

УДК 159.922

РОЛЬ ГЕНОМА И ЭПИГЕНОМА В ОПОСРЕДОВАНИИ ВЛИЯНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО РАННЕГО ОПЫТА НА РАЗВИТИЕ¹

© 2019 г. О. В. Буренкова^{1,2,*}, М. А. Жукова^{1,2,**},
О. Ю. Наумова^{2,3,***}, Е. Л. Григоренко^{1,2,****}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет;
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, Россия.

² Хьюстонский университет, Техасский институт измерений, оценки и статистики;
77204, г. Хьюстон, Техас, США.

³ Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук;
119991, г. Москва, ул. Губкина, д. 3, Россия.

*Кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория междисциплинарных исследований развития человека, Санкт-Петербургский государственный университет.
E-mail: olgaburenkova@gmail.com

**Кандидат психологических наук, младший научный сотрудник, лаборатория междисциплинарных исследований развития человека, Санкт-Петербургский государственный университет.
E-mail: zhukova.marina.spb@gmail.com

***Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория генетики человека, Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН.
E-mail: oksana.yu.naumova@gmail.com

****Доктор психологических наук, главный научный сотрудник, лаборатория междисциплинарных исследований развития человека, Санкт-Петербургский государственный университет. E-mail: elena.grigorenko@yale.edu

Поступила 26.08.2018

Аннотация. Вопрос формирования физиологического и поведенческого фенотипов под воздействием неблагоприятного раннего опыта рассматривается с точки зрения взаимодействия генетического и эпигенетического факторов. На примере двух генов, участвующих в обеспечении нейрогуморального ответа на стресс, а именно гена транспортера серотонина *SLC6A4* и гена глюкокортикоидного рецептора *NR3C1*, проанализированы механизмы, опосредующие реакцию генома на сигналы окружающей среды. В качестве модулятора данной реакции рассматриваются эпигенетические механизмы, обеспечивающие долговременные изменения фенотипа. Проанализированный материал свидетельствует о необходимости использования совокупных данных о структуре генома и эпигенетическом статусе при анализе влияния неблагоприятного раннего опыта на дальнейшее развитие и при разработке подходов к персонализированной диагностике и терапии психических расстройств.

Ключевые слова: эпигенетические модификации генома, генетические полиморфизмы, ранний опыт, стрессорный ответ, формирование фенотипа.

DOI: 10.31857/S020595920005460-2

В ряде исследований с использованием различных моделей пре- и постнатального стресса, хэндлинга, вариации уровня материнского ухода за потомством на лабораторных животных было показано, что условия раннего развития

оказывают долговременное влияние на формирование физиологического и поведенческого фенотипов [30; 51; 53]. Установлено, что одним из биологических механизмов, опосредующих такие эффекты раннего окружения, является эпигенетическое перепрограммирование активности генома или его эпигенетические модификации [51], а именно процессы, приводящие к изменению экспрессии генов без изменения последовательности ДНК [42].

¹ Подготовка данной статьи была осуществлена в рамках мегагранта Правительства РФ № 14.Z50.31.0027 “Влияние ранней депривации на био-поведенческие показатели развития ребенка”.

Эпигенетические механизмы представляют собой сложный комплекс химических модификаций ДНК и связанных с ней белков — гистонов, слаженную работу целого ряда ДНК-белковых комплексов, которые контролируют доступность промоторов генов (последовательность нуклеотидов ДНК, которая служит стартовой площадкой для начала транскрипции гена) для транскрипционных факторов и, соответственно, контролируют генную активность. Одним из основных и наиболее изученных эпигенетических механизмов является метилирование ДНК — присоединение метильной группы к одному из азотистых оснований (цитозину), происходящее в промоторе гена и приводящее к снижению его активности, вплоть до полной инактивации. Сбалансированная работа специальных ферментов поддерживает специфическое соотношение между метилированными и неметилированными цитозинами, необходимое для правильного развития. Это соотношение является динамичным; паттерны ДНК-метилирования могут изменяться с возрастом, под воздействием окружающей среды и образа жизни, а также при воздействии социально-эмоциональных факторов, причем наиболее значимые эпигенетические изменения происходят во время внутриутробного развития и в течение наиболее сензитивного периода постнатального развития — в младенчестве и раннем детстве [34].

Вслед за первыми исследованиями на животных моделях за последние два десятилетия появились исследования с людьми, подтверждающие вклад эпигенетических механизмов в поддержание долговременного влияния условий раннего окружения ребенка. Было показано, что наличие таких неблагоприятных факторов в детском возрасте, как психологическое, физическое и сексуальное насилие, отсутствие родительской заботы, может приводить к формированию эпигенома мозга и периферических тканей, отличного от такового у людей, выросших в нормальных условиях [32; 35].

Исследования с людьми имеют свои ограничения и особенности в сравнении с исследованиями на животных. Во-первых, в отличие от генетической однородности инбредных животных, люди характеризуются большой генетической гетерогенностью. При этом, как правило, исследования эпигенетических механизмов формирования поведения не учитывают генетических предпосылок формирования фенотипа в зависимости от тех или иных условий среды. Во-вторых, в исследованиях на людях часто отсутствует процедура рандомизации, т.е. испытуемые приписываются к группе не случайным образом, а на основании уже сформированного фенотипа и/или определенных условий,

воздействию которых они подвергались. И, в-третьих, группы людей характеризуются высоким уровнем вариативности среды в самом широком ее понимании — от климатических различий мест проживания до культуральных различий в образе жизни, традиционной диете, социальном устройстве общества.

