

Существует ли связь генетических предикторов и психологических характеристик с эффективностью психотерапии?

Павел Н. Ермаков¹ , Екатерина М. Ковш¹ , Анастасия Е. Воярж¹,
Алексей Ю. Максимов² , Инна И. Титова¹ 

¹ Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

*Почта ответственного автора: emkovsh@sfedu.ru

Аннотация

Введение. В научном обзоре представлены результаты анализа современной литературы, посвященной исследованию связи генетических, эпигенетических и психологических факторов с эффективностью психотерапии. **Теоретическое обоснование.** Статистические данные свидетельствуют о том, что в Российской Федерации, с учетом социально-политических трансформаций последнего времени, ежегодно возрастает потребность населения в психологической и психотерапевтической помощи. Несмотря на это, психотерапевтическая помощь до сих пор не включена в медицинскую страховку. Во многом на это влияет отсутствие достаточной доказательной базы, подтверждающей эффективность различных психологических и психотерапевтических подходов. Создание таковой возможно с опорой на фундаментальные биологические механизмы, лежащие в основе психических процессов. К ним относятся, среди прочих, генетические и эпигенетические предикторы. В статье рассмотрены базовые понятия генетики и эпигенетики, имеющие отношение к психологическим характеристикам и психотерапевтическому процессу. Описаны модели корреляции и взаимодействия между генами и окружающей средой. Представлены результаты анализа научной литературы, посвященной исследованию влияния носительства «аллелей пластичности», а также генов нейромедиаторных систем на эффективность

ПСИХОГЕНЕТИКА

психотерапии. Обсуждены факторы социальной среды, оказывающие значительное влияние на нейробиологическое развитие. Описана связь выраженности процессов метилирования ДНК с психотравмирующим опытом с одной стороны и с эффектами психотерапевтической помощи – с другой. Изложены особенности связи профилей метилирования с психотерапевтическим эффектом. Проведен анализ связи генетических предикторов и психологических характеристик с применением методов когнитивно-поведенческой терапии, терапии посттравматического стрессового расстройства, пограничного расстройства личности, панических расстройств, депрессий. **Обсуждение результатов.** Проведенный анализ современной научной литературы по теме позволяет заключить, что показатель метилирования ДНК может быть использован в качестве биологического предиктора эффективности и индикатора ответа на психотерапию. В будущем это знание может быть использовано для разработки персонализированных программ, направленных на оказание психологической помощи.

Ключевые слова

эффективность психотерапии, эпигенетика, метилирование ДНК, дистресс, когнитивно-поведенческая психотерапия, гены, нейропластичность

Финансирование

исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ) в рамках научного проекта № 22-18-00543.

Для цитирования

Ермаков, П. Н., Ковш, Е. М., Воярж, А.Е., Максимов, А. Ю., Титова, И.И. (2024). Существует ли связь генетических предикторов и психологических характеристик с эффективностью психотерапии? *Российский психологический журнал*, 21(4), 97–111. <https://doi.org/10.21702/rpj.2024.4.6>

Введение

С середины XX века с активным развитием генетики исследователи начали отмечать большую роль наследственности в генезе психических расстройств. Вопрос о степени влияния генотипа и среды на психологические характеристики и поведение человека до сих пор остается нерешенным. В то же время, недавние открытия в области нейробиологии свидетельствуют и об обратном влиянии – поведения на экспрессию генов. Эпигенетический подход позволяет иначе взглянуть на психические расстройства и доступные методы их коррекции, такие как медикаментозное лечение, психотерапия, психологическая коррекция.

Эпигенетические исследования могут играть ключевую роль в определении биомаркеров уязвимости человека к психопатологиям, что может способствовать повышению точности диагностики и расширению возможностей для своевременной профилактики психических дезадаптаций, а также для изучения механизмов психотерапии (Kumsta, 2019).

Психотерапия – это межличностный процесс, целью которого является изменение чувств, поведения, отношений и когниций, создающих дискомфорт (страдание) в жизни человека, обращающегося за помощью (Strupp & Binder, 1984). Одной из целей психотерапии выступает восстановление социального функционирования человека, то есть способности поддерживать устойчивые и продуктивные межличностные отношения, способствующие развитию. Наиболее важное продвижение происходит со способностью человека изменять своё социальное окружение (Fonagy et al., 2003).

