

С.К. Кононова

ВОПРОСЫ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ В ОБЛАСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.28

УДК 612.6.05(571.56)

Обсуждаются вопросы трансляционной медицины в области внедрения результатов молекулярно-генетических исследований в практическую медицину Якутии. Отмечается процесс поэтапного внедрения ее основных направлений: «Открытие», «Популяционные исследования», «ДНК-диагностика», «Биоэтические исследования», «Государственные программы профилактики наследственных болезней». Использование новых технологий подняло здравоохранение Республики Саха (Якутия) на качественно новый уровень, но в то же время принесло множество трудноразрешимых проблем этического, правового и информационного характера. Необходимо поднимать вопрос о важности принятия государственных программ по профилактике и лечению наследственных заболеваний в Республике Саха (Якутия).

Ключевые слова: трансляционная медицина, молекулярная генетика, ДНК-диагностика, биоэтика.

The issues of translational medicine in the field of implementation of the results of molecular genetic studies in the practical medicine of Yakutia are discussed. The process of phased introduction of its main directions is noted: "Discovery", "Population research", "DNA diagnostics", "Bioethical research", "State programs for the prevention of hereditary diseases". The use of new technologies has raised the health care of the Republic of Sakha (Yakutia) to a qualitatively new level, but at the same time brought a lot of intractable ethical, legal and informational problems. It is necessary to raise the issue of the importance of adopting state programs for the prevention and treatment of hereditary diseases in the Republic of Sakha (Yakutia).

Keywords: translational medicine, molecular genetics, DNA diagnostics, bioethics.

Введение. Понятие трансляционной медицины (ТМ) подразумевает внедрение новейших достижений фундаментальной науки и биотехнологий в клиническую практику. Во многих случаях это связано с применением современных методов в области геномики, геномной терапии и транскриптомики, биоинформатики и протеомики, внедрением биобанков и хранилищ больших баз клинических данных. Таким образом, происходит интеграция между исследователями, клиницистами и поставщиками медицинских услуг. В то же время происходит усовершенствование «старых» моделей оказания медицинской помощи в таких областях, как онкология, хирургия, терапия, акушерство и гинекология, педиатрия и др. Пациент получает стандартную или экспериментальную терапию, стираются границы между экспериментом и лечением [9,10, 28,32].

Особенно важные и прорывные открытия произошли в области молекулярной генетики и молекулярной медицины, причем исследования уже касаются тонких регуляторных механизмов генов, например: изучение влияния вариации числа копий участков ДНК и метилирование регуляторных участков генов; поиск подходов к выявлению новых регуляторов и механизмов в клеточной ядерной организации, регуляции транскрипции генов,

пространственно-временном развитии и сборке генома [29, 35,36].

Несмотря на впечатляющие открытия последних лет, специалисты отмечают ряд значительных проблем и разочарований от ожиданий трансляционной медицины. Основные из них это скорость внедрения научных достижений в клиническую практику, биоэтические проблемы и необходимость значительной финансовой поддержки не только исследований, но и процесса эффективного применения достижений науки системой здравоохранения государств и, в конечном итоге, улучшения жизни и здоровья пациента. В исследовании J.P. Ioannidis и соавт. [18] проведен анализ публикаций фундаментальных работ в ведущих журналах («Science», «Nature», «Cell», «Journal of Biological Chemistry», «Journal of Experimental Medicine» и «Journal of Clinical Investigation») с 1979 по 1983 г. Он показал, что по крайней мере в 101 статье были даны четкие обещания клинического применения результатов, однако только через 20 лет 5 из заявленных опубликованных результатов были лицензированы. Авторы также делают выводы, что разработка более простых, практических и безопасных вмешательств может быть такой же важной целью для трансляционных исследований, а мотив получения прибыли вряд ли будет достаточным для продвижения биомедицинских исследований к подлинному прогрессу [13,18].