Тем не менее, несмотря на некоторые ограничения и относительную новизну направления, исследования взаимосвязей геном — социальная среда — фенотип предоставляют растущий объем доказательств в пользу гипотезы о том, что эпигеном является одним из ведущих механизмов, который опосредует реакцию генома на сигналы окружающей среды, модулируя взаимодействие между средовыми факторами, генетическими факторами и формированием фенотипа. В контексте ранней социальной среды такие механизмы предполагают, что определенные сигнальные пути нейрогуморальных систем активируются в ответ на стресс и негативные условия окружения, это вызывает долговременные изменения в моделях экспрессии генома и ее регуляции (эпигенетических паттернах). Как следствие, у индивида могут возникать структурные и функциональные изменения в ЦНС, что, в свою очередь, может приводить к устойчивым фенотипическим изменениям, формированию определенного поведенческого и когнитивного фенотипа. Сложившийся в таких условиях поведенческий фенотип со своими новыми качествами вступает во взаимодействие с социально-эмоциональной средой, а будучи частью этой среды, может и воздействовать на нее, принося свои модулирующие изменения в близкое социально-эмоциональное окружение. Описанная система динамичной взаимосвязи социально-эмоциональная среда — поведенческий и когнитивный фенотип схематично отражена на рисунке, она основана на модели вероятностного эпигенеза Готтлиба, в которой развитие организма и формирование его фенотипа рассматриваются как результат сложного многоуровневого, динамичного и реципрокного взаимодействия генетических, нейрональных, поведенческих и средовых факторов [19]. Модель Готтлиба предваряла концепция “эпигенетического ландшафта” Уоддингтона, согласно которой развитие организма представляется в виде пути развития, проходящего в одном направлении по определенному ландшафту, обусловленному взаимодействием генетических и средовых факторов, при этом различные ковариации генов и условий среды могут приводить к индивидуальным изменениям на этом пути [49].



Рис. Схема взаимосвязи генетических, эпигенетических и социально-эмоциональных факторов при формировании фенотипа; модулирующая роль эпигенома показана пунктирными стрелками

В данном обзоре на примере нескольких нейромедиаторных систем мозга проанализированы все вышеописанные факторы (генетический, эпигенетический, средовой) и их взаимодействие в детском возрасте, в результате которого происходит формирование того или иного физиологического и поведенческого фенотипа. В качестве целевого фактора среды главным образом рассматриваются неблагоприятные семейные условия, поскольку именно семья является первым и наиболее значимым контекстом жизни ребенка, влияющим на его социально-эмоциональное [23] и когнитивное [10] развитие, а также физическое и психическое здоровье [54].

СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА: ТРАНСПОРТЕР СЕРТОНИНА *SLC6A4*

Наиболее глубоко и всесторонне изученным с точки зрения взаимодействия генетического, эпигенетического и средового факторов при формировании фенотипа как в норме, так и при неблагоприятных условиях является ген *SLC6A4*, кодирующий транспортер серотонина. Серотонин играет важную роль в регуляции целого ряда поведенческих и физиологических процессов [31], в том числе научения [6], проявления агрессии [46] и стрессорного ответа [40]. Содержание серотонина в мозге регулируется целым рядом процессов, в том числе его синтезом и распадом, а также обратным захватом пресинаптическим нейроном. При этом снижение его содержания в мозге

приводит к повышению импульсивности, анти-социального поведения и риска развития алкоголизма [5].

Функцией транспортера серотонина является удаление серотонина из синаптической щели путем обратного захвата и обратного транспорта в выделивший его пресинаптический нейрон. В промоторном участке *SLC6A4* были выявлены полиморфизмы, среди которых наиболее представленными вариантами являются “длинная аллель” (или L-аллель) и доминантная “короткая аллель” (или S-аллель), соответствующая низкому уровню экспрессии гена и, таким образом, низкому уровню обратного захвата, что приводит к более высокому содержанию серотонина в синаптической щели по сравнению с L-аллелью [28].

Было показано, что носители разных полиморфизмов *SLC6A4* характеризуются различными поведенческими и нейрофизиологическими особенностями, а также различной предрасположенностью к возникновению поведенческих нарушений в условиях неблагоприятного семейного климата. Носительство S-аллели связано с повышенной нейрональной активностью [22], повышенным уровнем эмоциональных переживаний и физиологической реактивности (кардиологический и электрокожный ответ [20]) в ответ на предъявление отрицательных стимулов. Также показано, что 4-месячные младенцы — носители S-аллели в большей мере проявляют отрицательные эмоции в ответ на социальный стресс (эпизоды игнорирования со стороны матери), чем носители L-аллели [33]. Перечисленные факторы могут в дальнейшем создавать предпосылки для высокой возбудимости и агрессии при переживании отрицательных эмоций, регулярным поводом для которого могут быть неблагоприятные семейные условия.

