ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК: 612.176+577.21

Корнацький В.М., Дорохіна А.М.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ СТРЕСОСТІЙКОСТІ

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», м. Київ

В огляді подано інформацію стосовно сучасних поглядів на індивідуальну стресостійкість. Показано, що визначальними факторами вразливості чи стійкості до стресу є: психосоціальні чинники, зокрема соціальна підтримка та релігія, нейробіологічні особливості індивідуума, обумовлені генетично, та епігенетичні впливи. Адренергічна, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова, серотонінергічна та дофамінергічна системи забезпечують адаптацію організму до несприятливих умов існування. До генетичних чинників, що значною мірою відповідальні за міжіндивідуальну варіабельність стресостійкості, належать: генетична схильність (поліморфізм генів-кандидатів психічних розладів та генів-модуляторів), а також міжгенні взаємодії. Епігенетичні процеси вважають проміжними механізмами, за допомогою яких реалізується негативний вплив стресових факторів на геном людини. Стрес, особливо на ранніх етапах розвитку організму, модулює активність стрес-лімітуючих систем організму, що може призводити до психічних розладів. Особливу роль відводять мікроРНК, вважаючи їх потенційними біологічними неінвазивними маркерами та, водночас, терапевтичними таргетами. Розуміння молекулярно-генетичних особливостей, що лежать в основі стресостійкості, стане важливим кроком для покращення діагностики, профілактики та лікування стресових розладів.

Ключові слова: стрес, гени, епігенетика, стресостійкість, мікроРНК, однонуклеотидний поліморфізм.

Життя людини – це безперервний процес взаємодії внутрішнього світу з навколишнім середовищем. Наше сьогодення – світ високих технологій, стрімкого розвитку та змін, безкінечних потоків інформації, міжнародного тероризму, численних локальних військових конфліктів. Щоб відповідати всім вимогам, індивідуум, перш за все, повинен бути психологічно стійким, швидко адаптуватися, долати численні труднощі. Виходячи з цього, актуальним є вивчення питання стресостійкості, шляхів її підвищення.

Стресостійкість – це здатність людини успішно адаптуватися до життя при соціальному неблагополуччі або вкрай несприятливих умовах. Таким чином, стійкою можна вважати людину, яка пережила травматичну подію і продовжує демонструвати адаптаційні психологічні та фізіологічні реакції у відповідь на стрес.

Основними факторами, що впливають на стійкість до стресу є: психосоціальні чинники, психологічний розвиток індивідуума (людина отримує позитивний досвід, успішно подолавши стресову чи загрозливу для життя ситуацію, що в свою чергу сприяє підвищенню стресостійкості), його нейробіологічні особливості. У останні роки активно вивчаються генетичні та епігенетичні механізми стресостійкості.

Чільне місце серед психосоціальних чинників посідає соціальна підтримка. Остання являє собою доступну для людини допомогу через зв'язки з іншими людьми, групами чи спільнотою. Наприклад, для онкологічних хворих визначено, що соціальна підтримка включає в себе поєднання психологічної, фізичної та фінансової допомоги, яка в разі потреби надається сім'єю, друзями, сусідами або громадою. Важливим є також джерело підтримки і вік людини, якій вона надається. Так, сприяння з боку батьків, підвищення самооцінки дитини має найкращий вплив у ранньому підлітковому віці [31]. Соціальна підтримка і дружба зменшували ризик суїциду серед ветеранів війни в Іраку [37].

Відповідно до літературних даних віра також є дієвим інструментом боротьби з наслідками травматичного стресу та засобом підвищення стресостійкості, хоча ефект залежить від етнічної та релігійної приналежності. Для іракських підлітків подолання стресу через релігію було дієвішим за соціальну підтримку [4], що дозволило сформувати «Ісламський підхід» до посттравматичної реабілітації підлітків (у контексті залучення до релігійних практик Ісламу) [25]. Адепти культу Вуду, які вижили після землетрусу 2010 року на Гаваях, виявились чутливими до розвитку депресії, натомість продемонстрували високу стійкість до посттравматичного стресового розладу [7].

Добре знаними є гендерні відмінності психічних розладів: жінки вдвічі частіше страждають депресією, тривожними та сезонними афективними розладами, порівняно з чоловіками. У останніх відмічається вищий рівень самогубств,

хоча більше число спроб суїциду реєструється серед жінок. Слабкій статі притаманна й атипова клінічна картина депресії у вигляді збільшення ваги, підвищення апетиту, сонливості [37].

Негативна дія стресора обумовлена не лише силою впливу, на користь чого свідчить значна міжіндивідуальна варіабельність наслідків перенесених стресових подій. Наприклад, серед ветеранів США похилого віку, які неодноразово протягом життя зазнавали впливу стресу, близько 70 % з віком стали психологічно значно стійкішими [37]. Таким чином, пережиті в минулому травматичні події можуть мати як негативні, так і позитивні наслідки, а стресостійкість є динамічною характеристикою.