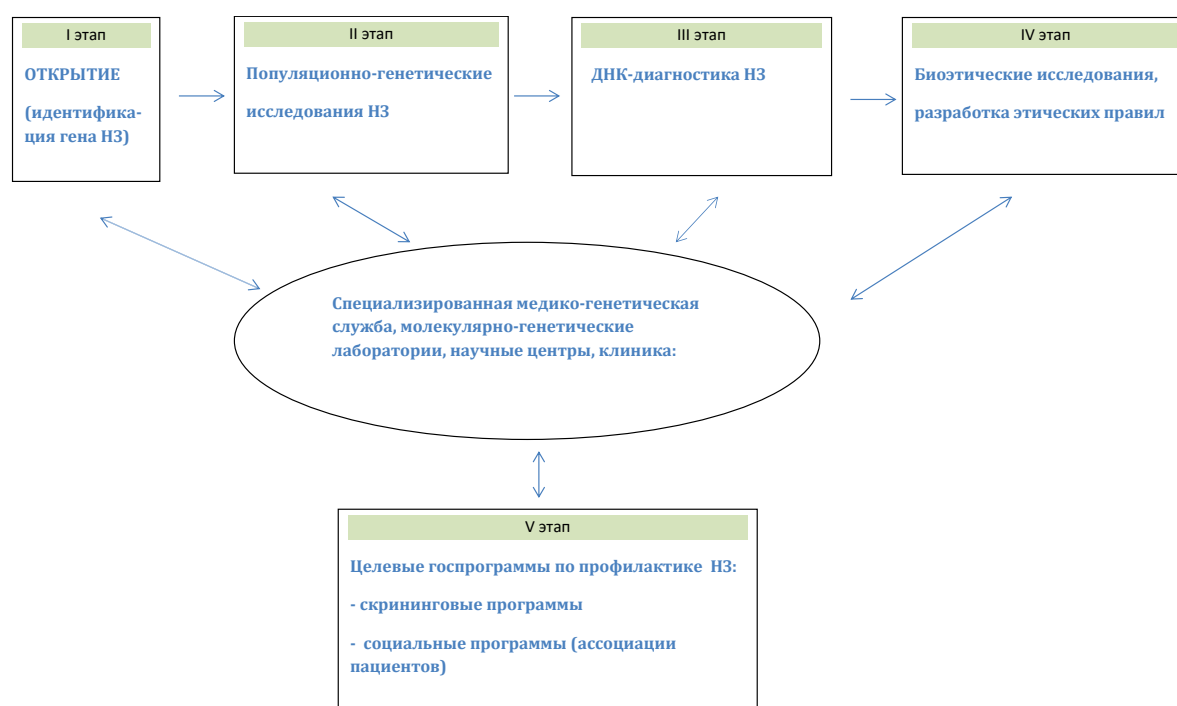
Целью нашей статьи является обсуждение проблем развития трансля-

ционной медицины в области внедрения результатов молекулярно-генетических исследований в практическую медицину Якутии.

Рассмотрим предлагаемую нами схему трансляционной медицины в области исследования наследственных заболеваний (НЗ) и опишем некоторые аспекты практической реализации ее этапов в Якутии (рисунок).

1. Первый этап трансляционной медицины – «Открытие». Например, открытие мутации гена, ответственного за развитие заболевания или полиморфизмов участков генома, отвечающих за высокий риск развития болезни. Клиническое и трансляционное открытие превращает расшифровку последовательности, структуры и функции ДНК в клиническое применение для прогнозирования и диагностики специфических симптомов заболеваний человека.

Молекулярно-генетические исследования в Якутии начались в 1993 г. в рамках реализации международной научной программы по изучению вирусного энцефаломиелимита и спиноцереbellарной атаксии 1-го типа (СЦА1), наиболее распространенного аутосомно-доминантного заболевания в якутской популяции [20]. Это было первое открытие в области молекулярной генетики, и вполне закономерно СЦА1 стало наиболее изученной наследственной патологией и первой внедренной геномной технологией в клиническую практику [2]. В течение последующих 20 лет отмечен ряд исследований по обнаружению генов,



Трансляция молекулярно-генетических исследований наследственных болезней в практическую медицину Якутии

являющихся причиной других частых наследственных заболеваний у якутов (таблица).

