

Выявление биологических основ психических заболеваний: эпигенетические исследования как новое направление в диагностике и лечении

Хальчицкий С.Е.¹, Иванов М.В.², Согоян М.В.¹, Янушко М.Г.², Тумова М.А.², Муслимова Л.М.², Становая В.В.², Хуторянская Ю.В.³, Виссарионов С.В.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И.Турнера, Санкт-Петербург, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Психические расстройства являются клинически неоднородными хроническими заболеваниями, возникающими в результате сложного взаимодействия между вариантами генотипа и факторами окружающей среды. Эпигенетические процессы, такие как метилирование ДНК и посттрансляционная модификация гистонов, определяют интерпретацию организмом на клеточном и тканевом уровне разнообразных факторов воздействия внешней среды. Учитывая, что эпигенетические модификации чувствительны к окружающей среде, стабильны и обратимы, эпигенетические исследования в области психиатрии могут быть многообещающим подходом к лучшему пониманию и лечению психических заболеваний. В настоящем обзоре обсуждаются клинические возможности и проблемы, возникающие в ходе эпигенетических исследований в психиатрии. Используя отдельные примеры, делаются основные выводы, подтверждающие роль неблагоприятных жизненных событий, отдельно или в сочетании с генетическим риском, в эпигенетическом программировании нервно-психиатрических систем. Дальнейшие эпигенетические исследования показывают обнадеживающие результаты в использовании изменений метилирования как диагностических маркеров проявлений заболевания и выявляют предиктивные инструменты оценки прогрессии и ответа на лечение. Далее обсуждается потенциал использования таргетной эпигенетической фармакотерапии, в сочетании с психосоциальными методами в контексте персонализированной медицины будущего в психиатрии. В заключении рассматриваются методологические ограничения, которые могут затруднять интерпретацию эпигенетических данных в психиатрии. В основном они возникают из-за гетерогенности индивидов как на уровне целого организма, так и на уровне тканей и требуют новых стратегий для лучшей оценки биологической значимости эпигенетических данных и их трансляционного использования в психиатрии. В целом, мы полагаем, что эпигенетика может обеспечить новые идеи и более всестороннее понимание этиологии и патогенеза психических заболеваний и должна в конечном итоге улучшить нозологию, лечение и профилактику психических расстройств.

Ключевые слова: биологическая психиатрия, биомаркеры, эпигенетика, фармакотерапия, психосоциальная терапия.

Информация об авторах:

Хальчицкий Сергей Егорович — e-mail: s_khalchitski@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1467-8739>

Иванов Михаил Владимирович — e-mail: profmikhailivanov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>

Согоян Марина Ваниковна — e-mail: sogoyanmarina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5723-8851>

Янушко Мария Григорьевна — e-mail: yanushko@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7977-2094>

Тумова Марианна Анатольевна — e-mail: marianna_tumova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3418-8596>

Муслимова Лилия Мухаметшевна — e-mail: muslimova.lil@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4082-2319>

Становая Виктория Владимировна — e-mail: vika06.95@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5851-0626>

Хуторянская Юлия Валерьевна — e-mail: julia.khutoryanskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2601-5484>

Виссарионов Сергей Валентинович — e-mail: vissarionovs@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4235-5048>

Как цитировать: Хальчицкий С.Е., Иванов М.В., Согоян М.В., Янушко М.Г., Тумова М.А., Муслимова Л.М., Становая В.В., Хуторянская Ю.В., Виссарионов С.В. Выявление биологических основ психических заболеваний: эпигенетические исследования, как новое направление в диагностике и лечении. . *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2021;55:3:19-31. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-3-19-31>:

Revealing the biological basis of mental illness: epigenetic research as a new direction in diagnosis and treatment

Khalchitsky SE¹, Ivanov MV², Sogoyan MV, Yanushko MG², Tumova MA², Muslimova LM², Stanovaya VV², Khutoryanskaya JV³, Vissarionov SV¹

¹H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint-Petersburg, Russia

²V.M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology, Saint-Petersburg, Russia

³St.-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Summary. Mental disorders are clinically heterogeneous chronic diseases resulting from complex interactions between genotype variants and environmental factors. Epigenetic processes, such as DNA methylation and post-translational histone modification, determine the interpretation by the body at the cellular and tissue levels of various environmental factors. Given that epigenetic modifications are environmentally sensitive, stable and reversible, epigenetic research in psychiatry may be a promising approach to better understanding and treating mental illness. This review discusses the clinical opportunities and challenges posed by epigenetic research in psychiatry. Using individual examples, the main conclusions are drawn that confirm the role of adverse life events, alone or in combination with genetic risk, in the epigenetic programming of neuropsychiatric systems. Further epigenetic studies show encouraging results in the use of methylation changes as diagnostic markers of disease manifestations and provide predictive tools for assessing progression and response to treatment. The potential for the use of targeted epigenetic pharmacotherapy, combined with psychosocial methods, in the context of the personalized medicine of the future in psychiatry is discussed next. It concludes with a discussion of methodological limitations that can make it difficult to interpret epigenetic data in psychiatry. They mainly arise due to the heterogeneity of individuals, both at the level of the whole organism and at the level of tissues, and require new strategies to better assess the biological significance of epigenetic data and their translational use in psychiatry. Overall, we believe that epigenetics can provide new insights and a more comprehensive understanding of the etiology and pathogenesis of mental illness, and should ultimately improve the nosology, treatment and prevention of mental disorders.

Key words: biological psychiatry, biomarkers, epigenetics, pharmacotherapy, psychosocial therapy.

Information about the authors:

Sergei E. Khalchitsky — e-mail: s_khalchitski@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1467-8739>

Mikhail V. Ivanov — e-mail: profmikhailivanov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>

Maria G. Yanushko — e-mail: yanushko@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7977-2094>

Marianna A. Tumova — e-mail: marianna_tumova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3418-8596>

Lilia M. Muslimova — e-mail: muslimova.lil@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4082-2319>

Viktoria V. Stanovaya — e-mail: vika06.95@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5851-0626>

Marina V. Sogoyan — e-mail: sogoyanmarina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5723-8851>

Julia V. Khutoryanskaya — e-mail: julia.khutoryanskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2601-5484>

Sergei V. Vissarionov — e-mail: vissarionovs@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4235-5048>

To site this article: Khalchitsky SE, Ivanov MV, Yanushko MG, Tumova MA, Muslimova LM, Stanovaya VV, Sogoyan MV, Khutoryanskaya JV, Vissarionov SV. Revealing the biological basis of mental illness: epigenetic research as a new direction in diagnosis and treatment. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2021;55:3:19-31. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-3-19-31>:

Психические заболевания являются многофакторными расстройствами, возникающими в результате сложного взаимодействия между генетическими и негенетическими факторами окружающей среды, которые приводят к широкому спектру заболеваний, начиная от нейроэндокринных и нейровоспалительных процессов до структурных и функциональных аномалий нейротрансмиссии в определенных областях мозга [7]. Вследствие этих разнородных при-

чин врачи-клиницисты ежедневно сталкиваются с нозологическими и терапевтическими проблемами, связанными с диагностикой и лечением психиатрических пациентов и, не в последнюю очередь, с нестабильной эффективностью и серьезными побочными эффектами антипсихотических препаратов. Учитывая многофакторность психических расстройств, клиническую гетерогенность (этиологическую и симптоматологическую), а также степень эффективности разнообразных тера-

певтических средств (фармакологических, психосоциальных и т.д.) — требуются персонализированные подходы для наиболее адекватного ведения пациентов с психическими расстройствами.

