

СЕРИЯ: МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

**ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА, СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА, ЛЕЧЕБНАЯ
ФИЗКУЛЬТУРА, КУРОРТОЛОГИЯ И ФИЗИОТЕРАПИЯ**
(научная специальность 3.1.33)

Культура физическая и здоровье. 2023. № 4 (88). С. 370-387.

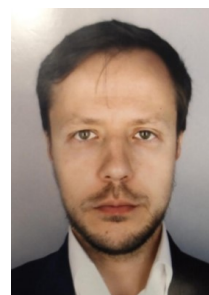
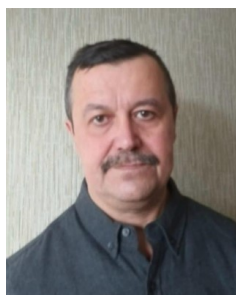
Physical Culture and Health. 2023, 4 (88), 370-387.

Научная статья

УДК 575

DOI: 10.47438/1999-3455_2023_4_370

РАЗРАБОТКА МУЛЬТИМИОКСНОЙ ПАНЕЛИ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ¹



Константин Владимирович Павлов ¹, Сергей Александрович Ширяев ^{2АБ},
Денис Андреевич Гудков ³

*Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени Академика Ю. М. Лопухина
Федерального медико-биологического агентства ¹, ^{2А}, ^{3А}
Москва, Россия*

*Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека ^{2Б}
Москва, Россия
Московский физико-технический институт ^{3Б}
Долгопрудный, Россия*

¹ Кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник
тел.: +7(499)246-44-09, e-mail: qpavlov@mail.ru
ORCID 0000-0003-1637-8000

^{2А} Лаборант-исследователь

^{2Б} Младший научный сотрудник
тел.: +7(495)332-01-01, e-mail: s-s-a-83@yandex.ru
ORCID 0009-0009-6665-0114

^{3А} Кандидат химических наук, аналитик

^{3Б} Исполнительный директор Центра внедрения геномных технологий
тел.: -, e-mail: gudkovdenis@gmail.com
ORCID 0000-0003-2582-1166

Аннотация. Жизнеспособность в психологии определяется по-разному, но в основе всегда указывается ее связь со способностью человека к восстановлению после стрессовых и травмирующих событий. Кроме того, считается, что индивиды с высоким уровнем жизнеспособности не только более адаптивно реагируют на стресс, но и способны формировать свою жизнь, так что вероятность возникновения травмирующих в ней событий становится ниже. Глобальное бремя стресса неуклонно растет (особенно в последние несколько лет), серьезно усилившись во время пандемии COVID-19. Именно поэтому исследование жизнеспособности является необходимым для борьбы со стрессом. Выявление факторов жизнеспособности, наряду с факторами высокого стресса может дать возможность смягчить эти негативные последствия стресса или повысить жизнеспособность человека. Психологическая жизнеспособность - многогранное и сложное явление. В то время как существует множество психологических черт и признаков, на основании которых выносятся оценка текущего уровня жизнеспособности (в основном оценка делается по результатам обработки опросников), в настоящее время все больше внимания уделяется поиску физических признаков, таких как белковые биомаркеры, генетические и эпигенетические маркеры. В данной статье мы разработали омиксную диагностическую панель, включающую в себя набор параметров – генов (однонуклеотидных полиморфизмов), миРНК, релевантных низкому уровню жизнеспособности, результатом скрининга которой является интегративная характеристика – показатель, коррелирующий с уровнем психологической жизнеспособности.

¹ Исследование было проведено в рамках государственного задания №7.002.21.800 «Нейробиологическое определение жизнеспособности» (шифр: Жизнеспособность) и с использованием компетенций ЦКП «Прикладная Генетика» МФТИ (Соглашение номер 075-15-2021-684).

Ключевые слова: психологическая жизнеспособность, молекулярно-генетические маркеры, мРНК, однонуклеотидный полиморфизм.

Для цитирования: Павлов К. В., Ширяев С. А., Гудков Д. А. Разработка мультимиксной панели оценки уровня жизнеспособности // Культура физическая и здоровье. 2023. № 4. С. 370-387. DOI: 10.47438/1999-3455_2023_4_370.

Введение

Жизнеспособность — это способность человека в долгосрочной перспективе преодолевать уязвимость к хроническим и острым психологическим заболеваниям и травмам, вызванных биологической и психосоциальной нагрузками (Marmot Michael G. and Fuhrer Rebecca, 2004; Werner & Smith, 2001). В целом ряде исследований было показано, что по сравнению с людьми, обладавшими низким уровнем жизнеспособности, участники с высокой жизнеспособностью демонстрировали адекватное совладение и адаптивную реакцию на стрессовые жизненные события, низкую восприимчивость к психопатологии, связанной со стрессом, а также надежную привязанность и более позитивные эмоции, а также повышенную открытость к необычным переживаниям (Carle & Chassin, 2004; Oshio et al., 2018; Ozbay et al., 2008). В то же время низкая степень жизнеспособности оказалась связанной с расстройствами настроения, тревогой и отрицательными эмоциями (Alves et al., 2017). Жизнеспособность – многомерная характеристика, и ее психологические аспекты состоят из нескольких приобретенных/усвоенных социальных признаков (Caffo & Belaise, 2003; Masten et al., 1990) но большинство из них связаны с умственной и физической способностью человека к восстановлению здоровых функций после получения хронического или острого стресса или неблагоприятных событий (Norris et al., 2008) генетической предрасположенности (Tannenbaum & Anisman, 2003), а также биологических (Charney, 2004), социальных факторов факторов (Campbell-Sills et al., 2006) и факторов окружающей среды (Haskett et al., 2006).