II. Второй этап ТМ молекулярных исследований включает изучение популяционных особенностей НЗ и частоты гетерозиготного носительства аутосомно-рецессивных заболеваний, что имеет большое значение для организации профилактических мероприятий в медицинской практике.

Как известно, для устоявшихся популяций характерны различия в суммарной отягощенности наследственными заболеваниями, сумма частоты аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и Х-сцепленных болезней может меняться от 1,5 до 3,5 на 1000 чел. Например, количество боль-

ных фенилкетонурией и муковисцидозом, частых заболеваний для европейской популяции, в Якутии значительно ниже [1,4]. Частота отдельных форм наследственных болезней в силу популяционных причин может варьировать сильнее в случаях этноспецифических болезней [3,6]. Такие заболевания в Якутии, как СЦА1, миотоническая дистрофия, 3М синдром и др. в десятки раз превышают мировую частоту распространения указанных НЗ. Накопление некоторых нозологий НЗ в Якутии произошло по популяционным причинам, основными из которых являются эффект основателя, дрейф генов и прохождение популяции через «бутылочное горлышко» из-за войн, эпидемий, голода [7,25].

III. Третьим этапом ТМ является разработка алгоритмов ДНК-диагностики НЗ на основе проведенных молекулярно-генетических исследований и внедрение ДНК-тестирования пациентов из отягощенных семей в практическую медицину. В настоящее время в Республике Саха (Якутия) для ДНК-диагностики доступно более 30 различных нозологий наследственных заболеваний.

Молекулярно-генетические методы (ДНК-диагностика) - это разнообразная группа методов, позволяющих выявить нарушения и/или вариации в структуре молекулы ДНК, вплоть до расшифровки ее нуклеотидной последовательности (секвенирование). Самыми простыми для исполнения в

Частые наследственные заболевания в якутской популяции

Наследственное заболевание	Распространенность в якутской популяции, на 100 тыс.	Ген (OMIM)	Частота гетерозиготного носительства, %	Ссылка на публикацию
*Спинаocerebellарная атаксия 1 типа	38,6	<i>SCA1</i> (164400)	*Аутосомно-доминантное НЗ	[20]
3-М синдром	12,72	<i>CUL7</i> (273750)	3,0	[21]
Синдром низкорослости с колбачковой дисфункцией, атрофией зрительных нервов и пельгеровской аномалией лейкоцитов (SCOP)	9,95	<i>NAG</i> (614800)	1,0	[22]
Аутосомно-рецессивная глухота 1 А типа	16,2	<i>GJB2</i> (220290)	11,7	[11]
Мукополисахаридоз –плюс синдром	8,3	<i>VPS33A</i> (617303)	2,1	[19]
Врожденная катаракта	3,0	<i>FYCO1</i> (610019)	7,9	[12]

рутинной клинической практике являются прямые и косвенные (непрямые) методы ДНК-диагностики, основанные на поиске патологических мутаций, приводящих к заболеванию, или на анализе тесно сцепленных с патологическим геном полиморфных маркеров. Прямые методы ДНК-диагностики наиболее информативны, могут быть использованы для подтверждения клинического диагноза, для пресимптоматической и дифференциальной диагностики. В Республике Саха (Якутия) прямая ДНК-диагностика применяется для спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа, невралной амиотрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А, миодистрофии Дюшенна-Беккера, окулофарингеальной миодистрофии и др.; прямой метод с помощью ПЦР-ПДРФ применяется для ДНК-диагностики ЗМ-синдрома, аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа, врожденной аутосомно-рецессивной формы катаракты. Косвенная ДНК-диагностика по сцепленным с поврежденным геном маркерным аллелям проводится для таких наследственных заболеваний, как гемофилия А, В [2, 11, 12, 19, 21, 22].

Основными проблемами применения в клинической практике ДНК-диагностики НЗ как рутинного анализа являются:

- уверенность в клиническом диагнозе и четкое обоснование молекулярно-генетической диагностики НЗ, так как поиск мутации без диагноза может превратиться в бесполезную процедуру с расходом дорогостоящих реактивов;

- доступность для анализа необходимых членов семьи. Для исследования, как правило, требуется генетический материал пробанда;

- повышение личной ответственности лиц, имеющих отношение к процессу молекулярно-генетической диагностики НЗ, отвечающих за достоверность результатов обследования, а также квалификация врача-лаборанта, осуществляющего собственно анализ.

