

УДК 577.218:159.9.072+612.8:159.922

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МЕЖГЕНЕРАЦИОННОГО И ТРАНСГЕНЕРАЦИОННОГО НАСЛЕДОВАНИЯ

© 2024 г. Е. Л. Паткин^{а, *}, И. О. Сучкова^{а, **}, С. Г. Цикунов^{а, ***}, Г. А. Софронов^{а, б, ****}

^аФедеральное государственное бюджетное научное учреждение “Институт экспериментальной медицины”,
Санкт-Петербург, 197022 Россия

^бФедеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования
“Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова” Министерства обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, 194044 Россия

*E-mail: elp44@mail.ru

**E-mail: secikunov@yandex.ru

***E-mail: secikunov@yandex.ru

****E-mail: gasofronov@mail.ru

Поступила в редакцию 02.05.2024 г.

После доработки 31.07.2024 г.

Принята к публикации 10.08.24 г.

Посттравматическое стрессовое расстройство – психическое расстройство, тесно связанное с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, для развития которого необходимо перенесение психотравмирующего события, выходящего за рамки повседневного опыта человека и вызывающего негативные эмоции и воспоминания, которые сохраняются достаточно продолжительное время. На вероятность развития посттравматического стрессового расстройства влияют как факторы внешней среды, так и генетические и эпигенетические особенности организма. Эпигенетические модификации в данном случае выступают в качестве динамичных биомаркеров (“нанометок») воздействия окружающей среды на геном (эпигеном), которые могут при определенных условиях исчезать либо сохраняться не только у особи, непосредственно подвергшейся психогенной травме, но и передаваться в ряду поколений. В обзоре рассматривается вопрос о возможных механизмах межгенерационного и трансгенерационного наследования биологических эффектов посттравматических и связанных со стрессом расстройств.

Ключевые слова: травматический стресс, ПТСР, межгенерационное наследование, трансгенерационное наследование, метилирование ДНК, модификации гистонов, нкРНК, ремоделирование хроматина.

DOI: 10.31857/S0301179824040011 **EDN:** ANHYDF

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) (класс F43 по МКБ-10) [211] – заболевание, которое характеризуется развитием определенных симптомов, возникших после одного или нескольких травмирующих событий (т. е. травматического/психологического стресса) [9, 49, 95, 100]. Согласно МКБ-10 [49, 211] и диагностическому руководству по психическим расстройствам (DSM-5) [42], травматическое событие определяется как угроза жизни или фактическая смерть (несчастный случай, физическое насилие, стихийное бедствие или военные действия), которое переживается непосредственно или опосредованно через семью или близких друзей.

Для постановки диагноза ПТСР у пациента на протяжении более месяца должны наблюдаться как минимум один-два симптома из каждой перечисленной ниже категории: 1) симптомы искажения (повторяющиеся, непроизвольные, навязчивые тревожные воспоминания, ночные кошмары, дежавю, флешбэк, потери осознания окружающей действительности, психологический или физиологический дискомфорт при напоминании о травматическом событии); 2) симптомы избегания (избегание мыслей, чувств или воспоминаний, связанных с событием, избегание действий, мест, разговоров или людей, которые вызывают воспоминания о событии); 3) негативные последствия для когнитивной способности и настроения (диссоциативная амнезия, стойкие и преувеличенные

негативные убеждения или ожидания, постоянные искаженные мысли о причине или последствиях травмы, стойкое негативное эмоциональное состояние, снижение интереса или участия в важных событиях, отчуждение от других людей, неспособность испытывать положительные эмоции; 4) измененный уровень сознания и реактивности (трудности со сном, раздражительность, вспышки гнева, неразумное поведение, аутоагрессия, проблемы с концентрацией, повышенный старт-рефлекс, гипербдительность). Вышеописанные симптомы должны вызывать существенный дискомфорт или значительно затруднять социальную или профессиональную деятельность, но при этом не должны быть связаны с физиологическим воздействием психоактивных веществ или другим заблуждением [49, 193].

По некоторым оценкам, от 40 до 90% населения во всем мире в течение своей жизни подвергаются травмирующим событиям, однако только у 4–9% из них (в зависимости от страны и региона проживания) развивается ПТСР, в то время как другие становятся более резистентными к возможному последующему стрессу (явление, получившее название – “посттравматический рост”) [99, 100, 110, 112, 153, 154]. Причем остается открытым вопрос о механизмах наблюдаемого в ряде случаев несоответствия между характером (силой) перенесенной психической травмы и развитием расстройств, связанных с ней. По этой причине выявление молекулярных маркеров, которые способствуют восприимчивости или резистентности к ПТСР, является актуальным для клинической и фундаментальной медицины.

Стресс вызывает как немедленное, так и долгосрочное психологическое, физическое и эмоциональное напряжение, приводящее к глубоким нейробиологическим изменениям, которые влияют на будущие поведенческие реакции [5, 6, 13, 14, 16, 22, 29, 47], и является серьезным фактором риска развития многих болезней, включая сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, нарушения обмена веществ, функционирования иммунной и репродуктивной систем [4, 22, 31, 73, 183]. При этом наблюдаются межиндивидуальные различия в реакции организма не только со стороны развития психопатологии в ответ на перенесенную психическую травму, но и в развитии упомянутых заболеваний.

Как показывают современные данные, воздействие психогенной травмы – необходимый, но недостаточный фактор для развития ПТСР. За возникающие индивидуальные реакции отвечает не только жизненный опыт (ранее перенесенные травмирующие события), но также индивидуальная способность организма компенсировать такие воздействия на молекулярном уровне, за который отвечают его геном [7, 11, 34, 184, 192] и эпигеном

[26, 35, 84, 100, 112, 167, 204]. Эпигенетические модификации (метилирование/гидроксиметилирование ДНК, модификации гистонов, нкРНК) в данном случае выступают в качестве динамичных биомаркеров (“нанометок”) воздействия окружающей среды на геном, которые могут при определенных условиях исчезать либо сохраняться не только у особей, непосредственно подвергшихся психогенной травме, но и наследоваться их потомками в ряду поколений [19, 46, 55, 85, 151, 157, 171]. В отличие от генетических мутаций динамический характер эпигенетических изменений, вызванных факторами внешней и/или внутренней среды, обусловлен тем, что они не изменяют структуру ДНК, т. е. ее нуклеотидную последовательность [41], но при этом способны сохраняться в ряду митотических делений, а также передаваться по наследству [157, 171, 189, 197].

Следует отметить, что в научных кругах еще остается дискуссионным вопрос, можно ли относить эпигеном к наследственной составляющей организма. Это связано с тем, что эпигенетические характеристики часто воспринимаются только как регуляторная надстройка генома, регуляторный механизм, управляющий активностью генов, пластичный и динамичный, функционирующий в соответствии с программой развития организма и реагирующий на внешние воздействия. Не вызывает сомнения, что геном и эпигеном – это две составляющие, необходимые для фенотипической реализации закодированной наследственной информации [41, 62, 89, 157, 171, 189, 197]. Именно благодаря наследуемым эпигенетическим меткам происходит тонкая регуляция экспрессии генов во время эмбриогенеза, именно с их непосредственным участием происходит дифференцировка клеток, благодаря им существуют и функционируют импринтированные гены [21, 89, 157, 197]. В настоящее время опубликован ряд работ относительно закономерностей и материальных основ эпигенетического наследования [41, 62, 65, 69, 85, 160, 189, 195, 197, 205] и некоторые из них будут упомянуты ниже. Выявленные факты эпигенетического наследования в ряду поколений позволяют надеяться на получение в ближайшем будущем более полных доказательств того, чтобы рассматривать некоторые составляющие эпигенома (эпигенетические модификации) в качестве наследственных характеристик организма. Несмотря на важную роль эпигенетического наследования в биологии, молекулярные посредники такой негенетической передачи информации только начинают расшифровываться.

Как геному, так и эпигеному для передачи закодированной наследственной информации последующим поколениям клеток необходима ее репликация, которую в случае ДНК осуществляют ДНК-полимеразы, а в случае эпигенетических меток – различные “эпигенетические” ферменты, в

частности поддерживающие ДНК-метилтрансферазы. Эпигенетические модификации передаются дочерним клеткам во время митотического деления, так называемое соматическое эпигенетическое наследование [41, 157], и последующим поколениям организмов в результате их мейотического наследования, так называемое генерационное эпигенетическое наследование [65, 160, 171, 172, 189, 195], при котором наследование эпигенетической информации происходит с вовлечением клеток зародышевой линии (гамет) при отсутствии постоянного прямого воздействия неблагоприятных внешних и/или внутренних факторов.

В зависимости от того, на какой стадии онтогенеза и какое поколение особей подверглось воздействию конкретного триггера, вызвавшего эпигенетические изменения в клетках зародышевой линии, в каком поколении и в течение скольких поколений регистрируются (сохраняются)

эпигенетические и фенотипические изменения, произошедшие в результате воздействия факторов окружающей среды, в литературе стали выделять межгенерационное (*intergeneration*) и трансгенерационное (*transgeneration*) эпигенетическое наследование (так называемый эффект влияния предков) [69, 77, 115, 160, 195] (рис. 1).

Ряд исследователей считают эти два термина взаимозаменяемыми, тогда как другие все же рекомендуют дифференцировать эти варианты эпигенетического наследования в соответствии с определением, предложенным Скиннером [188]. Так, при межгенерационном наследовании эпигенетические изменения в клетках зародышевой линии происходят в результате прямого (непосредственного) воздействия неблагоприятных факторов либо до зачатия, либо во время беременности. Сохранение возникших эпигенетических изменений в гаметах может приводить к фенотипическим нарушениям у

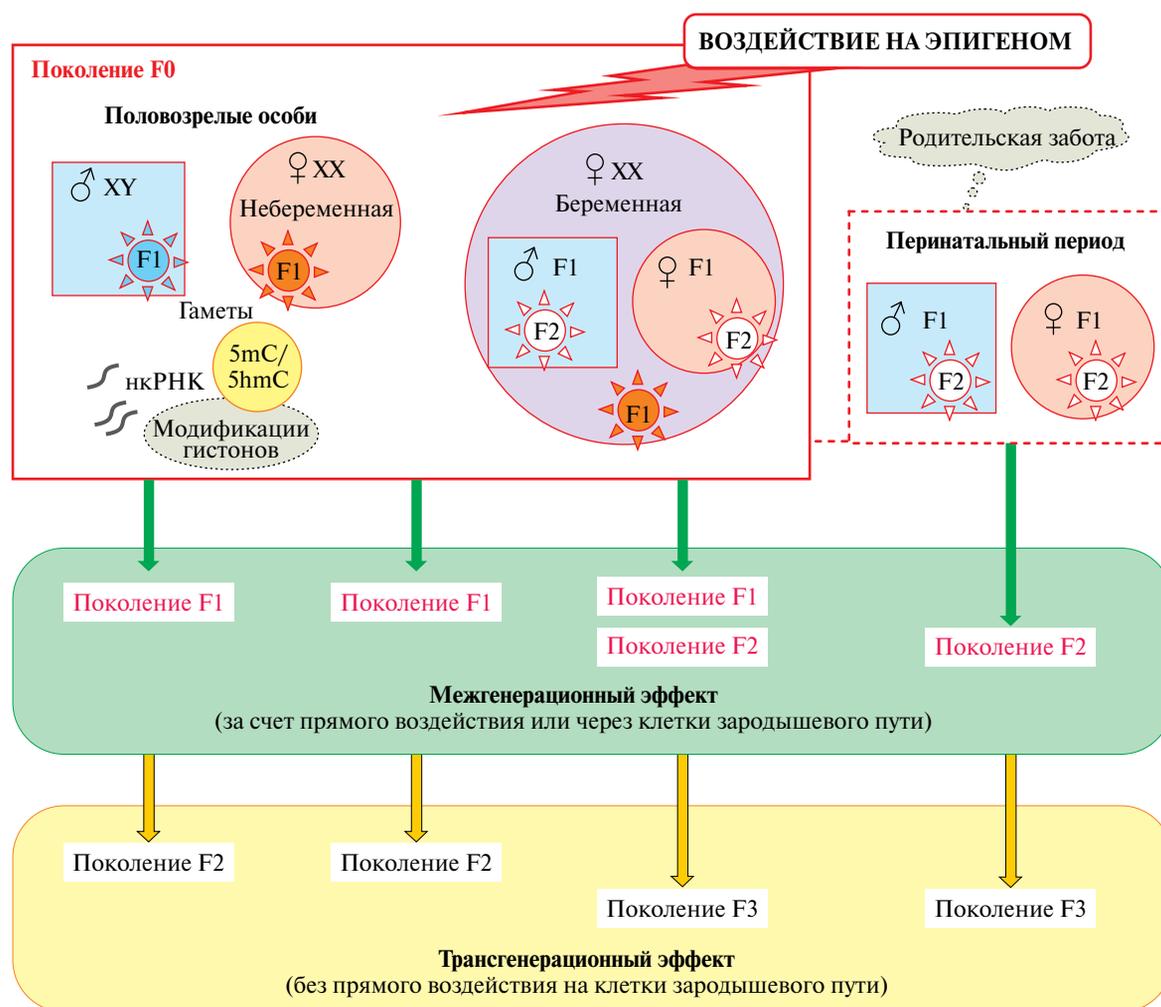


Рис. 1. Различия между межгенерационным и трансгенерационным наследованием биологических эффектов, вызванных воздействием различной природы. F0, F1, F2 и F3 – поколения особей; 5mC/5hmC – метилирование и гидроксиметилирование ДНК; звезды внутри кругов и квадратов - гаметы (сперматогонии/оогонии, сперматоциты/ооциты).

