



УДК 616.89:616-036.82-057.36

DIAGNOSTIC CRITERIA OF GENETIC MARKERS OF INCREASED RISK OF DEVELOPMENT OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ ПІДВИЩЕНОГО РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ

Vergolyas M.R. / Верголяс М.Р.¹d.b.s., prof. chief scientist / д.б.н., проф., гол.н.с.
(ORCID 0000-0002-3617-0947)Leonov Y.I./Леонов Ю.І.¹

researcher / н.с.

Verholias Olexander / Верголяс О.О.²

PhD of Law, Senior Lecturer /

(ORCID.ORG/0000-0002-9780-1298)

Nechyporenko S.G/Нечипоренко С.Г.

lecturer in psychology/викладач психології

(ORCID 0009-0000-1455-6390)

Vergolyas Oleksandr / Верголяс О.І.⁴

senior history teacher / викладач історії

(ORCID 0000-0002-3617-0947X)

¹State Institute of Public Health of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.²Bohdan Khmelnytsky Melitopol State Pedagogical University, Zaporizhzhia, Ukraine.³LLC "Boyarsky Lyceum "International Dimension", Boyarka, Ukraine."¹Державний інститут громадського здоров'я

Національної академії медичних наук України, Київ, Україна.

²³Мелітопольський державний педагогічний університет

імені Богдана Хмельницького, Запоріжжя, Україна.

³ТОВ «Боярський ліцей «Міжнародний вимір», Боярка, Україна

Анотація. Наслідком широкомасштабних військових дій в Україні є значна комплексна негативна дія соціальних, економічних, екологічних, санітарно-епідеміологічних та психологічних ефектів. Комплексний вплив факторів є основною причиною стрес-асоційованих психічних розладів, зокрема посттравматичного стресового розладу. Аналіз та узагальнення даних світових і вітчизняних літературних джерел з питань можливості виникнення ризику посттравматичного стресового розладу в залежності від наявності точкових нуклеотидних поліморфізмів генів γ -аміномасляної кислоти та FKBP5. Для аналізу та інтерпретації наукових публікацій у інформаційних базах даних використаний бібліосемантичний метод дослідження. Простежено зміни про складність інтерпретації проявів посттравматичного стресового розладу в залежності від історичної епохи до залучення генетичних досліджень. Акцентовано увагу на діагностичних критеріях генетичних маркерів підвищеного ризику розвитку посттравматичного стресового розладу, зокрема ролі розповсюдження точкових нуклеотидних поліморфізмів генів γ -аміномасляної кислоти та FKBP5. При можливості раннього виявлення посттравматичного стресового розладу у певної групи населення можна, вчасно застосувавши ряд профілактичних запобіжних заходів, цілеспрямовано попередити значне розповсюдження стресового розладу, знизити тяжкість і тривалість розладу, прискорити відновлення психологічної рівноваги та стійкості. Комбінація генетичних, епігенетичних факторів та нейромедіаторних порушень створює основу для розвитку стресових розладів, а визначення частоти розповсюдження



точкових нуклеотидних поліморфізмів генів γ -аміномасляної кислоти та FKBP5 є діагностично вагомими біомаркерами патофізіологічних змін посттравматичного стресового розладу

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, точкові нуклеотидні поліморфізми, поліморфізм гену γ -аміномасляної кислоти, поліморфізм гену FKBP5.

Вступ.

Генетичний вплив стосовно посттравматичного стресового розладу, недостатньо вивчений через обмеження будь-яких генетичних досліджень психічних захворювань. Однак, відомо, що генетичний вплив відіграє значну роль у розвитку ПТСР [1]. Наприклад, близькі родичі, в першу чергу діти, чий батьки страждають на ПТСР, демонструють вищі показники ПТСР, ніж серед населення в цілому [2]. За даними W.R. True, на генетичні фактори припадає до 30 % різниці у схильності до симптомів ПТСР. Для пар близнюків, які брали участь у бойових діях у В'єтнамі, наявність однойцевих (ідентичних) близнюків із посттравматичним стресовим розладом, була пов'язана з підвищеним ризиком ПТСР, порівняно з дизиготними (неідентичними) близнюками [3].