IV. Трансляционная медицина предусматривает этап исследования биоэтических проблем молекулярно-генетической диагностики НЗ.

Различия в проявлении фенотипических признаков НЗ обуславливают различия в медико-социальных последствиях НЗ. Решение этических вопросов осуществляется принятием законов и правил, касающихся использования генетической информации отдельного индивида/семьи. Например, пресимптоматическое тестирование на неизлечимое НЗ поднимает ряд

этических и психосоциальных проблем, включая возможную дискриминацию носителей патологического гена, ухудшение качества жизни человека, получившего такую информацию и т.д. Наиболее острая из существующих проблем - возможность нанесения тяжелой эмоциональной травмы при позитивном результате ДНК-тестирования на доклинической стадии без психологической подготовки пациента. Это означает, что человек может быть обречен на неизлечимую болезнь, постепенно разрушающую его личность, приводящую к глубокой инвалидизации и неизбежной смерти через 10-15 лет от её начала [8]. В статьях описаны случаи аффективного поведения и суицидальных попыток в подобных ситуациях [15, 33]. Например, Хорея Гентингтона (ХГ), так же как и СЦА1, относится к НЗ с динамическими мутациями и поздним началом манифестации клинических признаков. Исследования вопроса отношения пациентов к пресимптоматическому и пренатальному ДНК-тестированию Хореи Гентингтона показали невысокий процент (5-20%) желающих пройти такое обследование [23, 24, 34].

Не меньше спорных этических вопросов заключено в пренатальной диагностике (ПД) поздноманифестирующих заболеваний, таких как ХГ и СЦА1. Не существует единого мнения в отношении того, какое наследственное заболевание следует признать достаточно серьезным для ПД. Некоторые специалисты считают, что позднее начало развития болезни после долгого периода здоровой и полноценной жизни может позволить отнести состояние к несерьезным для решения о прерывании беременности плода с мутацией [14, 26].

В системе здравоохранения Якутии пока остаются неразработанными организационные и биоэтические подходы к профилактике социально значимых наследственных заболеваний. Подходы к решению этических проблем в разных странах связаны с культурными и религиозными особенностями народов, существуют различия в регламентирующих документах организации медико-генетических служб. Обобщенный характер международных руководств по этическим проблемам медико-генетического консультирования требует конкретизации с учетом национальных особенностей [5].

Биоэтические проблемы, связанные с новейшими методами коррекции дефектов слуха широко разрабатываются зарубежными авторами. В

частности, обсуждается дилемма о приемлемости современного метода кохлеарной имплантации (новое поколение слуховых аппаратов, имплантирующихся в раннем детском возрасте) при коррекции слуха. Основной биоэтической проблемой в этом случае является получение согласия обоих родителей, т.к. описаны случаи в семьях, когда оба родителя, являющиеся глухими, не желают, чтобы их ребенок имел возможность слышать. Данный факт многими исследователями связывается с хорошо развитой системой социального обеспечения и достаточно развитой системой общественных организаций для инвалидов по слуху в западных странах, которые не считают отсутствие слуха серьезным дефектом и готовы воспитывать глухого ребенка [16, 17, 30, 31]. В России отношение лиц с нарушениями функции звуковосприятия к кохлеарной имплантации и ДНК-диагностике не изучено. Молекулярно-генетические исследования наследственных несиндромальных форм глухоты в России находятся в начальной стадии, не определены потребности населения в ДНК-тестировании. В Якутии при высокой частоте данного заболевания наблюдается разрыв между результатами научных разработок и их применением в практике из-за крайне низкой информированности населения о генетических технологиях [27].

При разработке этических аспектов ТМ для профилактики НЗ необходимо акцентирование следующих аспектов:

- поздноманифестирующий характер;

- витальный прогноз в зависимости от нозологии;

- способы внедрения генетического анализа и последствия применения ДНК-тестирования;

- восприятие населением применяемых генетических технологий;

- потребность отягощенных семей в пренатальной диагностике;

- этнические особенности в области изучаемой проблемы и т.д.