Существует несколько методов измерения жизнеспособности (Pangallo et al., 2015) Одним из наиболее действенных и надежных методов измерения устойчивости признака является Шкала устойчивости Коннора-Дэвидсона (CD-RISC, 2003) (Connor & Davidson, 2003), которая была переведена более чем на 50 языков и применена во многих странах и среди различных здоровых и клинических групп населения. Его конструктивная валидность также контролировалась генетическими маркерами (Feder et al., 2009a). CD-RISC является подходящим методом самоотчета для выявления предполагаемых нейробиологических маркеров, которые связаны с характеристиками устойчивости. Тест “Жизнеспособность”, разработанный А.В. Махначём также доказал свою пригодность для оценки уровня жизнеспособности русскоговорящего населения (Махнач А.В. & Лактионова А.И., 2007). Предоставляя результат (интегральную оценку жизнеспособности человека), существующие опросники не отвечают на очень важный вопрос: чем конкретно обусловлена высокая или низкая жизнеспособность человека, насколько данная характеристика человека генетически обусловлена, каков её динамический диапазон (насколько сильно и под действием каких факторов она может меняться). Для ответа на эти

вопросы необходимо понимание гуморальной, физиологической и биохимической основ психологической жизнеспособности; другими словами – понимание того, существуют ли четкая связь генетических, физиологических и биохимических процессов, протекающих в организме человека, с его жизнеспособностью. Расшифровка механизмов взаимосвязи этих процессов даст возможность контролировать их протекание, что позволит людям в будущем переносить неблагоприятные обстоятельства и последствия испытанного стресса с наименьшими потерями. Методы объективной (на основании молекулярно-генетических маркеров) оценки жизнеспособности, позволяя отнести человека в группу риска (с низкой стрессоустойчивостью), разработать индивидуальные рекомендации по снижению уровня стресса, тем самым предотвратить возможное развитие патологий.

Взаимодействие между генетическими предрасположенностями людей, историей их жизни и условиями окружающей среды определяет степень адаптации или дезадаптации к неблагоприятным событиям, способность справляться с ситуацией, личностные черты и реакции на стресс. Комплексные исследования частично выявили психобиологические и молекулярно-генетические корни жизнеспособности (Cicchetti & Blender, 2006; Davidson et al., 2005; Feder et al., 2009b; Niitsu et al., 2019), но противоречивые результаты показали, что закономерность и природа ассоциаций все еще неполны и выяснены не до конца. Данные различных диагностических исследований выявили некоторые биологические маркеры жизнеспособности, которые можно рассматривать как фактор профилактики психических заболеваний и способствуют выздоровлению от психических или соматических заболеваний (Brunetti et al., 2017). Исследования ассоциаций между биологическими и психологическими процессами и механизмов жизнеспособности охватывают практически все области когнитивной нейробиологии. Большая часть исследования сосредоточена на изучении дофаминэргической, серотонинэргической систем и оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (HPA), которые могут играть важную роль в генетических основах психологической жизнеспособности (Vythilingam et al., 2009; Wu et al., 2013). Возможно, интегративный подход, основанный не на поиске единичных коррелятов между генетическими полиморфизмами и уровнем жизнеспособности, а построение предиктивной модели на основе одновременного измерения нескольких независимых параметров, позволит более точно предсказывать жизнеспособность.

Среди наиболее вероятных кандидатов для формирования омиксной генетической панели оценки уровня жизнеспособности можно выделить следующие однонуклеотидные полиморфизмы и микроРНК, связанные с активностью генов, кодирующих нейротрофический фактор мозга (BDNF); серотониновые рецепторы 5-HT_{2A} (HTR2A), 5-HT_{1A} (HTR1A); рецептор корти-

котропин-рилизинг гормона (CRHR1); катехол-о-метилтрансферазу (COMT); рецептор дофамина D3 (DRD3); минералкортикоидный рецептор (MR); серотониновый транспортер (SERT). Для формирования диагностической омиксной панели нами были отобраны 7 однонуклеотидных полиморфизмов и 7 микро-РНК, которые согласно литературным данным ассоциированы с активностью вышеуказанных генов.

Полиморфизм rs6265

Rs6265 G > A – наиболее распространенный локус однонуклеотидного полиморфизма (SNP) в 5' промоторной области гена BDNF, который расположен на коротком плече хромосомы 11p13. Этот вариант гена включает нуклеотидную замену гуанина на аденин в позиции 196 в кодирующей области BDNF, что приводит к не синонимичной аминокислотной замене валина (Val) на метионин (Met) в кодоне 66 про-домена BDNF (Egan et al., 2003). Аллель Met демонстрирует аномальный внутриклеточный трафик и регулирует секрецию BDNF по сравнению с аллелем Val, который связан с более низким высвобождением BDNF, что приводит к снижению высвобождения дофамина, зависящего от активности, при активации нейронов (Egan et al., 2003)]. Что касается посттравматического стрессового расстройства, то носители аллеля Met демонстрируют повышенную активность в нейронных структурах и, по-видимому, более подвержены развитию заболевания (Lonsdorf et al., 2015). На сегодняшний день доказано, что полиморфизм rs6265 G > A связан со многими заболеваниями центральной нервной системы, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, депрессия и самоубийства (Aldoghachi et al., 2019; Brown et al., 2020; J. Y. Wang et al., 2015). Результаты метаанализа (Hu et al., 2021) свидетельствуют о том, что полиморфизм BDNF rs6265 G > A связан с предрасположенностью к ПТСР у людей азиатского происхождения.

Полиморфизм rs6314

Рецептор 5-HT_{2A} участвует в процессах памяти, и замена С на Т в паре оснований 1354 в его гене HTR2A (rs6314) приводит к изменению аминокислоты гистидина на тирозин в кодоне 452 (Ozaki et al., 1996), что является функциональным SNP (Manji et al., 1997). Несколько исследований показали, что более редкий Т-аллель ассоциируется с ухудшением памяти (De Quervain et al., 2003; Wagner et al., 2008). В метаанализе этого генетического варианта в подгруппе суицидальных исследований случай-контроль, изучавших суицидальные мысли и попытки самоубийства (в сравнении с завершением самоубийства), было обнаружено, что частота более редкого Т-аллеля в случаях по сравнению с контролем ниже, $p = .045$; однако в целом по метаанализу она не была значимой, $p = 0,21$ (Li et al., 2006). Таким образом, хотя Т-аллель, по-видимому, неблагоприятен для памяти, есть намеки на то, что С-аллель может повышать риск развития депрессии. Исследование ассоциации отдельных полиморфизмов с оптимизмом и жизнеспособностью у пожилых людей показал, что rs6314 единственный из полиморфизмов, достигающих порога значимости Бонферрони для ассоциации rs6314 с оптимизмом (Rana et al., 2014).