Действительно, в ряде исследований было показано, что носители S-аллели в большей степени подвержены негативному воздействию факторов среды, в том числе неблагоприятных семейных условий, чем носители L-аллели. Так, низкий уровень материнской чуткости, родительской поддержки, опыт ранней институционализации, жестокое обращение в детском возрасте приводят к тому, что дезорганизованные паттерны привязанности, эмоциональные проблемы, склонность к насильственным действиям и подверженность депрессии чаще наблюдаются у носителей S-аллели, чем у носителей L-аллели [2; 7; 21; 26; 43; 45]. К снижению экспрессии гена *SLC6A4* может приводить не только носительство S-аллели [28], но и увеличение уровня метилирования (гиперметилирование) ДНК промотора этого гена [47].

Таким образом, при анализе уровня экспрессии *SLC6A4* необходимо учитывать вклад как структурных вариаций гена (носительство определенных аллелей), так и особенностей его эпигенетического статуса (паттерны метилирования ДНК промотора гена), определяющих уровень активности данного гена.

Влияние неблагоприятного раннего опыта на уровень метилирования ДНК промотора гена *SLC6A4* было показано в ряде работ. Продemonстрировано, что к повышению уровня метилирования данного гена приводило стрессорное воздействие в раннем постнатальном периоде, связанное с болевым воздействием при осуществлении медицинских процедур в отделении интенсивной терапии для новорожденных [41]. Другие формы раннего неблагоприятного опыта, такие как физическое насилие [25], сексуальное насилие [3; 25], жестокое обращение [14], травля (буллинг) [37], также приводили к гиперметилированию *SLC6A4*. Интересно, что вопреки этим данным была показана связь более низкого уровня метилирования ДНК промотора гена *SLC6A4* с продолжительностью пребывания в детском доме, что обычно связывают с негативным ранним опытом [36]. Важно отметить, что гиперметилирование *SLC6A4* вследствие раннего неблагоприятного опыта может приводить к изменениям на поведенческом уровне: после болевого воздействия при осуществлении медицинских процедур в отделении интенсивной терапии для новорожденных повышение уровня метилирования *SLC6A4* сопровождалось более высоким уровнем проблемного поведения в 7-летнем возрасте [8]. Таким образом, неблагоприятный опыт в детском возрасте влияет на уровень метилирования ДНК и может приводить к долговременным изменениям на поведенческом уровне. Однако в ряде случаев важный вклад в эти процессы вносит генотип испытуемых.

Так, корреляция степени выраженности нежелательного изменения поведения и гиперметилирования *SLC6A4* с воздействием раннего неблагоприятного опыта в некоторых случаях наблюдается лишь при учете генотипа *SLC6A4*, а именно у носителей S-аллели [3; 11], т.е. генотип может модулировать взаимодействие эпигенома с условиями среды. В противоположность этому наличие двух L-аллелей часто рассматривается как генотип с защитной функцией, поскольку его носители более устойчивы к отрицательному влиянию среды [7; 26; 45].

Однако носители L-аллели также подвергаются ряду рисков. Так, у них отмечена пониженная нейрональная активность миндалины в ответ на предъявление отрицательных стимулов [22]. Поскольку

ее активация сопровождает процесс условно-рефлекторного научения с отрицательным подкреплением током [27], то носители L-аллели характеризуются более низкой эффективностью [17] и более медленным научением избеганию отрицательных стимулов в модели пассивного избегания [12], чем носители S-аллели. Это может лежать в основе пониженной чувствительности к жестокому обращению, игнорированию наказаний, пониженного уровня рефлексии о последствиях своего поведения, что подтверждается данными о том, что снижение уровня условно-рефлекторного научения с отрицательным подкреплением током в 3-летнем возрасте сопровождается повышением уровня агрессии и антисоциального поведения в 8-летнем возрасте [15] и является предпосылкой к совершению уголовных правонарушений в 23-летнем возрасте [16].

Таким образом, на примере одного из генов, вовлеченных в контроль активности серотонинергической системы, гена транспортера серотонина *SLC6A4*, наглядно показано, что на формирование фенотипа могут оказывать влияние как генетические, так и эпигенетические факторы, которые вместе опосредуют неблагоприятные воздействия на ранних этапах постнатального развития организма.

Кроме того, серотонинергическая система оказывает влияние на активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы [40], и в ряде исследований у здоровых испытуемых была показана связь генотипа *SLC6A4* и активности ГГН-системы при проведении стандартных лабораторных стресс-тестов. Так, гомозиготные носители S-аллели *SLC6A4* характеризуются более высоким уровнем кортизола в ответ на предъявление стрессора, чем носители L-аллели и гетерозиготные носители как в детском [18], так и во взрослом [50] возрасте. Эти данные согласуются с ранее описанными данными о повышенной чувствительности к стрессу носителей S-аллели. Следует также отметить, что различия в уровне выработки кортизола у носителей S-аллели *SLC6A4* по сравнению с носителями L-аллели наблюдались лишь при низком уровне метилирования ДНК этого гена [1], что может свидетельствовать о том, что низкий уровень метилирования ДНК *SLC6A4* (и, как следствие, более высокая его активность) компенсирует повышенный уровень выделения кортизола в ответ на стресс у носителей S-аллели *SLC6A4* и, таким образом, эпигенетические механизмы могут служить для коррекции величины стрессорного ответа, заданной генетическими факторами.