Аналіз частоти розповсюдження точкових нуклеотидних поліморфізмів (SNP) різних генів є важливим інструментом у вивченні генетичних основ ПТСР, оскільки дає змогу глибше зрозуміти первинні генетичні і наступні біологічні механізми, що лежать в основі даного розладу.

SNP (Single Nucleotide Polymorphism, поліморфізм одиничних нуклеотидів) - це варіація в ДНК, де один нуклеотид (основна одиниця ДНК, така як аденін, тимін, цитозин чи гуанін) змінюється на інший у певному місці геному. Іншими словами, це точковий поліморфізм, коли в певному локусі геному у різних осіб або популяцій спостерігається різна основа. Поліморфізм одиничних нуклеотидів лежить в основі популяційної різноманітності і є найпоширенішим типом поліморфізму в геномі людини, на кожні 1000 нуклеотидів в людській ДНК, в середньому є один SNP [4].

На відміну від значної мутації (тобто зміни в генетичному матеріалі, яка виникає випадково або через вплив навколишнього середовища), SNP - це тип поліморфізму, який є звичайним, дані природні варіації в ДНК широко поширені і зустрічаються у більшості людей, зазвичай у більше ніж 1% популяції. Для



вивчення SNP у цих генах використовуються методи молекулярної генетики, такі як полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), та секвенування нового покоління (NGS, Next Generation Sequencing, масивне паралельне секвенування) - піросеквенування (Pyrosequencing), Illumina sequencing, Ion Torrent, Oxford Nanopore, тощо. Наприклад, технологія піросеквенування, як один із методів NGS, дозволяє швидко та ефективно секвенувати великі обсяги ДНК або РНК, встановити нуклеотидну послідовність невеликих ділянок ДНК (до 100–150 п. н.), а також ідентифікувати заміни, інсерції та делеції одного і більше нуклеотидів у послідовностях ДНК відомого складу. Принцип піросеквенування ґрунтується на детекції неорганічного фосфату, що виділяється при включенні дНТФ у синтезований ланцюг ДНК [5].

Дослідження специфічних варіацій поліморфізмів нуклеотидів в генах, які відповідають за певні процеси в метаболізмі центральної нервової системи дозволяють виявити різні ризики та механізми розвитку ПТСР, що в свою чергу дозволить розробити специфічні профілактичні заходи.

Роль розповсюдження точкових нуклеотидних поліморфізмів генів γ -аміномасляної кислоти та FKBP5 у ризику виникнення ПТСР

Роль поліморфізмів гену γ -аміномасляної кислоти. Зміни активності γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) та гену FKBP5 мають особливе значення в нейробіологічних механізмах, що визначають реакцію організму на стрес і травматичні події. ГАМК є основним гальмівним нейротрансмітером у центральній нервовій системі. При викиді ГАМК у синаптичну щілину відбувається активація іонних каналів ГАМКА- та ГАМКС-рецепторів, що призводить до інгібування нервового імпульсу. Разом з тим, ГАМК не пов'язана виключно із синаптичним гальмуванням у ЦНС. На ранніх етапах розвитку мозку ГАМК опосередковує переважно синаптичне збудження [6]. У дорослому мозку збуджуюча функція ГАМК зберігається лише частково, поступаючись місцем синаптичного гальмування [7].