Полиморфизм rs6313

rs6313, расположен на участке 102 в середине экзона 1 и состоит из Т и С аллелей, также встречающихся в

популяциях примерно в равных пропорциях, причем оба они кодируют серин в кодоне 34 (Serretti et al., 2007). Данный полиморфизм связывают с различными психологическими расстройствами, часто с противоречивыми результатами. В одном метаанализе было обнаружено, что аллель rs6313 С повышает риск развития шизофрении в исследованиях, где С был минорным аллелем, а в другом метаанализе было обнаружено, что rs6311A, находящийся в полном неравновесии по сцеплению с rs6313Т, повышает риск развития шизофрении (Sun et al., 2017). Мета-анализ (Lin et al., 2014) показал, что аллель Т гена rs6313 коррелирует с лучшим ответом на антидепрессанты, а аллель С гена rs6313 связан с сезонными проявлениями депрессии (Arias et al., 2001).

Полиморфизм rs16940665

Была обнаружена значимая ассоциация ($p < 0,001$) между вариантами гена рецептора кортикотропин-рилизинг гормона CRHR1 rs16940665 и ответом на антидепрессанты тианептин и ремиссией по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Ramos et al., 2020). Аллельные вариации в CRHR1 предрасполагают к паническому расстройству за счет смещения в сторону страха. Также rs16940665 связывают с склонностью к суициду (De Luca et al., 2008).

Полиморфизм rs4680

rs4680 – один из часто изучаемых генов уязвимости к психозам. Однонуклеотидный полиморфизм rs4680 (SNP) вызывает замену G на A, в результате которой валин (Val) меняется на метионин (Met) в кодоне 158 (Vall58Met), что влияет на активность гена катехол-ометилтрансферазы COMT. Аллель G гена COMT rs4680 ассоциируется с более высокой активностью COMT, что, в свою очередь, приводит к снижению активности дофамина и относительно более низкой префронтальной когнитивной активности, в то время как аллель А ассоциируется с лучшими показателями исполнительской функции и рабочей памяти (Feder et al., 2009b; J. I. Kang et al., 2013; Veronica Witte et al., 2012). У лиц с генотипом GG гена COMT rs4680 по сравнению с носителями генотипа А чаще возникают психозы на фоне употребления каннабиса и плохого обращения в детстве (Hayes et al., 2017; Jin et al., 2019).

Полиморфизм rs6280

rs6280 относится к гену рецептора дофамина D3 (DRD3), который играет важную роль в когнитивной функции и является геном-кандидатом для шизофрении. Носители генотипа С rs6280 среди пациентов с первым эпизодом шизофрении, не принимающих лекарств, имеют более выраженные когнитивные нарушения (Y. Kang et al., 2023). В многочисленных исследованиях сообщалось об ассоциации между rs6280 и риском развития шизофрении в восточноазиатской популяции (Y. Kang et al., 2023). Кроме того, показана ассоциация данного полиморфизма с низкой жизнеспособностью (Azadmarzabadi & Haghighatfard, 2021).

Полиморфизм rs5522

Функциональность минералкортикоидных рецепторов MR определяется однонуклеотидными полиморфизмами (Ghizzoni et al., 2011). Среди которых rs5522 хорошо охарактеризован, и для него показано, что данный полиморфизм влияет на транс-активацию, изменяя либо экспрессию, либо функциональность MR после связывания кортизола (de Kloet et al., 2016). Вместе с

rs2070951 эти два SNP теоретически приводят к образованию четырех гаплотипов MR, три из которых распространены в общей популяции: гаплотип 1 (GA), гаплотип 2 (CA) и гаплотип 3 (CG) (van Leeuwen et al., 2011). Лица, гомозиготные по гаплотипу 2, демонстрируют наиболее высокий вегетативный ответ после переживания психосоциального стрессора, более низкие показатели стресса (van Leeuwen et al., 2011); более высокий уровень оптимизма и более низкий уровень безнадежности у женщин (Hamstra et al., 2015) и более низкий риск развития депрессии у женщин (Klok et al., 2011). Гаплотип 1 (GA) коррелирует с риском развития депрессии после жестокого обращения в детстве, причем риск повышен у женщин, но снижен у мужчин (Vinkers et al., 2015). Поскольку MR тесно вовлечены в оценку стресса, несколько исследований выдвинули гаплотип rs5522 в качестве важного фактора в исследованиях стресса [Klok et al., 2011].

Роль миРНК miR-16

Несколько исследований выявили влияние miR-16 на активность BDNF (Dai et al., 2015), что было обусловлено его способностью связываться с данным геном. Кроме того, одной из мишеней miR-16 является серотониновый транспортер (SERT), изменение активности которого в некоторых случаях связывают с депрессией (Baudry et al., 2010). SERT вызывает обратный захват серотонина и является фармакологической мишенью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) антидепрессантов. Уровень экспрессии SERT снижается при повышении уровня miR-16 вследствие длительного лечения флуоксетином (Baudry et al., 2010). Также концентрация miR-16 в сыворотке крови пациентов с большим депрессивным расстройством заметно ниже по отношению к здоровыми людьми (Gheysarzadeh et al., 2018).

Роль миРНК miR-20

miR-20a/b регулируют концентрацию белка циклина D1 (Ghosh et al., 2014), что лежит в основе механизма, позволяющего кортикальным предшественникам “принимать решения” о пролиферации или дифференцировке. Кроме того, miR-20a участвует в регуляции роста нейритов во время нормального развития нейронов коры головного мозга (Arzhanov et al., 2022), что можно связать подавлением митохондриальной дисфункции, воспаления и апоптоза клеток данной микро-РНК (Q. Wang et al., 2021).

Роль миРНК miR-21

Установлено, что miR-21 играет важную роль в возникновении и развитии различных заболеваний ЦНС (Chen et al., 2021; Surina et al., 2021). Поэтому дефицит miR-21 предлагается в качестве прогностического и диагностического биомаркера для многих заболеваний

ЦНС, включая болезнь Паркинсона (БП), рассеянный склероз (РС), миастению гравис (МГ) и эпилепсию. Одновременно с этим положительная регуляция miR-21 понижает когнитивные расстройства и патологические изменения в животных моделях (Cui et al., 2018).

Роль миРНК miR-26

Помимо роли miR-26 в дифференцировке и развитии тканей, это семейство миРНК связано с регуляцией нейронной функции через BDNF (Caputo et al., 2011) и серотонинергической активности через HTR1A (Issler et al., 2014). Эта миРНК вносит большой вклад в нейротрофическое действие BDNF (Caputo et al., 2011) и играет важную роль в патогенезе психических расстройств, а также в эффективности действия антипсихотических препаратов и стабилизаторов настроения. Получены доказательства существенного снижения экспрессии данной миРНК при СДВГ (Sánchez-Mora et al., 2019).