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО- НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ СИСТЕМА: ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ РЕЦЕПТОР *NR3C1*

Важную роль в регуляции ГГН-системы играют глюкокортикоидные рецепторы в гиппокампе: по механизму отрицательной обратной связи при выделении кортикостерона в кровь происходит торможение ее активации [24]. В исследовании с участием взрослых испытуемых при отсутствии раннего неблагоприятного опыта была показана взаимосвязь между наличием ряда функционально значимых полиморфизмов гена глюкокортикоидных рецепторов *NR3C1* и ответом ГГН-системы на воздействие стрессора [55].

Относительно роли полиморфизмов гена *NR3C1* в опосредовании воздействий неблагоприятных условий в раннем возрасте на формирование фенотипа известно, что носительство определенных полиморфизмов (22/23EK и 9beta) в условиях раннего неблагоприятного опыта приводит к увеличению риска появления клинически значимых симптомов депрессии [4]. Также вклад полиморфизмов гена *NR3C1* в модуляцию влияния неблагоприятных условий развития в раннем возрасте на формирование фенотипа анализировали в совокупности с вкладом полиморфизмов других генов, вовлеченных в регуляцию ГГН-системы либо иммунной системы [38; 44]. Выявленное совместное влияние этих факторов связано со структурными изменениями головного мозга [38] и риском формирования зависимости от наркотических веществ [44]. Таким образом, носители различных полиморфизмов гена *NR3C1* могут быть в различной степени подвержены воздействию неблагоприятных условий среды.

Пионерские исследования Майкла Мини (Michael Meaney) и Моше Шифа (Moshe Szyf) о роли метилирования гена *NR3C1* во влиянии раннего опыта на долговременное изменение поведенческого фенотипа легли в основу новой области поведенческой эпигенетики. Они показали, что потомство крыс, выращенное самками с низким уровнем материнской заботы, во взрослом возрасте характеризуется низким уровнем собственного материнского ухода, низким уровнем научения, более высоким уровнем тревожности и повышенным уровнем кортикостерона в плазме крови в ответ на стресс, что сопровождается высоким уровнем метилирования ДНК в области промотора *NR3C1* и низким уровнем экспрессии этого гена в гиппокампе [13; 29; 51].

В последнее десятилетие стали появляться аналогичные данные о гиперметилировании гена

NR3C1 под воздействием неблагоприятного раннего опыта у человека [32]. Кроме того, существуют данные о связи уровня метилирования ДНК в области промотора *NR3C1* с различными фенотипическими проявлениями без воздействия раннего неблагоприятного опыта: была обнаружена корреляция уровня метилирования *NR3C1* со степенью выраженности депрессии у детей и утренним уровнем кортизола в слюне в состоянии покоя, однако направление изменений не указано [52]; гиперметилирование *NR3C1* сопровождалось более слабой рабочей памятью у здоровых испытуемых [48]. В статье Чикетти (Cicchetti) с соавторами было показано, что гиперметилирование ДНК в области промотора *NR3C1* связано с жестоким обращением и степенью выраженности патологических состояний и нежелательного изменения поведения [9]. Однако при попытке выявить роль метилирования ДНК в опосредовании влияния раннего неблагоприятного опыта на изменение поведенческого фенотипа детей статистически значимые различия установлены не были. В статье Парейд (Parade) с соавторами было показано, что гиперметилирование ДНК в области промотора *NR3C1* связано с симптомами интернального, но не экстернализованного поведения, а также опосредует влияние раннего неблагоприятного опыта на формирование проблемного поведения [39]. Таким образом, была выявлена связь уровня метилирования ДНК в области промотора *NR3C1* как с воздействием раннего неблагоприятного опыта, так и с происходящими в результате него изменениями на поведенческом уровне. Однако данные о влиянии изменения уровня метилирования *NR3C1* под воздействием раннего неблагоприятного опыта на формирование фенотипа крайне малочисленны. Также малочисленны и данные о вкладе генетического полиморфизма *NR3C1* в эти процессы: в единственной статье, посвященной этому вопросу, было показано, что он не оказывает существенного влияния на связь раннего неблагоприятного опыта с уровнем метилирования ДНК и поведенческими изменениями, несмотря на выявленную предрасположенность ДНК одного из генотипов к гиперметилированию [9].

В целом данные исследований, посвященных одному из регуляторов активности ГГН-системы, гена глюкокортикоидных рецепторов *NR3C1*, соответствуют данным, рассматривавшимся ранее при обсуждении серотонинергической системы: влияние неблагоприятных воздействий в детском возрасте на формирование фенотипа может быть опосредовано как генетическими, так и эпигенетическими факторами, однако связь генетических и эпигенетических факторов, а также изменений

на уровне фенотипа требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия исследования в области геномики человека привнесли качественное изменение в наше понимание о взаимодействии между генами и окружающей средой, формирующем индивидуальное развитие. Мы все больше убеждаемся, что не только геном (“высеченная” в последовательностях нуклеотидов летопись индивидуальной генетической информации) определяет развитие, но и инструкции к чтению этой летописи (или эпигеном), которые могут дописываться и переписываться в течение жизни под влиянием сигналов среды, внешней и внутренней. К числу средовых факторов, известных своим значимым вкладом в ход психического развития, относится ранний социально-эмоциональный опыт. Этот опыт, получаемый на раннем этапе жизни, играет решающую роль в развитии архитектуры мозга и его функционального статуса, как следствие, вносит важный вклад в формирование поведенческого и когнитивного фенотипа в сензитивный период и задает долгосрочные траектории социально-эмоционального и когнитивного развития. Во время ранней постнатальной стадии развития мозг демонстрирует высокую пластичность, которая позволяет различным факторам среды изменять траектории его созревания. В раннем же возрасте закладываются формируемые опытом системы регуляции стрессорного ответа, лежащие в основе эмоциональных функций и эндокринных реакций (такие как гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система), что приводит к отдаленным последствиям, таким как изменения стрессовой реакции во взрослой жизни.