За останні 40 років відбувся значний прогрес у розумінні впливу генетичних чинників на індивідуальні поведінкові та психологічні особливості людини. Дослідження молекулярно-генетичного підґрунтя чутливості до стресу є актуальним як для всього населення – виокремлення людей високого ризику психічних розладів, суїцидів, так і окремих його груп – удосконалення професійного відбору та прогнозування діяльності військовослужбовців, пожежників, рятувальників, працівників авіації. Розуміння основ стресової вразливості дає можливість ефективно прогнозувати, запобігати та лікувати постстресорні патологічні стани.

Результати робіт західних дослідників, спрямовані на вивчення ролі спадковості та факторів середовища, їх взаємодії в формуванні індивідуальних психофізіологічних та психологічних ознак, дали поштовх для формування нового напрямку – «bihevioral genetics» (генетики поведінки). У країнах колишнього радянського союзу (що, очевидно, пов'язано з домінуванням російських науковців у даній галузі) з цією метою користуються іншим терміном – психогенетика. Виявлено цілу низку генів та епігенетичних змін [13,16,21] у окремих структурах мозку, що пов'язані з формуванням психічних розладів.

Відомо, що саме генетичні чинники слугують підґрунтям для виникнення більшості відомих захворювань за рахунок генів-схильності чи стійкості або генів, що впливають на перебіг і прогресування захворювання. Знайдено й генетичні поліморфізми, що асоціюються зі зміненою відповіддю на стрес [6,8,12,16,20,30,34]. Необхідно відзначити, що такі дослідження в контексті зв'язку з функціональним станом нервової системи є актуальними та новими, а також слугують підґрунтям для подальшого розвитку медицини 4 П: предиктивної, превентивної, персоналізованої та партисипаторної [1].

Ще у 1981 році Ф. Меерсон у своїй монографії «Адаптация, стресс и профилактика» сформулював концепцію стресреалізуючих та стреслімітуючих систем організму, взаємодія яких визначає особливості проявів реакції на стрес [2]. Відповідно до сучасної концепції стресу, прояви реакції на стрес залежать від особливостей стрес-факторів, їх сприйняття організмом і наявністю ресурсів для подолання [17].

Залежно від природи стрес-факторів виділяють психологічний (психогенний), емоційний, деколи й психоемоційний, холодовий, тепловий та інші види. Для населення України з огляду на військові дії на Сході країни та складну соціально-економічну ситуацію, велику кількість внутрішньо переміщених осіб актуальним у останні роки став травматичний стрес, що призводить до психічних розладів (розвивається психотравматизація) на тлі вичерпання мобілізаційних ресурсів організму.

Індивідуальна чутливість до стресу пов'язана з відмінностями у функціонуванні, підтримці балансу та взаємодії численних гормонів, нейротрансмітерів, нейропептидів. Визначальну роль відіграють: гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система, норадренергічна, дофамінергічна, серотонінергічна, нейропепетид Y, BDNF (нейротрофічний фактор мозкового походження) [13,17]. Активність усіх цих систем обумовлена генетично.

Перш за все, це стосується гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що відіграє роль головного координатора нейроендокринної відповіді на стрес. Причому ідентифіковані генетичні поліморфізми відповідальні не лише за стресостійкість, а й водночас є генами-кандидатами психічних розладів, зокрема депресії, тривоги, посттравматичного стресового розладу (ПТСР) [12,30,34].

Кортикотропний рилізинг-гормон (КТРГ) – один із рилізинг-гормонів гіпоталамусу, підвищення концентрації якого протягом тривалого часу викликає дистрес, що проявляється у вигляді порушення сну, наростання тривоги, депресивного розладу. Поліморфні варіанти rs7209436, rs110402 і rs242924 гену рецептору 1-го типу *КТРГ* є визначальними для виникнення депресивних симптомів у зрілому віці внаслідок жорстокого поводження в дитинстві. ТАТ гаплотип цих поліморфізмів має протективний ефект у плані збереження психічного здоров'я [8,16].

Клінічно значимим є генетичний поліморфізм глюкокортикоїдних рецепторів (GR) – кінцевого етапу реалізації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркового каскаду. Ряд клінічних досліджень [6,12,20] показали ключову роль у індивідуальній стресостійкості гену FK506 зв'язуючого протеїну 5 (*FKBP5*) – головного модулятора активності GR. 4 однонуклеотидних поліморфізми (SNP), зокрема rs9296158, rs3800373, rs1360780 і rs9470080, асоціювалися з жорстким поводженням у дитячому віці та ступенем проявів ПТСР у дорослих. Ця взаємодія супроводжувалась генотип-FKBP5- і ПТСР-залежною зміною чутливості глюкокортикоїдних рецепторів. Обстеження здорових добровольців показало, що у гомозигот за будь-яким із варіантів *FKBP5* (rs4713916, rs1360780 і rs3800737), не відбувається повної нормалізації секреції кортизолу, спричиненої

стресом. Відтак, вони мають генетично обумовлений ризик хронічного підвищення рівня кортизолу після повторних стресів, що може слугувати передумовою для розвитку постстресових розладів.