На сегодняшний день описано более 400 видов и методов психотерапии, которые относятся к основным направлениям: психодинамическому, когнитивно-поведенческому, экзистенциально-гуманистическому (Roth & Fonagy, 2005). Одним из наиболее эффективных подходов в психотерапии считается когнитивно-поведенческий (Гусев & Скиртач, 2019). Однако, последние исследования говорят об эффективности терапии вне зависимости от направления, поскольку наибольшую роль играют общие факторы, такие как мотивация клиента, компетентность терапевта, особенности терапевтического альянса. Для оценки эффективности психотерапии используются протоколы и самоотчетные опросники, направленные на стимулирование рефлексии, осмысления различных аспектов сессии, а также вовлеченности и вклада клиента и терапевта в психотерапевтический процесс, приближающих к достижению поставленной цели (Shushanikova & Lukanov, 2016). Авторы книги «Великая дискуссия о психотерапии. Доказательства того, что делает психотерапию эффективной» Wampold и Imel приводят пример исследования эффективности групповой психотерапии, в рамках которого было доказано улучшение психоэмоционального состояния членов группы, получавшей психотерапевтическую помощь, по сравнению с не получавшей такой помощи контрольной группой, и с группой плацебо (Wampold & Imel, 2015). Авторы отмечают, что психотерапия имеет меньше побочных эффектов, чем многие обычные медицинские вмешательства, и более эффективна с точки зрения финансовых затрат (если учитывать финансовые вложения в разработку и исследование эффективности медикаментозных препаратов). При наиболее распространенных психических расстройствах психотерапия сравнима по эффективности с медикаментозным лечением и имеет меньше побочных реакций. Кроме того, психотерапевтический процесс обладает и психогигиеническим и психопрофилактическим действием: частота рецидивов ниже после ее завершения. Соразмерного этому эффекта не выявлено при медикаментозном лечении (Wampold & Imel, 2015).

Для рассмотрения междисциплинарной проблемы связи генетики и психотерапии необходимо изучить основные современные концепции и открытия генетической нейронауки. Некоторые вопросы до сих пор остаются открытыми. Например, вопрос о том, какие гены и их сочетания влияют на восприимчивость к стрессовым переживаниям, генез и проявление психических расстройств (Gelernter, 2015). Поиску ответов на этот и другие обозначенные вопросы посвящен данный научный обзор.

Теоретическое обоснование

Базовые положения эпигенетики

Геном человека содержит около 26 тысяч генов, кодирующих белки, поэтому взаимосвязь генотипа и фенотипа невероятно сложна. Один ген может быть связан с несколькими фенотипами (принцип мультифинальности), в то время как один конкретный фенотип может быть вызван мутациями в нескольких генах (принцип эквивинальности). Следовательно, одна конкретная мутация может по-разному проявляться у разных людей, что может быть объяснено разным профилем генетических вариаций и влиянием разнообразных факторов внешней среды (Cicchetti & Rogosch, 1996).

Термин «эпигенетика» впервые был использован С. Waddington в 1950-х годах для обозначения механизмов, посредством которых генотип приводит к определённому фенотипу во время эмбрионального развития (Jamniczky et al., 2010). В настоящее время считается, что эпигенетический признак – это стабильный и наследуемый фенотип, возникающий в результате хромосомных изменений без каких-либо изменений в последовательности нуклеотидов (Berger et al., 2009). Таким образом, эпигенетика относится ко всем механизмам, которые регулируют геном, посредством регуляции экспрессии генов, – модификаций, не связанных с изменением последовательности ДНК.

Эпигенетические изменения имеют три ключевые особенности:

- они зависят от среды (Zhang & Meaney, 2010);
- являются наследственными, то есть могут передаваться как минимум первым трём поколениям потомков (Daxinger & Whitelaw, 2012);
- динамичны на протяжении всей жизни и потенциально обратимы (Szyf et al., 2008).

Существует несколько механизмов эпигенетической регуляции. Наиболее изученными являются: 1) метилирование ДНК, 2) модификация гистонов, 3) конформация хроматина, 4) регуляция микроРНК (Graff et al., 2011).

Метилирование ДНК – процесс активации и подавления активности генов, играющий важную роль в дифференцировке клеток и обеспечивающий

механизм, с помощью которого геном может выражать множественные фенотипы в многоклеточном организме. Также данный процесс может служить формой биологической адаптации к постоянно меняющейся среде, особенно в первые годы жизни (Szyf et al., 2008).

Гистоны – это белки, которые упаковывают и организуют ДНК, а также участвуют в регуляции уплотнения хроматина.

МикроРНК широко активируются в нейронах, связаны с процессами нейрогенеза и нейропластичности. Они могут играть значительную роль в патогенезе депрессии (Dwivedi, 2014).

Модель «диатез-стресс»

Существуют разные модели происхождения психических расстройств. Согласно модели «диатез-стресс» (Monroe & Simons, 1991; Patten, 2013), психопатология возникает в результате взаимодействия преморбидной генетической уязвимости или органической предрасположенности (диатеза) и агрессии (провокации) внешней среды (стресса).

Существует и другое предположение, согласно которому, вместо диатеза люди имеют различную восприимчивость к воздействиям окружающей среды; они могут быть не только более уязвимы к негативному влиянию неблагоприятной среды, но и чувствительны к благотворному влиянию (Belsky et al., 2007), то есть эффект конкретного полиморфизма будет отражаться в феномене пластичности. Таким образом, преобразование окружающей среды в ресурсную на индивидуальном (например, путем поощрения просоциального поведения и психотерапевтических вмешательств) и социокультурном уровнях (благоприятная среда для населения) может иметь положительные результаты. На основании этого представление о роли профилактики, диагностики и лечения психических расстройств и дезадаптаций будет меняться.

