон-деацетилазы, в образцах крови женщин с ПТСР [53]. В дальнейшем ими было показано, что изменения генетических и эпигенетических предикторов экспрессии гена *HDAC4* связаны с переживанием стрессовых реакций, обусловленных страхом, и различиями в динамических функциональных связях в миндалевидном теле.

Эпигенетический контроль генов, регулирующих иммунную систему

Во многих случаях воздействие некоторого психотравмирующего фактора приводит не только к возникновению посттравматического стрессового расстройства, но и сопровождается нарушениями со стороны иммунной системы. Между «уязвимым фенотипом» и состоянием иммунитета существуют двусторонние связи: (1) влияние психологической травмы может привести к устойчивому дисбалансу внутри гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что в свою очередь способно нарушить периферические иммунные функции; (2) периферическая иммунная дисрегуляция участвует в формировании повышенного риска развития посттравматического стрессового расстройства за счёт негативного вмешательства в осуществление функций головным мозгом.

В отношении эпигенетических модификаций генов, регулирующих иммунный ответ, было проведено несколько полных

эпигеномных ассоциативных исследований со следующими результатами. Гиперфункция иммунной системы значимо связана с наличием однозначно неметелированных участков ДНК в геноме пациентов с ПТСР [54]. Гены, профиль метилирования которых отрицательно коррелирует с силой психотравмирующего воздействия, способны провоцировать аналогичный выраженный иммунный ответ у пострадавших [54]. Пациенты с диагностированным посттравматическим стрессовым расстройством демонстрируют разные уровни метилирования генов *TPR*, *CLEC9A*, *APC5*, *ANXA2*, *TLR8*, участвующих в регуляции воспалительных процессов, что сочетается с такими фенотипическими проявлениями, как повышенные уровни интерлейкина-4, интерлейкина-2 и фактора некроза опухолей α [55, 56].

Хромосомная/геномная нестабильность и соматический мозаицизм

Фенотипическая изменчивость может обеспечиваться за счёт такого механизма, как соматический мозаицизм. Межклеточные хромосомные вариации являются наиболее распространённой формой соматического мозаицизма в организме человека [57]. Выдвинуто предположение, что накопление приобретённых изменений генома, обусловленное хромосомной нестабильностью, оказывает влияние на эпигенетические и транскриптомные особенности клеток головного мозга, что в свою очередь способно привести к негативному воздействию на передачу сигналов между нейронами и тем самым спровоцировать отклонения в функционировании головного мозга [58]. Так, хромосомную нестабильность называют одной из ведущих причин возникновения и прогрессирования нарушений психического развития (умственная отсталость, расстройства аутистического спектра), шизофрении, нейродегенеративных заболеваний (например, болезнь Альцгеймера) [47, 48, 59]. Если в отношении перечисленных нейропсихиатрических расстройств достигнут определённый прогресс в сопоставлении генетической архитектуры

и поведенческого фенотипа, то для посттравматического стрессового расстройства достаточно полно описаны именно поведенческие проявления, а генетические предпосылки подлежат более подробному изучению. При этом были получены эмпирические данные, свидетельствующие о том, что нестабильность генома на хромосомном уровне может возникать при пребывании индивида в кризисных и экстремальных ситуациях, и влияет на поведение [57, 60].

Применение цитогеномной гипотезы к исследованиям посттравматического стрессового расстройства является релевантным ввиду преимущественного ген-средового характера данного синдрома и позволяет предположить следующее. Воздействие средовых факторов, в том числе, и психотравмирующих, актуализирует необходимость геномной адаптации и вызывает каскад аномальных процессов, что провоцирует геномную нестабильность, специфичную для нейронов головного мозга [57]. Подобное ген-средовое взаимодействие логично описывать в терминах «динамического генома» [58]. Особенности перенесённой психологической травматизации (например, этиология, сила и частота) могут непосредственно обуславливать уровень соматического мозаицизма, который достоверно изменяется на протяжении всей жизни индивида. Более того, количество нейронов с нестабильным геномом в таком случае будет связано с тяжестью симптомов посттравматического стрессового расстройства [49].

Таким образом, хромосомную нестабильность и соматический мозаицизм следует считать вторичными по отношению к генетическим модификациям, возникшим в результате психологической травматизации. При этом их выраженность определяет клиническую картину посттравматических личностных и поведенческих нарушений.

Перспективы исследований в данном направлении будут связаны с выяснением молекулярно-цитогенетических (цитогеномных) механизмов такого многостороннего взаимодействия. Например, предстоит

выяснить характер хромосомной нестабильности, специфичный для ПТСР, или ассоциированного с этим заболеванием соматического мозаицизма.

Анализ геномных ассоциаций

Проведение «полноэпигеномных» исследований (epigenome-wide association study – EWAS) для ассоциации с ПТСР – это наиболее востребованный подход к детализации генов-кандидатов на основе оценки эпигенетических модификаций. В опубликованных на сегодняшний день отчётах о завершённых EWAS объектом исследования выступает метилирование ДНК.