потомства, причем у них риск развития заболевания может отличаться по сравнению с родителями. Когда воздействие происходит до зачатия, мужские и женские половые клетки подвергаются одинаковому воздействию, что может привести к передаче изменений следующему поколению. В этом случае прямое воздействие на половозрелый организм самцов (F0) и небеременных самок (F0) может проявиться фенотипически у их потомства (F1) из-за возникших на различных стадиях гаметогенеза эпигенетических нарушений в сперматозоидах или ооцитах. Когда же прямому воздействию подвергается уже беременная самка (мать, F0), то это может отразиться не только на ее детях (первое поколение F1), но и на внуках (второе поколение F2) в результате внутриутробного влияния на эмбрион (F1), в котором закладываются половые клетки (сперматогонии, оогонии) (т. е. будущее F2) [69, 77, 115, 160]. Для поколений F1 и F2 здесь имеет место пренатальный эффект, поскольку нельзя исключать возможности того, что воздействию фактора окружающей среды они подвергались одновременно с беременной самкой F0 (Вейсман назвал это явление “параллельной индукцией”) [195].

При трансгенерационном наследовании эпигенетические изменения передаются последующим поколениям через клетки зародышевой линии, которые не подверглись прямому воздействию факторов окружающей среды, т. е. когда биологические (фенотипические) эффекты эпигенетических изменений проявляются в неэкспонированном поколении. В случае воздействия на беременных самок F0 это третье поколение F3, которое будет первым поколением, которое приобретет трансгенерационный фенотип (см. рис. 1). В случае постнатального воздействия или воздействия на взрослый организм до зачатия это будет поколение F2, которое не подверглось прямому воздействию. Предполагается, что трансгенерационные эпигенетические эффекты могут лежать в основе устойчивых и эволюционно важных изменений [69, 77, 115, 160, 188, 195].

В обзоре приводятся данные, подтверждающие возможность наследования в ряду поколений биологических эффектов ПТСР, а также рассмотрены потенциальные механизмы наследования потомками негативных последствий психогенной травмы, перенесенной родителями.

НАСЛЕДОВАНИЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ

В настоящее время опубликовано много работ, подтверждающих возможность наследования как собственно ПТСР, так и биологических последствий (эффектов) перенесенного травматического стресса, в том числе в отношении боевой травмы

[104, 181, 190, 217]. Так, описаны случаи, где ПТСР родителей было причиной (триггером) развития психических расстройств (тревога, депрессия, отклонения в поведении, повышенная тревожность, алкоголизм, злоупотребление психотропными веществами) [24, 30, 83, 122, 146] и других биологических нарушений у их потомства (как в первом, так и последующих поколениях) [29, 55, 60, 125]. Например, у ветеранов сербско-боснийского конфликта и войны в Персидском заливе рождались дети с проблемами в развитии, нарушениями в поведении и эмоциональном состоянии [114, 118, 200]. Воздействие травмирующих событий у переживших Холокост было причиной нейропсихических отклонений у их детей, провоцировало повышенный уровень тревожности и было связано с риском развития ПТСР [215, 216, 218, 219]. У потомков ветеранов Второй мировой войны, войны во Вьетнаме [88, 92, 135, 152], Сирии и Ираке [96, 109, 139, 191] наблюдались различные психические нарушения (в частности, склонность к агрессии и насильственному поведению), которые положительно коррелировали с интенсивностью и продолжительностью боевой травмы их родителей.

Исследования взрослых, подростков и детей дошкольного возраста, подвергшихся насильственному переселению (вынужденное перемещение, иммиграция), выявили у них нарушения психического здоровья, а также показали имплицитное (неосознаваемое) избегание стимулов, связанных с переселением [63, 109, 137, 169, 210]. Кроме того обнаружено, что негативные эффекты травматического стресса, перенесенного во время беременности или в раннем детском возрасте, могут иметь отсроченные во времени биологические последствия и проявиться только во взрослом возрасте в виде нарушений как психического здоровья (например, тревожность, депрессия, поведенческие расстройства, ПТСР) [86, 141], а так же повысить риск развития болезней различных систем организма [28, 79, 120, 144, 159, 173].

Современные молекулярно-генетические методы геномного и эпигеномного анализа, проводимые на людях (в частности, исследования близнецов) и лабораторных животных, способствуют пониманию механизмов развития ПТСР [7, 26, 35, 100, 167, 204]. Используемые методические подходы указывают на то, что ПТСР и его биологические последствия могут наследоваться потомками, даже если они не подвергались первоначальному травмирующему событию [28, 39, 62, 84, 177, 178].

Эксперименты по моделированию психогенной травмы на лабораторных животных подтвердили возможность наследования ПТСР в ряду поколений, а также его отдаленных последствий (в частности, отклонения в поведении, нарушение когнитивных способностей, метаболизма и др.) у особей, перенесших стресс в детском возрасте [10, 24,

28, 44, 47]. Как оказалось, травматический стресс в раннем возрасте повышает риск когнитивных и нервно-психических расстройств в более позднем возрасте как у травмированных особей, так и у их потомства, которое не подвергалось прямому воздействию. Например, у потомства самцов лабораторных мышей и крыс, подвергшихся пренатальному травматическому стрессу, изменялась экспрессия генов, отвечающих за синаптическую пластичность. При этом не только у отцов, подвергшихся психогенной травме, но и у их потомков наблюдалось депрессивно-подобное поведение и нарушалась долговременная память [14, 23, 58, 163]. Нарушение социального поведения и депрессивно-подобное состояние также было обнаружено у потомков самок мышей и крыс, подвергшихся психогенной травме [15, 22, 40, 47]. В мозге таких животных (как у матерей, так и их детей) наблюдались отклонения в метаболитном транскриптоме (было затронуто как минимум 50 биомолекул) [40]. Так,

используя комплексный подход, сочетающий метаболомный, транскриптомный и биоинформационный анализ для определения молекулярных процессов, связанных с поведенческими нарушениями, вызванными стрессом, авторы выявили изменение уровня 2-гидроксиглутаровой кислоты, которая является маркером гипоксии и митохондриальной дисфункции, а также эпигенетическим модификатором [40]. В экспериментах, где моделировались ситуации нарушения/отсутствия родительской заботы (прерванный или ослабленный материнский уход, разлука с матерью) и выработка страха (угроза жизни), была доказана существенная роль родительской заботы в формировании поведенческих реакций у потомства. Поэтому родительская забота может являться сильной детерминантой наследования в ряду поколений последствий перенесенной психогенной травмы [3, 25, 27, 66, 186].

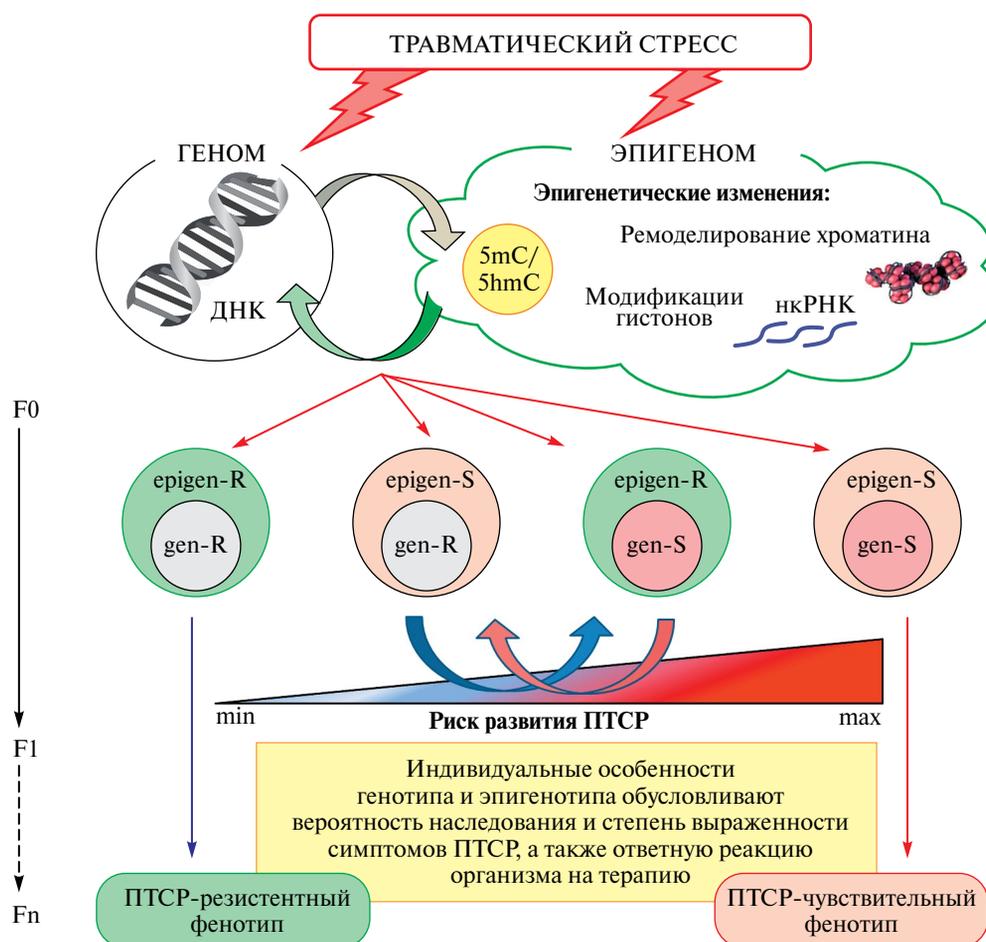


Рис. 2. Предполагаемые молекулярные основы развития ПТСР и связанных со стрессом расстройств. 5mC/5hmC – метилирование и гидроксиметилирование ДНК; epigen-R/gen-R – ПТСР-резистентный эпигенотип/генотип; epigen-S/gen-S – ПТСР-чувствительный эпигенотип/генотип (наличие мутаций и/или эпимутаций, ассоциированных с риском развития ПТСР и связанных со стрессом расстройств); F0, F1, Fn – поколения особей, подвергшихся травматическому стрессу и/или унаследовавших биологические эффекты ПТСР.

Биологические эффекты травматического стресса могут передаваться потомкам двумя основными путями – без и с вовлечением клеток зародышевого пути (т.е. половых клеток). В первом случае имеет место так называемая *социальная передача* – приобретение потомством поведенческих или физиологических паттернов родителей (психологический импринтинг, копирование поведения). Второй вариант – это истинное наследование эффектов психогенной травмы, затрагивающих геном и эпигеном половых клеток [35, 40, 46, 115, 125, 171] (см. рис. 1). В данном случае индивидуальные генетические различия (структурные изменения на уровне ДНК, мутации и полиморфные варианты генов, т.е. генотипические особенности организма) обуславливают врожденную чувствительность или резистентность к посттравматическому стрессовому расстройству, тогда как эпигенетические модификации и эпимутации (т.е. стохастические и/или детерминированные изменения в эпигеноме, которые отличаются от условной нормы) [20, 33] – это один из возможных способов биологического отражения в геноме результатов воздействия окружающей среды (рис. 2).

На эпигеном клеток влияют как генетические факторы (нуклеотидная последовательность ДНК (в частности, сайты узнавания для ДНК-метилтрансфераз, нкРНК), так и факторы окружающей среды, поэтому воздействия окружающей среды становятся “*записанными*” на самих генах в виде эпигенетических меток. Каскад эпигенетических изменений запускает “*эпигенатор*”. Им может быть как сигнал окружающей среды, так и внутренние

процессы, протекающие в клетке, в организме. Эпигенатор пробуждает “*эпигенетический инициатор*”, который определяет место эпигенетической модификации и действует непосредственно на хроматин [53]. Эпигенетические модификации (метки) не изменяют нуклеотидную последовательность ДНК, но они принимают непосредственное участие в регуляции экспрессии генов и могут способствовать длительному поддержанию фенотипических эффектов травматического стресса, и в некоторых случаях передаваться в ряду поколений, как было отмечено во многих публикациях [40, 69, 115, 185, 195, 218]. К эпигенетическим механизмам регуляции экспрессии генов относятся метилирование и гидроксиметилирование ДНК [41, 55, 157], модификации гистонов [103, 112, 155], ремоделирование хроматина [45, 57, 71, 94], а также молекулярные внутриклеточные процессы с вовлечением некодирующих РНК (нкРНК) (в частности, малых и длинных нкРНК) [65, 107, 128, 156, 158, 194] и обеспечивающих формирование пространственной (трехмерной) архитектуры хроматина [7, 130, 206] (см. рис. 2).

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМУ СТРЕССОВОМУ РАССТРОЙСТВУ

За последние тридцать лет опубликовано большое количество экспериментальных работ и обзоров, посвященных генетическим маркерам, которые ассоциированы с риском развития ПТСР [7, 8, 34, 35, 39, 208]. Однако из-за мультифакторной

Таблица 1. Гены нейромедиаторных систем, ассоциированные с риском развития ПТСР и связанных со стрессом расстройств

| Нейромедиаторная/нейроэндокринная система | Гены | Ссылки |
|---|--|------------------------------|
| Серотонинергическая | <i>5-HTT (SLC6A4), HTR1A, HTR2A, HTR2C, HTR3A, TPH1, TPH2</i> | [54, 81, 105, 150] |
| Дофаминергическая | <i>DAT1 (SLC6A3), COMT, DRD2, DRD5, PPP1R1B</i> | [34, 131, 201, 220] |
| ГАМК-ергическая | <i>GAD1, GAD2, GABBR1, GABBR2, GABRB2, GABRR2</i> | [8, 101, 182] |
| Глутаматергическая | <i>SLC17A8, EAAT2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2C, GLUN2B, GLUA1, GLUA2</i> | [81, 98, 148] |
| Норадренергическая | <i>NET (SLC6A2), ADRB1, ADRB2, RGS2,</i> | [37, 43, 134, 161] |
| Опиоидергическая | <i>OPRD1, OPRK1, OPRL1, OPRM1, PENK, PDYN</i> | [64, 75, 105, 111, 196, 207] |
| Эндоканнабиноидная | <i>CNR1, CNR2, FAAH</i> | [72, 175, 179] |
| Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая | <i>ADCYAP1, ADRA1B, ADRA2C, CRFR1, NR3C1, FKBP5</i> | [34, 37, 142, 161, 180] |

природы ПТСР генетическая составляющая данной патологии все еще остается недостаточно изученной, даже несмотря на достигнутые результаты в этой области исследований.