Роль миРНК miR-29

В основном считается, что miR-29 причастна к механизмам воспаления (Olivieri et al., 2013). Однако, в недавней работе было показано ее участие данной в управлении реакцией на стрессовые жизненные события (Maffioletti et al., 2021).

Роль миРНК miR-134

Это одна из тканеспецифичных миРНК, обнаруженных в мозге (Lagos-Quintana et al., 2002). Недавнее исследование показало, что снижение экспрессии miR-134 нарушает синаптическую пластичность (Ye et al., 2016), что связано с различными нейробиологическими расстройствами, включая БДР (Holtmaat & Svoboda, 2009).

Роль миРНК miR-142

Ингибирование miR-142-5p приводит к увеличению экспрессии BDNF и уменьшению тревожно-подобного поведения и дефицита памяти (Spiegel et al., 2014). Постмертные образцы мозга человека, полученные от пациентов с ПТСР, показали измененную экспрессию нескольких миРНК, особенно в гиппокампе и миндалине (Girgenti & Duman, 2018). Как показал крупномасштабный анализ, среди них miR-142, обладает наиболее значительной дисрегуляторной функцией (Balakathiresan et al., 2014).

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. На основе проведенного анализа литературных данных нами была сформирована следующая диагностическая панель низкого уровня жизнеспособности: 7 полиморфизмов в генах BDNF, HTR2A, CRHR1, COMT, DRD3 и MR, приведенные в табл. 1; относительные изменения концентрации 7 типов миРНК, приведенные в табл. 2.

Таблица 1 – Генетическая панель, однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с пониженным уровнем жизнеспособности

Номер	Полиморфизм	Референсный аллель	Рисковый аллель
1	rs6265	C>T	C
2	rs6314	G>A	G
3	rs6313	G>A	G
4	rs16940665	T>C	T
5	rs4680	G>A	G
6	rs6280	C>T	C
7	rs5522	C>T	C

Таблица 2 – миРНК, ассоциированные с пониженным уровнем жизнеспособности

#	Название	Изменение относительно среднего и высокого уровня жизнеспособности
1	hsa-miR-16-5p	понижается
2	hsa-miR-20b-5p	понижается
3	hsa-miR-21-5p	понижается
4	hsa-miR-26b-5p	понижается
5	hsa-miR-29a-3p	понижается
6	hsa-miR-134-5p	растет
7	hsa-miR-142-3p	растет

В качестве метода оценки уровня жизнеспособности нами было предложено использование балльной шкалы – когда отсутствию или наличию потенциального маркера низкого уровня жизнеспособности присваивался 0 или 1 балл, соответственно. В случае генетической панели индикаторами служили конкретные полиморфизмы, приведенные в Таблице 1. Для миРНК оценивалась величина отклонения ее концентрации в слюне конкретного индивидуума от среднего значения, определенного для всей группы исследуемых. Если показатель отличался на величину, превышающую стандартное отклонение, в сторону увеличения или уменьшения согласно Таблице 2, то ему присваивался 1 балл. Согласно разработанной методике подсчета баллов итоговая оценка может принимать значения от 0 до 14. Чем больше баллов, тем ниже оценивается уровень жизнеспособности. Также испытуемые отвечали на вопросы теста «Жизнеспособность», на основании которого проводилась независимая оценка уровня их психологической жизнеспособности.

Для участия в исследовании нами было проведено тестирование 239 здоровых испытуемых (69 мужчин и 170 женщин). Участники отвечали на вопросы двух тестов - 1) тест «Жизнеспособность взрослых Исследовательского центра жизнеспособности» (Resilience Research Centre Adult Resilience Measure, RRC-ARM) (Ungar, Liebenberg, 2013); 2) тест «Список стрессовых ситуаций» М. Маркса, Т. Гаррити, Ф. Боуэрс (Marx, Garritty, Bowers, 1975). Для чего все добровольцы регистрировались на сайте <https://mentalresilience.ru/> или с использованием специально разработанного приложения “Жизнеспособность”, их участие в исследовании подтверждалось соответствующим информированным согласием. Результаты тестирования предоставлялись в личных кабинетах на сайте и мобильном приложении. Было обнаружена незначительная отрицательная взаимосвязь между уровнем самооценки жизнеспособности и частотой и интенсивностью переживания событий в жизни. «Чем больше стрессовых ситуаций человек пережил за последний год своей жизни, тем ниже он оценивает свои ресурсы жизнеспособности. Истощение адаптационных ресурсов приводит к усилению реакции на стрессовые ситуации и, как следствие, к поведению, провоцирующему новые стрессы. Таким образом, возникает реципрокная связь между этими показателями.» (Makhnach et al., 2023). Из чего можно сделать предположение, что люди, реже сталкивающиеся со стрессовыми ситуациями, склонны завышению оценки уровня своей жизнеспособности. Поэтому для валидации генетической оценки уровня жизнеспособности нами были

отобраны 25 испытуемых, набравших наибольшее значение баллов по результатам теста «Список стрессовых ситуаций». Возраст испытуемых был от 27 до 45 лет (10 женщин и 15 мужчин). Средний возраст испытуемых составлял 34±9 лет.

Материалы и методы

Забор биоматериала

Все испытуемые были проинструктированы о правилах забора биоматериала (слюны) для исследования: воздержаться от приема пищи и курения в течение полтора часов до начала процедуры сбора слюны; непосредственно перед взятием образцов вымыть руки и прополоскать рот теплой водой; набрать слюну в пробирку, путем сплевывания. Собиралось не менее 3 мл слюны. Процесс забора можно было растянуть по времени на час, при этом пробирка убиралась в холодильник. По окончании сбора пробирки с материалом хранились на минус 20. Также проводился забор буккального эпителия.