Під впливом ГАМК також активуються енергетичні процеси мозку, підвищується дихальна активність тканин, покращується утилізація мозком



глюкози, покращується кровопостачання. В екстремальних умовах при великій нестачі енергії ГАМК окислюється в мозку безкисневим шляхом, при цьому виділяється багато енергії та нормалізується вміст в мозку гістаміну та серотоніну. Оскільки основна фізіологічна роль ГАМК – це забезпечення стабільної рівноваги між збуджуючими і гальмувальними системами, нормалізація сну та забезпечення мозку енергією і його стійкість до гіпоксії, а також інших шкідливих впливів, у тому числі і до дистресу, то при зниженні рівня ГАМК порушується рівновага збуджуваних і гальмівних нейронів, що призводить до дисонансу нейротрансмісії, порушення балансу нейроендокринної регуляції і, як наслідок, до гіпоталамічної дисфункції. Обмежувати активність стрес-системи і надмірну збудливу реакцію на центральному і периферичному рівні регуляції здатні стрес-лімітуючі системи [8].

Разом з цим, дослідження Р. Нерсомалі довели, що споживання природного та біосинтетичного ГАМК може позитивно впливати на рівень стресу і сон [9]. Проте, після довготривалого стресу відбувається зниження синтезу і виснаження саме ГАМК унаслідок активації ГАМК-трансамінази та порушується передача нервового імпульсу в нейронах з підвищенням глутамату (ексайтотоксичної амінокислоти), що призводить до апоптозу клітин і відмирання нейронів та підвищення збудження з порушенням циклу Кребса і погіршенням когнітивних функцій організму. На тлі хронічного стресу і зниження синтезу ГАМК порушується основна фізіологічна роль ГАМК – формування стійкої рівноваги між збуджуваними і гальмівними системами. Таким чином, при дефіциті або блокуванні синтезу ГАМК знижується продуктивність мислення і погіршується пам'ять, відмічається порушення інших когнітивних функцій, підвищується тривожність і дратівливість, з'являється агресивність, знижується стійкість до гіпоксії, дії стресорів та витривалість організму, порушується цикл сну і, як наслідок, циркадний ритм гормонів [8].

Ліганди рецепторів ГАМК розглядаються як потенційні засоби для лікування різних розладів психіки та центральної нервової системи, до яких



належать, розлади сну (безсоння, нарколепсія), епілепсія, хвороби Паркінсона та Альцгеймера [9]. Гени, пов'язані з її синтезом, рецепторами та метаболізмом, можуть мати SNP, які впливають на нейротрансмісію та нейропластичність. Такі варіації можуть бути пов'язані з ризиком розвитку психічних розладів, таких як депресія, тривожні розлади та шизофренія. Дослідження К. Skelton та співавторів показало значну взаємодію між трьома поліморфізмами в гені рецептора ГАМК альфа-2 і тяжкістю дитячої травми, що є важливим для передбачування ПТСР у дорослих. Згідно з дослідженням у людей із певним генотипом передавання сигналів G-білка 2 (RGS2), білка, який знижує передачу сигналів рецептора, зв'язаного з G-білком, у дорослому віці є високий рівень стресового впливу від навколишнього середовища та значна схильність до ПТСР протягом життя. Особливо це стосувалось дорослих із попередньою травмою та низькою соціальною підтримкою [1].

Роль поліморфізмів гену FKBP5. Ген FKBP5 (англ. FK506 binding protein 5) (рис. 5) кодує білок, який регулює активність глюкокортикоїдних рецепторів (ГР), які є важливим компонентом клітинних механізмів стресових реакцій, регулюють численні фізіологічні процеси, включаючи метаболізм, імунну реактивність та впливають на стресову відповідь організму [10].