V. Пятым этапом ТМ является вовлеченность государства в процесс внедрения и применения научных достижений в практическую медицину для повышения качества оказываемой медицинской помощи населению с наибольшим охватом всех нуждающихся и справедливым распределением финансовых средств для улучшения здоровья и качества жизни пациентов. Как правило, это принятие государственных программ по профилактике заболеваний. Например, генетические скрининговые программы

осуществляются государственными программами с учетом потребностей популяций, нуждающихся в том или ином виде скрининга. Главной оценкой скрининга является эффективность предлагаемых методов профилактики и лечения наследственного заболевания.

Примером успешной реализации республиканской целевой программы «Развитие генодиагностики человека в Республике Саха (Якутия) на 2001-2005 годы», принятой Постановлением Правительства Республики Саха (Якутия) от 11 мая 2001 г. №277, является внедрение результатов молекулярно-генетических исследований и пренатальной диагностики НЗ в практическое здравоохранение РС (Я), а также расширение объемов комплексных профилактических мероприятий по диагностике наследственных заболеваний в целом. В ходе реализации данной программы была модернизирована материально-техническая база первой молекулярно-генетической лаборатории, в ведущих федеральных генетических центрах были подготовлены специалисты по молекулярной генетике для Республики Саха (Якутия).

Заключение. В Республике Саха (Якутия) в области исследований молекулярной генетики наследственных заболеваний получило развитие новое направление в науке - трансляционная медицина. Отмечается процесс поэтапного внедрения ее основных направлений: «Открытие», «Популяционные исследования», «ДНК-диагностика», «Биоэтические исследования», «Государственные программы профилактики наследственных заболеваний». Трансляция научных достижений в клиническую практику - это длительный процесс, как оказалось, в условиях региона Республики Саха (Якутия) он продлился примерно 20 лет. С одной стороны, использование новых технологий подняло здравоохранение Республики Саха (Якутия) на качественно новый уровень, с другой - принесло множество трудноразрешимых проблем этического, правового и информационного характера. Основными проблемами ТМ являются медико-социальные, организационные и финансовые вопросы. В сфере медико-социальных проблем выделяются биоэтические, так как при существующих различиях в клинических и социальных последствиях распространенных в Якутии наследственных заболеваний требуются дифференцированные подходы в разработке

этических правил ДНК-тестирования и изучение общественного мнения о применяемых геномных технологиях. Организационные проблемы включают вопросы подготовки врачей-лаборантов для молекулярно-генетических лабораторий, оснащения лабораторий оборудованием и реактивами для генетических исследований. Экономические проблемы являются специфичными для нашей республики в связи с удаленностью региона от центра, поэтому необходимо поднимать вопрос о важности принятия государственных программ по профилактике и лечению наследственных заболеваний в Республике Саха (Якутия).