Измерение концентрации миРНК

После хранения при -80 °C образцы оттаивали на водяной бане при +4 °C и делили на аликвоты по 2 мл каждая. Затем их центрифугировали сначала при 1500 g в течение 10 минут, затем при 17500 g в течение 15 минут, оба раза перенося супернатант в свежую пробирку, удаляя нежелательный дебрис и фрагменты клеток. После этого образцы центрифугировали при 160 000 g в течение 1 часа при +4 °C. Затем супернатант удаляли, а осадок, содержащий экзосомы слюны, переносили в другую пробирку. Далее выделение проводили с использованием набора реагентов QIAamp miRNA Mini kit (QIAGEN), согласно инструкции производителя, миРНК элюировали в 30 мкл воды, свободной от РНКаз, центрифугируя при 11 000 g в течение 30 с. Элюцию повторяли, нанося элюированную миРНК на те же колонки ещё раз, чтобы повысить выход. Выделенные образцы микроРНК хранили при -80°C. Пробоподготовку к нанопоровому секвенированию осуществляли согласно методу, разработанному ранее, на основе метода, опубликованного в литературе (Volden et al., 2018). Определение концентрации выделенных микроРНК осуществляли с помощью флуориметра Qubit® 3.0 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific) в соответствии с инструкцией производителя. Проведение ПЦР для получения дцДНК, ПЦР циклизации, RCA и подготовку библиотек осуществляли с использованием рекомендованного протокола для набора SQK-RNA001 (Oxford Nanopore Technologies). Для секвенирования были использованы проточные ячейки MinION R9.4 (Oxford

Nanopore Technologies). Одновременно с секвенированием осуществляли basecalling с помощью Albacore (v 2.0), который был интегрирован в программное обеспечение MinION (MinKNOW, v1.10.23).

Генотипирование

Для выделения ДНК из буккального эпителия был использован набор реагентов для выделения ДНК из тканей (QIAamp DNA mini kit, QIAGEN, Германия). Метод был опробован для работы с буккальным эпителием. Мазок или фрагмент текстильного материала (0,5 см²) помещали в пробирку 2 мл. После чего добавляли к образцу 20 мкл Протеиназы К и 500 мкл буфера ATL. Перемешивали содержимое на вортексе в течение 10 с и далее инкубировали при 56°C при встряхивании (900 об/мин) не менее 1 ч. После этого, удалив из пробирки остаток тампона, ЦФ МАХ/ 5 мин, и отбирали 300 мкл надосадочной жидкости в новую пробирку. Добавляли 300 мкл буфера AL, перемешивали на вортексе 10 с, инкубировали в термошейкере при 70°C/ 900 об/мин/ 10 мин, ЦФ 14 000 об/мин/ 1 мин, и переносили надосадочную жидкость в новую пробирку 1.5 мл. Добавляли 150 мкл этилового спирта (96%). Полученный лизат переносили в колонку QIAamp MinElute, ЦФ 8000 об/мин/ 1 мин. Вносили на колонку последовательно 500 мкл буфера AW1, с последующим центрифугированием ЦФ 8000 об/мин/ 1 мин, 700 мкл буфера AW2, ЦФ 8000 об/мин/ 1 мин; 700 мкл этилового спирта (96%), ЦФ 8000 об/мин/ 1 мин. Помещали колонку QIAamp MinElute в чистую пробирку для сбора образцов 2 мл. Далее мембрану высушивали, и помещали колонку в чистую пробирку 1,5 мл. QIAamp MinElute с открытой крышкой инкубировали при комнатной температуре (15–25°C) в течение 10 мин или при 56°C в течение 3 мин. Затем наносили 20–50 мкл буфера АТЕ или дистиллированной воды по центру мембран, закрывали крышку и инкубировали при комнатной температуре/ 1 мин. По данной методике было выделено ДНК

из 25 образцов буккального эпителия. Средняя концентрация ДНК составила 37.7±25.3 нг/ мкл (минимальное значение – 1 нг/мкл, максимальное – 130 нг/ мкл). Образцы помещены в биобанк на хранение при -20°C.

После выделения ДНК осуществляли пробоподготовку образцов:

а) для генотипирования на чипах Illumina Infinium BeadChip v.1.4 (155 образцов)

б) для генотипирования с использованием ампликонной панели (100 образцов)

Пробоподготовка ДНК к анализу на чипах осуществлялась согласно стандартной методике производителя, которая включала ПЦР с использованием синтетических праймеров и ферментативных систем: были поставлены ряд мультиплексных реакций (по 3 реакции/ образец). Для постановки ПЦР были использованы наборы реагентов QIAGEN Multiplex PCR Kit.

Результаты

Результаты молекулярно-генетического скрининга, а также количество баллов в категории «Жизнеспособность общая», полученные испытуемыми приведены в Таблице 3. Количество баллов, которые набрали испытуемые в результате их скринингового обследования, варьировало в диапазоне от 2 до 8, а среднее значение составило 4.9±1.4. Соответственно, показателем низкого уровня жизнеспособности считали отклонение суммы баллов от среднего значения на величину, превышающую дисперсию распределения. Таким образом, показателем низкого уровня жизнеспособности считалось итоговая оценка выше 6 баллов. Среди 25 испытуемых с оценкой выше порогового значения оказалось 3. Определение уровня жизнеспособности с помощью теста «Жизнеспособность» показало, что только у одного из них жизнеспособность оценивается как низкая, у остальных был средний уровень жизнеспособности.

	хол	буг	вал	про	1	2	3	4	5	6	7	П1	П2	П3	П4	П5	П6	П7	Сум	Ж
1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	5	3.13
2	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	8	2.5
3	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4	3.83
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	3	4.01
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	4	3.6
6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	5	3.16
7	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	5	3.79
8	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	4	4.37
9	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	5	3.44
10	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	5	3.18
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	4.01
12	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	1	1	7	3.52
13	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	5	3.49
14	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	3.63
15	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	5	3.21
16	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	5	3.73
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	4.53
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	5	4.33
19	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	5	3.54
20	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	7	3.6

	хол	бут	вал	про	1	2	3	4	5	6	7	П1	П2	П3	П4	П5	П6	П7	Сум	Ж
21	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	6	3.85
22	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	5	3.05
23	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	5	3.21
24	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	5	3.45
25	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	6	2.78

Таблица 3. – Результаты молекулярно-генетического скрининга и прохождения теста «Жизнеспособность»
Сокращения – номер испытуемого; **хол** – холин; **бут** – бтират; **вал** – 2-гидроксиизовалерат; **про** – пропионат; **1** – hsa-miR-16-5p; **2** – hsa-miR-20b-5p; **3** – hsa-miR-21-5p; **4** – hsa-miR-26b-5p; **5** – hsa-miR-29a-3p; **6** – hsa-miR-134-5p; **7** – hsa-miR-142-3p; **П1** – rs6265; **П2** – rs6314; **П3** – rs6313; **П4** – rs16940665; **П5** – rs4680; **П6** – rs6280; **П7** – rs5522; **Сум** – сумма баллов молекулярно-

генетического скрининга; **Ж** – результат прохождения теста «Жизнеспособность».