Зменшення функціональної активності та експресії мінералкортикоїдних рецепторів (MR) у низці досліджень мало наслідком підвищення чутливості до стресу. Певні гаплотипи гену нейроспецифічного глюкокортикоїдного рецептора (*NR3C2*), що кодує MR, є відповідальними за посилення функціональної активності цього рецептора та можуть захистити від наслідків впливу стресу, включаючи дитячу травму [12].

Важливим біологічним фактором вразливості та стійкості до стресу є BDNF. Поліморфний варіант Val66Met *BDNF* асоціюється з підвищенням активності гіпоталамо-гіпофізарної осі, часто зустрічається в пацієнтів із депресивними розладами та залежно від ділянки головного мозку може мати різні, інколи протилежні, ефекти на чутливість до стресу [12]. Генотипування ветеранів війни, довело, що поліморфний варіант rs6265 *BDNF* є одним із генів-кандидатів ПТСР [34].

Поліморфізм rs16147, розташований у промоторі гена нейропепетиду Y, відповідальний за порушення експресії зазначеного регулятора, що доведено in vitro та in vivo, і також може обумовлювати міжіндивідуальну різницю стійкості до стресу [40].

Результати одного з досліджень показали, що особи з генотипом AA чи AG за генетичним поліморфізмом rs53576 рецептору окситоцину мають значно вищу стрес-реактивність (оцінювалась за реакцією серцевого ритму). Отже, індивідуальна чутливість до стресу частково є залежною від рецепторно-обумовлених ефектів окситоцину, що перебувають під генетичним контролем [33].

Вважають, що генам автономної нервової системи належить одна з ключових ролей у модулюванні відповіді організму на стрес. Зокрема, ген катехол-О-метилтрансферази (*COMT*) кодує ензим, що забезпечує інактивацію адреналіну, норадреналіну, допаміну. Генетично обумовлене зниження ферментативної активності COMT призводить до сповільнення розпаду катехоламінів. Найвивченішим є Val158Met поліморфізм *COMT*. Останній вважають геном-кандидатом цілої низки психічних порушень: тривожних розладів, ПТСР, психотичних і афективних розладів [15,19,22]. Ще одним ензимом, відповідальним за інактивацію нейротрансмітерів (норадреналін, серотонін, допамін) є моноамінооксидаза А (MAOA). Генетичний поліморфізм цього ферменту (uVNTR) і у дітей, і у дорослих бере участь у виникненні депресивних і панічних розладів, аутизму, відповідальний за схильність до агресивної поведінки та порушення сну [9,24,36].

Допамінергічна система також відповідальна за стресостійкість організму, його чутливість до зовнішніх впливів. Увага дослідників зосереджена на поліморфізмі двох рецепторів 2-го та 4-го типів (*DRD2* і *DRD4* відповідно) і дофамінового транспортеру (*DAT1*). Усі вони пов'язані з підвищеним ризиком ПТСР, тоді як за результатами мета-аналізу *DRD2* ще асоціюється з вживанням психотропних речовин, а *DRD4* – із синдромом дефіциту уваги та гіперактивності [27,30,34].

Серотонінові транспортери SLC6A4 і SLC6A3 є одними з основних регуляторів нейротрансмісії допаміну та серотоніну та згідно з літературними даними обумовлюють чутливість до стресу. *5-HTTLPR* є інсерційно/делеційним поліморфізмом у 5'-фланкуючій ділянці промотора гену транспортеру серотоніну (*SLC6A4*), який вивчала не одна група дослідників. У носіїв S-алелю (short, короткого) *5-HTTLPR* поліморфізму в дорослому віці частіше розвивалась депресія, після перенесеного в дитинстві насилля [29,30,34]. Поліморфізм *SLC6A3* є немодифікованим фактором ризику ПТСР, синдрому дефіциту уваги та гіперактивності [11].

Проведення повногеномного асоціативного дослідження (GWAS) за участю ветеранів США та військовослужбовців дозволило ідентифікувати низку нових генів-кандидатів ПТСР. До них належать SNPs *PRTFDC1*, *DSCAM*, *UNC13C*, *TLL1*, *NLGN1*, *APOE* і *RORA* [34]. Їхня роль у розвитку постстресорних станів чітко не визначена та потребує подальшого вивчення.

Одним із ключових факторів підвищеного ризику психічних порушень і, одночасно, серцево-судинної патології може бути і С-реактивний протеїн (СРП). Поліморфний варіант rs1130864 *СРП* асоціювався з підвищенням сироваткових рівнів цього прозапального маркера та вираженістю клінічних проявів у хворих із ПТСР [26].