Поскольку при ПТСР нарушения затрагивают нейромедиаторные системы, то в первую очередь основное внимание уделяется генам (табл. 1), которые задействованы в их функционировании [2, 5, 6]. Причем в развитии, прогрессировании и фармакотерапии ПТСР особое значение отводится генам, вовлеченным в фармакокинетику ингибиторов обратного захвата серотонина – *CYP2D6* и *CYP2C19* (генам ферментов печени) и *ABCВ1* (гену, связанному с гематоэнцефалическим барьером), а также генам, участвующим как в фармакодинамике ингибиторов обратного захвата серотонина, так и в патофизиологии ПТСР и связанных с ним состояний [140].

Помимо перечисленных выше генов, у пациентов с ПТСР и лабораторных животных в экспериментах по моделированию данной патологии активно исследуются гены нейротрофического фактора мозга (*BDNF*) [36, 93, 124, 201], моноаминоксидаз А и В (*MAOA* и *MAOB*) [35, 201, 212], альфа синуклеина (*SNCA*) [91], синаптотаксина (*SYT1*) [64], нейронального белка 4 домена PAS (*NPAS4*) [64], нейропептида Y (*NPY*) [132], полипептида, активирующего аденилатциклазу (*ADCYAP1*) [34, 170], белка А, индуцируемого фактором роста нервов (белок 1 реакции раннего роста) (*EGR*) [64], кисспептина (*KISS1*) [31, 102, 168, 198], рецепторов с тирозинкиназной активностью (*RTKs*) [64], рецепторов окситоцинов (*OXTR*) [35, 123, 124], аргинин-вазопрессина (*AVPR1A*) [121, 164, 187], орексинов (гипокретинов) (*OX1R*, *HCRT2R*) [32, 64, 127, 214], ядерных рецепторов подсемейства 4 группы А (*NR4A2*) [64], а также генов иммунного ответа и воспаления (*IL-18*, *IL-1β*, *TNFα*, *NFκB*, *IGF2*, *MRGPRX2*) [7, 12, 59, 143], сигнальных путей ERK/MARK, JNK/MARK, p38/MARK, Ras/Raf/MARK и ErbB (*DUSP c-Jun*, *c-Fos*, *c-Myc*, *ERK1*, *ERK2*, *MARK*) [7, 56, 64, 162] и ферментов системы цитохрома P450 (*CYP1A2* и *CYP1B1*) [7]. Поскольку при ПТСР с изменением передачи сигналов нейромедиаторов и с воспалительной реакцией связана митохондриальная дисфункция [165], то исследуются гены окислительного стресса, в частности *HIF-1α* (фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа), *HIF-2α* (другое название *EPAS1*) (фактора, индуцируемого гипоксией 2-альфа) и *GPx4* (глутатионпероксидазы 4) [5, 52, 116, 133].

Результаты анализа полногеномного поиска ассоциаций (GWAS – *genome-wide association study*) указывают на возможное участие в патогенезе ПТСР продуктов генов *SAMK5*, *EGFR*, *FGF12*, *KANSL1*, *KRAS*, *NLGN1*, *PARK2*, *PODXL*, *PRKCA*, *RAF1*, *RORA*, *SH3RF3*, *TCF4*, *TLL-1*, *ZDHHC14* [8, 34, 56], а также белков “молодости” (гены *FGF*,

FNDC5, *GDF11*, *MANF*, *NAMPT*, *NGF*, *TIMP-2*) и “старости” (гены *B2M*, *CCL11*, *GDF15*, *HMGBl*, *JAM*) [11]. При этом не исключается вероятность того, что генетические маркеры, связанные с риском развития ПТСР, могут быть локализованы не только в кодирующих участках, но и находиться в интронах или вне генов. В частности, это относится к полиморфным вариантам генов – однонуклеотидным изменениям, также называемыми однонуклеотидными полиморфизмами (SNP – *single nucleotide polymorphism*), микро- и минисателлитным повторам (VNTRs – *variable number tandem repeats*), а также LINE последовательностям и мобильным элементам генома [7, 34, 82].

Необходимо отметить, что хронический стресс обладает мутагенным эффектом, так как приводит к повышению концентрации внутриклеточных мутагенов. Это в свою очередь провоцирует нестабильность генома, активирует транспозазы и интегразы, вызывает структурные перестройки генетического материала [7]. Например, эмоционально-болевым стрессорным воздействием способно индуцировать образование хромосомных aberrаций в клетках костного мозга, а также приводить к инсерционному полиморфизму ретротранспозона L1 и снижению количества вариаций числа копий (CNV – *copy number variations*) гена *Rpl13* (рибосомный белок L13). Причем частота и вероятность таких изменений, как было показано, зависит от продолжительности воздействия и от уровня возбудимости животных [7]. Если же такие мутации возникают в клетках зародышевого пути (гаметах), то это может быть одним из объяснений наследования в ряду поколений негативных последствий перенесенной психогенной травмы.

С помощью анализа функционального обогащения дифференциально экспрессируемых генов (DEG) из базы данных Gene Expression Omnibus (GEO) и построения сети белок-белковых взаимодействий (PPI) было обнаружено, что с ПТСР ассоциированы 1919 генов с повышенной экспрессией и 851 ген с пониженной экспрессией [56, 149, 166, 176]. Например, снижение уровня экспрессии выявлено для генов *BDNF* (нейротрофический фактор мозга), *FLT3LG* (лиганд тирозинкиназы 3, связанный с Fms), *DYRK1A* (регулируемая тирозин-фосфорилированием с двойной специфичностью киназа 1A), *DCN* (декорин) и *FKBP8* (пептидил-пролил цис-транс-изомераза) [93], а также генов *TSPO* (транслокационный белок), *TSPOAPI* (TSPO-ассоциированный белок 1), *TNFRSF14* (член суперсемейства рецепторов TNF 14), связанных с функционированием микроглии и регулирующих иммунный ответ и провоспалительные реакции [35].

Повышение уровня экспрессии описано для генов *VNN1* (пантеиназа), *SERPINB2* (ингибитор активатора плазминогена 2) и *ETF-DH* (митохондриальная электронпереносная

флавопротеин-убихинооксидоредуктаза) [93]. В то же время для гена *Igf2* (инсулиноподобный фактор роста 2) было показано, что изменение его активности зависит от пола потомков особей, переживших психогенную травму. Причем отклонение от нормы в экспрессии *Igf2* сохраняется в течение двух поколений. Так, в гиппокампе и неокортексе у пренатально стрессированных самцов крыс и их потомков мужского пола наблюдалось повышение уровня мРНК *Igf2*, тогда как самки – потомки пренатально стрессированных самцов, напротив, демонстрировали снижение экспрессии *Igf2* [151]. Отклонение от нормы по уровню экспрессии генов в зависимости от пола пренатально стрессированного животного было обнаружено также для кортикотропин-рилизинг гормона (*Crh*, *Crhr1*), аргинин-вазопрессина (*Avp*) и его рецепторов (*Avpr1a*, *Avpr1b*) в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [149, 163].

В модели избегания торможения при ПТСР было выявлено, что у стрессированных крыс в голубом пятне повышены уровни мРНК генов биосинтеза (*Th*, *Dbh*), транспортера (*Net*) и рецепторов (*Y1r*, *Y2r*) норадреналина, а также каннабиноидного рецептора (*Cb1*). Тогда как в базолатеральной части миндалевидного тела у этих животных происходило снижение экспрессии генов *Cb1* и *Y1R* и повышение активности генов системы кортикотропин-рилизинг-гормона (*Crh*, *Crhr1*), хотя в центральной части миндалевидного тела существенных изменений не наблюдалось [175]. Результаты этих исследований способствуют пониманию молекулярных механизмов передачи сигнала в цепи “голубое пятно-миндалевидное тело” в реакциях на эмоционально возбуждающие стимулы и в проявлении ПТСР.

Кроме того, установлено, что генетически обусловленная возбудимость нервной системы является фактором, определяющим характер экспрессии генов, вовлеченных в работу нейромедиаторных систем. Так, в гиппокампе крыс выявлены различия в экспрессии генов нейромедиаторных систем между особями с высоким и низким порогом возбудимости нервной системы. Наиболее выраженные различия обнаружены для генов катехоламинергической (*Adrb3*, *Drd2*, *Drd5*, *Ppp1r1b*), ГАМК-ергической (*Gabrb2*, *Gabrr2*), глутаматергической (*Grin2c*), серотонинергической (*Htr2c*) и опиоидергической (*Penk*) систем. У животных с низким порогом возбудимости (высоковозбудимые особи) выявлено больше генов с более высокой экспрессией, чем у крыс с высоким порогом возбудимости (низковозбудимые особи). Воздействие эмоционально-болевого стресса у крыс с низким порогом возбудимости приводило к изменению экспрессии генов ГАМК-ергической (*Gabra4*, *Gabrg1*), глутаматергической (*Gria3*) и опиоидергической (*Pdyn*) системами. Тогда как

у особей с высоким порогом возбудимости изменялась экспрессия генов катехоламинергической (*Adra1b*, *Adra2c*, *Drd5*, *Ppp1r1b*, *Slc17a8*, *Sncg*, *Maob*), ГАМК-ергической (*Gabra2*, *Gabrr2*), глутаматергической (*Gad2*, *Grin2c*, *Slc17a8*), серотонинергической (*Moab*) и опиоидергической (*Penk*) систем [17]. У крыс с низким порогом возбудимости длительный эмоционально-болевого стресс приводил к снижению экспрессии гена *Bdnf*, которое сохранялось в течение 7 суток в префронтальной коре и в течение 2 месяцев в гиппокампе. В то время как у крыс с высоким порогом возбудимости не было выявлено изменений в экспрессии *Bdnf* [36]. Через 24 дня после перенесенного стресса у животных также наблюдалось увеличение уровня мРНК интерлейкина-1-бета (*Il-1β*) как у высоковозбудимых (в гиппокампе и миндалине), так и низковозбудимых крыс (в гиппокампе). Тогда как экспрессия гена фактора некроза опухоли (*Tnf-α*) у этих животных не изменялась [183]. Установлено, что у крыс, переживших витальный стресс (контакт с хищником – питоном), на 25 сутки после воздействия в вентральном отделе гиппокампа изменяется экспрессия гена глутаматного ионотропного рецептора *Grin2b* (другое название *GluN2b*) [148]. Помимо этого выявлено, что в гиппокампе самцов мышей с симптомами депрессии, вызванной хроническим социальным стрессом, изменяется экспрессия генов, кодирующих белки, вовлеченные в процессы кальциевой регуляции. Так, по сравнению с контролем у особей с депрессией была повышена экспрессия генов *Cacna1g*, *Cacnb3*, *Camk1g*, *Camk2d*, *Camk2n2*, *Caly*, *Caln1*, *S100a16*, *Slc24a4* и снижена экспрессия генов *Cacna2d1*, *Cacng5*, *Grin2a*, *Calm2*. Поэтому предполагается, что под влиянием хронического социального стресса происходит нарушение кальциевой сигнализации в гиппокампе [18].

Как известно, дифференциальная экспрессия генов находится под эпигенетической регуляцией [41], поэтому отдельное направление исследований при ПТСР связано с поиском генов-кандидатов на основе оценки изменений эпигенетических модификаций. С помощью полноэпигеномных исследований поиска ассоциаций (EWAS – *epigenome-wide association study*) показано, что наиболее перспективным эпигеномным маркером ПТСР в настоящее время является метилирование ДНК [35, 138]. Например, выявлена корреляция между риском развития и тяжестью симптомов ПТСР и эпигенетическими изменениями генов *BRSK1* (специфическая для мозга серин/треонин-протеинкиназа 1), *DOCK2* (инициатор цитокинеза 2), *FKBP5* (FK506-связывающий белок 5), *HGS* (субстрат тирозинкиназы, регулируемый фактором роста гепатоцитов), *LCN8* (липокалин 8), *NFG* (фактор роста нервов), *NR3C1* (глюкокортикоидный рецептор) [126], *NRG1* (нейрегулин-1, отвечающий за синаптическую пластичность), *RNF39* (белок

безымянного пальца 39, отвечающий за синаптическую пластичность), *ZFP57* (белок цинковых пальцев *ZFP57*) [108, 136, 203], а также генов пути метаболизма линолевой кислоты [74], ГАМК-ергической [51] и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой [78] систем.

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований указывают на необходимость дальнейшего поиска биомаркеров (генетических и эпигенетических), которые связаны с этиологией (в том числе в зависимости от типа перенесенной травмы) и патогенезом ПТСР. Полученные данные будут способствовать не только установлению молекулярных механизмов данного заболевания (в частности механизмов наследования в ряду поколений биологических эффектов ПТСР), но и разработке эффективных персонализированных терапевтических подходов.

ИНДУКЦИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В КЛЕТКАХ ЗАРОДЫШЕВОЙ ЛИНИИ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

В настоящее время остается открытым вопрос о молекулярных механизмах влияния

травматического стресса на эпигеном клеток зародышевой линии (половых клеток), которые обеспечивают межгенерационное и трансгенерационное наследование его биологических эффектов [171, 172]. Еще не установлено, какие именно эпигенетические механизмы служат векторами наследования в контексте травматического стресса, как и почему они передаются и сохраняются из поколения в поколение, как и какие именно эпигенетические изменения, вызванные травматическим стрессом, передаются от половых клеток (сперматозоидов и ооцитов) к клеткам головного мозга потомков. По-видимому, в результате травматического стресса высвобождаются некие эндогенные циркулирующие факторы, запускающие эпигенетические изменения не только в головном мозге, но и других органах и тканях, в том числе гонадах (рис. 3).