В нашем обзоре мы кратко освещаем существующую на сегодня гипотезу, объясняющую механизмы модулирующего воздействия социально-эмоционального окружения на биологические системы, в частности на функционирование ЦНС и механизмы закрепления эффектов этих воздействий. Особая роль в данной гипотезе отводится генетическим и в особенности эпигенетическим механизмам, которые могут опосредовать диалог гена и окружающей среды в ранней жизни и вызывать устойчивое эпигенетическое программирование физиологических процессов.

На примере двух генов, продукты которых вовлечены в нейрогуморальный ответ на стресс, было показано, что собственно структурное разнообразие гена (вариативность аллелей, наблюдаемая в норме

в популяции) может опосредовать его активность, в том числе через специфичность для той или иной аллели паттерна метилирования ДНК (одного из основных эпигенетических механизмов регуляции генной активности). Приводятся данные многочисленных исследований, свидетельствующие о том, что метилирование ДНК этих генов, вовлеченных в стрессорный ответ, претерпевает значимые изменения, связанные с различными видами раннего социально-эмоционального опыта. Как правило, исследования такого рода фокусируются на негативном раннем опыте как наиболее стрессорном внешнем воздействии с известными последствиями в виде повышенного риска аберрантного поведения и психических расстройств. Среди факторов социально-эмоциональной среды мы старались уделять особое внимание неблагоприятным семейным условиям, так как семья является первым и наиболее значимым окружением ребенка.

Поскольку за неблагоприятными семейными условиями воспитания детей могут стоять нарушения детско-родительских отношений или родительского поведения, в случае воспитания детей биологическими родителями интересен вопрос общего внутрисемейного генетического фона, который может определять особенности поведения как детей, так и их родителей, а также вопрос межпоколенческого наследования эпигенетического статуса. В свете данных о сниженной чувствительности носителей определенных аллелей как к физическому, так и к психологическому наказанию интересен вопрос о степени влияния различных отклоняющихся форм детского поведения на провокацию агрессии и других нежелательных проявлений со стороны родителей, в результате чего формируются неблагоприятные семейные условия, в свою очередь влияющие на дальнейшее формирование траектории развития ребенка.

В целом накопленные уже сегодня данные о взаимном влиянии генетических, эпигенетических и средовых факторов, в результате которого происходит формирование фенотипа, как нормального, так и патологического (депрессии, психопатии и др.), свидетельствуют о большом потенциале использования совокупных данных о структуре генома и эпигенетическом статусе индивида при разработке подходов к персонализированной диагностике и терапии психических расстройств.

ВЫВОДЫ

В статье рассмотрены генетические и эпигенетические механизмы формирования физиологического и поведенческого фенотипа под воздействием