Данные семейных исследований подтверждают, что развитие тяжелых психических заболеваний, таких как шизофрения (ШЗФ), биполярное (БПР) или униполярное большое депрессивное расстройство (БДР), вызывается совместным наследованием генов предрасположенности с оценкой роли наследственных факторов в этиологии ШЗФ и БПР в диапазоне 70-80% [44] и депрессии — от 48 до 75% [52]. Тем не менее, большинства этих данных недостаточно для определения относительных ролей генов и факторов среды в раннем развитии, что может привести к переоценке роли наследственности в этиологии заболевания. Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS), проведенные в больших когортах случай-контроль, позволили идентифицировать специфические однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), связанные с психиатрическими фенотипами на популяционном уровне, большинство из которых являются общими для этих болезней [14]. Эти исследования подтверждают полигенную модель со многими общими вариантами, каждый из которых, тем не менее, по отдельности дает весьма скромный эффект. Это говорит о том, что только ограниченную часть этиологии болезни можно объяснить генетическими причинами по сравнению, например, со степенью наследуемости у близнецов [14]. Значительный пробел в структурной наследственности для некоторых тяжелых заболеваний, таких как ШЗФ и БПР, указывает на «скрытую» наследственность, которая частично может управляться негенетическими факторами, такими как взаимодействия генов и окружающей среды. Обширные эпидемиологические исследования выявили большое количество влияющих факторов окружающей среды в перинатальном периоде, детстве и взрослых этапах жизни человека [78].

Дополнительные параметры окружающей среды, такие как природное и социальное окружение, жизненные трудности, длительность воздействия и временные рамки (разовые или хронические) как неблагоприятных, так и благоприятных факторов, вероятно, объясняют межличностную неоднородность путей жизненного развития. Примечательно, что индивидуальная чувствительность к факторам окружающей среды может, по крайней мере частично, быть под влиянием генетических факторов, в результате чего генотипы могут усугубить или смягчить последствия восприимчивости к воздействию окружающей среды [29]. В целом, модель синергии между генетикой и факторами риска окружающей среды помещают, казалось бы, статическую генетику в динамический контекст, где предрасполагающие варианты, очевидно, не составляют константную степень восприимчивости к психиатрическим расстройствам при разнообразных обстоятельствах. Понимание относительного вклада и потенциаль-

ного взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды в фенотипическом проявлении заболевания представляется решающим для лучшего понимания и лечения психических расстройств.

Эпигенетика

Эпигенетические исследования в настоящее время находятся в эпицентре современной медицины из-за их возможности исследовать взаимодействие между генетическими и экологическими факторами риска. Термин эпигенетика впервые был введен в обращение в начале 40-х годов XX в. Конрадом Уоддингтоном, чтобы объяснить взаимодействия генотипа и окружающей среды в период развития организма. Эпигенетика, что буквально означает «над генетикой», относится к митотическим и мейотическим наследуемым изменениям экспрессии генов, которые не влекут за собой вариаций в последовательности ДНК. Следовательно, эпигенетические процессы в основном имеют негенетическое происхождение и связаны с влиянием окружающей среды, вызывающей различные вариации [8] и передаются через деление дочерним клеткам. Эпигенетические механизмы предписывают клетке правильно интерпретировать внутренние (гены) и внешние (окружающая среда) сигналы и соответственно регулировать их. Эти механизмы проявляются в виде биохимических модификаций генома — либо самой ДНК (метилирование ДНК), либо посредством регуляторных белков, которые связываются с ДНК, например, посттрансляционные модификации гистонов (ПТМГ), что в целом и представляет собой эпигеном. После фиксации в геноме эпигенетические модификации химически стабильны и надежно поддерживаются во время деления клеток, тем самым сохраняя фенотипическую адаптацию в дочерней клетке. Они действуют согласованно, формируя хроматин в направлении конкретного уровня уплотнения и позволяют или, наоборот, затрудняют доступность генов для регуляторных транскрипционных факторов. Например, наиболее изученная эпигенетическая метка — метилирование ДНК — традиционно считается признаком репрессии транскрипции, если это связано с промоторной областью гена [43]. Более гибкое определение эпигенетических процессов также включает регулирующие действие длинных и малых некодирующих РНК (таких как lncRNA и miRNA), хотя эти процессы, как считается, не вызывают длительных наследственных эпигенетических состояний.

Важность эпигенетики при психических заболеваниях впервые обозначилась после открытия мутаций в генах, вовлеченных в эпигенетический аппарат в случаях нарушений развития нервной системы и умственной отсталости, таких как синдром Ретта и ломкой X хромосомы [50]. Учитывая, что эпигенетические модификации чувствительны к факторам окружающей среды, могут быть как стабильны, так и обратимы, эпигенетические исследования в психиатрии могут пред-

ставлять собой многообещающий подход для лучшего понимания и лечения болезни.

Экспериментальные модели

В настоящее время для расшифровки молекулярных основ стресса часто используются различные модели на грызунах, изучая ответ в целом и эпигенетические механизмы ответа на неблагоприятные условия в ранний период развития, в частности [18]. Наиболее интересной находкой, сделанной на грызунах и впоследствии перенесенной на человека, явилось эпигенетическое программирование генов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) вследствие жестокого обращения в раннем возрасте. Основопологающее исследование Weaver et al. выявило, что эпигенетический статус (измеренный с помощью гистоновых ПТМГ) гена глюкокортикоидного рецептора *NR3C1* в гиппокампе крыс был связан с качеством родительской заботы о детенышах, от чего зависели уровень глюкокортикоидного рецептора (ГР) и уязвимость к стрессу [84]. Это наблюдение было дополнительно подтверждено на людях обнаружением изменений метилирования ДНК в гене *NR3C1* в гиппокампе жертв суицида с историей жестокого обращения в детстве в сравнении с данными показателями у жертв суицида или в контрольной группе, где в детстве не наблюдалось жестокого обращения [74]. Примечательно, что измененные уровни ГР, вызванные метилированием ДНК, нарушают отрицательную обратную связь в ГГНО, вследствие чего реакции на стресс становятся неадекватными [86]. Со времени этих пионерских исследований, многочисленные публикации расширили исследования статуса метилирования гена *NR3C1* у некоторых других грызунов и у человека. К таким влияющим факторам относятся переживание в детстве эмоционального, физического или сексуального насилия, отсутствие заботы и смерть родителей и/или в контексте психопатологии, такие явления как пограничное расстройство личности (ПРЛ, также известное как расстройство личности с эмоциональной нестабильностью), нервная булимия, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и депрессия.

В большинство исследований неизменно обнаруживают изменения метилирования ДНК в гене *NR3C1* в периферической крови и/или лимбических и корковых структурах головного мозга у подвергшихся в детстве неблагоприятным воздействиям или больных людей [77]. Однако, несмотря на убедительные доказательства связи между невзгодами ранней жизни и повышенным метилированием *NR3C1*, исследования, проведенные в контексте психопатологии, дали более разнообразные результаты относительно направления изменений [77]; это отсутствие консенсуса, таким образом, требует дальнейших исследований. Интересно, что амплитуда метилирования ДНК в гене ГР изменяется у взрослых, страдающих психическими расстройствами, и может быть

связана с серьезностью и длительностью жестокого обращения в детстве, как и в случаях сексуального насилия в детстве [60]. Наконец, недавние исследования раскрыли влияние неблагоприятных факторов на устойчивую гиперактивность ГГНО и связанное с этим нарушение поведенческих реакций на стресс, показывая эпигенетические изменения в других ключевых компонентах ГГНО, таких как ген внутриклеточного регулятора ГР *FKBP5*, а также генов гипоталамического аргинин-вазопрессина (AVP), кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и проопиомеланокортина гипофиза (ПОМК) [85].