Следует подчеркнуть, что клетки головного мозга и клетки зародышевой линии находятся в иммунологически привилегированном положении — они защищены гематоэнцефалическим и гематотестикулярным барьером соответственно. Поэтому циркулирующие факторы-триггеры эпигеномных изменений должны быть жирорастворимыми и

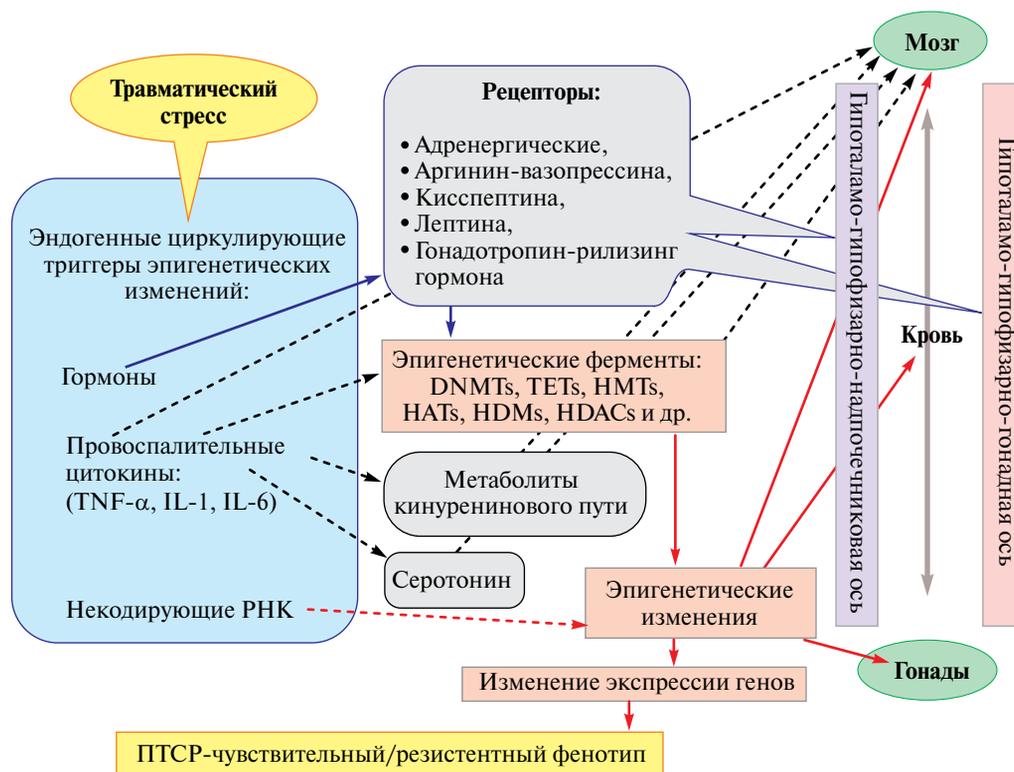


Рис. 3. Схема предполагаемых молекулярных механизмов влияния травматического стресса на эпигеном клеток зародышевой линии (половых клеток), отвечающих за межгенерационное и трансгенерационное наследование его биологических эффектов. DNMTs – ДНК-метилтрансферазы; TETs – белки из семейства “транслокаций десять-одиннадцать” метилцитозин диоксигеназы (ДНК-деметилазы); HATs – гистоновые ацетилтрансферазы; HMTs – гистоновые метилтрансферазы; HDACs – гистоновые деацетилазы; HDMs – гистоновые деметилазы.

легко переносимыми. Эту функцию, например, могут выполнять гормоны, цитокины или циркулирующие нкРНК, которые могут высвобождаться при психогенном стрессе и действовать как на нейроны, так и на половые клетки. В данном случае гормоны, по-видимому, “запускают” эпигенетические механизмы через адренергические рецепторы [38, 70], рецепторы гонадотропин-рилизинг-гормона [97, 147], рецепторы аргинин-вазопрессина [1, 119, 199], рецепторы лептина [68] и кисспептина, которые регулируют гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось [213] (см. рис. 3).

Как известно, при психогенном стрессе повышается активность симпатической нервной системы и снижается активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и парасимпатической нервной системы, что может приводить к повышению уровня провоспалительных цитокинов. Последние, в свою очередь, могут влиять на функционирование различных отделов головного мозга (например, миндалевидного тела, гиппокамп, медиальной префронтальной коры, передней поясной извилины и островковой части мозга) либо за счет прямого нейротоксического действия, либо через изменение уровней метаболитов кинуренинового пути [50, 61, 106], а также серотонина [113, 209] и/или эпигенетических ферментов [145, 174]. Причем возникшие отклонения от нормы в уровне и/или активности эпигенетических ферментов потенциально могут изменить эпигеномный статус не только в нейронах, но и половых клетках, и таким образом обеспечить передачу информации о перенесенном травматическом стрессе потомкам (см. рис. 3).

Результаты проведенных доклинических и клинических исследований подтверждают роль нкРНК и нкРНК-опосредованной регуляции активности генов в этиологии неврологических и психических расстройств, в частности синдрома Туретта, шизофрении, расстройств аутистического спектра, биполярных и депрессивных расстройств, тревоги, а также ПТСР [48, 87, 90, 156, 158]. В модельных экспериментах на животных установлено, что нкРНК могут быть одним из потенциальных факторов, обеспечивающих передачу эпигенетической информации о перенесенном психогенном стрессе в ряду поколений через клетки зародышевой линии, а также от половых клеток к клеткам головного мозга потомков. Так, изменения уровня нкРНК были выявлены в сперме самцов, подвергшихся стрессу, независимо от того, был ли он перенесен ими в детстве или во взрослом возрасте. При этом у их потомства наблюдались отклонения в поведении, связанные с тревогой и депрессией, что объяснялось нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В данном случае нкРНК оказывало влияние на пост-транскрипционную регуляцию активности генов, и, как

следствие, изменялась траектория развития мозга у потомства стрессированных самцов [85, 172, 185]. Причем было установлено, что нкРНК сперматозоидов продолжали функционировать после оплодотворения, изменяя восприимчивость потомства к стрессу в зависимости от пола детей [172, 185].

Однако нельзя исключать, что первоначальные изменения уровня и паттерна нкРНК, вызванные психогенной травмой, могут “переноситься” на другие эпигенетические метки (в частности, метилирование ДНК и/или модификации гистонов), чтобы “сохраниться” во время клеточных делений [197]. Так, установлена связь между нкРНК и ДНК-метилтрансферазами [76] и метил-СрG-связывающим белком (MeCP2) [67]. Кроме того, возможно, что эпигенетические изменения и эпимутации в половых клетках, вызванные травматическим стрессом, каким-то образом в ряду поколений трансформируются в генетические изменения из-за снижения стабильности генома и приводят к вариациям числа копий (CNV – *copy number variation*), аналогично тому, что, например, было обнаружено в экспериментах на крысах, подвергшихся воздействию винклозолина на ранних стадиях эмбрионального развития [189].

Еще одно из возможных объяснений наследования биологических эффектов травматического стресса в ряду поколений и от половых клеток к клеткам формирующегося головного мозга потомства заключается в том, что возникшие в результате стресса эпигеномные изменения в гаметах по какой-то (пока не установленной) причине избегают перепрограммирования (“стирания” эпигеномных меток) во время эмбриогенеза и передаются во все три зародышевых листка. Возможно, в данном случае имеет место молекулярный механизм, подобный тому, что характерен для импринтированных генов и где задействованы дифференциально метилированные районы ДНК, локус-специфические модификации гистонов и нкРНК [21, 80, 117, 129, 202]. Безусловно, для проверки данного предположения и выяснения молекулярных механизмов межгенерационного и, возможно, трансгенерационного наследования эпигеномных изменений, вызванных травматическим стрессом, требуется одновременное проведение молекулярно-генетических, цитогенетических, биохимических и физиологических исследований не только на животных, подвергшихся стрессу, но и их потомстве на разных стадиях онтогенеза (как в различных структурах головного мозга, так и половых клетках).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в клинической практике нет биомаркеров острого и хронического стресса, которые являются основными факторами риска развития нейродегенеративных, психических и

психосоматических расстройств. Травматический стресс приводит к структурным и функциональным изменениям на молекулярном уровне не только в головном мозге, но и периферических тканях, в том числе органах репродуктивной системы, поэтому негативные последствия перенесенной психогенной травмы могут наследоваться потомками, чему и было уделено особое внимание в представленном обзоре.

Чувствительность и резистентность к травматическому стрессу, характер и степень выраженности биологических эффектов перенесенного стресса, а также ответная реакция на терапию (ее эффективность) зависят не только от генетических, но и от эпигенетических особенностей организма. Возникающие при стрессе эпигенетические изменения, затрагивающие метилирование ДНК, модификации гистонов, нкРНК, ремоделирование хроматина могут являться полноценными биомаркерами травматического стресса. Причем данные эпигенетические изменения регистрируются не только в головном мозге, но и других органах и тканях, в частности, лейкоцитах и клетках буккального эпителия, которые могут являться релевантными носителями биомаркеров травматического стресса.

Эпигенетические изменения – это молекулярные механизмы, которые динамично реагируют на внешние и внутренние воздействия и с помощью которых стрессовые жизненные события могут закрепляться на протяжении всей жизни и наследоваться из поколения в поколение, реализуясь в виде aberrантных поведенческих фенотипов, связанных с психогенной травмой. Создание животных моделей ПТСР позволяет на молекулярном уровне исследовать не только изменения в различных отделах головного мозга, возникающих при травматическом стрессе, но и установить эпигенетические механизмы наследования, а также выявить факторы, ответственные за индукцию эпигенетических изменений в половых клетках. Кроме того, именно благодаря обратимости эпигенетических модификаций появляется возможность разработки эффективных терапевтических подходов для профилактики и коррекции ПТСР и связанных со стрессом расстройств.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственных заданий Министерства науки и высшего образования РФ № FGWG-2022-0012 и № FGWG-2023-0001

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Авалиани Т.В., Апраксина Н.К., Цикунов С.Г.* Применение вазопрессина для коррекции последствий влияния психогенной травмы матерей на поведение потомства // *Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)*. 2020. Т. 3. № 9(78). С. 4–10. <https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2020.3.78.1013>
2. *Августинович Д.Ф., Алексеенко О.В., Бахитановская И.В., Корякина Л.А., Липина Т.В. и др.* Динамические изменения серотонергической и дофаминергической активности мозга в процессе развития тревожной депрессии: экспериментальное исследование // *Успехи физиол. наук*. 2004. Т. 35. № 4. С. 19–40.
3. *Авдеева Н.Н.* Биологические детерминанты материнского поведения // *Современная зарубежная психология (электронный ресурс)*. 2022. Т. 11. № 1. С. 7–16. <https://doi.org/>
4. *Апраксина Н.К., Немцева П.С., Авалиани Т.В., Сучкова И.О., Паткин Е.Л. и др.* Отсроченное влияние витального стресса на уровень полногеномного метилирования ДНК на разных стадиях эстрального цикла самок крыс // *Патогенез*. 2022. Т. 25. № 3. С. 65–66. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.03.65-66>
5. *Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э.* Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть I // *Успехи физиол. наук*. 2018. Т. 49. № 1. С. 28–49.
6. *Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э.* Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть II // *Успехи физиол. наук*. 2021. Т. 52. № 1. С. 31–48. <https://doi.org/10.31857/S0301179821010033>
7. *Дюжикова Н.А., Даев Е.В.* Геном и стресс-реакция у животных и человека // *Экологическая генетика*. 2018. Т. 16. № 1. С. 4–26. <https://doi.org/10.17816/ecogen1614-26>
8. *Дюжикова Н.А., Скоморохова Е.Б., Вайдо А.И.* Эпигенетические механизмы формирования постстрессорных состояний // *Успехи физиол. наук*. 2015. Т. 46. № 1. С. 47–75.
9. *Евдокимов В.И., Шамрей В.К., Плужник М.С.* Развитие научных исследований по боевому стрессу в отечественных статьях с использованием программы VOSVIEWER (2005-2021 гг.) // *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях*. 2023. Т. 2. № 2. С. 99–116. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2023-0-2-99-116>
10. *Клюева Н.Н., Авалиани Т.В., Апраксина Н.К.* Липидный спектр у потомства крыс в модели прекодиционирования психотравмирующего воздействия // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной*