Литература

1. Анализ мутаций гена *ФАГ* у больных фенилкетонурией в Краснодарском крае/ Матулевич С. А., Зинченко Л. В., Голихина Т. А. [и др.]// Медицинская генетика. - 2004. - Т. 3, №10. - С. 466-469.
2. Analysis of *PAH* gene mutations in patients with phenylketonuria in Krasnodar Krai / Matulevich S. A., Zinchenko L. V., Golikhina T. A. [et al.]// Medical genetics. -2004; 3(10): 466-469.
3. Внедрение молекулярно-генетических методов диагностики наследственных болезней в практическое здравоохранение РС(Я) / С.А. Федорова, С.К. Кононова, А.Л. Сухомьясова [и др.] // Вопросы формирования здоровья и патологии человека на Севере: факты, проблемы и перспективы: мат-лы науч.-практ. конф.- Якутск, 2002. - С.276-279.
4. Introduction of molecular genetic methods for the diagnosis of hereditary diseases in the practical healthcare of the RS (Ya) / S.A. Fedorova, S.K. Kononova, A.L. Sukhomyasova [et al.] // Questions of the formation of human health and pathology in the North: facts, problems and prospects: mater. nauch.-prakt. conf.- Yakutsk, 2002. - pp.276-279.
5. Генетическая структура и наследственные болезни чувашской популяции / Под ред. Гинтера Е.К. - Чебоксары: Изд. Дом «Пегас», 2006. - 232 с.
6. Genetic structure and hereditary diseases of the Chuvash population / Ed. Ginter E.K. - Cheboksary: Ed. House "Pegasus", 2006. - 232 p.
7. ДНК-диагностика и профилактика наследственной патологии в Республике Башкортостан/ под ред. проф. Э.К. Хуснутдиновой. - Уфа: Китап, 2005. - 204 с.
8. DNA diagnostics and prevention of hereditary pathology in the Republic of Bashkortostan/ edited by prof. E.K. Khushnutdinova. - Ufa: Kitap, 2005. - 204 p.
9. Ижевская В.Л. Медико-генетическое консультирование: этические принципы / В.Л. Ижевская // Медицинская генетика.-2003.-Т.2.-№8.-С.354-366.
10. Izhevskaya V.L. Medical and genetic counseling: ethical principles / V.L. Izhevskaya // Medical genetics.2003;2(8):354-366.
11. Пузырев В.П. Генетикоэпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири / Пузырев В.П., Назаренко Л.П. - Томск: STT, 2000. - 192 с.
12. Puzyrev V.P., Nazarenko L.P. Genetic and epidemiological study of hereditary pathology in Western Siberia. - Tomsk: STT, 2000. - 192 p.
13. Федорова С.А. Генетические портреты народов Республики Саха (Якутия): анализ линий митохондриальной ДНК и Y-хромосомы/ С.А.Федорова. - Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 2008. - 235 с.
14. Fedorova S.A. Genetic portraits of the peoples of the Republic of Sakha (Yakutia): Analysis of mitochondrial DNA and Y-chromosome lines/ S.A.Fedorova. - Yakutsk: Publishing house of the YANC SB RAS, 2008. - 235 p.
15. Этические проблемы медико-генетического консультирования на примере Хореи Гентингтона/ С.А.Клюшников, И.А.Иванова-Смоленская [и др.]// Российский медицинский журнал.- 2000.- №2.- С.32-36.
16. Ethical problems of medical and genetic counseling on the example of Huntington's Chorea/ S.A.Klyushnikov, I.A.Ivanova-Smolenskaya [et al.]// Russian Medical Journal.-2000;2. 32-36.
17. Abraham E, Marincola FM, Chen Z, Wang X. Clinical and translational medicine: Integrative and practical science. Clin Transl Med. 2012;1(1):1. doi: 10.1186/2001-1326-1-1.
18. Asimwe R, Lam S, Leung S et al. From biobank and data silos into a data commons: convergence to support translational medicine. J Transl Med. 2021 Dec 4;19(1):493. doi: 10.1186/s12967-021-03147-z.
19. Barashkov NA, Dzhemileva LU, Fedorova SA, et al. Autosomal recessive deafness 1A (DFNB1A) in Yakut population isolate in Eastern Siberia: extensive accumulation of the splice site mutation IVS11+1G>A in GJB2 gene as a result of founder effect. J Hum Genet. 2011;56(9):631-9. doi: 10.1038/jhg.2011.72.
20. Barashkov NA, Kononov FA, Borisova TV, et al. Autosomal recessive cataract (CTR18) in the Yakut population isolate of Eastern Siberia: a novel founder variant in the FYCO1 gene. Eur J Hum Genet. 2021;29(6):965-976. doi: 10.1038/s41431-021-00833-w.
21. Contopoulos-Ioannidis DG, Ntzani E, Ioannidis JP: Translation of highly promising basic science research into clinical applications. Am J Med 2003;114:477-484.
22. Creighton S, Almqvist EW, MacGregor D. et al. Predictive, pre-natal and diagnostic genetic testing for Huntington's disease: the experience in Canada from 1987 to 2000. Clin. Genet. 2003; 63(6):462-475.
23. Farrer L. Suicide and attempted suicide in Huntington's disease: implication for preclinical testing of personal at risk.Am.J.Med.Genet.1986;24:305-311.
24. Fellingner J, Holzinger D, Dobner U, et al. Mental distress and quality of life in a deaf population. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2005;40(9):737-42. doi: 10.1007/s00127-005-0936-8.
25. Fellingner J, Holzinger D, Dobner U, et al. An innovative and reliable way of measuring health-related quality of life and mental distress in the deaf community. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2005;40(3):245-50. doi: 10.1007/s00127-005-0862-9.
26. Ioannidis JP. Materializing research promises: opportunities, priorities and conflicts in translational medicine. J Transl Med. 2004;2(1):5. doi: 10.1186/1479-5876-2-5.
27. Kondo H, Maksimova N, Otomo T, et al. Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. Hum Mol Genet. 2017;26(1):173-183. doi: 10.1093/hmg/ddw377.
28. Lunke A., Goldfarb L.G., Platonov F.A. et al. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA) in a Siberian Founder Population: assignment to the SCA1 locus. Experimental neurology.1994;126:310-312.