На данный момент описаны два основных способа связи генов с окружающей средой (Caspi & Moffitt, 2006):

1. корреляция ген-среда (rGE);
2. взаимодействие ген-среда (GxE).

Корреляции между генами и окружающей средой делятся на три типа (Kendler & Eaves, 1986):

- (а) пассивный, где дети не только наследуют гены, но и разделяют с родителями среду, в которой растут и развиваются. Например, они наследуют спортивное телосложение и семейные спортивные привычки (Plomin et al., 1997);
- (б) реактивный или провокационный относится к тенденции генетически обусловленного поведения человека вызывать определённые типы реакций

ПСИХОГЕНЕТИКА

у окружающих его людей. Например, ребенок с «трудным» поведением, обусловленным формально-динамическими свойствами индивидуальности, с большей вероятностью провоцирует негативное родительское реагирование;

- (в) активный или избирательный – определяется как активная генерация определённых сред на основе генетически детерминированных тенденций поведения. Это относится к связи между генетическими характеристиками человека и нишами в окружающей среде, которые человек выбирает или создаёт. Например, интеллектуально любознательный ребенок будет склонен находить интеллектуально богатую среду, в то время как ребенок с поведенческим расстройством будет искать сверстников с подобным поведением и соответствующими интересами (Plomin et al., 1997).

Взаимодействие ген-среда объясняет, почему люди по-разному реагируют на факторы окружающей среды (например, почему некоторые люди более склонны к депрессии после воздействия негативных жизненных событий; почему другие люди с генетическим риском менее подвержены депрессии, если они находились под влиянием благоприятной среды) (Heim & Binder, 2012). Так в исследовании Caspi с соавт. (2003) было показано, что риск развития депрессии увеличивается за счёт взаимодействия между генотипами гена 5-HTTLPR и количеством пережитых стрессовых жизненных событий: у лиц с одной или двумя копиями короткого аллеля полиморфизма промотора 5-HTTL более выражены депрессивные симптомы и суицидальные наклонности в связи со стрессовыми жизненными событиями, по сравнению с носителями гомозиготного варианта по длинному аллелю (Caspi et al., 2003).

Модели корреляции и взаимодействия не исключают друг друга. Генетический полиморфизм может быть связан с некоторыми признаками, которые вызывают изменения в окружающей среде и взаимодействуют с окружающей средой, определяя фенотип. Примером такой опосредованной модели является обнаружение корреляции короткого полиморфного аллеля в промоторной области гена переносчика серотонина (5HTTLPR) с нейротизмом (Greenberg et al., 2000; Sen et al., 2004), который, в свою очередь, связан с тенденцией негативно интерпретировать жизненные события и с более высокими показателями депрессии (John & Gross, 2004).

Таким образом, можно заключить, что психосоциальные вмешательства (воздействия окружающей среды) отражаются в биологических изменениях; следовательно, психотерапия – это тип лечения/сопровождения, который предполагает определяемое терапевтическими отношениями обучение у окружающей среды и может приводить к определённым изменениям поведения, самочувствия, качества жизни и др., отражающимся также в биологических сдвигах.

Изучение влияния носительства «аллелей пластичности» на эффективность психотерапии имеет противоречивые результаты. Так, Bryant et al. (2010)

продемонстрировали, что респонденты с диагнозом посттравматическое стрессовое расстройство, имеющие короткий аллель 5HTTPLR, хуже реагировали на когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), по сравнению с пациентами, имеющими гомозиготный вариант по длинному аллелю. В другом исследовании было обнаружено, что у пациентов с постинсультной депрессией, имеющих короткий аллель 5HTTPLR, психосоциальная реабилитация имела значительный эффект, который не был очевиден для пациентов-гомозиготных носителей с длинным аллелем (Kohen et al., 2011). Eley et al. (2012) показали, что дети с тревожным расстройством, имеющие два коротких аллеля в генотипе (SS), демонстрируют более выраженные успехи в когнитивно-поведенческой психотерапии, чем дети, имеющие длинный аллель (SL/LL). В исследовании Bockting et al. (2013) связь между геном-переносчиком серотонина 5HTTLPR и реакцией на когнитивно-поведенческую терапию у пациентов с рекуррентной депрессией не была выявлена.

Связь между генотипом гена 5HTTLPR и эффективностью применения метода когнитивно-поведенческой терапии не могла быть воспроизведена при детском тревожном расстройстве. Авторы сообщили, что дети, гомозиготные по короткому аллелю, показали более положительные результаты лечения, но с незначительными эффектами, не достигающими уровня статистической закономерности (Lester et al., 2016).