- терапии. 2020. Т. 18. № 1. С. 57–61. <https://doi.org/10.17816/RCF18157-61>
11. Кузник Б.И., Чалисова Н.И., Цыбиков Н.Н., Линькова Н.С., Давыдов С.О. Стресс, старение и единая гуморальная защитная система организма. эпигенетические механизмы регуляции // Успехи физиол. наук. 2020. Т. 51. № 3. С. 51–68. <https://doi.org/10.31857/S030117982002006X>
 12. Кучер А.Н. Нейрогенное воспаление: биохимические маркеры, генетический контроль и болезни // Бюл. сибир. мед. 2020. Т. 19. № 2. С. 171–181. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-171-181>
 13. Ордян Н.Э., Малышева О.В., Акулова В.К., Пивина С.Г., Холова Г.И. Способность к обучению и экспрессия гена инсулиноподобного фактора роста II в мозге самцов крыс – потомков отцов, подвергнутых стрессующему воздействию в парадигме “стресс–рестресс” // Нейрохимия. 2020. Т. 37. № 2. С. 153–160. <https://doi.org/10.31857/S1027813320020077>
 14. Ордян Н.Э., Пивина С.Г., Акулова В.К., Холова Г.И. Изменение характера поведения и активности гипофизарно-адренкортикальной системы крыс – потомков отцов, подвергнутых стрессированию в парадигме “стресс–рестресс” перед спариванием // Рос. физиолог. журн. им. И.М. Сеченова. 2020. Т. 106. № 9. С. 1085–1097. <https://doi.org/10.31857/S0869813920090058>
 15. Ордян Н.Э., Пивина С.Г., Миронова В.И., Ракитская В.В., Акулова В.К. Активность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы пренатально стрессированных самок крыс в модели посттравматического стрессового расстройства // Рос. физиолог. журн. им. И.М. Сеченова. 2014. Т. 100. № 12. С. 1409–1420.
 16. Ордян Н.Э., Смоленский И.В., Пивина С.Г., Акулова В.К. Особенности формирования тревожно-депрессивного состояния в экспериментальной модели посттравматического стрессового расстройства у пренатально стрессированных самцов крыс // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2013. Т. 63. № 2. С. 280–289. <https://doi.org/10.7868/S0044467713020068>
 17. Павлова М.Б., Дюжикова Н.А. Дифференциальная экспрессия генов нейромедиаторных систем в гиппокампе крыс, селектированных по порогу нервной возбудимости: влияние стресса // Сб. тез. XXIV съезда физиолог. общ. им. И.П. Павлова. СПб. 2023. С. 210–211.
 18. Павлова М.Б., Смагин Д.А., Кудрявцева Н.Н., Дюжикова Н.А. Изменение экспрессии генов, ассоциированных с кальциевыми процессами в гиппокампе мышей, под влиянием хронического социального стресса // Молекулярная биология. 2023. Т. 57. № 2. С. 373–383. <https://doi.org/10.31857/S0026898423020192>
 19. Паткин Е.Л. Эпигенетические механизмы распространенных заболеваний человека. СПб.: Нестор-История. 2008. 196 с.
 20. Паткин Е.Л., Софронов Г.А. Эколого-зависимые заболевания человека. Эпигенетические механизмы возникновения и наследования // Мед. акад. журн. 2015. Т. 15. № 3. С. 7–23.
 21. Паткин Е.Л., Сучкова И.О. Регуляторные механизмы импринтинга у млекопитающих // Цитология. 2006. Т. 48. № 7. С. 578–594.
 22. Пивина С.Г., Акулова В.К., Ракицкая В.В., Ордян Н.Э. Развитие поведенческих и гормональных нарушений в экспериментальной модели посттравматического стрессового расстройства у пренатально стрессированных самок крыс // Бюл. эксперимент. биол. и мед. 2014. Т. 157. № 3. С. 289–293. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2554-5>
 23. Пивина С.Г., Ракицкая В.В., Акулова В.К., Ордян Н.Э. Активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы пренатально стрессированных самцов крыс в экспериментальной модели посттравматического стрессового расстройства // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 160. № 11. С. 542–545. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3227-3>
 24. Рагаева Д.С., Игоница Т.Н., Брусенцев Е.Ю., Рожкова И.Н., Амтиславский С.Я. Отдаленные последствия ранних пренатальных воздействий на физиологические и поведенческие характеристики потомков // Успехи физиол. наук. 2018. Т. 49. № 4. С. 30–44. <https://doi.org/10.7868/S0301179818040033>
 25. Розанов В.А. Стресс-индуцированные эпигенетические феномены – еще один вероятный биологический фактор суицида // Суицидология. 2015. Т. 6. № 3(20). С. 3–19.
 26. Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Медная Д.М. Эпигенет. влияния и развитие мозга // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.

2023. Т. 123. № 3. С. 12–19. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312303112>
27. *Степаничев М.Ю., Недогреева О.А., Климанова М.А. и др.* Хронический стресс, вызванный содержанием в условиях дефицита гнездового материала в раннем постнатальном периоде, оказывает влияние на поведение и стресс-реактивность самцов крыс // *Журн. высш. нервн. деят.* 2021. Т. 71. № 3. С. 370–386. <https://doi.org/10.31857/S0044467721030096>
 28. *Темирханова К.Т., Цикунов С.Г., Мельнов С.Б., Пятибрат Е.Д.* Влияние перенесенной психической травмы высокого риска террористической угрозы в пубертатном периоде на репродуктивную функцию женщин // *Вест. Санкт-Петербургского ун-та (Медицина)*. 2018. Т. 13. № 2. С. 152–163. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.203>
 29. *Темирханова К.Т., Цикунов С.Г., Пятибрат А.О.* Особенности полового развития девочек, матери которых в догравидарном периоде пережили витальный стресс // *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасн. в чрезв. ситуац.* 2017. Т. 1. № 1. С. 54–61. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2017-0-54-61>
 30. *Темирханова К.Т., Цикунов С.Г., Пятибрат А.О.* Психологические особенности у женщин республики Дагестан, переживших стресс террористической угрозы // *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасн. в чрезв. ситуац.* 2017. Т. 3. № 3. С. 101–109. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2017-0-3-101-109>
 31. *Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., Цикунов С.Г., Шабанов П.Д.* Кисспептин уменьшает проявления половой дисфункции у крыс в модели посттравматического стрессового расстройства // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2023. Т. 14. № 4. С. 237–244. <https://doi.org/10.17816/phbn623033>
 32. *Тиссен И.Ю., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. и др.* Эффекты антагониста OX1R рецепторов орексина А SB-408124 на компульсивное поведение и уровень тревожности после витального стресса у крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018. Т. 16. № 1. С. 34–42. <https://doi.org/10.17816/RCF16134-42>
 33. *Толкунова К.М., Могущая Е.В., Ротарь О.П.* Трансгенерационное наследование: современные подходы к поиску причин заболеваний // *Артериальная гипертензия*. 2021. Т. 27. № 2. С. 122–132. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-2-122-132>
 34. *Фаустова А.Г.* Современные представления о генетических маркерах посттравматического стрессового расстройства // *Клиническая и специальная психология (Электронный ресурс)*. 2021. Т. 10. № 1. С. 61–79. <https://doi.org/10.17759/cpse.2021100104>
 35. *Фаустова А.Г., Юров И.Ю.* Эпигенетические и геномные механизмы в патогенезе посттравматического стрессового расстройства (обзор) // *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022. Т. 8. № 1. С. 15–35. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-2>
 36. *Шалагинова И.Г., Зачепило Т.Г., Дюжикова Н.А.* Влияние длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия на экспрессию гена BDNF в мозге крыс с контрастной возбудимостью нервной системы // *Мед. акад. журн.* 2023. Т. 23. № 1. С. 67–74. <https://doi.org/10.17816/MAJ119980>
 37. *Abdullahi P.R., Raeis-Abdollahi E., Sameni H., Vafaei A.A. et al.* Protective effects of morphine in a rat model of post-traumatic stress disorder: Role of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and beta-adrenergic system // *Behav Brain Res*. 2020. V. 395. P. 112867. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112867>
 38. *Adeoya-Osiguwa S.A., Gibbons R., Fraser L.R.* Identification of functional alpha2- and beta-adrenergic receptors in mammalian spermatozoa // *Hum Reprod*. 2006. V. 21. № 6. P. 1555–1563. <https://doi.org/10.1093/humrep/del016>
 39. *Afifi T.O., Asmundson G.J., Taylor S., Jang K.L.* The role of genes and environment on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a review of twin studies // *Clin Psychol Rev*. 2010. V. 30. № 1. P. 101–112. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.10.002>
 40. *Alhassen S., Chen S., Alhassen L. et al.* Intergenerational trauma transmission is associated with brain metabolome remodeling and mitochondrial dysfunction // *Commun Biol*. 2021. V. 4. № 1. P. 783. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02255-2>
 41. *Allis D.C.D., Caparro M.-L., Jenuwein T., Reinberg D., Lachner M.* Epigenetics. Second edition. New-York, USA: Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor. 2015. 967 p.
 42. *American psychiatric association.* Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. Arlington VA: American Psychiatric Association. 2013. 992 p.

43. *Amstadter A.B., Koenen K.C., Ruggiero K.J. et al.* Variation in RGS2 is associated with suicidal ideation in an epidemiological study of adults exposed to the 2004 Florida hurricanes // *Arch Suicide Res.* 2009. V. 13. № 4. P. 349–357. <https://doi.org/10.1080/13811110903266541>
44. *Andero R., Ressler K.J.* Fear extinction and BDNF: Translating animal models of PTSD to the clinic // *Genes Brain Behav.* 2012. V. 11. № 5. P. 503–512. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2012.00801.x>
45. *Antontseva E.V., Bondar N.P.* Chromatin remodeling in oligodendrogenesis // *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2021. V. 25. № 5. P. 573–579. <https://doi.org/10.18699/VJ21.064>
46. *Arai J.A., Li S., Hartley D.M., Feig L.A.* Transgenerational rescue of a genetic defect in long-term potentiation and memory formation by juvenile enrichment // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 5. P. 1496–1502. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5057-08.2009>
47. *Avaliani T.V., Belobokova N.K., Lazarenko N.S., Tsikunov S.G.* Peculiarities of behavior of offspring of rats-ambidexters surviving vital stress // *J. Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2013. V. 49. № 6. P. 570–578. <https://doi.org/10.1134/S0022093013060042>
48. *Bam M., Yang X., Ginsberg J.P. et al.* Long non-coding RNA LINC00926 regulates WNT10B signaling pathway thereby altering inflammatory gene expression in PTSD // *Transl Psychiatry.* 2022. V. 12. № 1. P. 200. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01971-5>
49. *Barnhill J.W.* Posttraumatic stress disorder (PTSD). In: *MSD Manual. Professional version.* 2023. <https://www.msmanuals.com/professional/psychiatric-disorders/anxiety-and-stressor-related-disorders/posttraumatic-stress-disorder-ptsd> (accessed: 14.01.2024.).
50. *Bartoli F., Cioni R.M., Cavaleri D. et al.* The association of kynurenine pathway metabolites with symptom severity and clinical features of bipolar disorder: An overview // *Eur Psychiatry.* 2022. V. 65. № 1. P. e82. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.2340>
51. *Ben David G., Amir Y., Tripathi K. et al.* Exposure to juvenile stress induces epigenetic alterations in the GABAergic system in rats // *Genes (Basel).* 2023. V. 14. № 3. P. 565. <https://doi.org/10.3390/genes14030565>
52. *Ben-Azu B., Adebayo O.G., Moke E.G. et al.* Geraniol attenuates behavioral and neurochemical impairments by inhibitions of HPA-axis and oxido-inflammatory perturbations in mice exposed to post-traumatic stress disorder // *J. Psychiatr Res.* 2023. V. 168. P. 165–175. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.10.057>
53. *Berger S.L., Kouzarides T., Shiekhhattar R., Shilatifard A.* An operational definition of epigenetics // *Genes Dev.* 2009. V. 23. № 7. P. 781–783. <https://doi.org/10.1101/gad.1787609>
54. *Bernabe C.S., Caliman I.F., de Abreu A.R.R. et al.* Identification of a novel perifornical-hypothalamic-area-projecting serotonergic system that inhibits innate panic and conditioned fear responses // *Transl Psychiatry.* 2024. V. 14. № 1. P. 60. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02769-3>
55. *Bhattacharya S., Fontaine A., MacCallum P.E., Drover J., Blundell J.* Stress across generations: DNA methylation as a potential mechanism underlying intergenerational effects of stress in both post-traumatic stress disorder and pre-clinical predator stress rodent models // *Front Behav Neurosci.* 2019. V. 13. P. 113. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00113>
56. *Bian Y.Y., Yang L.L., Zhang B. et al.* Identification of key genes involved in post-traumatic stress disorder: Evidence from bioinformatics analysis // *World J. Psychiatry.* 2020. V. 10. № 12. P. 286–298. <https://doi.org/10.5498/wjp.v10.i12.286>
57. *Bielawski T., Misiak B., Moustafa A., Frydecka D.* Epigenetic mechanisms, trauma, and psychopathology: Targeting chromatin remodeling complexes // *Rev Neurosci.* 2019. V. 30. № 6. P. 595–604. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0055>
58. *Bohacek J., Farinelli M., Mirante O. et al.* Pathological brain plasticity and cognition in the offspring of males subjected to postnatal traumatic stress // *Mol. Psychiatry.* 2015. V. 20. № 5. P. 621–631. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.80>
59. *Borgonetti V., Cruz B., Vozella V. et al.* IL-18 signaling in the rat central amygdala is disrupted in a comorbid model of post-traumatic stress and alcohol use disorder // *Cells.* 2023. V. 12. № 15. P. 1943. <https://doi.org/10.3390/cells12151943>
60. *Brady K.T., Killeen T.K., Brewerton T., Lucerini S.* Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder // *J. Clin Psychiatry.* 2000. V. 61 Suppl 7. P. 22–32.
61. *Bryleva E.Y., Brundin L.* Kynurenine pathway metabolites and suicidality //