Эпигенетические модификации ключевых генов

Помимо нейроэндокринной ГГНО, эпигенетический статус других нейропсихиатрических систем был исследован в отношении стрессового жизненного опыта и/или психических расстройств. Это касается гена нейротрофического фактора головного мозга *BDNF*, кодирующего один из наиболее распространенных факторов роста в мозге, и который играет важную роль в развитии, пластичности и выживании большого количества разных подтипов нейронов [54]. Исследования стресс-индуцированной депрессии и моделей посттравматического стрессового расстройства у крыс показали, что детская или взрослая травма вызывает в головном мозге длительные репрессивные эпигенетические метки гена *BDNF*, эти модификации связаны с более низкими уровнями экспрессии *BDNF* и депрессивно-подобным поведением [65]. Эпигенетическая модификация регулятора гена *BDNF*, индуцированная негативным опытом, может быть транслирована и на людей, у которых ген *BDNF* демонстрирует более высокие уровни метилирования в клетках периферической крови у взрослых, которые ранее имели низкий уровень материнской заботы и внимания в детстве, по сравнению с генами тех, кто имел высокий уровень материнского ухода и внимания [79]. Точно также репрессивное гиперметилирование гена *BDNF* было обнаружено в крови пациентов с депрессией по сравнению с контрольной группой [21], при этом уровни изменений связаны с предыдущими суицидными попытками, идеями и резистентностью к лечению антидепрессантами [37]. Наконец, многочисленные исследования выявили различия в метилировании ДНК в эпигенетических статусах *BDNF* или генов родственных ему рецепторов *TRKB* в периферической крови пациентов, страдающих другими психическими расстройствами с депрессивными особенностями, а также в постмортальных биоптатах мозга самоубийц и больных БДР, БР, ШЗФ и ПРЛ [66]. Аналогично ген, кодирующий транспортер серотонина и имеющий различные названия, такие как *5-HTT*, *SLC6A4* и *SERT*, показал эпигенетические изменения в связи с несколькими факторами окружающей среды, возникающими на протяжении всей жизни, изменениями па-

раметров нейровизуализации (объем и сеть лимбических тканей), а также психопатологическими расстройствами, такими как БДР, БР, ПТСР, ШЗФ, синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и зависимостями (подробно рассмотрено Palma-Gudiel H., et al.) [59]. Эти результаты интересны в свете генетической ассоциации полиморфизма промотора *5-HTT* с рядом психических состояний и фармакологическими разработками селективного ингибитора обратного захвата серотонина, нацеленного на *5-HTT*, в качестве препаратов первой линии при лечении депрессии и тревожных расстройств.

Недавний прогресс в области анализа всего эпигенома продвинул эту область за пределы области генов-кандидатов, введя подход более полного картирования нейроэпигенома. В связи с этим метки эпигенома, специфичные для различных периодов жизни и фенотипа, постоянно генерируются, как в случаях жестокого обращения в детстве [11], БДР [68], БР [20], ШЗФ [34], расстройства аутистического спектра [80], расстройства питания [9] и общих проблем, таких как склонность к суициду [66] или психозам [2]. Эти эпигеномные исследования выявили нарушения регуляции множества биологических путей, включая ГГНО, моноаминергическую и нейротрофиновую системы. Помимо этих классических путей, эпигенетические изменения глутаматергической, ГАМКергической, рилиновой и полиаминовой систем, также были обнаружены в головном мозге психиатрических больных. Наконец, недавние исследования выявили эпигенетические нарушения глиальных генов из олигодендроцитов [58] и астроцитов [56], что подчеркивает важность нейроглиальной коммуникации, миелинизации и нейровоспалительных процессов в патогенезе психических расстройств.

Исследования GWAS предоставили постоянно растущий каталог генетических вариаций, связанных с психическими фенотипами, и пролили свет на общие и уникальные компоненты психических заболеваний [14]. Эти исследования показали, что генетическая архитектура психических расстройств очень сложна. полигенна и связана зачастую с обычными полиморфизмами, а не с аномальными мутациями. Ключевой проблемой сейчас является, каким образом поместить выявленные варианты в контекст патологических механизмов. В этом контексте Rutter et al. рекомендовали более конкретно выяснить гены, предрасполагающие к заболеванию, через их влияние на чувствительность к экологическому риску [67]. В соответствии с этим комплексные подходы, сочетающие несколько уровней взаимодействия между генетическими и эпигенетическими факторами в регуляции генов, показали, что в целом значительная часть эпигенома контролируется последовательностями ДНК [12]. Эта генетико-эпигенетическая парадигма, таким образом, оказывается просчитываемой для понимания того, как гены и жизненные невзгоды приводят людей в состояние уязвимости или устойчивости.

Одним из наиболее убедительных доказательств взаимодействия между вариантами риска и метилированием ДНК является вышеупомянутый ген транспортера серотонина *5-HTT/SLC6A4*. Вариация последовательности ДНК промотора гена *5-HTTLPR* позволяет отличить короткие (S) и длинные (L) аллели с соответственно низкой или высокой экспрессией *SLC6A4* и захватом серотонина. Первоначальная работа Caspi A. et al. выявила, что носители аллелей S проявляли более высокую суицидальность после воздействия стрессового жизненного события по сравнению с LL гомозиготами [10]. Тем не менее, модерация влияния *5-HTTLPR* на взаимодействие между стрессовым жизненным событием и депрессией остается дискуссионной, поскольку ряд метаанализов либо противоречат [64], либо поддерживают [38] существование этого эффекта. В то же время, оценивая метилирование *SLC6A4* в когортах, генотипированных по *5-HTTLPR*, многочисленные исследования выявили модераторный эффект полиморфизма *5-HTTLPR* на метилирование ДНК гена *SLC6A4* в совокупности со стрессовым жизненным событием (например, жестокое обращение в детстве, преступность в социальном окружении, социально-экономический статус) и психопатологический риск, такой как депрессивные симптомы, антисоциальное расстройство личности или антидепрессивный ответ [59]. Примечательно, что в некоторых случаях только носители аллеля S оказались эпигенетически восприимчивы к стрессовым жизненным событиям, в других случаях только гомозиготы LL показали корреляции между изменениями метилирования ДНК и воздействием стресса, что предполагает контекстно-специфические эффекты [59].

Сходным образом генетически-стресс-эпигенетическое взаимодействие было показано для регуляции гена *FKBP5*, центрального регулятора стресс-реакции как компонента комплекса GR. Экспрессия этого ко-шаперона индуцируется активацией ГР и участвует в регуляции внутриклеточной петли отрицательной обратной связи ГР активности. Большое количество доказательств подтверждает связь между опосредованными вариантами риска высокой экспрессии *FKBP5* и различными стрессовыми жизненными событиями, психическими расстройствами и чертами характера, включая посттравматическое стрессовое расстройство, депрессию, агрессию, суицид и психоз [89]. Интересно, что совместная локализация генетического риска и эпигенетических изменений могут возникать в контексте воздействия ранней травмы (например, безнадзорность/жестокое обращение в детстве), когда усиленная активация *FKBP5* приводит к активному деметилированию дистального регуляторного локуса в гене. Последующее гипометилирование этого региона приводит к еще более выраженной экспрессии *FKBP5*, дополнительно повышая чувствительность ГР к будущим воздействиям [76]. Это растормаживание чувствительности ГР и, как следствие, нарушение ГГНО приводит к ухудшению и длитель-

ной реакции на стресс, изменению связанных со стрессом цепей, синаптической пластичности регулирующих эмоции структур мозга, что в конечном итоге влияет на способность справляться со стрессом и уязвимости к психическим расстройствам [89].