Важно отметить, что в последние годы научные изыскания в этой области перешли от низкопроизводительных исследований генетических ассоциаций, в которых одновременно генотипируются один или несколько генетических локусов (гены-кандидаты), к высокопроизводительным полногеномным ассоциативным исследованиям, которые включают тысячи генных вариантов (GWAS) (CONVERGE consortium, 2015; Hou et al., 2016; Power et al., 2017).

Изучение сложных взаимосвязей между генами и средой привели к разработке эпигенетических моделей, выходящих за рамки классической парадигмы уязвимости к стрессу. Обратимся к более подробному их рассмотрению.

Исследование связи социальных и (эпи)генетических факторов

Факторы социальной среды, такие как родительская забота во младенчестве и дистресс, могут оказывать значительное влияние на нейробиологическое развитие, изменяя эпигенетическое программирование и вызывая долгосрочные последствия для психического здоровья. Известно, что качество родительской заботы может определять активацию у потомства некоторых генов, связанных с развитием областей мозга, участвующих в регуляции реакции на стресс, таких как гиппокамп (Meaney, 2001). Так, непредсказуемое и повторяющееся разлучение с матерью вызывает депрессивное состояние у потомства во взрослом возрасте посредством

ПСИХОГЕНЕТИКА

изменения профиля метилирования ДНК и экспрессии генов, что передается следующему поколению (Franklin et al., 2010). Например, исследование развития крыс показало, что жестокое обращение в раннем возрасте приводит к стойким изменениям в профиле метилирования гена BDNF и, следовательно, в его экспрессии в префронтальной коре, что в свою очередь наблюдается у последующего потомства (Fumagalli et al., 2004, Roth et al., 2009). Пренатальный стресс у крыс и социальный стресс у мышей снижали уровни BDNF в гиппокампе и префронтальной коре (Luoni et al., 2014). Что касается людей, то у пациентов с депрессией во время постмортальных исследований наблюдалось снижение уровня BDNF в сыворотке и плазме, а также в гиппокампе (Lee & Kim, 2010). Таким образом, BDNF может быть связан с адаптацией к условиям окружающей среды.

В других исследованиях было показано, что воздействие острого стрессора активирует несколько эффектов, включая усиление памяти об опасности, адаптивный иммунитет и метаболические изменения, которые подготавливают организм к борьбе с угрозой (Rubin et al., 2014). С другой стороны, более интенсивные и/или более длительные периоды стресса имеют негативные последствия, включая ухудшение памяти, развитие сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома (McEwen, 2007).

Транскриптомные исследования на животных моделях показали, что как острые, так и хронические стрессоры вызывают изменение функций гиппокампа и экспрессии генов, а также поведения при высокой тревожности. Данные эффекты различаются в зависимости от типа стрессора. Например, профиль транскрипции гиппокампа в ответ на острый стресс различается в зависимости от того, подвергалось ли животное ранее хроническому стрессу, даже если затем следовал период восстановления (Verhagen et al., 2010). Таким образом, каждая возникающая стрессовая ситуация может изменить исходно заданный уровень; стадия развития, на которой происходит воздействие стрессора, также играет значимую роль в выраженности изменений.

У людей пренатальное воздействие депрессивного/тревожного материнского настроения было связано с увеличением метилирования гена GR (NR3C1) у плода, что, в свою очередь, привело к усилению реакции кортизола слюны на стресс у ребёнка через 3 месяца после рождения (Oberlander et al., 2008). Кроме того, у пациентов с высоким суицидальным риском и сексуальным насилием в анамнезе исследователи наблюдали усиление метилирования экзона 1F NR3C1 и снижение его экспрессии в гиппокампе (McGowan et al., 2009). Это позволяет предположить, что межпоколенческая передача уязвимости к психопатологии во взрослом возрасте может быть опосредована ранними эпигенетическими модификациями (вследствие неблагоприятного окружения), связанными с регуляцией ответа на стресс.

Обратимся к изучению особенностей связи генетических и эпигенетических факторов и эффективности психотерапии.

Генетические и эпигенетические корреляты эффективности психотерапии

С пациентами, у которых диагностировали пограничное расстройство личности (ПРЛ), проводили диалектико-поведенческую терапию в течение 4-х недель. Были использованы опросник депрессии Бека-II, шкала безнадежности Бека (BHS) для оценки негативизма и пессимизма в отношении будущего, шкала импульсивности Барратта (BIS-10), опросник травмы (СТQ). Экстракцию ДНК проводили из лейкоцитов крови. До и после психотерапевтического вмешательства измеряли процент CpG-метилирования экзонов I и IV белка гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Исследование показало, что, по сравнению с контрольной группой, у лиц с диагнозом ПРЛ уровень метилирования (прямо пропорциональный количеству травмирующих событий в детстве) в обеих областях BDNF был значительно выше. Кроме того, была обнаружена положительная связь между статусом метилирования BDNF и уровнем депрессии, безнадежности и импульсивности. У пациентов с ПРЛ метилирование BDNF значительно увеличивалось после психотерапевтического вмешательства, особенно у тех, кто демонстрировал фармакорезистентность. У пациентов, отметивших эффективность медикаментозного лечения, было зарегистрировано снижение выраженности процесса метилирования ДНК. Изменения в статусе метилирования были в значительной степени связаны с изменениями симптомов депрессии, безнадежности и импульсивности (Perroud et al., 2013).