Степень тяжести симптомов посттравматического расстройства коррелирует с эпигенетическими изменениями генов *BRSK1*, *LCN8*, *NFG*, *DOCK2*, *ZFP57*, *RNF39* [61, 62]. M. Uddin et al. (2018) провели метаанализ исследований с участием трёх выборок респондентов из гражданского населения и на основании полученных результатов предлагают рассматривать гены *NRG1* (cg23637605) и *HGS* (cg19577098) в качестве эпигенетических маркеров ПТСР [63]. Исследования в масштабе всего эпигенома требуют привлечения надёжных и воспроизводимых методов для достижения оптимальных размеров выборок, что позволяет выявить ген-средовые корреляции [31].

Существенным ограничением для проведения «полноэпигеномных» исследований является потенциальная тканеспецифичность экспрессии выявленных генов-кандидатов. В большинстве исследований были изучены профили метилирования в клетках доступных тканей (крови или слюны). Наиболее информативным было бы изучение экспрессии генов и эпигенетических маркеров в определенных участках головного мозга пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством. По данным на 2017 год, в Голландском банке мозга содержится всего 146 образцов головного мозга пациентов с диагностированным ПТСР [64]. Транскриптомный анализ доступных образцов тканей головного мозга пациентов с ПТСР уже позволил выявить низкий уровень экспрессии генов

TSPO, *TSPOAP1*, *TNFRSF14*, связанных с функционированием микроглии и регулирующих иммунный ответ и провоспалительные реакции, в префронтальной коре женщин, но не мужчин [65]. В этом же исследовании было обнаружено, что высокие уровни С-реактивного белка и степень тяжести симптомов посттравматического стрессового расстройства коррелируют с низким показателем доступности 18-kDa трансмембранных белков. Состояние микроглии может отражать общую нейроиммунную супрессию и тем самым обуславливать патофизиологию ПТСР.

Объективный недостаток эпигенетических исследований, выполненных с использованием постмортальных образцов тканей головного мозга, оставляет открытым вопрос – насколько соответствуют, например, особенности метилирования ДНК, обнаруженные в образцах крови, взятых у пациентов с симптомами ПТСР, тем эпигенетическим маркерам, которые могли бы проявиться в тканях головного мозга пострадавших.

Одно из возможных решений – изучение соотношения эпигенетических модификаций, выявленных в клетках периферической крови, как с фенотипами, выявленными на основе применения методов нейровизуализации, так и эндофенотипами посттравматического стрессового расстройства [31]. Большинство подобных работ всё ещё базируется на таком подходе, как поиск генов-кандидатов. На этом фоне выделяется исследование E.J. Wolf et al. (2016), в котором проверялась гипотеза, что посттравматическое стрессовое расстройство связано с ускоренным клеточным старением, ухудшением нейронной целостности и снижением исполнительных функций в выборке ветеранов [66]. Было обнаружено, что тяжесть симптомов ПТСР положительно коррелирует с эпигенетическим возрастом, установленным по метилированию ДНК. В свою очередь, показатели «эпигенетического возраста» демонстрируют негативную корреляцию с сохранностью нейронов в мозолистом теле и производительностью рабочей памяти. Принимая во внимание то, что средний возраст респондентов в

выборке составил 32 года, можно предположить, что выявленные нейробиологические эффекты психологической травмы способны значительно ухудшить когнитивное функционирование и качество жизни пострадавших.

A.S. Zannas et al. (2015) видят решение проблемы недоступности тканей головного мозга для прижизненного выявления эпигенетических маркеров посттравматического стрессового расстройства в применении трансляционного подхода [5]. «Трансляционная парадигма» в данном контексте заключается в комбинировании данных, полученных на животных-моделях, результатов постмортального изучения образцов тканей головного мозга и эпигенетических модификаций, обнаруженных при анализе клеток периферической крови пациентов. К настоящему моменту получены предварительные доказательства, поддерживающие гипотезу о том, что эпигенетические изменения некоторых участков ДНК при ПТСР наблюдаются как в тканях головного мозга, так и в периферической крови.

Ограничения и перспективы изучения эпигенетических маркеров ПТСР

Опыт психологической травмы, независимо от возраста пострадавшего и генеза психотравмирующего события, сопровождается негативными психопатологическими последствиями, значимыми изменениями на нейрофизиологическом и генетическом уровнях. Эпигенетические модификации не затрагивают непосредственно генетический код индивида, но оказывают влияние на экспрессию генов и тем самым формируют долговременные фенотипические эффекты.

Существенным ограничением эпигенетических исследований посттравматического стрессового расстройства является действующий подход к диагностике данного синдрома, базирующийся исключительно на оценке феноменологии. Преодолеть его представляется возможным за счёт использования в будущих исследованиях тщательно отобранных эндофенотипов посттравматического стрессового расстройства.