На уровне всего генома анализ генетических вариаций и вариаций метилирования ДНК в фетальном постмортальном мозге абортусов выявил области, где метилирование ДНК находилось под локальным генетическим контролем [31]. Эти генетически зависимые домены метилирования ДНК показали устойчивую стабильность, поскольку они остаются в нормальном мозге взрослого человека и, что важно, в некоторых случаях были обогащены локусами риска ШЗФ. Наличие совместных генетических и эпигенетических признаков риска ШЗФ в мозге плода дополнительно поддерживает детерминацию развития нервной системы индивида в направлении шизофрении [31]. Кроме того, комплексное исследование интеграции геномного и эпигеномного анализов в большой когорте пациентов с ШЗФ обнаружило, что вариабельность метилирования ДНК была связана с полигенным бременем заболевания ШЗФ и перекрывается с локусами GWAS шизофрении [30]. Кроме того, варианты риска совместно локализованы с генетически контролируемые областями метилирования ДНК [30]. Открытие множественных локусов метилирования ДНК под генетическим влиянием соответствует подходам к генам-кандидатам, показывающим генетически зависимый эпигенетический статус в других генах риска, включая субъединицу рецептора ГАМК (*GABRB2*) [90], катехол-ортометилтрансферазу *COMT* [1] и гены риска каннабиноидного рецептора *CNR1* [15], участвующие в нейротрансмиссии отдельно или в сочетании с установленными средовыми факторами риска, такими как курение марихуаны.

Таким образом, хотя эпигенетические исследования в психиатрии все еще находятся в зачаточном состоянии, они обещают лучше понять, как преходящие или повторяющиеся жизненные события, отдельно или в сочетании с генами восприимчивости могут привести к изменениям нервно-психиатрических систем, определяемым на молекулярном уровне вместе с эпигенетическими модификациями. Актуальность эпигенетических изменений заключается в их способности изменять адаптивность организма к предстоящим жизненным вызовам за счет изменения вероятности у индивида проявить уязвимость или устойчивость к будущим стрессовым воздействиям.

Возможное использование эпигенетических модификаций в качестве биомаркеров

Несмотря на прогресс в выявлении молекулярных механизмов, лежащих в основе психического расстройства, валидные биомаркеры по-прежнему отсутствуют как для фенотипирования заболева-

ния, так и для ответа на лечение. Важно отметить, что некоторые эпигенетические изменения могут быть стабильными во времени и обнаруживаться в крови пациента и/или в мозге спустя десятилетия после психологической травмы. Эта стабильность была подтверждена, например, у людей, которые еще в период эмбрионального развития подвергались воздействию негативной среды, связанной с войной, и проявляли стойкие изменения метилирования ДНК даже при отсутствии продолжающегося неблагоприятного воздействия, поскольку они могут быть обнаружены десятилетиями позже при сравнении с контрольными группами [62].

Чувствительность и стабильность эпигенетических меток делают их многообещающими кандидатами на надежные биомаркеры. Несомненно, корреляция некоторых изменений метилирования ДНК между постмортальными клетками мозга и периферической кровью [73] выступает за использование метилирования ДНК в качестве дополнительной биологической информации, улучшающей диагностику и прогноз. Новые исследования показали обнадеживающие результаты относительно использования изменений метилирования в качестве диагностических инструментов для поведенческой и клинической точности фенотипирования пациентов [25]. Длительное исследование показало связь между метилированием ДНК гена *SP6*, соотношением объемов миндалины и гиппокампа и психопатологией [82], подтверждающее роль метилирования ДНК как длительного эпигенетического предиктора.

Более того, уровни метилирования в крови *5-HTT* и/или гена *BDNF* были предложены в качестве многообещающих биомаркеров для прогнозирования ответа на фармакологическое или психотерапевтическое лечение у пациентов, страдающих БДР [45], БР, ПРЛ [61], ПТСР [87], ШЗФ [53] и СДВГ [3]. В дополнение к этим генам недавние исследования сообщили о четырехлокусной модели, включающей ген *CYP3A4*, которая значительно проясняет характер ответа на лечение рisperидоном у пациентов с ШЗФ [71]. Наконец, было показано, что выявление метки метилирования ДНК в крови или слюне корректирует модель прогнозирования суицида [13]. Некоторые новые подходы, основанные на анализе профиля мультиплексного метилирования ДНК [13], количественного анализа метилирования [42] и анализа при помощи капельной/цифровой ПЦР [4], открывают новые возможности для раннего, специфического и количественного определения меток метилирования ДНК, связанных с фенотипом в сочетании с другими биомаркерами.

Эпигенетическая фармакотерапия

Пластический характер эпигенетических меток дает возможность модулировать и, возможно, исправлять эпигенетические изменения с помощью классической фармакологии [39]. Эпиге-

нетический механизм включает в себя множество модификаторов ДНК/гистонов и эпигенетическая медицина обычно делится на две основные категории: ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMT), действующие на метилирование ДНК (такие как 5-аза-2'-дезоксцитидин или децитабин) и ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), такие как вальпроевая кислота (ВПК) или трихостатин А, нацеленные на ПТМГ. Несмотря на то, что эффективность ингибиторов DNMT была признана в онкологии, их терапевтический потенциал в лечении психических расстройств все еще находится на стадии доклинических исследований.

Действие этих веществ зависит от репликации ДНК во время деления клетки и может вызывать нейротоксические эффекты [83], что ограничивает их потенциальное использование при злокачественных заболеваниях головного мозга. Напротив, ингибитор HDAC ВПК уже давно используется для лечения биполярных расстройств и эпилепсии как противосудорожное средство и стабилизатор настроения [63]. В моделях на животных обычно используется HDAC. Сообщается, что ингибиторы могут усиливать синаптическую пластичность, уменьшать когнитивные и неврологические дефекты и, что важно, могут имитировать эффект антидепрессанта или элиминировать память о неприятных событиях в моделях депрессии и посттравматического стрессового расстройства [22]. Кроме того, в модели шизофрении на грызунах было обнаружено, что ВПК оказывает благоприятное воздействие, отдельно или в сочетании с антипсихотическим препаратом, через действие на ДНК-метилирование [27].