Однако совокупный анализ данных определил заметную корреляцию между результатами заполнения опросника и молекулярно-генетического скрининга (рисунк 1), коэффициент корреляции Пирсона составил – 0.63 (p -value < 0.001).

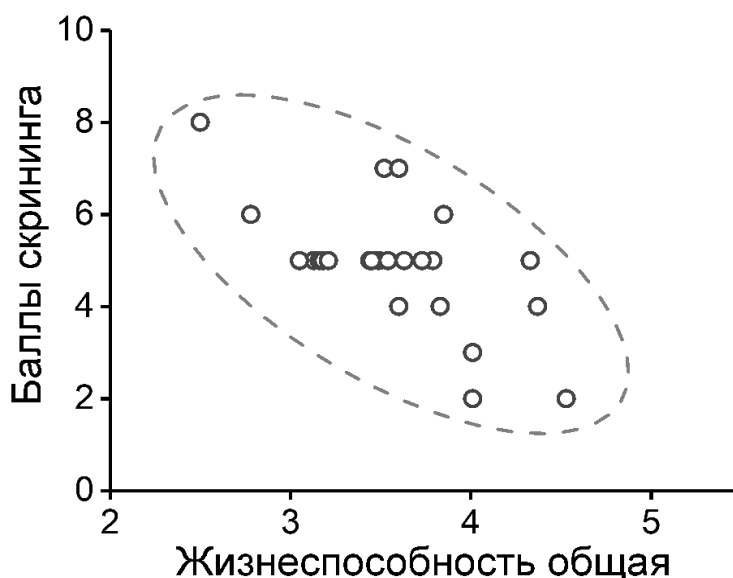


Рис. 1 – Взаимосвязь результатов молекулярно-генетического скрининга и результатов тестирования.
Доверительный эллипс (95 %) обозначен штриховой линией

Выводы и заключение

В данной работе нами представлена и апробирована омиксная диагностическая панель для определения риска наличия пониженного уровня психологической жизнеспособности у здорового человека. Предложенная панель включает 14 различных показателя (7 однонуклеотидных полиморфизмов и 7 миРНК), для каждого из которых были обнаружена потенциальная возможность ассоциации с пониженной психологической жизнеспособностью или процессами ее определяющими. Нами был разработан метод подсчета результатов скрининга, на основании которого делается заключение об уровне жизнеспособности индивида. Был проведена валидация предложенного метода на основании сопоставления данных скрининга с выполнением тестового задания «Жизнеспособность» среди 25 добровольцев. Показано, что предложенный метод оценки жизнеспособности на основе биологических маркеров имеет тенденцию

к выявлению низкого уровня жизнеспособности. Более того была установлена выраженная корреляция между скрининговым исследованием и психологическим тестированием. Таким образом, можно заключить, что не смотря на слабую корреляцию каждого из маркеров, формирующих диагностическую панель низкой жизнеспособности, их совокупные показатели заметно повышают степень точность выявления индивидов с низким уровнем жизнеспособности. Такой результат представляется логичным, поскольку фактическое снижение такой важной нейрофизиологической характеристики, как способность адаптации к стрессу, и должно наблюдаться лишь при совпадении нескольких факторов, опосредующих ее.

Благодарности

Работа была сделана с участием Центра коллективного пользования в области генетики МФТИ.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Библиографический список