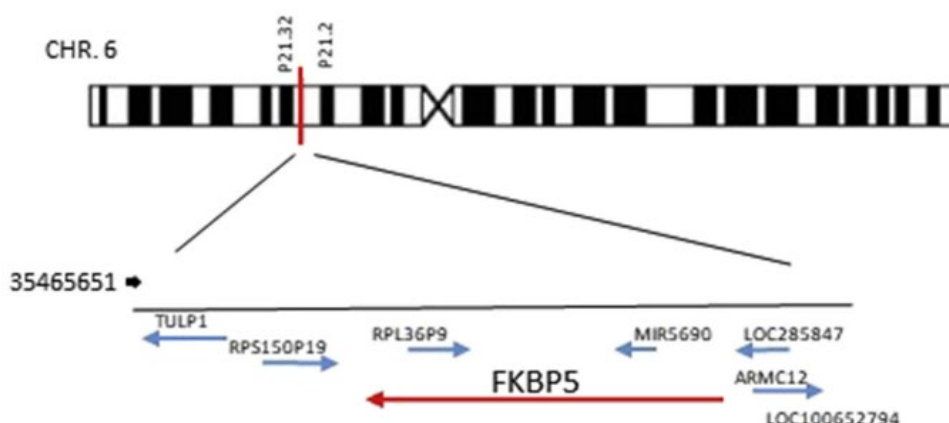


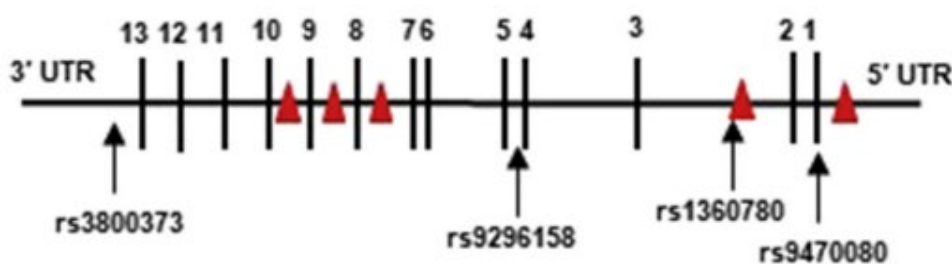
Рис. 5. Схематична діаграма розташування FKBP5 на хромосомі 6 (6p21.31). Ген FKBP5 простягається на 154 тисячі пар основ (kbp, kilobase) від 35541362 до 35696360 на зворотному ланцюгу [10].



Якщо виходити із судження що одна з ключових систем, що опосередковує довгострокові наслідки стресу та ПТСР є система ГР гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи, то особи з наявним ПТСР можуть бути набагато чутливішими до стресу або навпаки, мати меншу вираженість симптомів, залежно від молекулярних аномалій у сигнальному шляху стресової відповіді на стимуляцію ГР.

Як фактор транскрипції (тобто білок, який зв'язується з певними ділянками ДНК та допомагає регулювати гени, які будуть активовані в РНК), глюкокортикоїдний рецептор активується у відповідь на зв'язування з певною молекулою-лігандом (наприклад, кортизолу) та переміщується через гіалоплазму (цитозоль) до ядра клітини, де взаємодіє з певними ділянками ДНК, регулюючи експресію генів. Цей процес регулюється великим молекулярним комплексом до складу якого входить і FKBP5 [11].

Відомо, що SNP у цьому гені (рис. 6) можуть змінювати чутливість до стресу та впливати на ризик розвитку психічних розладів, таких як депресія, тривожність, ПТСР та інших негативних психічних зрушень, де важлива регуляція стресових гормонів [12], а знання про наявність певних варіацій в даному гені може вплинути на вибір терапії або стратегії управління стресом [10, 13].



позначка: ▲ - елемент гормональної реакції

Рис. 6. Схематична діаграма розташування поліморфізмів навколо гена FKBP5 та сайтів глюкокортикоїдного рецептора [9].

Оскільки FKBP5 є частиною комплексу FKBP/ГР, який безпосередньо регулює чутливість ГР, то його поліморфізми пов'язані із його ж



функціональністю, яка викликана дією глюкокортикоїда та чутливістю до ГР. За даними P.D. Reynolds, FKBP5 відіграє ключову роль у внутрішньоклітинному ультракороткому від'ємному зворотному зв'язку з активністю ГР [14], що вказує на надзвичайно важливу роль активності FKBP5 у розвитку ПТСР, зважаючи на кортизол-індукований вищий рівень FKBP5 який асоціюється з ПТСР [9].