В другом исследовании пациенты с посттравматическим стрессовым расстройством проходили психотерапию на протяжении 12 недель. В конце курса психотерапии и через 3 месяца наблюдения у них измеряли уровень метилирования ДНК, выделенной из лимфоцитов крови до лечения. Метилирование гена NR3C1 предсказывало ответ на лечение, но существенно не менялось с течением времени. Пациенты, у которых до лечения был более высокий уровень метилирования, лучше реагировали на вмешательство. Таким образом, метилирование гена FKBP51 не является предиктором успешности лечения, хотя имеет тенденцию к снижению у пациентов, ощутивших эффективность медикаментозного лечения (Yehuda et al., 2013).

После прохождения когнитивно-поведенческой терапии в течение 6 недель у пациентов с паническим расстройством наблюдалось более низкое метилирование ДНК, по сравнению с контрольной группой, в гене моноаминоксидазы А (МАОА). Увеличение метилирования МАОА коррелирует со снижением интенсивности симптомов агорафобии (Ziegler et al., 2016). Для другого гена, принимающего участие в функционировании ферментов моноаминергической системы, COMT, нами были обнаружены ассоциации с некоторыми личностными характеристиками (в том числе, агрессивностью и тревожностью), формально-динамическими свойствами индивидуальности, а также стратегиями совладания со стрессом (Ковш и др., 2015).

ПСИХОГЕНЕТИКА

Высокоактивный генотип гена COMT Val158Met ассоциирован с более высокой выраженностью депрессии до проведения электросудорожной терапии и с лучшим ответом на лечение, проявляющимся в снижении симптомов депрессии и инсомнии (Domschke et al., 2010).

После прохождения когнитивно-поведенческой терапии в течение 12 недель у детей с тревожным расстройством наблюдалось снижение уровня метилирования CpG IV FKBP5. Анализ показал, что изменение метилирования ДНК CpG4 FKBP5 было в значительной степени связано с «хорошим» ответом на лечение (Roberts et al., 2015).

Повышенный уровень метилирования GLUT 1, по сравнению с условно здоровыми людьми, был обнаружен у пациентов с депрессией. Кроме того, у пациентов с депрессией в стадии ремиссии после лечения (6 недель стационарного лечения, когнитивно-поведенческой терапии и приема антидепрессантов) наблюдался значительно более низкий уровень метилирования GLUT 1, по сравнению с пациентами без ремиссии (Kahl et al., 2016).

Итого, некоторые расстройства (например, пограничное расстройство личности и паническое расстройство) демонстрируют характерные паттерны метилирования генов, связанные с функциями нейротрансмиссии или нейропластичности. Предварительные данные указывают на то, что эти профили метилирования могут смягчать эффект психотерапии или изменяться в зависимости от реакции пациента на неё. В связи с этим эпигенетические изменения, например, уровень метилирования, могут быть использованы в качестве биологических предикторов и индикаторов ответа на психотерапию (Jiménez et al. 2018).

Таким образом, изучение эпигенетических механизмов, которые могут лежать в основе психотерапевтических изменений, является многообещающей областью исследований. Одновременно учёные подчеркивают необходимость контроля смешанных факторов окружающей среды и того, вызваны ли вариации метилирования простым течением времени (Jiménez et al. 2018). Также исследования связи эпигенетики и психотерапии в среднем не превышали по продолжительности 12 недель, которых может быть недостаточно для возникновения стойких изменений в функционировании личности (Lindfors et al., 2015).

Обсуждение результатов

Дети наследуют от родителей не только гены, но и закодированные в них значимые средовые воздействия. Учитывая, что есть некоторые доказательства передачи эпигенетических модификаций у людей, подвергшихся травмирующим ситуациям, можно предположить, что эпигенетические изменения, вызванные психотерапией, также потенциально могут передаваться потомству. Кроме того, тот факт, что эпигенетические изменения обратимы, может служить аргументом в пользу применения психотерапии (Yehuda et al., 2016).

Передача знаний от одного поколения к другому представляет собой еще один механизм передачи информации, необходимой для выживания, параллельно с передачей генетического материала (Fonagy & Allison, 2014), где большую роль играют эпигенетические модификации.