Повногеномне широкомасштабне дослідження Психіатричного геномного консорціуму (PGC) показало, що найрозповсюдженіші SNP (однонуклеотидний поліморфізм) обумовлюють від 17 до 29 % психічних захворювань: 21 % - депресія, 23 % - шизофренія, 25 % - біполярний розлад, 28 % - синдром гіперактивності [21]. Необхідно відмітити, що неврахованими в зазначеному дослідженні залишились рідкі випадки генетичного поліморфізму та ген-середовищні взаємодії, які також асоціюються з психічними розладами.

Мета-аналіз наявних генетичних досліджень показав, що депресія обумовлена спадковістю лише на 31 – 42 %, тоді як біполярні розлади та шизофренія – на 70-80 % [35].

Тривалий час вважали, що всі фенотипічні прояви організму (морфологічні, поведінкові і т.д.) чітко визначені набором генів організму, отриманих від батьків. Велике значення надавали консервативності генетичного матеріалу: мутації виникають рідко, випадково, без чіткої спрямованості. Застосування близнюкового методу дало змогу розмежувати та оцінити внесок генетичних чинників і середовища на формуван-

ня індивідуальних фенотипічних відмінностей. Обстеження близнюків із реєстру в'єтнамської ери (VET) показало, що 30 % ПТСР були обумовлені генетично. З іншого боку, обстежені 19-ти місячні одно- та двояйцеві близнюки, що проживали в неблагополучних сім'ях, мали однакові рівні гормонів стресу при психоемоційному навантаженні, що є свідченням незначного впливу генетичних чинників на стресреактивність дітей, які живуть у несприятливих сімейних умовах [23].

Тому ген-середовищні взаємодії (Gene – Enviroment interaction, G × E) є клінічно значимими та, водночас, складними при інтерпретації результатів генетичних досліджень. Пов'язаний із ризиком психічних порушень генетичний поліморфізм має більше шансів реалізуватися в несприятливих умовах, тоді як за відсутності додаткових факторів ризику може не проявитися зовсім.

Пояснити формування відмінних один від одного фенотипів на ґрунті одного генотипу може епігенетика, яка зміщує акценти з генетичної компоненти на середовище існування. У широкому розумінні епігенетика – це стійкі зміни експресії генів, без порушення послідовності азотистих основ ДНК. Саме епігенетичні феномени відповідальні за зміни активності геному під впливом середовища [3,18,28,30,34]. Нещодавні дослідження за участю однояйцевих близнюків довели, що протягом життя цих генетично-ідентичних індивідуумів відбувається акумулювання епігенетичних відмінностей, спричинених життєвими подіями та/чи стресовим досвідом, які в кінцевому результаті призводять до формування двох різних фенотипів [30].

Наукова більшість підтримує думку стосовно ключової ролі епігенетичної регуляції експресії генів у стійкості чи вразливості до стресу. Епігенетичні зміни виникають навіть при незначному стресі під впливом оточуючого середовища протягом усього життя. Тому середовище існування іноді відіграє більшу роль, ніж успадковані генисхильності до виникнення того чи іншого психічного розладу [18,28].

Гени протягом усього життя отримують сигнали з зовнішнього середовища, проте ранні періоди є найбільш вразливими стосовно епігенетичних змін, що неодноразово доведено у дослідженнях [3]. Вплив стресових факторів поряд із поведінковим досвідом у ранньому віці (внутрішньоутробно, у дитинстві чи підлітковому періоді) через епігенетичні механізми модулює активність системи стрес-реагування організму, що в подальшому визначає стійкість і чутливість особи, а у віддаленій перспективі може призводити до психічних порушень. Доклінічні дослідження показали, що рано відлучені від матері самці мишей протягом усього життя демонструють підвищену чутливість до стресу, як і їхні нащадки. Як молоді, так і дорослі самці мишей, яких піддавали різним видам стресу, дають потомство з порушенням гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової регуляції, а також зміненою експресією генів у чутливих до стресових впливів ділянках мозку [28]. Аналогічні ефекти материнської турботи притаманні й людям. Patrick O. McGowan та інші в своєму дослідженні довели, що жорстоке поводження в дитинстві змінює активність стрес-лімітуючих систем та підвищує ризик самогубства. В основі лежить зменшення експресії GR у гіпокампі. Загалом ідентифіковано більше 900 генів, активність яких змінюється під впливом материнської турботи [38].