1. Aldoghachi, A. F., Tor, Y. S., Redzun, S. Z., Bin Lokman, K. A., Abdul Razaq, N. A., Shahbudin, A. F., Badamasi, I. M., Cheah, P. S., Stanslas, J., Veerakumarasivam, A., Rosli, R., Ibrahim, N., Lye, M. S., & Ling, K. H. (2019). Screening of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) single nucleotide polymorphisms and plasma BDNF levels among Malaysian major depressive disorder patients. *PLoS ONE*, 14(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211241>
2. Alves, N. D., Correia, J. S., Patrício, P., Mateus-Pinheiro, A., Machado-Santos, A. R., Loureiro-Campos, E., Morais, M., Bessa, J. M., Sousa, N., & Pinto, L. (2017). Adult hippocampal neuroplasticity triggers susceptibility to recurrent depression. *Translational Psychiatry*, 7(3). <https://doi.org/10.1038/tp.2017.29>
3. Arias, B., Gasty, C., Catalón, R., Gutiérrez, B., Pintor, L., & Faanós, L. (2001). The 5-HT_{2A} receptor gene 102T/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, 105(8), 801–804. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10099>
4. Arzhanov, I., Sintakova, K., & Romanyuk, N. (2022). The Role of miR-20 in Health and Disease of the Central Nervous System. In *Cells* (Vol. 11, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells11091525>
5. Azadmarzabadi, E., & Haghighatfard, A. (2021). Detection of six novel de novo mutations in individuals with low resilience to psychological stress. *PLoS ONE*, 16(9 September). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256285>
6. Balakathiresan, N. S., Chandran, R., Bhomia, M., Jia, M., Li, H., & Maheshwari, R. K. (2014). Serum and amygdala microRNA signatures of posttraumatic stress: Fear correlation and biomarker potential. *Journal of Psychiatric Research*, 57(1), 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.05.020>
7. Baudry, A., Mouillet-Richard, S., Schneider, B., Launay, J. M., & Kellermann, O. (2010). MiR-16 targets the serotonin transporter: A new facet for adaptive responses to antidepressants. *Science*, 329(5998), 1537–1541. <https://doi.org/10.1126/science.1193692>
8. Brown, D. T., Vickers, J. C., Stuart, K. E., Cechova, K., & Ward, D. D. (2020). The BDNF Val66Met polymorphism modulates resilience of neurological functioning to brain ageing and dementia: A narrative review. In *Brain Sciences* (Vol. 10, Issue 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/brainsci10040195>
9. Brunetti, M., Marzetti, L., Sepede, G., Zappasodi, F., Pizzella, V., Sarchione, F., Vellante, F., Martinotti, G., & Di Giannantonio, M. (2017). Resilience and cross-network connectivity: A neural model for post-trauma survival. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 77, 110–119. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.010>
10. Caffo, E., & Belaise, C. (2003). Psychological aspects of traumatic injury in children and adolescents. In *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* (Vol. 12, Issue 3, pp. 493–535). W.B. Saunders. [https://doi.org/10.1016/S1056-4993\(03\)00004-X](https://doi.org/10.1016/S1056-4993(03)00004-X)
11. Campbell-Sills, L., Cohan, S. L., & Stein, M. B. (2006). Relationship of resilience to personality, coping, and psychiatric symptoms in young adults. *Behaviour Research and Therapy*, 44(4), 585–599. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.05.001>
12. Caputo, V., Sinibaldi, L., Fiorentino, A., Parisi, C., Catalanotto, C., Pasini, A., Cogoni, C., & Pizzuti, A. (2011). Brain derived neurotrophic factor (BDNF) expression is regulated by microRNAs miR-26a and miR-26b allele-specific binding. *PLoS ONE*, 6(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028656>
13. Carle, A. C., & Chassin, L. (2004). Resilience in a community sample of children of alcoholics: Its prevalence and relation to internalizing symptomatology and positive affect. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 25(5), 577–595. <https://doi.org/10.1016/j.appdev.2004.08.005>
14. Charney, D. S. (2004). Psychobiological Mechanisms of Resilience and Vulnerability: Implications for Successful Adaptation to Extreme Stress. In *Am J Psychiatry* (Vol. 161, Issue 2). <http://ajp.psychiatryonline.org>
15. Chen, C., Liu, Y. M., Fu, B. L., Xu, L. L., & Wang, B. (2021). MicroRNA-21: An Emerging Player in Bone Diseases. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.722804>
16. Cicchetti, D., & Blender, J. A. (2006). A multiple-levels-of-analysis perspective on resilience: Implications for the developing brain, neural plasticity, and preventive interventions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1094, 248–258. <https://doi.org/10.1196/annals.1376.029>
17. Connor, K. M., & Davidson, J. R. T. (2003). Development of a new Resilience scale: The Connor-Davidson Resilience scale (CD-RISC). *Depression and Anxiety*, 18(2), 76–82. <https://doi.org/10.1002/da.10113>
18. Cui, G. H., Wu, J., Mou, F. F., Xie, W. H., Wang, F. B., Wang, Q. L., Fang, J., Xu, Y. W., Dong, Y. R., Liu, J. R., & Guo, H. D. (2018). Exosomes derived from hypoxia-preconditioned mesenchymal stromal cells ameliorate cognitive decline by rescuing synaptic dysfunction and regulating inflammatory responses in APP/PS1 mice. *FASEB Journal*, 32(2), 654–668. <https://doi.org/10.1096/fj.201700600R>
19. Dai, W., Li, W., Hoque, M., Li, Z., Tian, B., & Makeyev, E. V. (2015). A post-transcriptional mechanism pacing expression of neural genes with precursor cell differentiation status. *Nature Communications*, 6. <https://doi.org/10.1038/ncomms8576>

20. Davidson, J., Watkins, L., Owens, M., Krulewicz, S., Connor, K., Carpenter, D., Krishnan, R., & Nemeroff, C. (2005). Effects of paroxetine and venlafaxine XR on heart rate variability in depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(5), 480–484. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000177547.28961.03>
21. de Kloet, E. R., Otte, C., Kumsta, R., Kok, L., Hillegers, M. H. J., Hasselmann, H., Kliegel, D., & Jolles, M. (2016). Stress and Depression: a Crucial Role of the Mineralocorticoid Receptor. In *Journal of Neuroendocrinology* (Vol. 28, Issue 8). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jne.12379>
22. De Luca, V., Tharmalingam, S., Zai, C., Potapova, N., Strauss, J., Vincent, J., & Kennedy, J. L. (2008). Association of HPA axis genes with suicidal behaviour in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 24(5), 677–682. <https://doi.org/10.1177/0269881108097817>
23. De Quervain, D. J. F., Henke, K., Aerni, A., Coluccia, D., Wollmer, M. A., Hock, C., Nitsch, R. M., & Papasotiropoulos, A. (2003). A functional genetic variation of the 5-HT_{2a} receptor affects human memory. *Nature Neuroscience*, 6(11), 1141–1142. <https://doi.org/10.1038/nn1146>
24. Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function and its val/met polymorphism in human memory and hippocampal function and suggest val/met exerts these effects by impacting intracellular trafficking and activity-dependent secretion of BDNF. In *Cell* (Vol. 112).
25. Feder, A., Nestler, E. J., & Charney, D. S. (2009a). Psychobiology and molecular genetics of resilience. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 10, Issue 6, pp. 446–457). <https://doi.org/10.1038/nrn2649>
26. Feder, A., Nestler, E. J., & Charney, D. S. (2009b). Psychobiology and molecular genetics of resilience. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 10, Issue 6, pp. 446–457). <https://doi.org/10.1038/nrn2649>
27. Gheysarzadeh, A., Sadeghifard, N., Afraidooni, L., Pooyan, F., Mofid, M., Valadbeigi, H., Bakhtiari, H., & Keikhavani, S. (2018). Serum-based microRNA biomarkers for major depression: MiR-16, miR-135a, and miR-1202. *Journal of Research in Medical Sciences*, 23(1), 69. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_879_17
28. Ghizzoni, L., Cappa, M., Chrousos, G., Loche, S., & Maghnie, M. (2011). Mineralocorticoid Receptor Gene Variants as Determinants of HPA Axis Regulation and Behavior. In *Endocr Dev. Basel, Karger* (Vol. 20).
29. Ghosh, T., Aprea, J., Nardelli, J., Engel, H., Selinger, C., Mombereau, C., Lemonnier, T., Moutkine, I., Schwendimann, L., Dori, M., Irinopoulou, T., Henrion-Caude, A., Benecke, A. G., Arnold, S. J., Gressens, P., Calegari, F., & Groszer, M. (2014). MicroRNAs Establish Robustness and Adaptability of a Critical Gene Network to Regulate Progenitor Fate Decisions during Cortical Neurogenesis. *Cell Reports*, 7(6), 1779–1788. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.05.029>
30. Girgenti, M. J., & Duman, R. S. (2018). Transcriptome Alterations in Posttraumatic Stress Disorder. In *Biological Psychiatry* (Vol. 83, Issue 10, pp. 840–848). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.09.023>
31. Hamstra, D. A., de Kloet, E. R., van Hemert, A. M., de Rijk, R. H., & Van der Does, A. J. W. (2015). Mineralocorticoid receptor haplotype, oral contraceptives and emotional information processing. *Neuroscience*, 286, 412–422. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.12.004>
32. Haskett, M. E., Nears, K., Sabourin Ward, C., & McPherson, A. V. (2006). Diversity in adjustment of maltreated children: Factors associated with resilient functioning. *Clinical Psychology Review*, 26(6), 796–812. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.03.005>
33. Hayes, J. P., Logue, M. W., Reagan, A., Salat, D., Wolf, E. J., Sadeh, N., Spielberg, J. M., Sperbeck, E., Hayes, S. M., McGlinchey, R. E., Milberg, W. P., Verfaellie, M., Stone, A., Schichman, S. A., & Miller, M. W. (2017). COMT Val158Met polymorphism moderates the association between PTSD symptom severity and hippocampal volume. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 42(2), 95–102. <https://doi.org/10.1503/jpn.150339>
34. Holtmaat, A., & Svoboda, K. (2009). Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 10, Issue 9, pp. 647–658). <https://doi.org/10.1038/nrn2699>
35. Hu, X. Y., Wu, Y. L., Cheng, C. H., Liu, X. X., & Zhou, L. (2021). Association of Brain-Derived Neurotrophic Factor rs6265 G>A polymorphism and Post-traumatic Stress Disorder susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior*, 11(5). <https://doi.org/10.1002/brb3.2118>
36. Issler, O., Haramati, S., Paul, E. D., Maeno, H., Navon, I., Zwang, R., Gil, S., Mayberg, H. S., Dunlop, B. W., Menke, A., Awatramani, R., Binder, E. B., Deneris, E. S., Lowry, C. A., & Chen, A. (2014). MicroRNA 135 is essential for chronic stress resiliency, antidepressant efficacy, and intact serotonergic activity. *Neuron*, 83(2), 344–360. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.042>
37. Jin, M. J., Jeon, H., Hyun, M. H., & Lee, S. H. (2019). Influence of childhood trauma and brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on posttraumatic stress symptoms and cortical thickness. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42563-6>
38. Kang, J. I., Kim, S. J., Song, Y. Y., Namkoong, K., & An, S. K. (2013). Genetic influence of COMT and BDNF gene polymorphisms on resilience in healthy college students. *Neuropsychobiology*, 68(3), 174–180. <https://doi.org/10.1159/000353257>
39. Kang, Y., Zhang, Y., Huang, K., & Wang, Z. (2023). The genetic influence of the DRD3 rs6280 polymorphism (Ser9Gly) on functional connectivity and gray matter volume of the hippocampus in patients with first-episode, drug-naïve schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 437, 114124. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2022.114124>
40. Klok, M. D., Giltay, E. J., Van Der Does, A. J. W., Geleijnse, J. M., Antypa, N., Penninx, B. W. J. H., De Geus, E. J. C., Willemsen, G., Boomsma, D. I., Van Leeuwen, N., Zitman, F. G., De Kloet, E. R., & DeRijk, R. H.