неблагоприятного раннего опыта. На примере нескольких генов, участвующих в обеспечении нейроморального ответа на стресс, показано, что генетические и эпигенетические факторы совокупно опосредуют неблагоприятные воздействия среды на ранних этапах постнатального развития организма, в результате чего происходит формирование фенотипа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alexander N., Wankerl M., Hennig J., Miller R., Zänker S., Steudte-Schmiedgen S., Stalder T., Kirschbaum C. DNA methylation profiles within the serotonin transporter gene moderate the association of 5-HTTLPR and cortisol stress reactivity // *Translational Psychiatry*. 2014. V. 4. № 9. P. e443.
2. Bakermans-Kranenburg M.J., Dobrova-Krol N., Van IJzendoorn M. Impact of institutional care on attachment disorganization and insecurity of Ukrainian preschoolers: Protective effect of the long variant of the serotonin transporter gene (5HTT) // *International Journ. of Behavioral Development*. 2012. V. 36. № 1. P. 11–18.
3. Beach S.R.H., Brody G.H., Todorov A.A., Gunter T.D., Philibert R.A. Methylation at 5HTT mediates the impact of child sex abuse on women's antisocial behavior: an examination of the Iowa adoptee sample // *Psychosomatic Medicine*. 2011. V. 73. № 1. P. 83–87.
4. Bet P.M., Penninx B.W.J.H., Bochdanovits Z., Uitterlinden A.G., Beekman A.T.F., van Schoor N.M., Deeg D.J.H., Hoogendijk W.J.G. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and childhood adversity are associated with depression: New evidence for a gene-environment interaction // *American Journ. of Medical Genetics*. 2009. V. 150B. № 5. P. 660–669.
5. Brunner D., Hen R. Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice // *Ann NY Acad Sci*. 1997. V. 836. № 212. P. 81–105.
6. Buhot M.-C., Martin S., Segu L. Role of serotonin in memory impairment // *Annals of Medicine*. 2000. V. 32. № 3. P. 210–221.
7. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H.L., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // *Science*. 2003. V. 301. № 5631. P. 386–389.
8. Chau C.M.Y., Ranger M., Sulistyoningrum D., Devlin A.M., Oberlander T.F., Grunau R.E. Neonatal Pain and COMT Val158Met Genotype in Relation to Serotonin Transporter (SLC6A4) Promoter Methylation in Very Preterm Children at School Age // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2014. V. 8. P. 1–12.
9. Cicchetti D., Handley E.D. Methylation of the glucocorticoid receptor gene, nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (NR3C1), in maltreated and nonmaltreated children: Associations with behavioral undercontrol, emotional lability/negativity, and externalizing and internalizing // *Development and Psychopathology*. 2017. V. 29. № 5. P. 1795–1806.
10. Davis-Kean P.E. The influence of parent education and family income on child achievement: The indirect role of parental expectations and the home environment // *Journ. of Family Psychology*. 2005. V. 19. № 2. P. 294–304.
11. Duman E.A., Canli T. Influence of life stress, 5-HTTLPR genotype, and SLC6A4 methylation on gene expression and stress response in healthy Caucasian males // *Biology of Mood and Anxiety Disorders*. 2015. V. 5. № 1. P. 1–14.
12. Finger E.C., Marsh A.A., Buzas B., Kamel N., Rhodes R., Vythilingham M., Pine D.S., Goldman D., Blair J.R. The impact of tryptophan depletion and 5-HTTLPR genotype on passive avoidance and response reversal instrumental learning tasks // *Neuropsychopharmacology*. 2007. V. 32. № 1. P. 206–215.
13. Francis D., Diorio J., Liu D., Meaney M.J. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*. 1999. V. 286. № 5442. P. 1155–1158.
14. Frodl T., Szyf M., Carballedo A., Ly V., Dymov S., Vaisheva F., Morris D., Fahey C., Meaney J., Gill M., Booij L. DNA methylation of the serotonin transporter gene (SLC6A4) is associated with brain function involved in processing emotional stimuli // *Journ. of Psychiatry & Neuroscience*. 2015. V. 40. № 5. P. 296–305.
15. Gao Y., Raine A., Venables P.H., Dawson M.E., Mednick S.A. Reduced electrodermal fear conditioning from ages 3 to 8 years is associated with aggressive behavior at age 8 years // *Journ. of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. 2010. V. 51. № 5. P. 550–558.
16. Gao Y., Raine A., Venables P.H., Dawson M.E., Mednick S.A. Association of poor childhood fear conditioning and adult crime // *American Journ. of Psychiatry*. 2010. V. 167. № 1. P. 56–60.
17. Garpenstrand H., Annas P., Ekblom J., Orelund L., Fredrikson M. Human fear conditioning is related to dopaminergic and serotonergic biological markers // *Behavioral Neuroscience*. 2001. V. 115. № 2. P. 358–364.
18. Gotlib I.H., Joormann J., Minor K.L., Hallmayer J. HPA Axis Reactivity: A Mechanism Underlying the Associations Among 5-HTTLPR, Stress, and Depression // *Biological Psychiatry*. 2008. V. 63. № 9. P. 847–851.
19. Gottlieb G., Lickliter R. Probabilistic epigenesis // *Developmental Science*. 2007. V. 10. № 1. P. 1–11.
20. Gyurak A., Haase C.M., Sze J., Goodkind M.S., Coppola G., Lane J., Miller B.L., Levenson R.W. The effect of the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) on empathic and self-conscious emotional reactivity // *Emotion*. 2013. V. 13. № 1. P. 25–35.