Дослідження K. Skelton вказує на основні поліморфізми гена FKBP5, кожен з яких має особливий вплив. Взаємодія між поліморфізмом гену і тяжкістю жорстокого поводження в дитинстві, передбачає тяжкість симптомів ПТСР у дорослих. Наприклад, генотип ТТ гена FKBP5, пов'язаний з найвищим ризиком ПТСР серед тих, хто пережив труднощі в дитинстві, однак особи з подібним генотипом, що не зазнали складнощів у дитинстві, мали найнижчий ризик ПТСР. Залежність від алкоголю взаємодіє з поліморфізмом FKBP5 і стресовими подіями в дитинстві, сприяють підвищенню ризику ПТСР у даних осіб. Доведено, що більш низка експресія мРНК FKBP5 яка додатково стається після травми, у тому числі бойової, свідчить про значнішу тяжкість симптоматики посттравматичного стресового розладу [1, 2].

Відмічається прямий зв'язок між ментальною травмою батьків та психічним здоров'ям нащадків, більша інтенсивність репаративних адаптаційних впливів у батьків підвищує ризик розвитку стресових розладів у нащадків через наявність змін метилування гену FKBP5 [15]. Травма в дитинстві також є прогностичним критерієм ризику розвитку і тяжкості ПТСР у дорослих при наявності чотирьох одонуклеотидних поліморфізмів у гені FKBP5 (rs9296158, rs3800373, rs1360780 та rs9470080) [16], особливо rs9470080 [17].

Окремий аналіз окремих маркерів має меншу ефективність у порівнянні з статистичним аналізом на основі гаплотипів [17]. Згідно з дослідженням L. Zhang ймовірні суб'єкти ПТСР значно частіше носили А-алель rs3800373, G-алель rs9296158, С-алель rs1360780 і С-алель rs9470080. Крім того, чотири SNP були в одному блоці сильної нерівноваги парного зв'язку ($r = 0,91-0,96$) (рис. 7). У межах блоку було два основних гаплотипи САТТ і АGCC (rs3800373-rs9296158-rs1360780-rs9470080), на які припадає 99% різноманіття гаплотипів. Розподіл



гаплотипу AGCC був значно вищим у пацієнтів із ймовірним ПТСР порівняно з пацієнтами без ПТСР ($p < 0,05$). Аналіз, заснований на диплотипіях, показав, що носії AGCC мають значний ризик виникнення ПТСР [9, 10].

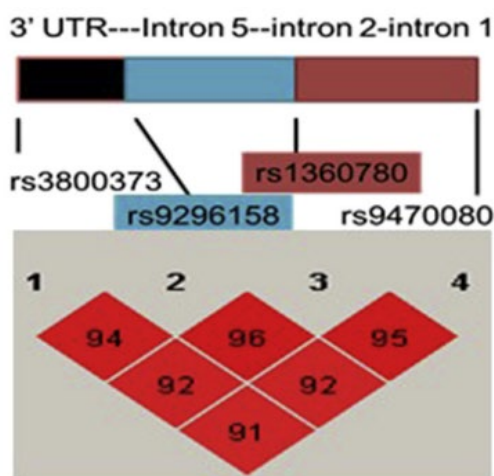


Рис. 7. Відносне положення поліморфізмів FKBP5 та їх гаплотипна блокова структура. Числа в квадратах відносяться до одного блоку сильної парної нерівноваги зв'язку ($r = 0,91-0,96$) [53].