Однако, использование неспецифичных эпигенетических модификаторов, таких как ингибиторы DNMT или HDAC, может создать ограничения для клинических целей, такие глобальные эпигенетические манипуляции оказывают широкое влияние на эпигеном (регулирующий несколько генов) с возможными побочными эффектами (например, тератогенность) [63]. Одним из подходов к преодолению глобального эффекта ингибиторов DNMT и HDAC было бы использование целевых эпигенетических стратегий, которые направлены исключительно на исправление предполагаемых патогенных меток и оставляя без изменений гомеостатические «полезные» метки. Среди доступных инструментов редактирования эпигенома в экспериментах на животных разработанная система редактирования генома CRISPR/Cas9 представляется многообещающей стратегией адресной эпигенетической терапии. Недавние исследования показали потенциал использования подхода CRISPR/Cas9 для индукции долговременных изменений метилирования ДНК [81] или ПТМГ [75] *in vitro* и *in vivo* у грызунов. Особый интерес представляет использование CRISPR/Cas9 в культивируемых нейронах мыши. Было показано, что комплекс эпимодификатора специфически деметирует ген *BDNF*, активируя его экспрессию на длительный срок [47]. Привлекательность

целевой эпигенетической терапии с помощью этого метода будет поэтому полагаться на его длительное, хотя и обратимое действие, таким образом, возможно, устраняя необходимость его постоянного или периодического использования для лечения пациентов.

Еще одна проблема для преодоления остаточных побочных эффектов эпигенетической терапии — это тканеспецифичность терапевтического эффекта. В этом отношении новые подходы использования наночастиц природного или синтетического носителя [48] предоставляют полезные инструменты для специфической доставки эпимодификатора в центральную нервную систему (ЦНС).

Таким образом, хотя и очень предварительные, эти многообещающие данные позволяют целенаправленно редактировать эпигеном, и тканеспецифическая наномедицина создает новую основу для персонализированной эпигенетической медицины будущего.

Текущие проблемы эпигенетических исследований и перспективы на будущее

Хотя эпигенетические данные в психиатрии постоянно растут, их интерпретация остается сложной из-за методологических и биологических ограничений. Поскольку эпигенетические процессы чувствительны к внешнему воздействию и представляют собой молекулярный субстрат клеточной и тканевой специфичности, некоторые разнородные факторы могут исказить правильную интерпретацию эпигенетических данных. На индивидуальном уровне неоднородность когортных характеристик, таких как возраст [32], пол [88], этническая принадлежность [26] или курение [24] могут значительно повлиять на эпигенетические результаты, о чем свидетельствует влияние неблагоприятных воздействий в раннем возрасте на метилом [49]. Дополнительно вариабельность других параметров, связанных с гетерогенностью симптомов и лечения, вероятно, влияют на эпигеном и, следовательно, могут объяснить различные сигналы, обнаруженные в эпигенетических исследованиях. Таким образом, использование больших и однородных образцов, когортные и экспериментальные модели дополнительно гарантируют успешную интерпретацию данных.

Дополнительное ограничение для эпигенетических исследований в психиатрии связано с неоднородностью тканей и с плохой доступностью целевой ткани [5]. Эпигенетические исследования, фокусирующиеся на постмортальной ткани мозга ограничены наиболее стабильной и надежной эпигенетической меткой в такой ткани, то есть ДНК, тем самым ограничивая полное понимание активности генома *in situ*. Важно то, что выявляются различные эпигенетические профили в различных областях мозга [17], клетках разного типа [35] и даже в нейрональных субтипах [41]. Таким образом, изменения метилирования ДНК, обнаруженные в биоптатах головного мозга психиатри-

трических пациентов, могут отражать различия в составе клеток между пациентами и контрольной группой, а не патофизиологические изменения. Это подтверждается вариациями изменений метилирования ДНК между нейронами и глиальными клетками у пациентов с депрессией [28], что еще раз подчеркивает необходимость понимания неоднородности при эпигенетическом анализе. Чтобы решить эту проблему, один из подходов основан на аналитической стратегии коррекции данных о клеточном составе с использованием эталонных [36] или безреференсных алгоритмов [33]. Альтернативно, идеальный способ уменьшить клеточную неоднородность состоит в выделения определенных типов клеток, используя, например, сортировку нейрональных или глиальных ядер на основе антител перед анализом метилирования ДНК [28].

Биологическая значимость

Функциональная значимость метилирования ДНК все еще ограничена из-за наших частичных знаний о следствиях определенной модификации в экспрессии генов. Так обстоит дело, например, с местоположением (промотор, внутригенный, межгенный) эффекта, величиной эффекта или его природой (одиночные или множественные смежные CpG), в сочетании с типом модификаций, нужных для понимания результатов. Таким образом, многослойный подход, сочетающий эпигенетику и транскриптомику в соответствующей ткани, представляется важным для всесторонней интерпретации данных. В качестве альтернативы использование общедоступных баз данных из ENCODE, Roadmap [23] и недавно опубликованной базы данных геном-эпигеном-транскриптома мозга [57] может помочь в изучении предполагаемых последствий в данных о метилировании ДНК.

Биологическая значимость эпигенетики при сложных заболеваниях человека, таких как психические расстройства, еще больше усложняется трудностью вывода о причинно-следственной связи между эпигенетическими метками и психоневрологическими процессами. Необходима дальнейшая работа для определения природы генетико-эпигенетических взаимодействий в чувствительности к воздействию окружающей среды и риску развития психических заболеваний контекстно-зависимым образом. Действительно, эпигенетические изменения могут действовать: (i) аддитивным образом, (ii) в синергии или (iii) как медиатор генетического риска. Для решения этой проблемы используются аналитические методы, например, причинно-следственное тестирование [46], менделевская рандомизация [42], или методологические подходы, такие как использование лонгитюдных когорт [40], в значительной степени поможет в расшифровке эпигенетического вклада в болезнь. Наконец, использование адекватных экспериментальных моделей на грызунах или системах *in vitro*, таких как

индуцируемые плюрипотентные клетки человека, полученные от пациентов [55], в сочетании с редактированием эпигенома — этот подход, может открыть новые возможности для выяснения биологической значимости эпигенетических изменений.

Концептуальная проблема: уязвимость против устойчивости

Фенотипические результаты, обусловленные опытом, могут сильно отличаться в разных исследованиях, что приводит к противоречивым результатам в зависимости от созданной когорты или использованной экспериментальной модели [19]. Эти расхождения подчеркивают сложность осмысления и проверки воздействия жизненных невзгод на уязвимость к психическим расстройствам. Гипотеза «множественного попадания», сродни классической диатез-стрессовой модели, предполагает, что частые или хронические стрессовые события кумулятивно увеличивают аллостатическую нагрузку, ведущую к уязвимости перед будущими стрессами в более позднем возрасте [51]. Хотя эта модель оказывает влияние на понимание факторов, предрасполагающих к психическим заболеваниям, но, по-видимому, ограничивается преобладающим вниманием к факторам риска над положительными/защитными факторами [6]. Вторая концепция, называемая гипотезой «соответствия/несоответствия», утверждает, что события ранней жизни обуславливают копинг-стратегии, которые формируют способность человека впоследствии столкнуться с аналогичными ситуациями, демонстрируя уязвимость и/или устойчивость [69].

Недавние исследования показали, что эти теории не являются всеобъемлющими, а скорее обе объясняют индивидуальную вероятность стрессоустойчивости/уязвимости и дальнейшую подверженность психопатологии [16]. Соответственно, стресс в раннем возрасте не обязательно ведет к снижению с годами адаптационной способности, но может, напротив, способствовать устойчивости в зрелом возрасте [70] посредством эпигенетических механизмов [72]. Таким образом, вероятно, что несколько параметров вместе формируют индивидуальные копинг-стратегии и вероятность проявить устойчивость или уязвимость. Эти эффекты, возможно, опосредованы эпигенетическими механизмами в сочетании с генами «пластичности». Более всесторонние исследования устойчивости, как альтернативного фактора в оценке риска психопатологии, могут обеспечить интересные перспективы для более эффективной профилактики и лечения психических расстройств.