- Neuropharmacology. 2017. V. 112. № Pt B. P. 324–330. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.01.034>
62. *Burggren W.* Epigenetic inheritance and its role in evolutionary biology: Re-evaluation and new perspectives // *Biology (Basel)*. 2016. V. 5. № 2. P. 24. <https://doi.org/10.3390/biology5020024>
 63. *Bürgin D., Anagnostopoulos D., Vitiello B. et al.* Impact of war and forced displacement on children's mental health-multilevel, needs-oriented, and trauma-informed approaches // *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022. V. 31. № 6. P. 845–853. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-01974-z>
 64. *Carter J.K., Quach B.C., Willis C. et al.* Identifying novel gene dysregulation associated with opioid overdose death: A meta-analysis of differential gene expression in human prefrontal cortex // *medRxiv (Preprint)*. 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.01.12.24301153>
 65. *Casier K., Boivin A., Carré C., Teyssset L.* Environmentally-induced transgenerational epigenetic inheritance: implication of PIWI interacting RNAs // *Cells*. 2019. V. 8. № 9. P. 1108. <https://doi.org/10.3390/cells8091108>
 66. *Chagas L.A., Batista T.H., Ribeiro A. et al.* Anxiety-like behavior and neuroendocrine changes in offspring resulting from gestational post-traumatic stress disorder // *Behav Brain Res*. 2021. V. 399. P. 113026. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113026>
 67. *Cheng T.L., Wang Z., Liao Q. et al.* MeCP2 suppresses nuclear microRNA processing and dendritic growth by regulating the DGCR8/Drosha complex // *Dev. Cell*. 2014. V. 28. № 5. P. 547–560. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.01.032>
 68. *Childs G.V., Odle A.K., MacNicol M.C., MacNicol A.M.* The importance of leptin to reproduction // *Endocrinology*. 2021. V. 162. № 2. P. bqaa204. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa204>
 69. *Chou P.C., Huang Y.C., Yu S.* Mechanisms of epigenetic inheritance in post-traumatic stress disorder // *Life (Basel)*. 2024. V. 14. № 1. P. 98. <https://doi.org/10.3390/life14010098>
 70. *Čikoš Š., Czikková S., Chrenek P. et al.* Expression of adrenergic receptors in bovine and rabbit oocytes and preimplantation embryos // *Reprod Domest Anim*. 2014. V. 49. № 1. P. 92–100. <https://doi.org/10.1111/rda.12233>
 71. *Clapier C.R., Cairns B.R.* The biology of chromatin remodeling complexes // *Annu Rev Biochem*. 2009. V. 78. P. 273–304. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.062706.153223>
 72. *Coelho A.A., Lima-Bastos S., Gobira P.H., Lisboa S.F.* Endocannabinoid signaling and epigenetics modifications in the neurobiology of stress-related disorders // *Neuronal Signal*. 2023. V. 7. № 2. P. Ns20220034. <https://doi.org/10.1042/ns20220034>
 73. *Cohen S., Janicki-Deverts D., Miller G.E.* Psychological stress and disease // *Jama*. 2007. V. 298. № 14. P. 1685–1687. <https://doi.org/10.1001/jama.298.14.1685>
 74. *Crombach A., Rukundo-Zeller A.C., Vukojevic V. et al.* Differential methylation of linoleic acid pathway genes is associated with PTSD symptoms – a longitudinal study with Burundian soldiers returning from a war zone // *Transl Psychiatry*. 2024. V. 14. № 1. P. 32. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02757-7>
 75. *Davis L.L., Petrakis I.L., Pilkinton P.D. et al.* Comorbid alcohol use disorder and posttraumatic stress disorder: A proof-of-concept randomized placebo-controlled trial of buprenorphine and naltrexone combination treatment // *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)*. 2023. V. 47. № 9. P. 1756–1772. <https://doi.org/10.1111/acer.15155>
 76. *Denis H., Ndlovu M.N., Fuks F.* Regulation of mammalian DNA methyltransferases: A route to new mechanisms // *EMBO Rep*. 2011. V. 12. № 7. P. 647–656. <https://doi.org/10.1038/embor.2011.110>
 77. *Dias B.G., Ressler K.J.* Experimental evidence needed to demonstrate inter- and trans-generational effects of ancestral experiences in mammals // *Bioessays*. 2014. V. 36. № 10. P. 919–923. <https://doi.org/10.1002/bies.201400105>
 78. *Dionisio-García D.M., Genis-Mendoza A.D., González-Castro T.B. et al.* DNA methylation of genes involved in the HPA axis in presence of suicide behavior: a systematic review // *Brain Sci*. 2023. V. 13. № 4. P. 584. <https://doi.org/10.3390/brainsci13040584>
 79. *Dirven B.C.J., Homberg J.R., Kozicz T., Henckens M.* Epigenetic programming of the neuroendocrine stress response by adult life stress // *J. Mol. Endocrinol*. 2017. V. 59. № 1. P. R11–r31. <https://doi.org/10.1530/jme-17-0019>
 80. *Doan T.N.A., Cowley J.M., Phillips A.L. et al.* Imprinted gene alterations in the kidneys of growth restricted offspring may be mediated by a long non-coding RNA // *Epigenetics*. 2024. V.

19. № 1. P. 2294516. <https://doi.org/10.1080/15592294.2023.2294516>
81. *Dorović Đ., Lazarević V., Arandjelović J. et al.* Maternal deprivation causes CaMKII downregulation and modulates glutamate, norepinephrine and serotonin in limbic brain areas in a rat model of single prolonged stress // *J. Affect Disord.* 2024. V. 349. P. 286–296. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.087>
82. *Duncan L.E., Cooper B.N., Shen H.* Robust findings from 25 years of PTSD genetics research // *Curr Psychiatry Rep.* 2018. V. 20. № 12. P. 115. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0980-1>
83. *Etami Y., Lildharrie C., Manza P., Wang G.J., Volkow N.D.* Neuroimaging in adolescents: Post-traumatic stress disorder and risk for substance use disorders // *Genes (Basel).* 2023. V. 14. № 12. P. 2113. <https://doi.org/10.3390/genes14122113>
84. *Fraga M.F., Ballestar E., Paz M.F., Ropero S., Setien F. et al.* Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005. V. 102. № 30. P. 10604–10609. <https://doi.org/10.1073/pnas.0500398102>
85. *Gapp K., Jawaid A., Sarkies P., Bohacek J., Pelczar P. et al.* Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice // *Nat Neurosci.* 2014. V. 17. № 5. P. 667–669. <https://doi.org/10.1038/nn.3695>
86. *Gapp K., Soldado-Magraner S., Alvarez-Sánchez M. et al.* Early life stress in fathers improves behavioural flexibility in their offspring // *Nat Commun.* 2014. V. 5. P. 5466. <https://doi.org/10.1038/ncomms6466>
87. *Giridharan V.V., Thandavarayan R.A., Fries G.R. et al.* Newer insights into the role of miRNA a tiny genetic tool in psychiatric disorders: Focus on post-traumatic stress disorder // *Transl Psychiatry.* 2016. V. 6. № 11. P. e954. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.220>
88. *Glenn D.M., Beckham J.C., Feldman M.E., Kirby A.C., Hertzberg M.A. et al.* Violence and hostility among families of Vietnam veterans with combat-related posttraumatic stress disorder // *Violence Vict.* 2002. V. 17. № 4. P. 473–489. <https://doi.org/10.1891/vivi.17.4.473.33685>
89. *Gökbuget D., Blleloch R.* Epigenetic control of transcriptional regulation in pluripotency and early differentiation // *Development.* 2019. V. 146. № 19. P. dev164772. <https://doi.org/10.1242/dev.164772>
90. *Guffanti G., Galea S., Yan L. et al.* Genome-wide association study implicates a novel RNA gene, the lincRNA AC068718.1, as a risk factor for post-traumatic stress disorder in women // *Psychoneuroendocrinology.* 2013. V. 38. № 12. P. 3029–3038. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.08.014>
91. *Guillot C.R., Fanning J.R., Liang T.* An α -synuclein gene (SNCA) polymorphism moderates the association of PTSD symptomatology with hazardous alcohol use, but not with aggression-related measures // *J. Anxiety Disord.* 2015. V. 30. P. 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2014.12.007>
92. *Gunter H.N., O'Toole B.I., Dadds M.M., Catts S.V.* Family emotional climate in childhood and risk of PTSD in adult children of Australian Vietnam veterans // *Psychiatry Res.* 2020. V. 294. P. 113509. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113509>
93. *Guo J., Orgeta V., Olivé I. et al.* Biomarkers associated with cognitive impairment in post-traumatic stress disorder: A systematic review of current evidence // *Ageing Res Rev.* 2024. V. 95. P. 102198. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102198>
94. *Hammond C.M., Strømme C.B., Huang H., Patel D.J., Groth A.* Histone chaperone networks shaping chromatin function // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017. V. 18. № 3. P. 141–158. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.159>
95. *Herman J.L.* Complex PTSD: A syndrome in survivors of prolonged and repeated trauma // *Journal of Traumatic Stress.* 1992. V. 5. № 3. P. 377–391. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jts.2490050305>
96. *Hinchey L.M., Nashef R., Bazzi C., Gorski K., Javanbakht A.* The longitudinal impact of war exposure on psychopathology in Syrian and Iraqi refugee youth // *Int J. Soc Psychiatry.* 2023. V. 69. № 7. P. 1833–1836. <https://doi.org/10.1177/00207640231177829>
97. *Holesh J.E., Bass A.N., Lord M.* Physiology, Ovulation // *StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies: StatPearls Publishing LLC.* 2023.
98. *Holter K.M., Pierce B.E., Gould R.W.* Metabotropic glutamate receptor function and regulation of sleep-wake cycles // *Int. Rev. Neurobiol.* 2023. V. 168. P. 93–175. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2022.11.002>

99. *Horn S.R., Charney D.S., Feder A.* Understanding resilience: New approaches for preventing and treating PTSD // *Exp Neurol.* 2016. V. 284. № Pt B. P. 119–132. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.07.002>
100. *Howie H., Rijal C.M., Ressler K.J.* A review of epigenetic contributions to post-traumatic stress disorder // *Dialogues Clin Neurosci.* 2019. V. 21. № 4. P. 417–428. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/kressler>
101. *Huang J., Xu F., Yang L., Tuolihong L. et al.* Involvement of the GABAergic system in PTSD and its therapeutic significance // *Front Mol Neurosci.* 2023. V. 16. P. 1052288. <https://doi.org/doi:10.3389/fnmol.2023.1052288>
102. *Huang Y., Liu Q., Huang G., Wen J., Chen G.* Hypothalamic kisspeptin neurons regulates energy metabolism and reproduction under chronic stress // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022. V. 13. P. 844397. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.844397>
103. *Husmann D., Gozani O.* Histone lysine methyltransferases in biology and disease // *Nat Struct Mol Biol.* 2019. V. 26. № 10. P. 880–889. <https://doi.org/10.1038/s41594-019-0298-7>
104. *Inoue C., Shawler E., Jordan C.H., Moore M.J., Jackson C.A.* Veteran and military mental health issues // *StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies: StatPearls Publishing LLC.* 2023.
105. *Johnson A.M., Teoh D., Jewett P. et al.* Genetic variants associated with post-traumatic stress symptoms in patients with gynecologic cancer // *Gynecol Oncol.* 2023. V. 170. P. 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.01.006>
106. *Kadriu B., Farmer C.A., Yuan P. et al.* The kynurenine pathway and bipolar disorder: Intersection of the monoaminergic and glutamatergic systems and immune response // *Mol Psychiatry.* 2021. V. 26. № 8. P. 4085–4095. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0589-8>
107. *Kaikkonen M.U., Lam M.T., Glass C.K.* Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics // *Cardiovasc Res.* 2011. V. 90. № 3. P. 430–440. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr097>
108. *Kang J.I., Kim T.Y., Choi J.H., So H.S., Kim S.J.* Allele-specific DNA methylation level of FKBP5 is associated with post-traumatic stress disorder // *Psychoneuroendocrinology.* 2019. V. 103. P. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.226>
109. *Karam E.G., Fayyad J.A., Farhat C. et al.* Role of childhood adversities and environmental sensitivity in the development of post-traumatic stress disorder in war-exposed Syrian refugee children and adolescents // *Br. J. Psychiatry.* 2019. V. 214. № 6. P. 354–360. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.272>
110. *Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al.* Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // *Arch Gen Psychiatry.* 2005. V. 62. № 6. P. 593–602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
111. *Kibaly C., Xu C., Cahill C.M., Evans C.J., Law P.Y.* Non-nociceptive roles of opioids in the CNS: opioids' effects on neurogenesis, learning, memory and affect // *Nat Rev Neurosci.* 2019. V. 20. № 1. P. 5–18. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0092-2>
112. *Kim G.S., Smith A.K., Nievergelt C.M., Uddin M.* Neuroepigenetics of post-traumatic stress disorder // *Prog. Mol. Biol. Transl Sci.* 2018. V. 158. P. 227–253. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2018.04.001>
113. *Kim Y.K., Amidfar M., Won E.* A review on inflammatory cytokine-induced alterations of the brain as potential neural biomarkers in post-traumatic stress disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019. V. 91. P. 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.06.008>
114. *Klarić M., Francisković T., Klarić B. et al.* Psychological problems in children of war veterans with posttraumatic stress disorder in Bosnia and Herzegovina: cross-sectional study // *Croat Med. J.* 2008. V. 49. № 4. P. 491–498. <https://doi.org/10.3325/cmj.2008.4.491>
115. *Klengel T., Dias B.G., Ressler K.J.* Models of intergenerational and transgenerational transmission of risk for psychopathology in mice // *Neuropsychopharmacology.* 2016. V. 41. № 1. P. 219–231. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.249>
116. *Kmita H., Pinna G., Lushchak V.I.* Potential oxidative stress related targets of mitochondria-focused therapy of PTSD // *Front Physiol.* 2023. V. 14. P. 1266575. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1266575>
117. *Kravitz S.N., Gregg C.* New subtypes of allele-specific epigenetic effects: Implications for brain development, function and disease // *Curr Opin Neurobiol.* 2019. V. 59. P. 69–78. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.04.012>