Для изучения посттравматического стрессового расстройства применим ретроспективный исследовательский дизайн, очевидным недостатком которого являются трудности в определении происхождения любого наблюдаемого биологического проявления. Ген-средовые взаимодействия могут быть опосредованы другими значимыми факторами – питанием и пищевым поведением, воздействием нейротоксических веществ и лекарственных препаратов, социально-демографическими переменными и т.д. В подобном контексте закономерные ограничения касаются исследований с использованием посмертных образцов тканей головного мозга, поскольку не представляется возможным оценить все особенности образа жизни, которые могли бы спровоцировать выявленные эпигенетические модификации. Кроме этого, невозможно обозначить временные взаимоотношения между психотравмирующим воздействием, возникновением эпигенетических изменений и развитием симптоматики посттравматического стрессового расстройства.

Существующие эпигенетические исследования ПТСР опираются преимущественно на анализ профилей метилирования ДНК. На современном этапе развития технологических возможностей науки и с учётом роста интереса к посттравматическим состояниям важно учитывать всё разнообразие эпигенетических модификаций, которые могут быть вовлечены в патогенез ПТСР, – посттрансляционные изменения гистонов, некодирующая РНК, трёхмерные изменения структуры хроматина. В качестве одного из перспективных направлений здесь следует рассматривать проведение повторных исследований для дополнительного изучения и уточнения обнаруженных эпигенетических механизмов возникновения посттравматического стрессового расстройства. Перспективным представляется также изучение того, различаются ли изменения в эпигеноме, происходящие под воздействием единичного психотравмирующего события и в условиях хронической психологической травматизации.

Самостоятельным направлением исследований следует признать изучение специфических для головного мозга хромосомной нестабильности и соматического мозаицизма, обусловленных негативным воздействием психотравмирующих факторов на индивида. С этим сочетается проверка гипотезы о взаимосвязи уровня соматического мозаицизма и тяжести симптомов посттравматического расстройства.

Заключение. В контексте изучения биологических предпосылок возникновения посттравматического стрессового расстройства эпигенетика предлагает целостный подход к пониманию взаимодействия генотипа и средовых воздействий в виде психотравмирующего события. Эпигенетические модификации потенциально обратимы, могут быть «переустановлены», когда психотравмирующие факторы больше не действуют, либо индивид находит способы совладания с ними, что также формирует особый вариант ген-средового взаимодействия.

Метилирование ДНК, обусловленное переживанием психологической травмы, может быть аллель-специфичным и комплексно взаимодействовать как с характеристиками психотравмирующего события, так и с генотипом пострадавшего индивида. Такие ген-средовые корреляции оказывают влияние на экспрессию генов, регулирующих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и физиологический ответ на стресс, функции нейротрансмиттеров и иммунной системы. Идентификация и описание эпигенетических маркеров посттравматического стрессового расстройства способны внести весомый вклад в понимание эндофенотипов устойчивости и уязвимости, в конечном итоге – обозначить континуум фенотипов от ПТСР до посттравматического роста. Эпигенетические механизмы также могут рассматриваться в качестве более предпочтительного обоснования возникновения хромосомной/геномной нестабильности и межпоколенческих эффектов психологической травматизации, что связано с возможностью объяснить фенотипические различия у потомства, связанные

как с влиянием материнского, так и отцовского ПТСР.

Информация о финансировании

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для поддержки молодых учёных – кандидатов наук. Проект МК-1199.2020.6.

Financial support

This study was supported by the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists – candidates of sciences (PhD). Project MK-1199.2020.6.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychological Medicine*. 2017;47(13):2260-2274. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291717000708>
2. True WR, Rice J, Eisen SA, et al. A twin study of genetic and environmental contributions to liability for posttraumatic stress symptoms. *Archives of General Psychiatry*. 1993; 50:257-264. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820160019002>
3. Stein MB, Jang KL, Taylor S, et al. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *American Journal of Psychiatry*. 2002; 159:1675-1681. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1675>
4. Sartor CE, McCutcheon VV, Pommer NE, et al. Common genetic and environmental contributions to post-traumatic stress disorder and alcohol dependence in young women. *Psychological Medicine*. 2011; 41:1497-1505. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291710002072>
5. Zannas AS, Provençal N, Binder EB. Epigenetics of posttraumatic stress disorder: current evidence, challenges, and future directions. *Biological Psychiatry*. 2015;78(5):327-335. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.003>
6. Provençal N, Binder EB. The effects of early life stress on the epigenome: From the womb to adulthood and even before. *Experimental Neurology*. 2015; 268:10-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.09.001>
7. Yehuda R, Lehrner R. Межпоколенческая передача травматических эффектов: предполагаемая роль эпигенетических механизмов. *World Psychiatry*. 2018;17(3):243-257. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20568>
8. Howie H, Rijal CM, Ressler KJ. A review of epigenetic contributions to posttraumatic stress disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2019;21(4):417-428. DOI: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/kressler>
9. Гуляева НВ. Нейрохимия стресса: химия стресс-реактивности и чувствительности к стрессу. *Нейрохимия*. 2018;35(2):111-114. DOI: <https://doi.org/10.7868/S1027813318020012>
10. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
11. Костюка ГП, редактор. МКБ-11. Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейропсихического развития. Статистическая классификация. М.: «КДУ», «Университетская книга»; 2021.
12. Miller MW, Sadeh N. Traumatic stress, oxidative stress and post-traumatic stress disorder: neurodegeneration and the accelerated-aging hypothesis. *Molecular Psychiatry*. 2014; 19:1156-1162. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2014.111>
13. Roberts AL, Agnew-Blais JC, Spiegelman D, et al. Posttraumatic stress disorder and incidence of type 2 diabetes mellitus in a sample of women: a 22-year longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72:203-210. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2632>
14. Berens AE, Jensen SKG, Nelson CA 3rd. Biological embedding of childhood adversity: from physiological mechanisms to clinical implications. *BMC Medicine*. 2017;15(1):135. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0895-4>
15. Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma exposed adults. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2000; 68:748-766. DOI: <https://doi.org/10.1037//0022-006x.68.5.748>
16. Duncan LE, Cooper BN, Shen H. Robust findings from 25 years of PTSD genetics research. *Current Psychiatry Reports*. 2018;20(12):115. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0980-1>
17. Caspi A, Houts RM, Belsky DW, et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clinical*