Заключение

Эпигенетические исследования показывают многообещающие результаты на нескольких уровнях оказания помощи психиатрическим па-

циентам. Во-первых, у них есть высокий потенциал для понимания гетерогенности фенотипа при воздействии внешней среды или генетической изменчивости и предоставляет дополнительную информацию о предполагаемых механизмах, лежащих в основе психического заболевания. Более того, эпигенетические исследования могут дать надежные биомаркеры для улучшения стратификации пациентов за пределами фенотипического выражения, лучшего понимания и прогнозирования ответа на лечение, а также общего прогноза. Наконец, долгосрочные результаты включают использование целевого эпигенетического лечения в качестве терапевтического инструмента в будущей персонализированной медицине. В целом, эпигенетические исследования поддерживают номотетическую стратегию биопсихосоциального подхода в психиатрии, где психосоциальная

терапия сочетается с фармакологическим лечением и будет совместно способствовать эпигенетическому перепрограммированию, помогая облегчению симптомов и, в конечном итоге, выздоровлению. С этой целью выяснение сложности психических заболеваний требует дополнительных усилий, чтобы преодолеть проблемы, связанные с эпигенетическими исследованиями в целом и в психиатрии в частности, и выяснить характер сложных взаимодействий между жизненным опытом человека, генетическим риском и эпигенетическими процессами. Будущие исследования в области эпигенетики представляются важными для того, как далее интегрировать обнадеживающие научные открытия в клиническую практику.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Литература / References

1. Abdolmaleky HM, Cheng KH, Faraone SV, Wilcox M, Glatt SJ, Gao F, et al. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15:3132–3145. doi: 10.1093/hmg/ddl253.
2. Abdolmaleky HM, Zhou JR, Thiagalingam S. An update on the epigenetics of psychotic diseases and autism. *Epigenomics.* 2015; 7:427–449. doi: 10.2217/epi.14.85.
3. Adriani W, Romano E, Pucci M, Pascale E, Cerniglia L, Cimino S et al. Potential for diagnosis versus therapy monitoring of attention deficit hyperactivity disorder: A new epigenetic biomarker interacting with both genotype and auto-immunity. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2018; 27(2):241–252. doi:10.1007/s00787-017-1040-9.
4. Andersen AM, Philibert RA, Gibbons FX, Simons RL, Long J. Accuracy and utility of an epigenetic biomarker for smoking in populations with varying rates of false self-report. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2017; 174:641–650. doi: 10.1002/ajmg.b.32555.
5. Bakulski KM, Halladay A, Hu VW, Mill J, Fallin MD. Epigenetic research in neuropsychiatric disorders: The «Tissue Issue». *Curr. Behav. Neurosci. Rep.* 2016; 3:264–274. doi: 10.1007/s40473-016-0083-4.
6. Belsky J, Pluess M. Beyond diathesis stress: Differential susceptibility to environmental influences. *Psychol. Bull.* 2009; 135:885–908. doi: 10.1037/a0017376.
7. Birur B, Kraguljac NV, Shelton RC, Lahti AC. Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature. *NPJ Schizophr.* 2017; 3:15. doi: 10.1038/s41537-017-0013-9.
8. Busche S, Shao X, Caron M, Kwan T, Allum F, Cheung WA et al. Population whole-genome bisulfite sequencing across two tissues highlights the environment as the principal source of human methylome variation. *Genome Biol.* 2015; 16:290. doi: 10.1186/s13059-015-0856-1.
9. Campbell IC, Mill J, Uher R, Schmidt U. Eating disorders, gene-environment interactions and epigenetics. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011; 35:784–793. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.09.012.
10. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington HL et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003; 301: 386–389. doi: 10.1126/science.1083968.
11. Cecil CA, Smith RG, Walton E, Mill J, McCrory EJ, Viding E. Epigenetic signatures of childhood abuse and neglect: Implications for psychiatric vulnerability. *J. Psychiatr. Res.* 2016; 83:184–194. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.09.010.
12. Chen L, Ge B, Casale FP, Vasquez L, Kwan T, Garrido-Martín D et al. Genetic drivers of epigenetic and transcriptional variation in human immune cells. *Cell.* 2016; 167:1398–1414. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.026.
13. Clive ML, Boks MP, Vinkers CHM, Osborne LM, Payne JL, Kerry Ressler J et al. Discovery and replication of a peripheral tissue DNA methylation bio-signature to augment a suicide prediction model. *Clin. Epigenetics.* 2016; 8:113. doi: 10.1186/s13148-016-0279-1.
14. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: A genome-wide analysis. *Lancet.* 2013; 381:1371–1379. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62129-1.
15. D'Addario C, Micale V, Di Bartolomeo M, Stark T, Pucci M, Sulcova A et al. A preliminary study of endocannabinoid system regulation in psychosis: Distinct alterations of CNR1 promoter DNA methylation in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2017; 188:132–140.