Фактично саме епігенетичні процеси фіксують у організмі несприятливі впливи. Обумовлені впливом середовища зміни активності генів є стійкими, тривалими, часто зберігаються протягом усього життя і головне – можуть успадковуватися. Звичайно, це не таке стійке успадкування, як у випадку з мутаціями, проте може прослідковуватися протягом багатьох поколінь за відповідних впливів оточуючого середовища. Навіть з'явилось поняття трансгенераційного переносу наслідків стресу [3,18,28]. Вперше на це звернула увагу професор психіатричної епідеміології Zahava Solomon. Працюючи епідеміологом ізраїльської армії, вона відмітила високу частоту ПСТР серед солдат першої Ліванської війни 1982 року. Частіше виникав і мав важчий перебіг зазначений розлад лише в одній групі – у тих, чиї батьки пережили Голокост під час Другої світової війни [17]. Вивчення гормонального профілю людей, які вижили після Голокосту, показало достовірно нижчі рівні кортизолу в осіб із ПТСР, що спостерігали і у їхніх дітей. При цьому, чим вираженішою була симптоматика у батьків, тим нижчим був рівень кортизолу в дітей [3,17]. Таким чином, батьківський досвід може суттєво модулювати стресостійкість нащадків.

Відомо 3 головних механізми епігенетичного регулювання активності генів: метилювання ДНК, посттранскрипційна модифікація гістонів та вплив некодуючих РНК [3,18,28].

Найбільш вивченим механізмом регуляції геному є метилювання ДНК, що являє собою приєднання метильної групи до цитозину в складі CpG-динуклеотидів, останніх є багато в промоторних ділянках генів. Вказаний процес має наслідком зменшення експресії генів.

Останнім часом з'являється все більше робіт, у яких доводять зв'язок метилювання ДНК із психічними розладами. Зокрема, у дітей, чиї матері зазнавали психологічного або фізичного насилля під час вагітності, спостерігали підвищений рівень ДНК метилювання *NR3C1* (ген, що кодує GR), що мало наслідком зниження експресії GR гіпокампу. Обстеження 122 ветеранів війни показало зворотну кореляцію між метилюванням *NR3C1* крові та симптомами ПТСР, а також зменшення метилювання зазначеного гену в осіб із наявним чи перенесеним посттравматичним розладом [38]. Існують літературні дані стосовно метилювання цілої низки інших генів

(*ADCYAP1R1*, *COMT*, *SKA2*, *BDNF*, *DAT1*, 5-*HTTLPR* та інші), що асоціюються з тривожними та депресивними розладами, ПТСР, суїцидом [3,30,34].

Іншим ключовим механізмом епігенетичного контролю є модифікація ядерних білків-гістонів (за рахунок метилювання, ацетилювання, фосфорилювання та ін.), що призводить до зменшення компактизації ДНК і, відповідно, транскрипції певних ділянок геному [3]. У багатьох дослідженнях показано роль ацетилювання та метилювання гістонів у патофізіології психічних розладів, зокрема депресії, шизофренії, наркоманії [32,35].

Некодуючі РНК – третій інструмент епігенетичної регуляції. Особливу увагу приділяють мікроРНК – одному з основних механізмів регуляції експресії таргетних генів на посттранскрипційному рівні, задіяному практично в усіх клітинних процесах. Від 30 % до 60 % генів людини є підконтрольними мікроРНК [14]. Ці молекули можуть одночасно бути як неінвазивними біологічними маркерами, так і терапевтичними мішенями.

Фундаментальні дослідження дозволили описати цілий мікроРНК-профіль, притаманний тваринам із різною чутливістю до стресу. У вразливих щурів фіксували зниження рівня певного патерну циркулюючих мікроРНК: miR-24-2-5p, miR-27a-3p, miR-30e-5p, miR-3590-3p, miR-362-3p, та miR-532-5p, тоді як у стресостійких тварин виникало зниження експресії зовсім іншої групи: miR-139-5p, miR-28-3p, miR-326-3p та miR-99b-5p [10]. Ця робота потребує клінічного підтвердження та доводить можливість ідентифікації вразливих чи стійких до майбутнього стресу осіб шляхом оцінки рівня циркулюючих мікроРНК.

Juhua Zhou разом зі своїми колегами [39] продемонструвала у пацієнтів з ПТСР зміну експресії низки мікроРНК, очевидно, відповідальної за формування у таких осіб прозапального профілю цитокінів. В іншому дослідженні ідентифіковано панель із 9 стрес-чутливих мікроРНК (miR-142-5p, miR-19b, miR-1928, miR-223-3p, miR-322*, miR-324, miR-421-3p and miR-463* і miR-674*), що можуть стати потенціальними біомаркерами психічних розладів, при чому 5 із них – miR-142-5p, miR-19b, miR-1928, miR-223 та miR-421-3p, контролюють гени, відповідальні за відчуття страху [5].

Важливим для психогенетики є аналіз міжгенних взаємодій. Адже, стресостійкість є складною полігенною ознакою, що одночасно перебуває під контролем багатьох генів із різних груп. Реалізація ефектів кожного з них залежить від різних варіантів епістатичної взаємодії. Проте фундаментальних та клінічних досліджень у цьому напрямку практично немає.