118. *Krešić Ćorić M., Klarić M., Petrov B., Mihić N.* Psychological and behavioral problems in children of war veterans with post traumatic stress disorder // *The European Journal of Psychiatry*. 2016. V. 30. P. 219–230.
119. *Kwon W.S., Park Y.J., Kim Y.H. et al.* Vasopressin effectively suppresses male fertility // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 1. P. e54192. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054192>
120. *Labonté B., Azoulay N., Yerko V., Turecki G., Brunet A.* Epigenetic modulation of glucocorticoid receptors in posttraumatic stress disorder // *Transl Psychiatry*. 2014. V. 4. № 3. P. e368. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.3>
121. *Lago T.R., Brownstein M.J., Page E. et al.* The novel vasopressin receptor (V1aR) antagonist SRX246 reduces anxiety in an experimental model in humans: a randomized proof-of-concept study // *Psychopharmacology (Berl)*. 2021. V. 238. № 9. P. 2393–2403. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05861-4>
122. *Lambert J.E., Holzer J., Hasbun A.* Association between parents' PTSD severity and children's psychological distress: A meta-analysis // *J. Trauma Stress*. 2014. V. 27. № 1. P. 9–17. <https://doi.org/10.1002/jts.21891>
123. *Lee H., King A.P., Li Y., Seng J.S.* Oxytocin receptor gene, post-traumatic stress disorder and dissociation in a community sample of European American women // *BJPsych Open*. 2022. V. 8. № 4. P. e104. <https://doi.org/10.1192/bjo.2022.74>
124. *Lee H.S., Kwon A., Lee S.H.* Oxytocin receptor genes moderate BDNF epigenetic methylation by childhood trauma // *J. Affect Disord*. 2022. V. 306. P. 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.03.020>
125. *Leen-Feldner E.W., Feldner M.T., Knapp A. et al.* Offspring psychological and biological correlates of parental posttraumatic stress: review of the literature and research agenda // *Clin Psychol Rev*. 2013. V. 33. № 8. P. 1106–1133. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.09.001>
126. *Lewis C.R., Tafur J., Spencer S. et al.* Pilot study suggests DNA methylation of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) is associated with MDMA-assisted therapy treatment response for severe PTSD // *Front Psychiatry*. 2023. V. 14. P. 959590. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.959590>
127. *Li M., Wang X., Yang L. et al.* Acupuncture improves learning and memory ability of posttraumatic stress disorder model rats through epigenetic regulation of microglial phosphatidylinositol 3-kinase pathway // *Technol. Health. Care*. 2023. V. 31. № S1. P. 409–421. <https://doi.org/10.3233/thc-236035>
128. *Li Z., Han K., Zhang D. et al.* The role of long noncoding RNA in traumatic brain injury // *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019. V. 15. P. 1671–1677. <https://doi.org/10.2147/ndt.S206624>
129. *Liao J., Szabó P.E.* Role of transcription in imprint establishment in the male and female germ lines // *Epigenomics*. 2023. <https://doi.org/10.2217/epi-2023-0344>
130. *Ling X., Liu X., Jiang S., Fan L., Ding J.* The dynamics of three-dimensional chromatin organization and phase separation in cell fate transitions and diseases // *Cell Regen*. 2022. V. 11. № 1. P. 42. <https://doi.org/10.1186/s13619-022-00145-4>
131. *Liu M.N., Tian X.Y., Fang T. et al.* Insights into the involvement and therapeutic target potential of the dopamine system in the posttraumatic stress disorder // *Mol. Neurobiol*. 2023. V. 60. № 7. P. 3708–3723. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03312-z>
132. *López L., Lozano K., Cruz J. et al.* Measurement of neuropeptide Y with molecularly imprinted polypyrrole on carbon fiber microelectrodes // *Neuropeptides*. 2024. V. 104. P. 102413. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2024.102413>
133. *Lushchak O., Strilbytska O., Koliada A., Storey K.B.* An orchestrating role of mitochondria in the origin and development of post-traumatic stress disorder // *Front Physiol*. 2022. V. 13. P. 1094076. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1094076>
134. *Maity S., Abbaspour R., Nahabedian D., Connor S.A.* Norepinephrine, beyond the Synapse: Coordinating Epigenetic Codes for Memory // *Int J. Mol. Sci*. 2022. V. 23. № 17. <https://doi.org/10.3390/ijms23179916>
135. *Marcolini S., Rojczyk P., Seitz-Holland J. et al.* Posttraumatic stress and traumatic brain injury: Cognition, behavior, and neuroimaging markers in Vietnam veterans // *J. Alzheimers Dis*. 2023. V. 95. № 4. P. 1427–1448. <https://doi.org/10.3233/jad-221304>
136. *Marra P.S., Seki T., Nishizawa Y. et al.* Genome-wide DNA methylation analysis in female veterans with military sexual trauma and comorbid PTSD/MDD // *J. Affect*

- Disord. 2024. V. 351. P. 624–630. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.241>
137. *Martsenkovskiy D., Karatzias T., Hyland P. et al.* Parent-reported posttraumatic stress reactions in children and adolescents: Findings from the mental health of parents and children in Ukraine study // *Psychol Trauma*. 2023. <https://doi.org/10.1037/tra0001583>
 138. *Mehta D., Bruenig D., Carrillo-Roa T. et al.* Genome-wide DNA methylation analysis in combat veterans reveals a novel locus for PTSD // *Acta Psychiatr Scand*. 2017. V. 136. № 5. P. 493–505. <https://doi.org/10.1111/acps.12778>
 139. *Michalek J., Lisi M., Binetti N. et al.* War-related trauma linked to increased sustained attention to threat in children // *Child Dev*. 2022. V. 93. № 4. P. 900–909. <https://doi.org/10.1111/cdev.13739>
 140. *Miller M.W.* Leveraging genetics to enhance the efficacy of PTSD pharmacotherapies // *Neurosci Lett*. 2020. V. 726. P. 133562. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.04.039>
 141. *Molnar B.E., Buka S.L., Kessler R.C.* Child sexual abuse and subsequent psychopathology: results from the National Comorbidity Survey // *Am J. Public Health*. 2001. V. 91. № 5. P. 753–760. <https://doi.org/10.2105/ajph.91.5.753>
 142. *Montgomery K.R., Bridi M.S., Folts L.M. et al.* Chemogenetic activation of CRF neurons as a model of chronic stress produces sex-specific physiological and behavioral effects // *Neuropsychopharmacology*. 2024. V. 49. № 2. P. 443–454. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01739-5>
 143. *Moodley A., Womersley J.S., Swart P.C. et al.* A network analysis investigating the associations between posttraumatic stress symptoms, markers of inflammation and metabolic syndrome // *J. Psychiatr Res*. 2023. V. 165. P. 105–114. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.07.018>
 144. *Moog N.K., Buss C., Entringer S. et al.* Maternal exposure to childhood trauma is associated during pregnancy with placental-fetal stress physiology // *Biol. Psychiatry*. 2016. V. 79. № 10. P. 831–839. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.032>
 145. *Muhammad A., Forcados G.E., Sani H. et al.* Epigenetic modifications associated with genes implicated in cytokine storm: The potential biotherapeutic effects of vitamins and minerals in COVID-19 // *J. Food Biochem*. 2022. V. 46. № 5. P. e14079. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14079>
 146. *Mukadam A.A., Chester J.A.* Line- and Sex-dependent effects of juvenile stress on contextual fear- and anxiety-related behavior in high- and low-alcohol-preferring mouse lines // *Behav Brain Res*. 2024. P. 114899. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.114899>
 147. *Naz R.K., Sellamuthu R.* Receptors in spermatozoa: Are they real? // *J. Androl*. 2006. V. 27. № 5. P. 627–636. <https://doi.org/10.2164/jandrol.106.000620>
 148. *Nikitina V.A., Zakharova M.V., Trofimov A.N. et al.* Neonatal exposure to bacterial lipopolysaccharide affects behavior and expression of ionotropic glutamate receptors in the hippocampus of adult rats after psychogenic Trauma // *Biochemistry (Mosc)*. 2021. V. 86. № 6. P. 761–772. <https://doi.org/10.1134/s0006297921060134>
 149. *Núñez-Rios D.L., Martínez-Magaña J.J., Nagamatsu S.T. et al.* Cross-species convergence of brain transcriptomic and epigenomic findings in posttraumatic stress disorder: a systematic review // *Complex Psychiatry*. 2023. V. 9. № 1–4. P. 100–118. <https://doi.org/10.1159/000529536>
 150. *O'Connell C.J., Reeder E.L., Hymore J.A. et al.* Transcriptomic dynamics governing serotonergic dysregulation in the dorsal raphe nucleus following mild traumatic brain injury // *Exp. Neurol*. 2024. V. 374. P. 114695. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.114695>
 151. *Ordyan N.E., Shigalugova E.D., Malysheva O.V., Pivina S.G., Akulova V.K. et al.* Transgenerational effects of prenatal stress on memory and expression of the insulin-like growth factor 2 gene in the offspring brain // *J. Evol Biochem Phys*. 2023. V. 59. № 5. P. 1526–1535. <https://doi.org/10.1134/S002209302305006X>
 152. *O'Toole B.I., Burton M.J., Rothwell A. et al.* Intergenerational transmission of post-traumatic stress disorder in Australian Vietnam veterans' families // *Acta Psychiatr Scand*. 2017. V. 135. № 5. P. 363–372. <https://doi.org/10.1111/acps.12685>
 153. *Ozer E.J., Best S.R., Lipsey T.L., Weiss D.S.* Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis // *Psycho. Bull*. 2003. V. 129. № 1. P. 52–73. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.1.52>

154. *Pape J.C., Binder E.B.* Psychological trauma as risk for delayed psychiatric disorders: epigenetic mechanisms // *Nervenarzt*. 2014. V. 85. № 11. P. 1382–1389. <https://doi.org/10.1007/s00115-014-4085-8>
155. *Patel A.B., He Y., Radhakrishnan I.* Histone acetylation and deacetylation – Mechanistic insights from structural biology // *Gene*. 2024. V. 890. P. 147798. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147798>
156. *Patel R.S., Krause-Hauch M., Kenney K. et al.* Long noncoding RNA VLDLR-AS1 levels in serum correlate with combat-related chronic mild traumatic brain injury and depression symptoms in US veterans // *Int J. Mol. Sci*. 2024. V. 25. № 3. P. 1473. <https://doi.org/10.3390/ijms25031473>
157. *Patkin E.L.* Epigenetic mechanisms for primary differentiation in mammalian embryos // *Int Rev Cytol*. 2002. V. 216. P. 81-129. [https://doi.org/10.1016/s0074-7696\(02\)16004-9](https://doi.org/10.1016/s0074-7696(02)16004-9)
158. *Peedicayil J.* Chapter 15. Non-coding RNAs and psychiatric disorders. In: *Epigenetics in Psychiatry (Second Edition)* / by ed. Peedicayil J. et al. Academic Press. 2021. P. 321–333.
159. *Peña C.J., Kronman H.G., Walker D.M. et al.* Early life stress confers lifelong stress susceptibility in mice via ventral tegmental area OTX2 // *Science*. 2017. V. 356. № 6343. P. 1185–1188. <https://doi.org/10.1126/science.aan4491>
160. *Perez M.F., Lehner B.* Intergenerational and transgenerational epigenetic inheritance in animals // *Nat Cell. Biol*. 2019. V. 21. № 2. P. 143–151. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0242-9>
161. *Pervanidou P., Kolaitis G., Charitaki S. et al.* The natural history of neuroendocrine changes in pediatric posttraumatic stress disorder (PTSD) after motor vehicle accidents: progressive divergence of noradrenaline and cortisol concentrations over time // *Biol. Psychiatry*. 2007. V. 62. № 10. P. 1095–1102. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.02.008>
162. *Phasuk S., Pairojana T., Suresh P. et al.* Enhanced contextual fear memory in peroxiredoxin 6 knockout mice is associated with hyperactivation of MAPK signaling pathway // *Mol. Brain*. 2021. V. 14. № 1. P. 42. <https://doi.org/10.1186/s13041-021-00754-1>
163. *Pivina S.G., Rakitskaya V.V., Smolenskii I.V., Akulova V.K., Ordyan N.E.* Modification of expression of neurohormones in hypothalamus of prenatally stressed male rats in model of posttraumatic stress disorder // *J. Evol Biochem Phys*. 2014. V. 50. № 4. P. 345–352. <https://doi.org/10.1134/S0022093014040073>
164. *Porgali Zayman E., Bay Karabulut A., Özdemir S., Kartalci Ş.* Oxytocin and vasopressin blood levels in people with post-traumatic stress disorder // *Alpha Psychiatry*. 2023. V. 24. № 5. P. 180–185. <https://doi.org/10.5152/alphapsychiatry.2023.21628>
165. *Prajapati S.K., Ahmed S., Rai V., Gupta S.C., Krishnamurthy S.* Suvorexant improves mitochondrial dynamics with the regulation of orexinergic and mTOR activation in rats exhibiting PTSD-like symptoms // *J. Affect Disord*. 2024. V. 350. P. 24–38. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.045>
166. *Qi P., Huang M., Ren X. et al.* Identification of potential biomarkers and therapeutic targets related to post-traumatic stress disorder due to traumatic brain injury // *Eur J. Med Res*. 2024. V. 29. № 1. P. 44. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01640-x>
167. *Qureshi I.A., Mehler M.F.* Impact of nuclear organization and dynamics on epigenetic regulation in the central nervous system: Implications for neurological disease states // *Ann NY. Acad Sci*. 2010. V. 1204 Suppl. № Suppl. P. E20-37. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05718.x>
168. *Ravi M., Stevens J.S., Michopoulos V.* Neuroendocrine pathways underlying risk and resilience to PTSD in women // *Front Neuroendocrinol*. 2019. V. 55. P. 100790. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100790>
169. *Redican E., Sachser C., Pfeiffer E. et al.* Validation of the Ukrainian caregiver-report version of the child and adolescent trauma screen (CATS) in children and adolescents in Ukraine // *Psychol. Trauma*. 2023. <https://doi.org/10.1037/tra0001570>
170. *Riser M., Norrholm S.D.* Pituitary adenylate cyclase activating peptide and post-traumatic stress disorder: From bench to bedside // *Front Psychiatry*. 2022. V. 13. P. 861606. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.861606>
171. *Rodgers A.B., Bale T.L.* Germ cell origins of posttraumatic stress disorder risk: The transgenerational impact of parental stress experience // *Biol. Psychiatry*. 2015. V. 78. № 5. P. 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.018>