Обобщая вышесказанное, можно заключить, что происхождение психических заболеваний связано со взаимодействием окружающей среды и генома, и что это взаимодействие зависит также от эпигенетических механизмов. С другой стороны, мы также знаем, что эффективность психотерапии во многом зависит от ряда факторов, связанных как с межличностными процессами, так и с биологическими изменениями в центральной нервной системе. Также, дифференцируя генетические полиморфизмы изменчивости, можно предполагать наличие восприимчивости к положительным стимулам окружающей среды, что может рассматриваться в качестве индикатора ответа и прогноза потенциальной успешности психотерапии.

Литература

- Гусев, С. А., & Скиртач, И. А. (2019). Психологические особенности лиц с высоким уровнем тревожности и возможности его коррекции посредством КПТ-тренинга. *Инновационная наука: психология, педагогика, дефектология*, 2(2), 16–33.
- Ковш, Е. М., Ермаков, П. Н., & Воробьева, Е. В. (2015). Ассоциация полиморфного маркера Val158Met гена COMT с уровнем агрессивности и стратегиями поведения в конфликте у девушек 18–24 лет. *Северо-Кавказский психологический вестник*, 13(3), 15–21.
- Belsky, J., Bakermans-Kranenburg, M., & van Ijzendoorn, M. (2007). For better and for worse: Differential susceptibility to environmental influences. *Current Directions in Psychological Science*, 16(6), 300–304. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00525.x>
- Berger, S. L., Kouzarides, T., Shiekhhattar, R., & Shilatifard, A. (2009). An operational definition of epigenetics. *Genes & Development*, 23(7), 781–783. <https://doi.org/10.1101/gad.1787609>
- Bockting, C. L., Mocking, R. J., Lok, A., Koeter, M. W., & Schene, A. H. (2013). Therapygenetics: The 5HTTLPR as a biomarker for response to psychological therapy? *Molecular Psychiatry*, 18(7), 744–745. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.92>
- Bryant, R. A., Felmingham, K. L., Falconer, E. M., Pe Benito, L., Dobson-Stone, C., Pierce, K. D., et al. (2010). Preliminary evidence of the short allele of the serotonin transporter gene predicting poor response to cognitive behavior therapy in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 67(12), 1217–1219. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.016>
- Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2006). Gene–environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(7), 583–590. <https://doi.org/10.1038/nrn1925>
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., et al. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386–389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (1996). Equifinality and multifinality in developmental psychopathology. *Development and Psychopathology*, 8(4), 597–600. <https://doi.org/10.1017/S0954579400007318>
- CONVERGE consortium. (2015). Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*, 523(7562), 588–591. <https://doi.org/10.1038/nature14659>
- Daxinger, L., & Whitelaw, E. (2012). Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nature Reviews Genetics*, 13(3), 153–162. <https://doi.org/10.1038/nrg3188>

ПСИХОГЕНЕТИКА

- Domschke, K., Zavorotnyy, M., Diemer, J., Nitsche, S., Hohoff, C., Baune, B. T., ... & Zwanzger, P. (2010). COMT val158met influence on electroconvulsive therapy response in major depression. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153(1), 286–290. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30949>
- Dwivedi, Y. (2014). Emerging role of microRNAs in major depressive disorder: diagnosis and therapeutic implications. *Dialogues in clinical neuroscience*, 16(1), 43–61. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2014.16.1/dwivedi>
- Eley, T. C., Hudson, J. L., Creswell, C., Tropeano, M., Lester, K. J., Cooper, P., et al. (2012). Therapygenetics: the 5HTTLPR and response to psychological therapy. *Molecular Psychiatry*, 17(3), 236–237. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.132>
- Fonagy, P. (2003). The interpersonal interpretive mechanism: The confluence of genetics and attachment theory in development. In V. Green (Ed.), *Emotional development in psychoanalysis, attachment theory and neuroscience: Creating connections* (pp. 107–126). New York, NY: Brunner-Routledge.
- Fonagy, P., & Allison, E. (2014). The role of mentalizing and epistemic trust in the therapeutic relationship. *Psychotherapy*, 51(3), 372–380. <https://doi.org/10.1037/a0036505>
- Franklin, T. B., Russig, H., Weiss, I. C., Graff, J., Linder, N., Michalon, A., et al. (2010). Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biological Psychiatry*, 68(5), 408–415. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.036>
- Fumagalli, F., Bedogni, F., Perez, J., Racagni, G., & Riva, M. A. (2004). Corticostriatal brain-derived neurotrophic factor dysregulation in adult rats following prenatal stress. *European Journal of Neuroscience*, 20(6), 1348–1354. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03592.x>
- Gelernter, J. (2015). Genetics of complex traits in psychiatry. *Biological Psychiatry*, 77(1), 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.08.005>
- Graff, J., Kim, D., Dobbin, M. M., & Tsai, L. H. (2011). Epigenetic regulation of gene expression in physiological and pathological brain processes. *Physiological Reviews*, 91(2), 603–649. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2010>
- Greenberg, B. D., Li, Q., Lucas, F. R., Hu, S., Sirota, L. A., Benjamin, J., et al. (2000). Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *American Journal of Medical Genetics*, 96(2), 202–216. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(20000403\)96:2<202::AID-AJMG16>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(20000403)96:2<202::AID-AJMG16>3.0.CO;2-J)
- Heim, C., & Binder, E. B. (2012). Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene–environment interactions, and epigenetics. *Experimental Neurology*, 233(1), 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.10.032>
- Hou, L., Bergen, S. E., Akula, N., Song, J., Hultman, C. M., Landen, M., et al. (2016). Genome-wide association study of 40,000 individuals identifies two novel loci associated with bipolar disorder. *Human Molecular Genetics*, 25(15), 3383–3394. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw181>
- Jamniczky, H. A., Boughner, J. C., Rolian, C., Gonzalez, P. N., Powell, C. D., Schmidt, E. J., et al. (2010). Rediscovering Waddington in the post-genomic age: Operationalising Waddington's epigenetics reveals new ways to investigate the generation and modulation of phenotypic variation. *BioEssays*, 32(7), 553–558. <https://doi.org/10.1002/bies.200900189>
- Jiménez, J. P., Botto, A., Herrera, L., Leighton, C., Rossi, J. L., Quevedo, Y., ... & Luyten, P. (2018). Psychotherapy and genetic neuroscience: An emerging dialog. *Frontiers in Genetics*, 9, 257. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00257>
- John, O. P., & Gross, J. J. (2004). Healthy and unhealthy emotion regulation: Personality processes, individual differences, and life span development. *Journal of Personality*, 72(6), 1301–1333. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2004.00298.x>
- Kahl, K. G., Georgi, K., Bleich, S., Muschler, M., Hillemacher, T., Hilfiker-Kleinert, D., et al. (2016).