Psychological Science. 2014;2(2):119-137. DOI: <https://doi.org/10.1177/2167702613497473>

18. Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Experimental Neurology*. 2012; 233:102-111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.10.032>

19. Seckl JR. Glucocorticoids, developmental “programming” and the risk of affective dysfunction. *Progress in Brain Research*. 2008; 167:17-34. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)67002-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)67002-2)

20. Mehta D, Klengel T, Conneely KN, et al. Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(20):8302-8307. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1217750110>

21. Liu H, Petukhova MV, Sampson NA, et al. Association of DSM-IV posttraumatic stress disorder with traumatic experience type and history in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74:270-281. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3783>

22. Checknita D, Ekström TJ, Comasco E, et al. Associations of monoamine oxidase A gene first exon methylation with sexual abuse and current depression in women. *Journal of Neural Transmission*. 2018;125(7):1053-1064. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1875-3>

23. Marzi SJ, Sugden K, Arseneault L, et al. Analysis of DNA methylation in young people: limited evidence for an association between victimization stress and epigenetic variation in blood. *American Journal of Psychiatry*. 2018;175(6):517-529. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17060693>

24. Leen-Feldner EW, Feldner MT, Knapp A, et al. Offspring psychological and biological correlates of parental posttraumatic stress: review of the literature and research agenda. *Clinical Psychology Review*. 2013;33(8):1106-1133. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.09.001>

25. Lambert JE, Holzer J, Hasbun A. Association between parents' PTSD severity and children's psychological distress: a meta-analysis. *Journal of Traumatic Stress*. 2014;27(1):9-17. DOI: <https://doi.org/10.1002/jts.21891>

26. Yehuda R, Daskalakis NP, Lehrner A, et al. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor

gene in Holocaust survivor offspring. *American Journal of Psychiatry*. 2014; 171:872-880. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121571>

27. Rodgers AB, Bale TL. Germ cell origins of posttraumatic stress disorder risk: the transgenerational impact of parental stress experience. *Biological Psychiatry*. 2015; 78:307-314. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.018>

28. Moog NK, Buss C, Entringer S, et al. Maternal exposure to childhood trauma is associated during pregnancy with placental-fetal stress physiology. *Biological Psychiatry*. 2016; 79:831-839. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.032>

29. Buss C, Entringer S, Moog NK, et al. Intergenerational transmission of maternal childhood maltreatment exposure: implications for fetal brain development. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2017; 56:373-382. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.001>

30. Cecil CAM, Zhang Y, Nolte T. Childhood maltreatment and DNA methylation: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2020; 112:392-409. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.019>

31. Nievergelt CM, Ashley-Koch AE, Dalvie S, et al. Genomic Approaches to Posttraumatic Stress Disorder: The Psychiatric Genomic Consortium Initiative. *Biological Psychiatry*. 2018;83(10):831-839. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.020>

32. Murgatroyd C, Patchev AV, Wu Y, et al. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nature Neuroscience*. 2009; 12:1559-1566. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.2436>

33. Vijayendran M, Beach SR, Plume JM, et al. Effects of genotype and child abuse on DNA methylation and gene expression at the serotonin transporter. *Frontiers in Psychiatry*. 2012; 3:55. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00055>

34. Haramati S, Navon I, Issler O, et al. MicroRNA as repressors of stress-induced anxiety: the case of amygdalar miR-34. *The Journal of Neuroscience*. 2011;31(40):14191-14203. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1673-11.2011>

35. Bam M, Yang X, Zumbun EE, et al. Dysregulated immune system networks in war veterans with PTSD is an outcome of altered miRNA expression and DNA methylation. *Scientific Reports*. 2016; 6:31209. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep31209>