Рівень експресії FKBP5 також пов'язаний з розміром та функціональною здатністю різних анатомічних структур головного мозку, такі як мигдалина, гіпокамп та префронтальна кора, і терапевтичним впливом на ПТСР. Мигдалина відіграє провідну роль у формуванні та тривалості страху, посилюючи негативні емоційні реакції на травматичні тригери. Гормони стресу у поєднанні з нейромедіаторами модулюють функціональну активність мигдалини, що має безпосередній вплив на розвиток ПТСР [18]. Постраждалі з ПТСР можуть мати знижену концентрацію кортизолу в спокої, проте, навпаки мати надмірну реакцію на нові стресові чинники, що підсилює у них рівень особистісної тривожності та емоційну лабільність [19].

Довготривала дія кортизолу може пошкоджувати нейрони гіпокампа, знижуючи його об'єм і спричиняючи когнітивні порушення [20]. Генотипи FKBP5 пов'язані з функцією гіпокампу, структурою поясної звивини і вищим ризиком симптомів ПТСР [21]. Особи з ПТСР з меншим розміром гіпокампу і медіальної орбітофронтальної зони кори, у яких було зареєстровано ПТСР, мали нижчі рівні експресії FKBP5 в порівнянні з контрольними особами без ПТСР [22].

Висновки. При ранньому виявленні у певної групи населення високого



ризик розвитку ПТСР через специфічні генетичні варіації, можна, вчасно застосувавши ряд всебічних профілактичних запобіжних заходів, цілеспрямовано попередити значне розповсюдження стресового розладу, знизити тяжкість і тривалість розладу, прискорити відновлення психологічної рівноваги та стійкості.

Комбінація генетичних, епігенетичних факторів та нейромедіаторних порушень створює основу для розвитку ПТСР, а визначення частоти розповсюдження точкових нуклеотидних поліморфізмів генів γ -аміномасляної кислоти та FKBP5 є діагностично вагомими біомаркерами патофізіологічних змін стресового розладу.

Література

1. Skelton K., Ressler K.J., Norrholm S.D., et al. PTSD and gene variants: New pathways and new thinking. *Neuropharmacology*, 2012, 62(2), P. 628-637.
2. Stein M.B., Jang K.L., Taylor S., et al.. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *Am. J. Psychiatry*. 2002. 159(10), P. 1675-1681.
3. True W.R. A Twin Study of Genetic and Environmental Contributions to Liability for Posttraumatic Stress Symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 1993. 50(4), P. 257-264.
4. Landegren U., Nilsson M., Kwok P. Y. Reading bits of genetic information: Methods for single-nucleotide polymorphism analysis. *Genome Res*. 1998. Vol. 8. P. 769-776.
5. Літовкін К. В. Бубнов В.В., Дубініна В.Г. Технологія піросеквенування та її використання в клінічній практиці. *Одеський медичний журнал*. 2005. 1(5). С. 73-77.
6. Ben-Ari Y. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Neuroscience*, 2002, 115(2), P. 728-739.
7. Khazipov R. Depolarizing GABA and Developmental Epilepsies. *Neuroscience & Therapeutics*, 2014, 21(2), P. 83-91.



8. Пилипенко В.М. Роль гама-аміномасляної кислоти в етіопатогенезі дисфункції гіпоталамуса. Методи корекції та попередження нейромедіаторних порушень. Здоров'я України. Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади, 2017. С. 44-47.

9. Hepsomali P., Groeger J.A., Nishihira J., Scholey A. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, 14. P. 1-13.

10. Seripa D., Matera M.G., Franceschi M., et al. The RELN locus in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2008. 14 (3). P. 335-344.

11. Zhang L., Hu X.-Z., Yu T., et al. Genetic association of FKBP5 with PTSD in US service members deployed to Iraq and Afghanistan. *Journal of Psychiatric Research*. 2020. 122. P. 48-53.

12. Suarez A, Lahti J., Kajantie E., Eriksson J., Raikkonen K. Early Life Stress, FKBP5 Polymorphisms, and Quantitative Glycemic Traits. *Psychosom Med.* 2017. 7(5). P.524-532.