- Altered DNA methylation of glucose transporter 1 and glucose transporter 4 in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 76, 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.02.002>
- Kendler, K. S., & Eaves, L. J. (1986). Models for the joint effect of genotype and environment on liability to psychiatric illness. *American Journal of Psychiatry*, 143(3), 279–289. <https://doi.org/10.1176/ajp.143.3.279>
- Kohen, R., Cain, K. C., Buzaitis, A., Johnson, V., Becker, K. J., Teri, L., et al. (2011). Response to psychosocial treatment in poststroke depression is associated with serotonin transporter polymorphisms. *Stroke*, 42(7), 2068–2070. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.611434>
- Kumsta, R. (2019). The role of epigenetics for understanding mental health difficulties and its implications for psychotherapy research. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 92(2), 190–207. <https://doi.org/10.1111/papt.12227>
- Lee, B. H., & Kim, Y. K. (2010). The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investigation*, 7(4), 231–235. <https://doi.org/10.4306/pi.2010.7.4.231>
- Lester, K. J., Roberts, S., Keers, R., Coleman, J. R., Breen, G., Wong, C. C., et al. (2016). Non-replication of the association between 5HTTLPR and response to psychological therapy for child anxiety disorders. *British Journal of Psychiatry*, 208(3), 182–188. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.154997>
- Lindfors, O., Knekt, P., Heinonen, E., Harkanen, T., Virtala, E., Helsinki Psychotherapy, et al. (2015). The effectiveness of short- and long-term psychotherapy on personality functioning during a 5-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 173, 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.039>
- Luoni, A., Berry, A., Calabrese, F., Capoccia, S., Bellisario, V., Gass, P., et al. (2014). Delayed BDNF alterations in the prefrontal cortex of rats exposed to prenatal stress: Preventive effect of lurasidone treatment during adolescence. *European Neuropsychopharmacology*, 24(7), 986–995. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.010>
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'aleo, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., ... & Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature neuroscience*, 12(3), 342–348. <https://doi.org/10.1038/nn.2270>
- Meaney, M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 1161–1192. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.1161>
- Monroe, S. M., & Simons, A. D. (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress research: Implications for the depressive disorders. *Psychological Bulletin*, 110(3), 406–425. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.110.3.406>
- Oberlander, T. F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S., & Devlin, A. M. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3(2), 97–106. <https://doi.org/10.4161/epi.3.2.6034>
- Patten, S. B. (2013). Major depression epidemiology from a diathesis-stress conceptualization. *BMC psychiatry*, 13, 1–10.
- Perroud, N., Salzmann, A., Prada, P., Nicastro, R., Hoeppli, M. E., Furrer, S., et al. (2013). Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Translational Psychiatry*, 3(3), e207. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.140>
- Plomin, R., DeFries, J., McClearn, G., & Rutter, M. (1997). *Behavioral genetics*. New York, NY: W. H. Freeman.