36. Wingo AP, Almlil LM, Stevens JJ, et al. *DICER1* and microRNA regulation in post-traumatic stress disorder with comorbid depression. *Nature communications*. 2015; 6:10106. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms10106>
37. Guffanti G, Galea S, Yan L, et al. Genome-wide association study implicates a novel RNA gene, the lincRNA AC068718.1, as a risk factor for post-traumatic stress disorder in women. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(12):3029-3038. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.08.014>
38. Yehuda R, Daskalakis NP, Desarnaud F, et al. Epigenetic biomarkers as predictors and correlates of symptom improvement following psychotherapy in combat veterans with PTSD. *Frontiers in Psychiatry*. 2013; 4:118. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00118>
39. Labonte B, Azoulay N, Yerko V, et al. Epigenetic modulation of glucocorticoid receptors in posttraumatic stress disorder. *Translational Psychiatry*. 2014;4:e368. DOI: <https://doi.org/10.1038/tp.2014.3>
40. Radtke KM, Ruf M, Gunter HM, et al. Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Translational Psychiatry*. 2011; 1:e21. DOI: <https://doi.org/10.1038/tp.2011.21>
41. Labonte B, Yerko V, Gross J, et al. Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse. *Biological Psychiatry*. 2012; 72:41-48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.034>
42. Turecki G, Meaney MJ. Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: a systematic review. *Biological Psychiatry*. 2016;79(2):87-96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.022>
43. Wang Q, Shelton RC, Dwivedi Y. Interaction between early-life stress and *FKBP5* gene variants in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2018;118(24):6072-6078. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.27633>
44. Klengel T, Mehta D, Anacker C, et al. Allele-specific *FKBP5* DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nature Neuroscience*. 2013; 16:33-41. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.3275>
45. McNerney MW, Sheng T, Nechvatal JM, et al. Integration of neural and epigenetic contributions to posttraumatic stress symptoms: the role of hippocampal volume and glucocorticoid receptor gene methylation. *PLoS ONE*. 2018; 13:e0192222. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192222>
46. Zannas AS, Arloth J, Carrillo-Roa T, et al. Lifetime stress accelerates epigenetic aging in an urban, African American cohort: relevance of glucocorticoid signaling. *Genome Biology*. 2015; 16:266. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0828-5>
47. Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, et al. Causes and Consequences of Genome Instability in Psychiatric and Neurodegenerative Diseases. *Molecular Biology*. 2021; 55:37-46. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0026893321010155>
48. Iourov IY, Yurov YB, Vorsanova SG, et al. Chromosome Instability, Aging and Brain Diseases. *Cells*. 2021;10(5):1256. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10051256>
49. Vorsanova SG, Yurov YB, Iourov IY. Dynamic nature of somatic chromosomal mosaicism, genetic-environmental interactions and therapeutic opportunities in disease and aging. *Molecular Cytogenetics*. 2020; 13:16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-020-00488-0>
50. Heng HH, Regan S, Ye CJ. Genotype, environment, and evolutionary mechanism of diseases. *Environmental Disease*. 2016; 1:14-23.
51. Ramikie TS, Ressler KJ. Stress-related disorders, pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP)ergic system, and sex differences. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2016;18(4):403-413. DOI: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.4/kressler>
52. Lind MJ, Marraccini ME, Sheerin CM, et al. Association of Posttraumatic Stress Disorder With rs2267735 in the *ADCYAP1R1* Gene: A Meta-Analysis. *Journal of Traumatic Stress*. 2017;30(4):389-398. DOI: <https://doi.org/10.1002/jts.22211>
53. Maddox SA, Kilaru V, Shin J, et al. Estrogen-dependent association of *HDAC4* with fear in female mice and women with PTSD. *Molecular Psychiatry*. 2018;23(3):658-665. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2016.250>
54. Uddin M, Aiello AE, Wildman DE, et al. Epigenetic and immune function profiles associated with posttraumatic stress disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(20):9470-9475. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0910794107>
55. Smith AK, Conneely KN, Kilaru V, et al. Differential immune system DNA methylation and

cytokine regulation in post-traumatic stress disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2011; 156B(6):700-708. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31212>

56. Bam M, Yang X, Zhou J, et al. Evidence for epigenetic regulation of pro-inflammatory cytokines, interleukin-12 and interferon gamma, in peripheral blood mononuclear cells from PTSD patients. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2016;11(1):168-181. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11481-015-9643-8>

57. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB, et al. Ontogenetic and Pathogenetic Views on Somatic Chromosomal Mosaicism. *Genes*. 2019;10(5):379. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes10050379>

58. Vorsanova SG, Zelenova MA, Yurov YB, et al. Behavioral Variability and Somatic Mosaicism: A Cytogenomic Hypothesis. *Current Genomics*. 2018;19(3):158-162. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389202918666170719165339>

59. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB, et al. The Cytogenomic “Theory of Everything”: Chromohelkosis May Underlie Chromosomal Instability and Mosaicism in Disease and Aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):8328. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21218328>

60. Liu G, Ye CJ, Chowdhury SK, et al. Detecting chromosome condensation defects in gulf war illness patients. *Current Genomics*. 2018; 19:200-206. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389202918666170705150819>

61. Mehta D, Bruenig D, Carrillo-Roa T, et al. Genome-wide DNA methylation analysis in combat veterans reveals a novel locus for PTSD. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;136(5):493-505. DOI: <https://doi.org/10.1111/acps.12778>