- doi: 10.1016/j.schres.2017.01.022.
16. Daskalakis NP, Oitzl MS, Schachinger H, Champagne DL, de Kloet ER. Testing the cumulative stress and mismatch hypotheses of psychopathology in a rat model of early-life adversity. *Physiol. Behav.* 2012; 106:707–721. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.01.015.
17. Davies MN, Volta M, Pidsley R, Lunnon K, Dixit A, Lovestone S et al. Functional annotation of the human brain methylome identifies tissuespecific epigenetic variation across brain and blood. *Genome Biol.* 2012; 13:R43. doi: 10.1186/gb-2012-13-6-r43.
18. Doherty TS, Roth TL. Insight from animal models of environmentally driven epigenetic changes in the developing and adult brain. *Dev. Psychopathol.* 2016; 28:1229–1243. doi: 10.1017/S095457941600081X.
19. Fiori LM, Turecki G. Investigating epigenetic consequences of early-life adversity: Some methodological considerations. *Eur. J. Psychotraumatol.* 2016; 7:31593. doi: 10.3402/ejpt.v7.31593.
20. Fries GR, Li Q, McAlpin B, Rein T, Walss-Bass C, Jair C Soares JC et al. The role of DNA methylation in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016; 68:474–488. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.010.
21. Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M, Okamoto Y, Yamawaki S, Ozaki N et al. DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. *PLoS ONE.* 2011; 6:e23881. doi: 10.1371/journal.pone.0023881.
22. Fuchikami M, Yamamoto S, Morinobu S, Okada S, Yamawaki Y, Yamawaki S. The potential use of histone deacetylase inhibitors in the treatment of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2016; 64:320–324. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.03.010.
23. Gagliano SA. It's all in the brain: A review of available functional genomic annotations. *Biol. Psychiatry.* 2017; 81:478–483. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.011.
24. Gao X, Jia M, Zhang Y, Breitling LP, Brenner H. DNA methylation changes of whole blood cells in response to active smoking exposure in adults: A systematic review of DNA methylation studies. *Clin. Epigenetics.* 2015; 7:113. doi: 10.1186/s13148-015-0148-3.
25. Gao S, Cheng J, Li G et al. Catechol-O-methyltransferase gene promoter methylation as a peripheral biomarker in male schizophrenia. *Eur. Psychiatry.* 2017; 44:39–46. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.03.002.
26. Giri AK, Bharadwaj S, Banerjee P, Shraddha Chakraborty S, Parekatt V, Rajashekar D et al. DNA methylation profiling reveals the presence of population-specific signatures correlating with phenotypic characteristics. *Mol. Genet. Genomics.* 2017; 292:655–662. doi: 10.1007/s00438-017-1298-0.
27. Guidotti A, Grayson DR. DNA methylation and demethylation as targets for antipsychotic therapy. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2014; 16:419–429.
28. Guintivano J, Aryee MJ, Kaminsky ZA. A cell epigenotype specific model for the correction of brain cellular heterogeneity bias and its application to age, brain region and major depression. *Epigenetics.* 2013; 8:290–302. doi: 10.4161/epi.23924.
29. Halldorsdottir T, Binder EB. Gene x environment interactions: From molecular mechanisms to behavior. *Annu. Rev. Psychol.* 2017; 68:215–241. doi: 10.1146/annurev-psych-010416-044053.
30. Hannon E, Dempster E, Viana J, Burrage J, Smith AR, Macdonald R et al. An integrated genetic-epigenetic analysis of schizophrenia: Evidence for co-localization of genetic associations and differential DNA methylation. *Genome Biol.* 2016; 17: 176. doi: 10.1186/s13059-016-1041-x.
31. Hannon E, Spiers H, Viana J, Pidsley R, Burrage J, Murphy TM et al. Methylation QTLs in the developing brain and their enrichment in schizophrenia risk loci. *Nat. Neurosci.* 2016; 19:48–54. doi: 10.1038/nm.4182.
32. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* 2013; 14:R115. doi: 10.1186/gb-2013-14-10-r115.
33. Houseman EA, Molitor J, Marsit CJ. Reference-free cell mixture adjustments in analysis of DNA methylation data. *Bioinformatics.* 2014; 30:1431–1439. doi: 10.1093/bioinformatics/btu029.
34. Ibi D, Gonzalez-Maeso J. Epigenetic signaling in schizophrenia. *Cell. Signal.* 2015; 27:2131–2136. doi: 10.1016/j.cellsig.2015.06.003.
35. Iwamoto K, Bundo M, Ueda J, Oldham MC, Ukai W, Hashimoto E et al. Neurons show distinctive DNA methylation profile and higher interindividual variations compared with non-neurons. *Genome Res.* 2011; 21:688–696. doi: 10.1101/gr.112755.110.
36. Jaffe AE, Irizarry RA. Accounting for cellular heterogeneity is critical in epigenome-wide association studies. *Genome Biol.* 2014; 15: R31. doi: 10.1186/gb-2014-15-2-r31.
37. Kang HJ, Kim JM, Lee JY, Kim SY, Bae KY, Kim SW et al. BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. *J. Affect. Disord.* 2013; 151:679–685. doi: 10.1016/j.jad.2013.08.001.
38. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: Evidence of genetic moderation. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2011; 68:444–454. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.189.

39. Karsli-Ceppioglu S. Epigenetic mechanisms in psychiatric diseases and epigenetic therapy. *Drug Dev. Res.* 2016; 77: 407–413. doi: 10.1002/ddr.21340.
40. Kebir O, Chaumette B, Rivollier F, Miozzo F, Lemieux Perreault LP, Barhdadi A et al. Methyloomic changes during conversion to psychosis. *Mol. Psychiatry.* 2017; 22:512–518. doi: 10.1038/mp.2016.53.
41. Kozlenkov A, Wang M, Roussos P, Rudchenko S, Barbu M, Bibikova M et al. Substantial DNA methylation differences between two major neuronal subtypes in human brain. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44:2593–2612. doi: 10.1093/nar/gkv1304.
42. Latvala A, Ollikainen M. Mendelian randomization in (epi)genetic epidemiology: An effective tool to be handled with care. *Genome Biol.* 2016;17:156. doi: 10.1186/s13059-016-1018-9.
43. Li E, Zhang Y. DNA methylation in mammals. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014; 6:a019133. doi: 10.1101/cshperspect.a019133.
44. Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: A population-based study. *Lancet.* 2009; 373:234–239. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60072-6.
45. Lisoway AJ, Zai CC, Tiwari AK, Kennedy JL. DNA methylation and clinical response to antidepressant medication in major depressive disorder: A review and recommendations. *Neurosci. Lett.* 2018; 16;669:14-23. doi: 10.1016/j.neulet.2016.12.071
46. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, Fallin MD, Hesselberg E, Runarsson A, et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat. Biotechnol.* 2013; 31:142–147. doi: 10.1038/nbt.2487.
47. Liu XS, Wu H, Ji X, Stelzer Y, Wu X, Czauderna S et al. Editing DNA methylation in the mammalian genome. *Cell.* 2016; 167:233–247. doi: 10.1016/j.cell.2016.08.056.
48. Lu CT, Zhao YZ, Wong HL, Cai J, Peng L, Tian XQ. Current approaches to enhance CNS delivery of drugs across the brain barriers. *Int. J. Nanomedicine.* 2014; 9:2241–2257. doi: 10.2147/IJN.S61288.
49. Massart R, Nemoda Z, Suderman MJ, Sutti S, Ruggiero AM, Dettmer AM et al. Early life adversity alters normal sex-dependent developmental dynamics of DNA methylation. *Dev. Psychopathol.* 2016; 28:1259–1272. doi: 10.1017/S0954579416000833
50. Mastroiuto G, Zaghi M, Sessa A. Epigenetic mistakes in neurodevelopmental disorders. *J. Mol. Neurosci.* 2017; 61:590–602. doi: 10.1007/s12031-017-0900-6.
51. McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. *Biol. Psychiatry.* 2003; 54:200–207. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00177-x.
52. McGuffin P, Katz R, Watkins S, Rutherford J. A hospitalbased twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1996; 53:129–136. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830020047006.
53. Melas PA, Rogdaki M, Osby U, Schalling M, Lavebratt C, Ekstrom TJ. Epigenetic aberrations in leukocytes of patients with schizophrenia: Association of global DNA methylation with antipsychotic drug treatment and disease onset. *FASEB J.* 2012; 26:2712–2718. doi: 10.1096/fj.11-202069.
54. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.* 2001; 63:71–124. doi: 10.1016/s0301-0082(00)00014-9.
55. Nagy J, Kobolak J, Berzsenyi S, Ábrahám Z, Avci HX, Bock I et al. Altered neurite morphology and cholinergic function of induced pluripotent stem cell-derived neurons from a patient with Kleefstra syndrome and autism. *Transl. Psychiatry.* 2017; 7:e1179. doi: 10.1038/tp.2017.144.
56. Nagy C, Torres-Platas SG, Mechawar N, Turecki G. Repression of astrocytic connexins in cortical and subcortical brain regions and prefrontal enrichment of H3K9me3 in depression and suicide. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017; 20:50–57. doi: 10.1093/ijnp/pyw071.
57. Ng B, White CC, Klein HU, Sieberts SK, McCabe C, Patrick E et al. An xQTL map integrates the genetic architecture of the human brain's transcriptome and epigenome. *Nat. Neurosci.* 2017; 20:1418–1426. doi: 10.1038/nn.4632.
58. Nissen JB, Hansen CS, Starnawska A, Mattheisen M, Børglum AD, Buttenschøn HN and Hollegaard M. DNA methylation at the neonatal state and at the time of diagnosis: Preliminary support for an association with the estrogen receptor 1, gamma-aminobutyric acid B receptor 1, and myelin oligodendrocyte glycoprotein in female adolescent patients with OCD. *Front. Psychiatry.* 2016; 7:35. doi: 10.3389/fpsy.2016.00035.
59. Palma-Gudiel H, Fañanás L. An integrative review of methylation at the serotonin transporter gene and its dialogue with environmental risk factors, psychopathology and 5-HTTLPR. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 72:190–209. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.11.011.
60. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olié E, Salzmann A, Nicastro R et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: A link with the severity and type of trauma. *Transl. Psychiatry.* 2011; 1:e59. doi: 10.1038/tp.2011.60.