Отже, існуючі психогенетичні дослідження доводять визначальну роль генів адренергічної, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової, серотонінергічної, дофамінергічної систем у міжіндивідуальній варіабельності стресостійкості. Зростає кількість ідентифікованих генів-кандидатів більшості психічних розладів (депресивного, панічного та тривожного спектрів, ПТСР, аутизму, синдрому дефіциту уваги та гіперактивності). У подальшому це сприятиме формуванню генних сітей стресостійкості з визначенням у них центральних і модифікуючих генів.

Епігенетичні маркери з одного боку успадковуються від батьків, а з іншого – є результатом впливу середовища. Пережитий у минулому стрес має наслідком формування певного індивідуального епігенетичного ландшафту, що частково визначатиме стресостійкість особи у майбутньому.

У випадку, коли стрес припадає на чутливі для організму періоди, за участі епігенетичних механізмів він стає провокуючим фактором психічних розладів, включаючи депресію, тривогу, ПТСР і, навіть, суїцидальність.

Загалом, стресостійкість є характеристикою багатофакторною, динамічною та полягає не лише у відсутності психічних порушень, а й у належній адаптації після пережитих загрозливих і травматичних подій. Міжіндивідуальна варіабельність реакції на стрес частково є генетично детермінованою. Потужними модуляторами є навколишнє середовище, ефекти якого реалізуються через епігенетичні механізми, та психосоціальні чинники, включаючи релігію і соціальну підтримку. Таким чином, індивідуальна вразливість чи стійкість до стресу є результатом персонального набору генів-схильності, міжгенних і ген-середовищних взаємодій.

Конфлікту інтересів немає. Огляд літератури, написання та редагування статті здійснено авторами спільно.

Література

1. Лехциер В.Л. Медицина 4П в оптике философской и медико-антропологической нарративистики / В.Л. Лехциер // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т.17, №5 (3). – С. 994 – 1000.
2. Меерсон Ф. Адаптация, стресс и профилактика / Ф. Меерсон – М.: Наука, 1981. – 279 с.
3. Розанов В.А. Стресс-индуцированные эпигенетические феномены – еще один вероятный биологический фактор суицида / В.А. Розанов // Суицидология. – 2015. – Т. 6, № 3 (20). – С. 3-19.
4. Al-Hadethe A. Prevalence of traumatic events and PTSD symptoms among secondary school students in Baghdad / A. Al-Hadethe, N. Hunt, Sh. Thomas [et al.] // European Journal of Psychotraumatology. – 2014. – Vol. 5. – P. 239-328.
5. Balakathiresan N.S. Serum and amygdala microRNA signatures of posttraumatic stress: fear correlation and biomarker potential / N.S. Balakathiresan, R. Chandran, M. Bhomia [et al.] // J Psychiatr Res. – 2014. – Vol. 57. – P. 65-73.
6. Binder E.B. Association of FKBP5 Polymorphisms and Childhood Abuse With Risk of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in Adults / E.B. Binder, R.G. Bradley, W. Liu [et al.] // JAMA. – 2008. – Vol. 299 (11). – P. 1291–1305.
7. Blanc J. Religious Beliefs, PTSD, Depression and Resilience in Survivors of the 2010 / Earthquake / J. Blanc, G.J. Rahill, S. Laconi [et al.] // J Affect Disord. – 2016. – Vol. 190. – P. 697–703.
8. Bradley R.G. Influence of Child Abuse on Adult Depression Moderation by the Corticotropin-Releasing Hormone Receptor Gene / R.G. Bradley, E.B. Binder, M.P. Epstein [et al.] // Arch Gen Psychiatry. – 2008. – Vol. 65 (2). – P. 190–200.
9. Brummett B.H. Associations of a regulatory polymorphism of monoamine oxidase-A gene promoter (MAOA-uVNTR) with symptoms of depression and sleep quality / B.H. Brummett, A.D.