172. *Rodgers A.B., Morgan C.P., Leu N.A., Bale T.L.* Transgenerational epigenetic programming via sperm microRNA recapitulates effects of paternal stress // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. 2015. V. 112. № 44. P. 13699-13704. <https://doi.org/10.1073/pnas.1508347112>
173. *Grabe H.J.* Paternal transmission of early life traumatization through epigenetics: Do fathers play a role? // *Med. Hypotheses*. 2017. V. 109. P. 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.09.011>
174. *Rudzki S.* Is PTSD an evolutionary survival adaptation initiated by unrestrained cytokine signaling and maintained by epigenetic change? // *Mil. Med.* 2022. <https://doi.org/10.1093/milmed/usac095>
175. *Sabban E.L., Serova L.I., Newman E., Aisenberg N., Akirav I.* Changes in gene expression in the locus coeruleus-amygdala circuitry in inhibitory avoidance PTSD model // *Cell Mol Neurobiol*. 2018. V. 38. № 1. P. 273–280. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0548-3>
176. *Safari-Alighiarloo N., Taghizadeh M., Rezaei-Tavirani M., Goliaei B., Peyvandi A.A.* Protein-protein interaction networks (PPI) and complex diseases // *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2014. V. 7. № 1. P. 17–31.
177. *Sartor C.E., Grant J.D., Lynskey M.T. et al.* Common heritable contributions to low-risk trauma, high-risk trauma, posttraumatic stress disorder, and major depression // *Arch. Gen Psychiatry*. 2012. V. 69. № 3. P. 293–299. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1385>
178. *Sartor C.E., McCutcheon V.V., Pommer N.E. et al.* Common genetic and environmental contributions to post-traumatic stress disorder and alcohol dependence in young women // *Psychol. Med*. 2011. V. 41. № 7. P. 1497–1505. <https://doi.org/10.1017/s0033291710002072>
179. *Scherma M., Masia P., Satta V. et al.* Brain activity of anandamide: A rewarding bliss? // *Acta Pharmacol Sin*. 2019. V. 40. № 3. P. 309–323. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0075-x>
180. *Schreiber A.L., Lu Y.L., Baynes B.B., Richardson H.N., Gilpin N.W.* Corticotropin-releasing factor in ventromedial prefrontal cortex mediates avoidance of a traumatic stress-paired context // *Neuropharmacology*. 2017. V. 113. № Pt A. P. 323–330. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.05.008>
181. *Selimbasic Z., Sinanovic O., Avdibegovic E., Brkic M., Hamidovic J.* Behavioral problems and emotional difficulties at children and early adolescents of the veterans of war with post-traumatic stress disorder // *Med. Arch*. 2017. V. 71. № 1. P. 56–61. <https://doi.org/10.5455/medarh.2017.71.56-61>
182. *Shah S.B., Peddada T.N., Song C. et al.* Exome-wide association study of treatment-resistant depression suggests novel treatment targets // *Sci. Rep*. 2023. V. 13. № 1. P. 12467. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38984-z>
183. *Shalaginova I.G., Tuchina O.P., Turkin A.V. et al.* The effect of long-term emotional and painful stress on the expression of proinflammatory cytokine genes in rats with high and low excitability of the nervous system // *J. Evol Biochem Physiol*. 2023. V. 59. № 2. P. 642–652. <https://doi.org/10.1134/s0022093023020291>
184. *Sheerin C.M., Lind M.J., Bountress K.E., Nugent N.R., Amstadter A.B.* The genetics and epigenetics of PTSD: overview, recent advances, and future directions // *Curr Opin Psychol*. 2017. V. 14. P. 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2016.09.003>
185. *Short A.K., Yeshurun S., Powell R. et al.* Exercise alters mouse sperm small noncoding RNAs and induces a transgenerational modification of male offspring conditioned fear and anxiety // *Transl. Psychiatry*. 2017. V. 7. № 5. P. e1114. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.82>
186. *Siegmund A., Dahlhoff M., Habersetzer U. et al.* Maternal inexperience as a risk factor of innate fear and PTSD-like symptoms in mice // *J. Psychiatr Res*. 2009. V. 43. № 14. P. 1156–1165. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.02.003>
187. *Sipos E., Török B., Barna I., Engelmann M., Zelena D.* Vasopressin and post-traumatic stress disorder // *Stress*. 2020. V. 23. № 6. P. 732–745. <https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1826430>
188. *Skinner M.K.* What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2 // *Reprod Toxicol*. 2008. V. 25. № 1. P. 2–6. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.09.001>
189. *M.M.* Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of sperm epimutations promote genetic mutations // *Epigenetics*. 2015. V. 10. № 8. P. 762–771. <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1062207>
190. *Slone M., Mann S.* Effects of war, terrorism and armed conflict on young children: A systematic review // *Child Psychiatry Hum Dev*. 2016. V. 47. № 6. P. 950–965. <https://doi.org/10.1007/s10578-016-0626-7>

191. War exposure, post-traumatic stress symptoms and hair cortisol concentrations in Syrian refugee children // *Mol. Psychiatry*. 2023. V. 28. № 2. P. 647–656. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01859-2>
192. *Smoller J.W.* The genetics of stress-related disorders: PTSD, depression, and anxiety disorders // *Neuropsychopharmacology*. 2016. V. 41. № 1. P. 297–319. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.266>
193. *Suarez-Jimenez B., Lazarov A., Zhu X. et al.* Intrusive traumatic re-experiencing domain: functional connectivity feature classification by the ENIGMA PTSD consortium // *Biol. Psychiatry Glob Open Sci*. 2024. V. 4. № 1. P. 299–307. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2023.05.006>
194. *Sun Y.M., Chen Y.Q.* Principles and innovative technologies for decrypting noncoding RNAs: From discovery and functional prediction to clinical application // *J. Hematol Oncol*. 2020. V. 13. № 1. P. 109. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00945-8>
195. *Švorcová J.* Transgenerational epigenetic inheritance of traumatic experience in mammals // *Genes (Basel)*. 2023. V. 14. № 1. P. 120. <https://doi.org/10.3390/genes14010120>
196. *Szklarczyk K., Korostynski M., Golda S., Solecki W., Przewlocki R.* Genotype-dependent consequences of traumatic stress in four inbred mouse strains // *Genes Brain Behav*. 2012. V. 11. № 8. P. 977–985. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2012.00850.x>
197. *Tando Y., Matsui Y.* Inheritance of environment-induced phenotypic changes through epigenetic mechanisms // *Environ Epigenet*. 2023. V. 9. № 1. P. dvad008. <https://doi.org/10.1093/eep/dvad008>
198. *Tissen I.Y., Chepik P., Lebedev A. et al.* Conditioned place preference of kisspeptin-10 // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021. V. 19. P. 47–53. <https://doi.org/10.17816/RCF19147-53>
199. *Tonsfeldt K.J., Cui L.J., Lee J. et al.* Female fertility does not require Bmal1 in suprachiasmatic nucleus neurons expressing arginine vasopressin, vasoactive intestinal peptide, or neuromedin-S // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. V. 13. P. 956169. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.956169>
200. *Toomey R., Alpern R.E., White A.J., Li X., Reda D.J. et al.* Physical health, behavioral and emotional functioning in children of gulf war veterans // *Life Sci*. 2021. V. 282. P. 119777. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119777>
201. *Tseilikman V.E., Tseilikman O.B., Pashkov A.A. et al.* Mechanisms of susceptibility and resilience to PTSD: role of dopamine metabolism and BDNF expression in the hippocampus // *Int J. Mol Sci*. 2022. V. 23. № 23. P. 14575. <https://doi.org/10.3390/ijms232314575>
202. *Tucci V., Isles A.R., Kelsey G., Ferguson-Smith A.C.* Genomic imprinting and physiological processes in mammals // *Cell*. 2019. V. 176. № 5. P. 952–965. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.043>
203. *Uddin M., Ratanatharathorn A., Armstrong D. et al.* Epigenetic meta-analysis across three civilian cohorts identifies NRG1 and HGS as blood-based biomarkers for post-traumatic stress disorder // *Epigenomics*. 2018. V. 10. № 12. P. 1585–1601. <https://doi.org/10.2217/epi-2018-0049>
204. *Vaido A.I., Dyuzhikova N.A., Shiryayeva N.V. et al.* Systemic control of the molecular, cell, and epigenetic mechanisms of long-lasting consequences of stress // *Russian Journal of Genetics*. 2009. V. 45. № 3. P. 298–303. <https://doi.org/10.1134/S1022795409030065>
205. *Varela R.B., Cararo J.H., Tye S.J. et al.* Contributions of epigenetic inheritance to the predisposition of major psychiatric disorders: Theoretical framework, evidence, and implications // *Neurosci Biobehav Rev*. 2022. V. 135. P. 104579. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104579>
206. *Vertii A.* Stress as a chromatin landscape architect // *Front Cell Dev Biol*. 2021. V. 9. P. 790138. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.790138>
207. *Watson C.G., Kucala T., Manifold V.* A cross-validation of the Keane and Penk MMPI scales as measures of post-traumatic stress disorder // *J. Clin Psychol*. 1986. V. 42. № 5. P. 727–732. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(198609\)42:5<727::aid-jclp2270420508>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-4679(198609)42:5<727::aid-jclp2270420508>3.0.co;2-4)
208. *Weiss E.M., Parson W., Niederstätter H., Marksteiner J., Lampe A.* Genetics of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) // *Psychother Psychosom Med. Psychol*. 2019. V. 69. № 7. P. 266–274. <https://doi.org/10.1055/a-0634-6625>
209. *Wieck A., Grassi-Oliveira R., Hartmann do Prado C., Teixeira A.L., Bauer M.E.*

- Neuroimmunoendocrine interactions in post-traumatic stress disorder: focus on long-term implications of childhood maltreatment // *Neuroimmunomodulation*. 2014. V. 21. № 2-3. P. 145–151. <https://doi.org/10.1159/000356552>
210. *Wittekind C.E., Jelinek L., Kellner M., Moritz S., Muhtz C.* Intergenerational transmission of biased information processing in posttraumatic stress disorder (PTSD) following displacement after World War II // *J. Anxiety Disord.* 2010. V. 24. № 8. P. 953–957. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.06.023>
211. *World Health Organization.* International statistical classification of diseases and related health problems 10th Revision (ICD-10). Chapter V. Mental and behavioural disorders (F00-F99). Neurotic, stress-related and somatoform disorders (F40-F48). 2019. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F43.0> (accessed: 14.01.2024).
212. *Xiao B., Han F., Shi Y.* Administration of moclobemide facilitates fear extinction and attenuates anxiety-like behaviors by regulating synaptic-associated proteins in a rat model of post-traumatic stress disorder // *Synapse*. 2020. V. 74. № 6. P. e22146. <https://doi.org/10.1002/syn.22146>
213. *Xie Q., Kang Y., Zhang C. et al.* The Role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. V. 13. P. 925206. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.925206>
214. *Yaeger J.D.W., Krupp K.T., Summers T.R., Summers C.H.* Contextual generalization of social stress learning is modulated by orexin receptors in basolateral amygdala // *Neuropharmacology*. 2022. V. 215. P. 109168. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109168>
215. *Yehuda R., Bell A., Bierer L.M., Schmeidler J.* Maternal, not paternal, PTSD is related to increased risk for PTSD in offspring of Holocaust survivors // *J. Psychiatr Res.* 2008. V. 42. № 13. P. 1104–1111. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.01.002>
216. *Yehuda R., Daskalakis N.P., Bierer L.M. et al.* Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 methylation // *Biol. Psychiatry*. 2016. V. 80. № 5. P. 372–380. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.005>
217. *Yehuda R., Daskalakis N.P., Desarnaud F. et al.* Epigenetic biomarkers as predictors and correlates of symptom improvement following psychotherapy in combat veterans with PTSD // *Front Psychiatry*. 2013. V. 4. P. 118. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00118>
218. *Yehuda R., Daskalakis N.P., Lehrner A. et al.* Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring // *Am J. Psychiatry*. 2014. V. 171. № 8. P. 872–880. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121571>
219. *Yehuda R., Daskalakis N.P., Lehrner A. et al.* Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring // *Am J. Psychiatry*. 2014. V. 171. № 8. P. 872–880. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121571>
220. *Yehuda R., Schmeidler J., Giller E.L., Siever L.J., Binder-Brynes K.* Relationship between posttraumatic stress disorder characteristics of Holocaust survivors and their adult offspring // *Am J. Psychiatry*. 1998. V. 155. № 6. P. 841–843. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.6.841>
221. *Zhang X., Han Y., Liu X. et al.* Assessment of genetic variants in D2 dopamine receptor (DRD2) gene as risk factors for post-traumatic stress disorder (PTSD) and major depressive disorder (MDD): A systematic review and meta-analysis // *J. Affect Disord.* 2023. V. 328. P. 312–323. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.001>

Post-Traumatic Stress Disorder: Molecular Mechanisms of the Intergenerational and Transgenerational Inheritance

E. L. Patkin^{a, *}, I. O. Suchkova^{a, **}, S. G. Tsikunov^{a, ***}, H. A. Sofronov^{a, b, ****}

^a *Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, 197022 Russia*

^b *Military Medical Academy named after. С.М. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, 194044 Russia*

*E-mail: elp44@mail.ru

**E-mail: irsuchkova@mail.ru

***E-mail: secikunov@yandex.ru

****E-mail: gasofronov@mail.ru

Abstract – Post-traumatic stress disorder is a mental disorder that is closely associated with dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and for its development is required the experience of a traumatic event that causes negative emotions and memories that persist for quite a long time. The likelihood of development of post-traumatic stress disorder is influenced both environmental factors, and genetic and epigenetic characteristics of the body. In this case epigenetic modifications act as dynamic biomarkers (“nanotags”) of the impact of the environment on the genome (epigenome), which can, under certain conditions, disappear or remain not only in an individual directly exposed to psychogenic trauma, but also transmitted over a number of generations. Review focuses on the possible mechanisms of intergenerational and transgenerational inheritance of the biological effects of post-traumatic and stress-related disorders.

Keywords: traumatic stress, PTSD, intergenerational inheritance, transgenerational inheritance, DNA methylation, histone modifications, ncRNA, chromatin remodeling.