61. Perroud N, Salzmann A, Prada P, Nicastrò R, Hoeppli ME, Furrer S et al. Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Transl. Psychiatry*. 2013; 3:e207. doi: 10.1038/tp.2012.140.
62. Perroud N, Rutembesa E, Paoloni-Giacobino A, Mutabaruka J, Mutesa L, Stenz L et al. The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: Epigenetics and biology of the HPA axis. *World J. Biol. Psychiatry*. 2014; 15:334–345. doi: 10.3109/15622975.2013.866693.
63. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J. Biol. Chem.* 2001; 276:36734–36741. doi: 10.1074/jbc.M101287200.
64. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: A meta-analysis. *JAMA*. 2009; 301:2462–2471. doi: 10.1001/jama.2009.878.
65. Roth TL, Zoladz PR, Sweatt JD, Diamond DM. Epigenetic modification of hippocampal Bdnf DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2011; 45:919–926. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.01.013.
66. Roy B, Dwivedi Y. Understanding epigenetic architecture of suicide neurobiology: A critical perspective. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 72:10–27. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.10.031.
67. Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: Multiple varieties but real effects. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2006; 47:226–261. doi: 10.1111/j.1469-7610.2005.01557.x.
68. Saavedra K, Molina-Marquez AM, Saavedra N, Zambrano T, Salazar LA. Epigenetic modifications of major depressive disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17:pii: E1279. doi: 10.3390/ijms17081279.
69. Santarelli S, Lesuis SL, Wang XD, Wagner KV, Hartmann J, Labermaier C et al. Evidence supporting the match/mismatch hypothesis of psychiatric disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014; 24:907–918. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.02.002.
70. Santarelli S, Zimmermann C, Kalideris G, Lesuis SL, Arloth J, Uribe A et al. An adverse early life environment can enhance stress resilience in adulthood. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 78:213–221. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.01.021.
71. Shi Y, Li M, Song C, Xu Q, Huo R, Shen L et al. Combined study of genetic and epigenetic biomarker risperidone treatment efficacy in Chinese Han schizophrenia patients. *Transl. Psychiatry*. 2017; 7:e1170. doi: 10.1038/tp.2017.143.
72. Singh-Taylor A, Molet J, Jiang S, Korosi A, Bolton JL, Noam Y et al. NRSF-dependent epigenetic mechanisms contribute to programming of stress-sensitive neurons by neonatal experience, promoting resilience. *Mol. Psychiatry*. 2018; 23(3):648–657. doi: 10.1038/mp.2016.240.
73. Stenz L, Zewdie S, Laforge-Escarra T, Prados J, La Harpe R, Dayer A et al. BDNF promoter I methylation correlates between post-mortem human peripheral and brain tissues. *Neurosci. Res.* 2015; 91:1–7. doi: 10.1016/j.neures.2014.10.003
74. Suderman M, McGowan PO, Sasaki A, Huang TCT, Hallett MT, Meaney MJ et al. Conserved epigenetic sensitivity to early life experience in the rat and human hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2012; 109(Suppl 2):17266–17272. doi: 10.1073/pnas.1121260109.
75. Thakore PI, D'Ippolito AM, Song L, Safi A, Shivakumar NK, Kabadi AM et al. Highly specific epigenome editing by CRISPR-Cas9 repressors for silencing of distal regulatory elements. *Nat. Methods*. 2015; 12:1143–1149. doi: 10.1038/nmeth.3630.
76. Thomassin H, Flavin M, Espinas ML, Grange T. Glucocorticoid-induced DNA demethylation and gene memory during development. *EMBO J.* 2001; 20:1974–1983.
77. Turecki G, Meaney MJ. Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: A systematic review. *Biol. Psychiatry*. 2016; 79:87–96. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.11.022.
78. Uher R. Gene-environment interactions in severe mental illness. *Front. Psychiatry*. 2014; 5:48. doi: 10.3389/fpsy.2014.00048.
79. Unternaehrer E, Meyer AH, Burkhardt SC, Emma Dempster E, Simon Staehli S, Theill N et al. Childhood maternal care is associated with DNA methylation of the genes for brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and oxytocin receptor (OXTR) in peripheral blood cells in adult men and women. *Stress*. 2015; 18:451–461. doi: 10.3109/10253890.2015.1038992.
80. Vogel Ciernia A, LaSalle J. The landscape of DNA methylation amid a perfect storm of autism aetiologies. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016; 17:411–423. doi: 10.1038/nrn.2016.41.
81. Vojta A, Dobrinic P, Tadic V, Bočkor L, Korać P, Julg B et al. Repurposing the CRISPR-Cas9 system for targeted DNA methylation. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44:5615–5628. doi: 10.1093/nar/gkw159.
82. Walton E, Cecil CAM, Suderman M, Jingyu Liu J, Turner JA, Calhoun V et al. Longitudinal epigenetic predictors of amygdala: hippocampus volume ratio. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2017; 58:1341–1350. doi: 10.1111/jcpp.12740.
83. Wang Y, Wang X, Li R, Yang ZF, Wang YZ, Gong XL, Wang XM. A DNA methyltransferase inhibitor,

- 5-aza-20-deoxycytidine, exacerbates neurotoxicity and upregulates Parkinson's disease-related genes in dopaminergic neurons. *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19:183-190.
doi: 10.1111/cns.12059.
84. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat. Neurosci.* 2004; 7:847-854.
doi: 10.1038/nn1276.
85. Weaver IC. Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention. *Nature versus nurture: Let's call the whole thing off. Epigenetics* 2007; 2:22-28.
doi: 10.4161/epi.2.1.3881.
86. Weaver IC. Integrating early life experience, gene expression, brain development, and emergent phenotypes: Unraveling the thread of nature via nurture. *Adv. Genet.* 2014; 86:277-307.
doi: 10.1016/B978-0-12-800222-3.00011-5.
87. Yehuda R, Daskalakis NP, Desarnaud F, Makotkine I, Lehrner AL, Koch E et al. Epigenetic biomarkers as predictors and correlates of symptom improvement following psychotherapy in combat veterans with PTSD. *Front. Psychiatry.* 2013; 4:118.
doi: 10.3389/fpsy.2013.00118.
88. Yousefi P, Huen K, Dave V, Barcellos L, Eskenazi B, Holland N. Sex differences in DNA methylation assessed by 450 K BeadChip in newborns. *BMC Genomics.* 2015; 16:911.
doi: 10.1186/s12864-015-2034-y.
89. Zannas AS, Wiechmann T, Gassen NC, Binder EB. Gene-stress-epigenetic regulation of FKBP5: Clinical and translational implications. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41:261-274.
doi: 10.1038/npp.2015.235.
90. Zong L, Zhou L, Hou Y, Zhang L, Jiang W, Zhang W et al. Genetic and epigenetic regulation on the transcription of GABRB2: Genotypedependent hydroxymethylation and methylation alterations in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2017; 88:9-17.
doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.12.019.

Поступила 27.11.2020

Received 27.11.2020

Принята в печать 16.08.2021

Accepted 16.08.2021

Дата публикации 30.09.2021

Date of publication 30.09.2021