Krystal, I.C. Siegler [et al.] // Psychosom Med. – 2007. – Vol. 69 (5). – P. 396-401.
10. Chen R.J. MicroRNAs as biomarkers of resilience or vulnerability to stress / R.J. Chen, G. Kelly, A. Sengupta [et al.] // Neuroscience. – 2015. – Vol. 305. – P. 36-48.
11. Drury S.S. The Association of a Novel Haplotype in the Dopamine Transporter with Preschool Age Posttraumatic Stress Disorder / S.S. Drury, Z.H. Brett, C.J. Henry [et al.] // Child Adolesc. Psychopharmacol. – 2013. – Vol. 23. – P. 236–243.
12. Ebner K. Individual differences in stress susceptibility and stress inhibitory mechanisms / K. Ebner, N. Singewald // Current Opinion in Behavioral Sciences. – 2017. – Vol. 14. – P. 54–64.
13. Feder A. Psychobiology and molecular genetics of resilience / A. Feder, E.J. Nestler, D.S. Charney // Nat Rev Neurosci. – 2009. – Vol. 10 (6). – P. 446–457.
14. Friedman R.C. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs / R.C. Friedman, K.K. Farh, C.B. Burge // Genome Res. – 2009. – Vol. 19 (1). – P. 92–105.
15. Funke B. COMT genetic variation confers risk for psychotic and affective disorders: a case control study / B. Funke, A.K. Malhotra, C.T. Finn [et al.] // Behav. Brain Funct. – 2005. – Vol. 1. – P. 19.
16. Gillespie C.F. Risk and resilience: genetic and environmental influences on development of the stress response / C.F. Gillespie, J. Phifer, B. Bradley [et al.] // Depress Anxiety. – 2009. – Vol. 26 (11). – P. 984-992.
17. Goldstein D.S. Evolution of concepts of stress / D.S. Goldstein, I.J. Kopin // Stress. – 2007. – Vol. 10 (2). – P. 109-120.
18. Gudsnuk K. Epigenetic Influence of Stress and the Social Environment / K. Gudsnuk, A. Frances // Champagne ILAR J. – 2012. – Vol. 53 (3-4). – P. 279–288.
19. Hettema J.M. COMT Contributes to Genetic Susceptibility Shared Among Anxiety Spectrum Phenotypes / J.M. Hettema, S. An, J. Bukszar // Biol. Psychiatry. – 2008. – Vol. 64. – P. 302–310.
20. Ising M. Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls / M. Ising, A.M. Depping, A. Siebertz // Eur J Neurosci. – 2008. – Vol. 28 (2). – P. 389-398.
21. Kendler K.S. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs / K.S. Kendler, N.R. Wray // Nature Genetics. – 2013. – Vol. 45. – P. 984–994.
22. Kolassa I.T. The Risk of Posttraumatic Stress Disorder After Trauma Depends on Traumatic Load and the Catechol-OMethyltransferase Val158Met Polymorphism / I.T. Kolassa, S. Kolassa, V. Ertl // Biol. Psychiatry. – 2010. – Vol. 67. – P. 304–308.
23. Kremen W.S. Twin Studies of Posttraumatic Stress Disorder: Differentiating Vulnerability Factors from Sequelae // W.S. Kremen, K.C. Koenen, N. Afari [et al.] // Neuropharmacology. – 2012. – Vol. 62 (2). – P. 647–653.
24. Kuepper Y. MAOA-uVNTR genotype predicts interindividual differences in experimental aggressiveness as a function of the degree of provocation / Y. Kuepper, P. Grant, C. Wielpuetz [et al.] // Behav Brain Res. – 2013. – Vol. 247. – P. 73-78.
25. Lamoshi A.Y. Religion as a Resilience Tool to Manage Stress in Adolescents: Islamic Approach / A.Y. Lamoshi // Global Journal of HUMAN-SOCIAL SCIENCE: H Interdisciplinary. – 2015. – Vol. 15 (3). - Available at: http://socialscienceresearch.org/index.php/GJHSS/article/viewFile/1480/1421.
26. Michopoulos V. Association of CRP genetic variation and CRP level with elevated PTSD symptoms and physiological responses in a civilian population with high levels of trauma / V. Michopoulos, A.O. Rothbaum, T. Jovanovic [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 2015. – Vol. 172 (4). – P. 353–362.
27. Nemoda Z. Psychopathological aspects of dopaminergic gene polymorphisms in adolescence and young adulthood / Z. Nemoda, A. Szekely, M. Sasvari-Szekely // Neurosci Biobehav Rev. – 2011. – Vol. 35 (8). – P. 1665–1686.
28. Nestler E.J. Transgenerational Epigenetic Contributions to Stress Responses: Fact or Fiction? / E.J. Nestler // PLoS Biol. – 2016. – Vol.14(3). – P. 12426-126.
29. Nguyen T.B. Serotonin transporter polymorphism (*5HTTLPR*), severe childhood abuse and depressive symptom trajectories in adulthood / T.B. Nguyen, J.M. Gunn, M. Potiriadis [et al.] // British Journal of Psychiatry. – 2015. – Vol. 1 (1). – P. 104-109.
30. Osório C. Adapting to Stress: Understanding the Neurobiology of Resilience / C. Osório, T. Probert, E. Jones [et al.] // Behav Med. – 2016. – P. 1-16.
31. Ozbay F. Social support and resilience to stress: from neurobiology to clinical practice / F. Ozbay, D.C. Johnson, E. Dimoulas [et al.] // Psychiatry (Edgmont). – 2007. – Vol. 4 (5). – P. 35–40.
32. Renthal W. Chromatin regulation in drug addiction and depression / W. Renthal, E.J. Nestler // Dialogues Clin Neurosci. – 2009. – Vol. 11. – P. 257–268.
33. Rodrigues S.M. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans / S.M. Rodrigues, L.R. Saslow, N. Garcia [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2009. – Vol. 106 (50). – P. 21437-21441.
34. Ryan J. Biological underpinnings of trauma and post-traumatic stress disorder: focusing on genetics and epigenetics / J. Ryan, I. Chaudieu, M.L. Ancelin [et al.] // Epigenomics. – 2016. – Vol. 8 (11). – P. 1553-1569.
35. Sun H.S. Epigenetics of the Depressed Brain: Role of Histone Acetylation and Methylation / H.S. Sun, P.J. Kennedy, E.J. Nestler // Neuropsychopharmacology. – 2013. – Vol. 38 (1). – P. 124–137.
36. Voltas N. Association study of monoamine oxidase-A gene promoter polymorphism (MAOA-uVNTR) with self-reported anxiety and other psychopathological symptoms in a community sample of early adolescents / N. Voltas, E. Aparicio, V. Arija // J. Anxiety Disord. – 2015. – Vol. 31. – P. 65–72.
37. Wood S.K. Resilience to the effects of social stress: Evidence from clinical and preclinical studies on the role of coping strategies / S.K. Wood, S. Bhatnagar // Neurobiology of Stress. – 2015. – Vol. 1. – P. 164–173.
38. Yehuda R. Lower methylation of glucocorticoid receptor gene promoter 1F in peripheral blood of veterans with post-traumatic stress disorder / R. Yehuda, J.D. Flory, L.M. Bierer [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2015. – Vol. 77(4). – P. 356–364.
39. Zhou J. Dysregulation in microRNA Expression Is Associated with Alterations in Immune Functions in Combat Veterans with Post-Traumatic Stress Disorder / J. Zhou, P. Nagarkatti, Y. Zhong [et al.] // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9 (4). – P. 940-975.
40. Zhou Z. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion / Z. Zhou, G. Zhu, A.R. Hariri [et al.] // Nature. – 2008. – Vol. 452 (7190). – P. 997–1001.