ПСИХОГЕНЕТИКА

- Power, R. A., Tansey, K. E., Buttenschon, H. N., Cohen-Woods, S., Bigdeli, T., Hall, L. S., et al. (2017). Genome-wide association for major depression through age at onset stratification: Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Biological Psychiatry*, 81(4), 325–335. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.010>
- Roberts, S., Keers, R., Lester, K. J., Coleman, J. R., Breen, G., Arendt, K., et al. (2015). HPA axis related genes and response to psychological therapies: Genetics and epigenetics. *Depression and Anxiety*, 32(11), 861–870. <https://doi.org/10.1002/da.22430>
- Roth, A., & Fonagy, P. (2005). *What works for whom? A critical review of psychotherapy research* (2nd ed.). New York, NY: The Guilford Press.
- Roth, T. L., Lubin, F. D., Funk, A. J., & Sweatt, J. D. (2009). Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biological Psychiatry*, 65(9), 760–769. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.028>
- Rubin, T. G., Gray, J. D., & McEwen, B. S. (2014). Experience and the ever-changing brain: What the transcriptome can reveal. *Bioessays*, 36(11), 1072–1081. <https://doi.org/10.1002/bies.201400095>
- Sen, S., Burmeister, M., & Ghosh, D. (2004). Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 127(1), 85–89. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20158>
- Shushanikova, A. A., & Lukyanov, O. V. (2016). adaptation of instruments developed to study the effectiveness of psychotherapeutic processes. *Psychology in Russia: State of the art*, 9(2), 69–79. <https://doi.org/10.11621/pir.2016.0206>
- Strupp, H. H., & Binder, J. L. (1984). *Psychotherapy in a new key: A guide to time-limited dynamic psychotherapy*. New York, NY: Basic Books.
- Szyf, M., McGowan, P., & Meaney, M. J. (2008). The social environment and the epigenome. *Environmental and molecular mutagenesis*, 49(1), 46–60. <https://doi.org/10.1002/em.20357>
- Verhagen, M., van der Meij, A., van Deurzen, P. A., Janzing, J. G., Arias-Vasquez, A., Buitelaar, J. K., et al. (2010). Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: Effects of gender and ethnicity. *Molecular Psychiatry*, 15(3), 260–271. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.109>
- Wampold, B. E., & Imel, Z. E. (2015). *The great psychotherapy debate: The evidence for what makes psychotherapy work* (2nd ed.). New York, NY: Routledge.
- Yehuda, R., Daskalakis, N. P., Bierer, L. M., Bader, H. N., Klengel, T., Holsboer, F., & Binder, E. B. (2016). Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 methylation. *Biological psychiatry*, 80(5), 372–380. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.005>
- Yehuda, R., Daskalakis, N. P., Desarnaud, F., Makotkine, I., Lehrner, A. L., Koch, E., ... & Bierer, L. M. (2013). Epigenetic biomarkers as predictors and correlates of symptom improvement following psychotherapy in combat veterans with PTSD. *Frontiers in psychiatry*, 4, 118. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00118>
- Zhang, T. Y., & Meaney, M. J. (2010). Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function. *Annual Review of Psychology*, 61, 439–466. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163625>
- Ziegler, C., Richter, J., Mahr, M., Gajewska, A., Schiele, M. A., Gehrmann, A., et al. (2016). MAOA gene hypomethylation in panic disorder: Reversibility of an epigenetic risk pattern by psychotherapy. *Translational Psychiatry*, 6(4), e773. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.41>

Поступила в редакцию: 15.04.2024

Поступила после рецензирования: 4.07.2024

Принята к публикации: 12.08.2024

Заявленный вклад авторов

Павел Николаевич Ермаков – концептуализация теоретического исследования, критический пересмотр содержания статьи.

Екатерина Михайловна Ковш – проведение теоретического анализа, написание текста статьи.

Анастасия Евгеньевна Воярж – проведение теоретического анализа, написание текста статьи.

Алексей Юрьевич Максимов – концептуализация теоретического исследования.

Инна Игоревна Титова – сбор и систематизация источников научной литературы.

Информация об авторах

Павел Николаевич Ермаков – академик РАО, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой психофизиологии и клинической психологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Россия; WoS Researcher ID: B-3040-2016; Scopus ID: 6602450914; РИНЦ Author ID: 90844, SPIN-код РИНЦ: 7706-9441; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-2426>; e-mail: paver@sfedu.ru

Екатерина Михайловна Ковш – кандидат психологических наук, доцент кафедры психофизиологии и клинической психологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Россия; Researcher ID: C-6951-2017, ScopusID: 57202393992, AuthorID: 774822, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5804-5688>; e-mail: emkovsh@sfedu.ru

Анастасия Евгеньевна Воярж – аспирант, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Россия; AuthorID: 1074124; e-mail: voyarzh@bk.ru

Алексей Юрьевич Максимов – доктор медицинских наук, заместитель директора, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия; Scopus ID: 56579049500, Author ID: 710705, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>; e-mail: lesha.maks7414@mail.ru

Инна Игоревна Титова – аспирант, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Россия; AuthorID: 1211861; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5404-166X>; e-mail: ititova@sfedu.ru

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.