13. Schmidt U., Buell D.R., Ionescu L.A., et al.. A role for synapsin in FKBP51 modulation of stress responsiveness: convergent evidence from animal and human studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2015. 52, P.43-58.

14. Harnett N.G., Goodman A.M, Knight D.C. PTSD-related neuroimaging abnormalities in brain function, structure, and biochemistry. *Exp. Neurol.* 2020. 330. P.1-11.

15. Fani N., King T.Z., Shin J., et al. Structural and functional connectivity in posttraumatic stress disorder: associations with FKBP5. *Depression and Anxiety*, 2016, 33(4), P. 300-307.

16. Reynolds P.D., Ruan Y., Smith D.F., Scammell J.G. Glucocorticoid resistance in the squirrel monkey is associated with overexpression of the immunophilin FKBP51. 1999. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84 (2), P. 663-669.

17. Франкова І., Чабан О., Петренко Г., Токарчук А. Колективна травма населення України: реалії, перспективи та можливість дослідження трансгенераційного аспекту. *Психосоматична медицина та загальна практика*.



2023. 8(3), C. 1-41.

18. Tamman A.J.F., Sippel L.M., Han S., at all. Attachment style moderates effects of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse on post-traumatic stress symptoms: results from the National Health and Resilience in Veterans Study. World J. Biol. Psychiatry: Off. J. World Feder. Soc. Biol. Psychiatr. 2019. 20(4), P. 289-300.

19. Watkins L.E., Han S., Harpaz-Rotem L, at all. FKBP5 polymorphisms, childhood abuse, and PTSD symptoms: results from the national health and resilience in veterans study. Psychoneuroendocrinology. 2016. 69, P. 98-105.

20. Fallin D., Cohen A., Essioux L., at all. Genetic analysis of case/control data using estimated haplotype frequencies: application to APOE locus variation and Alzheimer's disease. Genome Res. 2001. 11 (1), P. 143-151.

21. Горбаченко В.А., Олянін В.В., Лук'янець О.О. Фізіологічні механізми стресу та посттравматичний стресовий розлад. Фізіол. журн., 2024, 70(6), С. 98-109.

22. Bath K.G., Schilit A., Lee F.S. Stress effects on BDNF expression: effects of age, sex, and form of stress. Neuroscience. 2013. 239, P. 149-56.

Abstract. *The consequence of large-scale military operations in Ukraine is a significant complex negative impact of social, economic, environmental, sanitary-epidemiological and psychological effects. The complex impact of factors is the main cause of stress-associated mental disorders, in particular post-traumatic stress disorder. Analysis and generalization of data from global and domestic literature sources on the possibility of the risk of post-traumatic stress disorder depending on the presence of single nucleotide polymorphism of the γ -aminobutyric acid and FKBP5 genes. The bibliosemantic research method was used to analyze and interpret scientific publications in information databases. Changes in the complexity of interpreting the manifestations of post-traumatic stress disorder depending on the historical era before the involvement of genetic research were traced. Attention is focused on the diagnostic criteria of genetic markers of increased risk of developing post-traumatic stress disorder, in particular the role of the distribution of single nucleotide polymorphism of the γ -aminobutyric acid and FKBP5 genes. If it is possible to detect post-traumatic stress disorder early in a certain population group, it is possible, by timely applying a number of preventive measures, to purposefully prevent the significant spread of stress disorder, reduce the severity and duration of the disorder, and accelerate the restoration of psychological balance and resilience. The combination of genetic, epigenetic factors and neurotransmitter disorders creates the basis for the development of stress disorders, and determining the frequency of single nucleotide polymorphism of the γ -aminobutyric acid and FKBP5 genes are diagnostically significant biomarkers of pathophysiological changes in post-traumatic stress disorder.*

Key words: *post-traumatic stress disorder, single nucleotide polymorphism, γ -aminobutyric acid gene polymorphism, FKBP5 gene polymorphism.*

Статтю надіслано: 25.09.2025.

Верголяс М.Р.