Реферат

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ

Корнацкий В.М., Дорохина А.Н.

Ключевые слова: стресс, гены, эпигенетика, стрессоустойчивость, микроРНК, однонуклеотидный полиморфизм.

В обзоре представлена информация относительно современных взглядов на индивидуальную стрессоустойчивость. Показано, что определяющими факторами уязвимости или устойчивости к стрессу являются: психосоциальные причины, в частности социальная поддержка и религия, нейробиологические особенности индивида, обусловлены генетически, и эпигенетические влияния. Адренергическая, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая, серотонинергическая и дофаминергическая системы обеспечивают адаптацию организма к неблагоприятным условиям существования. К генетическим факторам, которые в значительной степени ответственны за межиндивидуальную вариабельность стрессоустойчивости, относятся: генетическая предрасположенность (полиморфизм генов-кандидатов психических расстройств и генов-модуляторов), а также межгенные взаимодействия. Эпигенетические процессы считают промежуточными механизмами, с помощью которых реализуется негативное влияние стрессовых факторов на геном человека. Стресс, особенно на ранних этапах развития организма, модулирует активность стресс-лимитирующих систем организма, что может приводить к психическим расстройствам. Особую роль отводят микроРНК, считая их потенциальными биологическими неинвазивными маркерами и одновременно терапевтическими таргетами. Понимание молекулярно-генетических особенностей, лежащих в основе стрессоустойчивости, станет важным шагом для улучшения диагностики, профилактики и лечения стрессовых расстройств.

Summary

MOLECULAR AND GENETIC MECHANISMS OF INDIVIDUAL STRESS-RESISTANCE

Kornatsky V.M., Dorokhina A.N.

Key words: stress, genes, epigenetics, stress resistance, microRNA, single nucleotide polymorphism.

The review provides current views on the issue of individual stress resistance. It has been shown that the determinant factors of susceptibility or resistance to stress are: of psychosocial nature, and in particular social support and religion, neurobiological features of the individual, which are mainly genetically determined and epigenetic influences. Adrenergic, hypothalamic-pituitary-adrenal, serotonergic and dopaminergic systems provide adaptation of the organism to unfavourable conditions of existence. Genetic factors that are largely responsible for variability of stress resistance include genetic predisposition (polymorphism of candidate genes of mental disorders and modulator genes), as well as intergenic interactions. Epigenetic processes are considered intermediate mechanisms, through which the negative effect of stress factors on the human genome is realized. Stress, especially in the early stages of the development of the body, modulates the activity of stress-limiting systems of the body that can lead to mental disorders. A special attention is paid to microRNAs considering them as potential biological non-invasive markers and therapeutic targets at the same time. Understanding the molecular genetic traits that underlie stress resistance will be an important step in improving the diagnosis, prevention and treatment of stress disorders.