21. Maksimova N, Hara K, Miyashita A, et al. Clinical, molecular and histopathological features of short stature syndrome with novel *CUL7* mutation in Yakuts: new population isolate in Asia. *J Med Genet.* 2007;44(12):772-8. doi: 10.1136/jmg.2007.051979.
22. Maksimova N, Hara K, Nikolaeva I, et al. Neuroblastoma amplified sequence gene is associated with a novel short stature syndrome characterised by optic nerve atrophy and Pelger-Huët anomaly. *J Med Genet.* 2010 ;47(8):538-48. doi: 10.1136/jmg.2009.074815.
23. Markel DS, Young AB, Penney JB At-risk persons' attitudes toward presymptomatic and prenatal testing of Huntington disease in Michigan// *Am J Med Genet.* 1987;26(2):295-305
24. Mastromauro C, Myers RH, Berkman B. Attitudes toward presymptomatic testing in Huntington disease. *Clinical Genetics.* 2003; 63: 462
25. Puzyrev VP, Maksimova NR. Hereditary diseases among Yakuts. *Genetika.* 2008 ;44(10):1317-24.
26. Powledge T.M., Fletcher J.C. Guidelines for ethical, legal and social issues in prenatal diagnosis. *N.Eng.J.Med.*1987;300:168.
27. Solovyev AV, Dzhemileva LU, Posukh OL, et al. Opinions of hearing parents about the causes of hearing impairment of their children with biallelic *GJB2* mutations. *J Community Genet.* 2017;8(3):167-171. doi: 10.1007/s12687-017-0299-3.
28. Sonntag KC. Implementations of translational medicine. *J Transl Med.* 2005;3:33. doi: 10.1186/1479-5876-3-33.
29. Seisenberger S, Peat JR, Hore TA, Santos F, Dean W, Reik W. Reprogramming DNA methylation in the mammalian life cycle: building and breaking epigenetic barriers. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013;368(1609):20110330. doi: 10.1098/rstb.2011.0330.
30. Stebnicki J.A., Coeling H.V. The culture of the deaf. *J Transcult Nurs.* 1999; 10(4):350-7.
31. Smeijers AS, Ens-Dokkum MH, van den Bogaerde B, Oudesluis-Murphy AM. Clinical practice: The approach to the deaf or hard-of-hearing paediatric patient. *Eur J Pediatr.* 2011 ; 170(11):1359-63. doi: 10.1007/s00431-011-1530-6.
32. Wang DC, Wang X. Discovery in clinical and translational medicine. *Clin Transl Med.* 2021 ;11(10):e568. doi: 10.1002/ctm2.568.
33. Wahlin TB. R., Bäckman L. et al. High suicidal ideation in persons testing for Huntington's disease. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2000;102 :150
34. Williams JK, Schutte DL, Evers CA, Forcucci C. Adults seeking presymptomatic gene testing for Huntington disease. *Image J. Nurs. Sch.* 1999; 31(2):109-114.
35. Yap EL, Greenberg ME. Activity-Regulated Transcription: Bridging the Gap between Neural Activity and Behavior. *Neuron.* 2018 ;100(2):330-348. doi: 10.1016/j.neuron.2018.10.013.
36. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Schermer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet.* 2015 ;16(3):172-83. doi: 10.1038/nrg3871.