62. Rutten BPF, Vermetten E, Vinkers CH, et al. Longitudinal analyses of the DNA methylome in deployed military servicemen identify susceptibility loci for post-traumatic stress disorder. *Molecular Psychiatry*. 2018;23(5):1145-1156. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2017.120>

63. Uddin M, Ratanatharathorn A, Armstrong D, et al. Epigenetic meta-analysis across three civilian cohorts identifies *NRG1* and *HGS* as blood-based biomarkers for post-traumatic stress disorder. *Epigenomics*. 2018;10(12):1585-1601. DOI: <https://doi.org/10.2217/epi-2018-0049>

64. de Lange GM. Understanding the cellular and molecular alterations in PTSD brains: the

necessity of post-mortem brain tissue. *European Journal of Psychotraumatology*. 2017;8(1):1341824. DOI: <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1341824>

65. Bhatt S, Hillmer AT, Girenti MJ, et al. PTSD is associated with neuroimmune suppression: evidence from PET imaging and postmortem transcriptomic studies. *Nature Communications*. 2020; 11:2360. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15930-5>

66. Wolf EJ, Logue MW, Hayes JP, et al. Accelerated DNA methylation age: associations with PTSD and neural integrity. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 63:155-162. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.09.020>

References

1. Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychological Medicine*. 2017;47(13):2260-2274. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291717000708>

2. True WR, Rice J, Eisen SA, et al. A twin study of genetic and environmental contributions to liability for posttraumatic stress symptoms. *Archives of General Psychiatry*. 1993;50:257-264. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820160019002>

3. Stein MB, Jang KL, Taylor S, et al. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159:1675-1681. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1675>

4. Sartor CE, McCutcheon VV, Pommer NE, et al. Common genetic and environmental contributions to post-traumatic stress disorder and alcohol dependence in young women. *Psychological Medicine*. 2011;41:1497-1505. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291710002072>

5. Zannas AS, Provençal N, Binder EB. Epigenetics of posttraumatic stress disorder: current evidence, challenges, and future directions. *Biological Psychiatry*. 2015;78(5):327-335. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.003>

6. Provençal N, Binder EB. The effects of early life stress on the epigenome: From the womb to adulthood and even before. *Experimental Neurology*. 2015;268:10-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.09.001>

7. Yehuda R, Lehrner R. Межпоколенческая передача травматических эффектов: предполагаемая роль эпигенетических механизмов.

- World Psychiatry. 2018;17(3):243-257. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20568>
8. Howie H, Rijal CM, Ressler KJ. A review of epigenetic contributions to posttraumatic stress disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2019;21(4):417-428. DOI: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/kressler>
 9. Guljaeva NV. Stress Neurochemistry: The Chemistry of Stress Reactivity and Stress Sensitivity. *Neurochemistry*. 2018;35(2):111-114. Russian. DOI: <https://doi.org/10.7868/S1027813318020012>
 10. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2013.
 11. Kostiuk GP, editor. ICD-11. Chapter 6. Mental and behavioral disorders and disorders of neurocognitive development. Statistical classification. Moscow: "KDU", "Universitetskaya kniga"; 2021. Russian.
 12. Miller MW, Sadeh N. Traumatic stress, oxidative stress and post-traumatic stress disorder: neurodegeneration and the accelerated-aging hypothesis. *Molecular Psychiatry*. 2014;19:1156-1162. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2014.111>
 13. Roberts AL, Agnew-Blais JC, Spiegelman D, et al. Posttraumatic stress disorder and incidence of type 2 diabetes mellitus in a sample of women: a 22-year longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:203-210. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2632>
 14. Berens AE, Jensen SKG, Nelson CA 3rd. Biological embedding of childhood adversity: from physiological mechanisms to clinical implications. *BMC Medicine*. 2017;15(1):135. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0895-4>
 15. Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma exposed adults. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2000;68:748-766. DOI: <https://doi.org/10.1037//0022-006x.68.5.748>
 16. Duncan LE, Cooper BN, Shen H. Robust findings from 25 years of PTSD genetics research. *Current Psychiatry Reports*. 2018;20(12):115. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0980-1>
 17. Caspi A, Houts RM, Belsky DW, et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clinical Psychological Science*. 2014;2(2):119-137. DOI: <https://doi.org/10.1177/2167702613497473>
 18. Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Experimental Neurology*. 2012;233:102-111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.10.032>
 19. Seckl JR. Glucocorticoids, developmental "programming" and the risk of affective dysfunction. *Progress in Brain Research*. 2008;167:17-34. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)67002-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)67002-2)
 20. Mehta D, Klengel T, Conneely KN, et al. Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(20):8302-8307. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1217750110>
 21. Liu H, Petukhova MV, Sampson NA, et al. Association of DSM-IV posttraumatic stress disorder with traumatic experience type and history in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:270-281. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3783>
 22. Checknita D, Ekström TJ, Comasco E, et al. Associations of monoamine oxidase A gene first exon methylation with sexual abuse and current depression in women. *Journal of Neural Transmission*. 2018;125(7):1053-1064. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1875-3>
 23. Marzi SJ, Sugden K, Arseneault L, et al. Analysis of DNA methylation in young people: limited evidence for an association between victimization stress and epigenetic variation in blood. *American Journal of Psychiatry*. 2018;175(6):517-529. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17060693>
 24. Leen-Feldner EW, Feldner MT, Knapp A, et al. Offspring psychological and biological correlates of parental posttraumatic stress: review of the literature and research agenda. *Clinical Psychology Review*. 2013;33(8):1106-1133. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.09.001>
 25. Lambert JE, Holzer J, Hasbun A. Association between parents' PTSD severity and children's psychological distress: a meta-analysis. *Journal of Traumatic Stress*. 2014;27(1):9-17. DOI: <https://doi.org/10.1002/jts.21891>
 26. Yehuda R, Daskalakis NP, Lehrner A, et al. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171:872-880. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121571>