21. *Hankin B.L., Nederhof E., Oppenheimer C.W., Jenness J., Young J.F., Abela J.R.Z., Smolen A., Ormel J., Oldehinkel A.J.* Differential susceptibility in youth: Evidence that 5-HTTLPR x positive parenting is associated with positive affect for better and worse // *Translational Psychiatry*. 2011. V. 1. № 9. P. e44–7.
22. *Heinz A., Braus D.F., Smolka M.N., Wrase J., Puls I., Hermann D., Klein S., Grüsser S.M., Flor H., Schumann G., Mann K., Büchel C.* Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter // *Nature Neuroscience*. 2005. V. 8. № 1. P. 20–21.
23. *Isley S., O'Neil R., Clatfelter D., Parke R.* Parent and child expressed affect and children's social competence: Modeling direct and indirect pathways // *Development Psychopathology*. 1999. V. 35. № 2. P. 547–560.
24. *Jacobson L., Sapolsky R.* The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis // *Endocrine Reviews*. 1991. V. 12. № 2. P. 118–134.
25. *Kang H., Kim J., Stewart R., Kim S., Bae K., Kim S., Bae K., Kim S., Shin I., Shin M., Yoon J.* Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry Association of SLC6A4 methylation with early adversity, characteristics and outcomes in depression // *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2013. V. 44. P. 23–28.
26. *Kumsta R., Stevens S., Brookes K., Schlotz W., Castle J., Beckett C., Kreppner J., Rutter M., Sonuga-Barke E.* 5HTT genotype moderates the influence of early institutional deprivation on emotional problems in adolescence: Evidence from the English and Romanian Adoptee (ERA) study // *Journ. of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2010. V. 51. № 7. P. 755–762.
27. *LaBar K.S., Gatenby J.C., Gore J.C., LeDoux J.E., Phelps E.A.* Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study // *Neuron*. 1998. V. 20. № 5. P. 937–945.
28. *Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Muller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science*. 1996. V. 274. № 5292. P. 1527–1531.
29. *Liu D., Diorio J., Day J.C., Francis D.D., Meaney M.J.* Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats // *Nature Neuroscience*. 2000. V. 3. № 8. P. 799–806.
30. *Lovic V., Gonzalez A., Fleming A.S.* Maternally Separated Rats Show Deficits in Maternal Care in Adulthood // *Developmental Psychobiology*. 2001. V. 39. № 1. P. 19–33.
31. *Lucki I.* The spectrum of behaviors influenced by serotonin // *Biological Psychiatry*. 1998. V. 44. № 3. P. 151–162.
32. *McGowan P.O., Sasaki A., D'Alessio A.C., Dymov S., Labonté B., Szyf M., Turecki G., Meaney M.J.* Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse // *Nature Neuroscience*. 2009. V. 12. № 3. P. 342–348.
33. *Montirosso R., Provenzi L., Taviani D., Morandi F., Bonanomi A., Missaglia S., Tronick E., Borgatti R.* Social stress regulation in 4-month-old infants: contribution of maternal social engagement and infants' 5-HTTLPR genotype // *Early Human Development*. 2015. V. 91. № 3. P. 173–179.
34. *Nagy C., Turecki G.* Sensitive periods in epigenetics: Bringing us closer to complex behavioral phenotypes // *Epigenomics*. 2012. V. 4. № 4. P. 445–457.
35. *Naumova O.Y., Lee M., Koposov R., Szyf M., Dozier M., Grigorenko E.L.* Differential patterns of whole-genome DNA methylation in institutionalized children and children raised by their biological parents // *Development and Psychopathology*. 2012. V. 24. № 1. P. 143–155.
36. *Non A.L., Hollister B.M., Humphreys K.L., Childebayeva A., Esteves K., Zeanah C.H., Fox N.A., Nelson C.A., Drury S.S.* DNA methylation at stress-related genes is associated with exposure to early life institutionalization // *American Journ. of Physical Anthropology*. 2016. V. 161. № 1. P. 84–93.
37. *Ouellet-Morin I., Wong C.C.Y., Danese A., Pariante C.M., Papadopoulos A.S., Mill J., Arseneault L.* Increased serotonin transporter gene (SERT) DNA methylation is associated with bullying victimization and blunted cortisol response to stress in childhood: a longitudinal study of discordant monozygotic twins // *Psychological Medicine*. 2013. V. 43. № 9. P. 1813–1823.
38. *Pagliaccio D., Luby J.L., Bogdan R., Agrawal A., Gaffrey M.S., Belden A.C., Botteron K.N., Harms M.P., Barch D.M.* Stress-system genes and life stress predict cortisol levels and amygdala and hippocampal volumes in children // *Neuropsychopharmacology*. 2014. V. 39. № 5. P. 1245–1253.
39. *Parade S.H., Ridout K.K., Seifer R., Armstrong D.A., Marsit C.J., McWilliams M.A., Tyrka A.R.* Methylation of the Glucocorticoid Receptor Gene Promoter in Preschoolers: Links with Internalizing Behavior Problems // *Child Development*. 2016. V. 87. № 1. P. 86–97.
40. *Porter R.J., Gallagher P., Watson S., Young A.H.* Corticosteroid-serotonin interactions in depression: A review of the human evidence // *Psychopharmacology*. 2004. V. 173. № 1. P. 1–17.
41. *Provenzi L., Fumagalli M., Sirgiovanni I., Giorda R., Pozzoli U., Morandi F., Beri S., Menozzi G., Mosca F., Borgatti R., Montirosso R.* Pain-related stress during the Neonatal Intensive Care Unit stay and SLC6A4 methylation in very preterm infants // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2015. V. 9. P. 1–9.
42. *Ptashne M.* On the use of the word “epigenetic” // *Current Biology*. 2007. V. 17. № 7. P. R233–236.