С.С. Находкин, Н.А. Барашков, А.В. Казанцева,
В.Г. Пшенникова, А.А. Никанорова, Э.К. Хуснутдинова,
С.А. Федорова

СВЯЗЬ ЧЕРТ ЛИЧНОСТИ И ПЕРЕНЕСЕННОГО СТРЕССА С ФУНКЦИОНИРОВАНИЕМ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ОСИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.29

УДК 577.2:612.018+159.91

Целью данного исследования является проверка гипотезы о том, что показатели личностных черт (нейротизм, экстраверсия/интроверсия) и перенесенные в детстве стрессовые ситуации могут быть связаны с реактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Нами были исследованы здоровые взрослые мужчины якутской этнической принадлежности в возрасте 18–25 лет. Обнаружено, что высокий нейротизм и интроверсия ассоциированы с более низким уровнем кортизола в крови. Перенесенные стрессовые ситуации положительно ассоциированы с показателями нейротизма, но значимой корреляции с уровнем адренокортикотропного гормона и сывороточного кортизола у молодых людей обнаружено не было.

Ключевые слова: черты личности, кортизол, адренокортикотропный гормон (АКТГ), ГГН-ось, нейротизм, экстраверсия/интроверсия, стрессовые ситуации в раннем возрасте, якуты.

НАХОДКИН Сергей Сергеевич — н.с. НИЛМБ ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, sergnahod@mail.ru, ORCID 0000-0002-6917-5760; **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** — к.б.н., в.н.с. НИЛМБ ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. лаб. ЯНЦ КМП, barashkov2004@mail.ru, ORCID 0000-0002-6984-7934; **КАЗАНЦЕВА Анастасия Валерьевна** — к.б.н., с.н.с. Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, БГУ, kazantsa@mail.ru, ORCID 0000-0002-3744-8058; **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** — к.б.н., в.н.с. НИЛМБ ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с. ЯНЦ КМП, pshennikovavera@mail.ru, ORCID 0000-0001-6866-9462; **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** — м.н.с. ЯНЦ КМП, НИЛМБ ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, nikanorova.alena@mail.ru, ORCID 0000-0002-7129-6633; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** — д.б.н., проф., директор Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, зав. кафедрой БГУ, elzakh@mail.ru, ORCID 0000-0003-2987-3334; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** — д.б.н., гл.н.с., зав. НИЛМБ ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, sardaanafeodorova@mail.ru, ORCID 0000-0002-6952-3868.

The aim of this study is to test the hypothesis that personality traits (neuroticism, extraversion/introversion) and stressful life events in childhood could be related to HPA axis reactivity. We studied 121 healthy adult men of Yakut ethnicity aged 18–25 years. High neuroticism and introversion have been found to be associated with lower blood cortisol. Stressful life events have been positively associated with neuroticism, but we failed to detect a significant correlation with ACTH and serum cortisol levels in young people.

Keywords: personality traits, cortisol, adrenocorticotropin (ACTH), HPA-axis, neuroticism, extraversion, introversion, stressful events in childhood, Yakuts.

Введение. Нейробиологическая реакция на стресс через изменение уровня кортизола координируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью (ГГН). Реактивность ГГН-оси представляет потенциальный маркер чувствительности для различных нервно-психических расстройств. На примере проспективных исследований людей, не страдающих депрессией, показано, что такая черта личности, как нейротизм, который можно охарактеризовать тенденцией к глубокому

переживанию негативных эмоций, является фактором риска последующего развития депрессии [1, 19]. Более того, результаты поведенческих и молекулярно-генетических исследований показывают, что нейротизм и депрессия имеют общие генетические факторы риска [2, 6, 8, 29]. Однако до сих пор остается малоизученным вопрос, существует ли связь между показателями личностных черт (нейротизм, экстраверсия/интроверсия) и уровнем гормонов ГГН-оси. Результаты исследова-