27. Rodgers AB, Bale TL. Germ cell origins of posttraumatic stress disorder risk: the transgenerational impact of parental stress experience. *Biological Psychiatry*. 2015;78:307-314. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.018>
28. Moog NK, Buss C, Entringer S, et al. Maternal exposure to childhood trauma is associated during pregnancy with placental-fetal stress physiology. *Biological Psychiatry*. 2016;79:831-839. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.032>
29. Buss C, Entringer S, Moog NK, et al. Intergenerational transmission of maternal childhood maltreatment exposure: implications for fetal brain development. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2017;56:373-382. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.001>
30. Cecil CAM, Zhang Y, Nolte T. Childhood maltreatment and DNA methylation: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2020;112:392-409. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.019>
31. Nievergelt CM, Ashley-Koch AE, Dalvie S, et al. Genomic Approaches to Posttraumatic Stress Disorder: The Psychiatric Genomic Consortium Initiative. *Biological Psychiatry*. 2018;83(10):831-839. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.020>
32. Murgatroyd C, Patchev AV, Wu Y, et al. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nature Neuroscience*. 2009;12:1559-1566. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.2436>
33. Vijayendran M, Beach SR, Plume JM, et al. Effects of genotype and child abuse on DNA methylation and gene expression at the serotonin transporter. *Frontiers in Psychiatry*. 2012;3:55. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00055>
34. Haramati S, Navon I, Issler O, et al. MicroRNA as repressors of stress-induced anxiety: the case of amygdalar miR-34. *The Journal of Neuroscience*. 2011;31(40):14191-14203. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1673-11.2011>
35. Bam M, Yang X, Zumbun EE, et al. Dysregulated immune system networks in war veterans with PTSD is an outcome of altered miRNA expression and DNA methylation. *Scientific Reports*. 2016;6:31209. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep31209>
36. Wingo AP, Almlı LM, Stevens JJ, et al. *DICER1* and microRNA regulation in post-traumatic stress disorder with comorbid depression. *Nature communications*. 2015;6:10106. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms10106>
37. Guffanti G, Galea S, Yan L, et al. Genome-wide association study implicates a novel RNA gene, the lincRNA AC068718.1, as a risk factor for post-traumatic stress disorder in women. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(12):3029-3038. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.08.014>
38. Yehuda R, Daskalakis NP, Desarnaud F, et al. Epigenetic biomarkers as predictors and correlates of symptom improvement following psychotherapy in combat veterans with PTSD. *Frontiers in Psychiatry*. 2013;4:118. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00118>
39. Labonte B, Azoulay N, Yerko V, et al. Epigenetic modulation of glucocorticoid receptors in posttraumatic stress disorder. *Translational Psychiatry*. 2014;4:e368. DOI: <https://doi.org/10.1038/tp.2014.3>
40. Radtke KM, Ruf M, Gunter HM, et al. Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Translational Psychiatry*. 2011;1:e21. DOI: <https://doi.org/10.1038/tp.2011.21>
41. Labonte B, Yerko V, Gross J, et al. Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse. *Biological Psychiatry*. 2012;72:41-48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.034>
42. Turecki G, Meaney MJ. Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: a systematic review. *Biological Psychiatry*. 2016;79(2):87-96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.022>
43. Wang Q, Shelton RC, Dwivedi Y. Interaction between early-life stress and *FKBP5* gene variants in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2018;118(24):6072-6078. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.27633>
44. Klengel T, Mehta D, Anacker C, et al. Allele-specific *FKBP5* DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nature Neuroscience*. 2013;16:33-41. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.3275>
45. McNerney MW, Sheng T, Nechvatal JM, et al. Integration of neural and epigenetic contributions to posttraumatic stress symptoms: the role of hippocampal volume and glucocorticoid receptor gene methylation. *PLoS ONE*. 2018;13:e0192222.

- DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192222>
46. Zannas AS, Arloth J, Carrillo-Roa T, et al. Lifetime stress accelerates epigenetic aging in an urban, African American cohort: relevance of glucocorticoid signaling. *Genome Biology*. 2015;16:266. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0828-5>
47. Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, et al. Causes and Consequences of Genome Instability in Psychiatric and Neurodegenerative Diseases. *Molecular Biology*. 2021;55:37-46. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0026893321010155>
48. Iourov IY, Yurov YB, Vorsanova SG, et al. Chromosome Instability, Aging and Brain Diseases. *Cells*. 2021;10(5):1256. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10051256>
49. Vorsanova SG, Yurov YB, Iourov IY. Dynamic nature of somatic chromosomal mosaicism, genetic-environmental interactions and therapeutic opportunities in disease and aging. *Molecular Cytogenetics*. 2020;13:16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-020-00488-0>
50. Heng HH, Regan S, Ye CJ. Genotype, environment, and evolutionary mechanism of diseases. *Environmental Disease*. 2016;1:14-23.
51. Ramikie TS, Ressler KJ. Stress-related disorders, pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP)ergic system, and sex differences. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2016;18(4):403-413. DOI: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.4/kressler>
52. Lind MJ, Marraccini ME, Sheerin CM, et al. Association of Posttraumatic Stress Disorder With rs2267735 in the ADCYAP1R1 Gene: A Meta-Analysis. *Journal of Traumatic Stress*. 2017;30(4):389-398. DOI: <https://doi.org/10.1002/jts.22211>
53. Maddox SA, Kilaru V, Shin J, et al. Estrogen-dependent association of *HDAC4* with fear in female mice and women with PTSD. *Molecular Psychiatry*. 2018;23(3):658-665. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2016.250>
54. Uddin M, Aiello AE, Wildman DE, et al. Epigenetic and immune function profiles associated with posttraumatic stress disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(20):9470-9475. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0910794107>
55. Smith AK, Conneely KN, Kilaru V, et al. Differential immune system DNA methylation and cytokine regulation in post-traumatic stress disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2011;156B(6):700-708. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31212>
56. Bam M, Yang X, Zhou J, et al. Evidence for epigenetic regulation of pro-inflammatory cytokines, interleukin-12 and interferon gamma, in peripheral blood mononuclear cells from PTSD patients. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2016;11(1):168-181. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11481-015-9643-8>
57. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB, et al. Ontogenetic and Pathogenetic Views on Somatic Chromosomal Mosaicism. *Genes*. 2019;10(5):379. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes10050379>
58. Vorsanova SG, Zelenova MA, Yurov YB, et al. Behavioral Variability and Somatic Mosaicism: A Cytogenomic Hypothesis. *Current Genomics*. 2018;19(3):158-162. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389202918666170719165339>
59. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB, et al. The Cytogenomic “Theory of Everything”: Chromohelkosis May Underlie Chromosomal Instability and Mosaicism in Disease and Aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):8328. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21218328>
60. Liu G, Ye CJ, Chowdhury SK, et al. Detecting chromosome condensation defects in gulf war illness patients. *Current Genomics*. 2018;19:200-206. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389202918666170705150819>
61. Mehta D, Bruenig D, Carrillo-Roa T, et al. Genome-wide DNA methylation analysis in combat veterans reveals a novel locus for PTSD. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;136(5):493-505. DOI: <https://doi.org/10.1111/acps.12778>
62. Rutten BPF, Vermetten E, Vinkers CH, et al. Longitudinal analyses of the DNA methylome in deployed military servicemen identify susceptibility loci for post-traumatic stress disorder. *Molecular Psychiatry*. 2018;23(5):1145-1156. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2017.120>
63. Uddin M, Ratanatharathorn A, Armstrong D, et al. Epigenetic meta-analysis across three civilian cohorts identifies *NRG1* and *HGS* as blood-based biomarkers for post-traumatic stress disorder. *Epigenomics*. 2018;10(12):1585-1601. DOI: <https://doi.org/10.2217/epi-2018-0049>
64. de Lange GM. Understanding the cellular and molecular alterations in PTSD brains: the necessity of post-mortem brain tissue. *European Journal of Psychotraumatology*.

2017;8(1):1341824. DOI:
<https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1341824>

65. Bhatt S, Hillmer AT, Girgenti MJ, et al. PTSD is associated with neuroimmune suppression: evidence from PET imaging and postmortem transcriptomic studies. *Nature Communications*. 2020;11:2360. DOI:
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-15930-5>

66. Wolf EJ, Logue MW, Hayes JP, et al. Accelerated DNA methylation age: associations with PTSD and neural integrity. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:155-162. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.09.020>

Статья поступила в редакцию 9 ноября 2021 г.
Поступила после доработки 15 декабря 2021 г.
Принята к печати 22 декабря 2021 г.

Received 9 November 2021

Revised 15 December 2021

Accepted 22 December 2021

Информация об авторах

Анна Геннадьевна Фаустова, кандидат психологических наук, заведующий кафедрой клинической психологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», г. Рязань, Российская Федерация, E-mail: a.faustova@rzgmu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8264-3592>.

Иван Юрьевич Юров, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; главный научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: ivan.iourov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4134-8367>.

Information about the authors

Anna G. Faustova, PhD in Psychology, Chair of Clinical Psychology Department, Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, E-mail: a.faustova@rzgmu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8264-3592>.

Ivan Y. Iourov, Doct. Sci. (Biology), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, Principal Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Disease» Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, E-mail: ivan.iourov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4134-8367>.