43. Reif A., Rösler M., Freitag C.M., Schneider M., Eujen A., Kissling C., Wenzler D., Jacob C.P., Retz-Junginger P., Thome J., Lesch K.-P., Retz W. Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment // *Neuropsychopharmacology*. 2007. V. 32. № 11. P. 2375–2383.
44. Rovaris D.L., Mota N.R., Bertuzzi G.P., Aroche A.P., Callegari-Jacques S.M., Guimarães L.S.P., Pezzi J.C., Viola T.W., Bau C.H.D., Grassi-Oliveira R. Corticosteroid receptor genes and childhood neglect influence susceptibility to crack/cocaine addiction and response to detoxification treatment // *Journ. of Psychiatric Research*. 2015. V. 68. P. 83–90.
45. Spangler G., Johann M., Ronai Z., Zimmermann P. Genetic and environmental influence on attachment disorganization // *Journ. of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. 2009. V. 50. № 8. P. 952–961.
46. Summers C.H., Korzan W.J., Lukkes J.L., Watt M.J., Forster G.L., Øverli Ø., Höglund E., Larson E.T., Ronan P.J., Matter J.M., Summers T.R., Renner K.J., Greenberg N. Does serotonin influence aggression? comparing regional activity before and during social interaction // *Physiological and Biochemical Zoology*. 2005. V. 78. № 5. P. 679–694.
47. Vijayendran M., Beach S.R.H., Plume J.M., Brody G.H., Philibert R.A. Effects of genotype and child abuse on DNA methylation and gene expression at the serotonin transporter // *Frontiers in Psychiatry*. 2012. V. 3. P. 1–7.
48. Vukojevic V., Kolassa I.-T., Fastenrath M., Gschwind L., Spalek K., Milnik A., Heck A., Vogler C., Wilker S., Demougin P., Peter F., Atucha E., Stetak A., Roozendaal B., Elbert T., Papassotiropoulos A., de Quervain D.J.-F. Epigenetic Modification of the Glucocorticoid Receptor Gene Is Linked to Traumatic Memory and Post-Traumatic Stress Disorder Risk in Genocide Survivors // *Journ. of Neuroscience*. 2014. V. 34. № 31. P. 10274–10284.
49. Waddington C.H. The strategy of the genes: a discussion of some aspects of theoretical biology. London: Allen & Unwin, 1957.
50. Way B.M., Taylor S.E. The serotonin transporter promoter polymorphism is associated with cortisol response to psychosocial stress // *Biological Psychiatry*. 2010. V. 67. № 5. P. 487–492.
51. Weaver I.C.G., Cervoni N., Champagne F.A., D'Alessio A.C., Sharma S., Seckl J.R., Dymov S., Szyf M., Meaney M.J. Epigenetic programming by maternal behavior // *Nature Neuroscience*. 2004. V. 7. № 8. P. 847–854.
52. Weder N., Zhang H., Jensen K., Yang B.Z., Simen A., Jackowski A., Lipschitz D., Douglas-Palumberi H., Ge M., Pereplechikova F., O'Loughlin K., Hudziak J.J., Gelernter J., Kaufman J. Child abuse, depression, and methylation in genes involved with stress, neural plasticity, and brain circuitry // *Journ. of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014. V. 53. № 4. P. 417–24.e5.
53. Weinberg J., Levine S. Early handling influences on behavioral and physiological responses during active avoidance // *Developmental Psychobiology*. 1977. V. 10. № 2. P. 161–169.
54. Wickrama K.A.S., Conger R.D., Abraham W.T. Early adversity and later health: the intergenerational transmission of adversity through mental disorder and physical illness. *The Journals of Gerontology. Series B. Psychological Sciences and Social Sciences*. 2005. V. 60. № 2. P. 125–129.
55. Wüst S., van Rossum E.F.C., Federenko I.S., Koper J.W., Kumsta R., Hellhammer D.H. Common Polymorphisms in the Glucocorticoid Receptor Gene Are Associated with Adrenocortical Responses to Psychosocial Stress // *The Journ. of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. V. 89. № 2. P. 565–573.

THE ROLE OF GENETIC AND EPIGENETIC FACTORS IN MODULATING THE INFLUENCE OF EARLY ADVERSE EXPERIENCES ON DEVELOPMENT²

O. V. Burenkova^{1,2,*}, M. A. Zhukova^{1,2,**}, O. Yu. Naumova^{2,3,***}, E. L. Grigorenko^{1,2,****}

¹ Saint-Petersburg State University,

199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9, Russia.

² University of Houston, Texas Institute for Measurement, Evaluation, and Statistics,
77204, Houston, Texas, USA.

³ Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences,
119991, Moscow, Gubkina str., 3, Russia.

*Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Translational Sciences
of Human Development, Saint-Petersburg State University.

E-mail: olgaburenkova@gmail.com

**Candidate of Psychological Sciences, Junior researcher, Laboratory
of Translational Sciences of Human Development, Saint-Petersburg State University.

E-mail: zhukova.marina.spb@gmail.com

***Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Human Genetics,
Vavilov Institute of General Genetics RAS.

E-mail: oksana.yu.naumova@gmail.com

****Doctor of Psychology, leading scientist of the Laboratory of Translational Sciences
of Human Development, Saint-Petersburg State University.

E-mail: elena.grigorenko@yale.edu

Received 26.08.2018

Abstract. The developmental outcome of early-life adverse experiences is considered with respect to the interaction between genetic and epigenetic factors. The mechanisms modulating the genome's responses to environmental signals are illustrated by the discussion of the two genes that play a role in the neurohumoral response to stress, namely the serotonin transporter gene *SLC6A4* and the glucocorticoid receptor gene *NR3C1*. Epigenetic mechanisms are considered modulator of these responses resulting long-term changes in the phenotype. The reviewed literature highlights the need to combine information on the genome's structure and its epigenetic status in the analysis of the impact of early-life adverse experience on subsequent development. Such combinatory analyses might also be beneficial for the purposes of personalized diagnosis and therapy of mental disorders.

Keywords: epigenetic modifications of the genome, genetic polymorphisms, early-life experience, stress response, phenotype development.

² This article was carried out within the megagrant of the Government of the Russian Federation № 14.7.50.31.0027 "Influence of an early deprivation on the bio-behavioral indicators of child development".