- (2011). A common and functional mineralocorticoid receptor haplotype enhances optimism and protects against depression in females. *Translational Psychiatry*, 1. <https://doi.org/10.1038/tp.2011.59>
41. Lagos-Quintana, M., Rauhut, R., Yalcin, A., Meyer, J., Lendeckel, W., & Tuschl, T. (2002). Identification of Tissue-Specific MicroRNAs from Mouse and proteins from RNA degradation. These putative proteins may as well mediate the translational suppression. The miRNA precursor processing reaction requires Dicer RNase III and Argonaute family members [12-14]; Dicer and Argonaute proteins are also involved in. In *Current Biology* (Vol. 12).
42. Li, D., Duan, Y., & He, L. (2006). Association study of serotonin 2A receptor (5-HT_{2A}) gene with schizophrenia and suicidal behavior using systematic meta-analysis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 340(3), 1006–1015. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.12.101>
43. Lin, J. Y., Jiang, M. Y., Kan, Z. M., & Chu, Y. (2014). Influence of 5-HT_{2A} genetic polymorphisms on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 168, 430–438. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.012>
44. Lonsdorf, T. B., Golkar, A., Lindström, K. M., Haaker, J., Ijzerman, A., Schalling, M., & Ingvar, M. (2015). BDNF Val66Met affects neural activation pattern during fear conditioning and 24 h delayed fear recall. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10(5), 664–671. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu102>
45. Maffioletti, E., Bocchio-Chiavetto, L., Perusi, G., Carvalho Silva, R., Sacco, C., Bazzanella, R., Zampieri, E., Bortolomasi, M., Gennarelli, M., & Minelli, A. (2021). Inflammation-related microRNAs are involved in stressful life events exposure and in trauma-focused psychotherapy in treatment-resistant depressed patients. *European Journal of Psychotraumatology*, 12(1). <https://doi.org/10.1080/20008198.2021.1987655>
46. Makhnach, A. V., Laktionova, A. I., Bashkurov, P. V., Pavlov, K. V., Shiryayev, S. A., & Gudkov, D. A. (2023). THE RELATIONSHIP OF A PERSON'S RESILIENCE WITH HIS TEMPERAMENT AND THE LEVEL OF EXPERIENCING STRESSFUL SITUATIONS OF VARIOUS GENESIS. *Институт Психологии Российской Академии Наук. Организационная Психология и Психология Труда*, 8(1), 140–160. <https://doi.org/10.38098/ipran.opwp.2023.26.1.006>
47. Manji, H., Lubierman, V., Jia Lu, tSha, Lappalainen, J., Rosenthal, anE, & Goldman, D. (1997). A Naturally Occurring Amino Acid Substitution of the Human Serotonin 5-HT_{2A} Receptor Influences Amplitude and Timing of Intracellular Calcium Mobilization. In *Journal of Neurochemistry Lippincott*.
48. Marmot Michael G. and Fuhrer Rebecca. (2004). *Socioeconomic Position and Health across Midlife*. The University of Chicago Press. <https://psycnet.apa.org/record/2004-00121-003>
49. Masten, A. S., Best, K. M., & Garmezy, N. (1990). Resilience and development: Contributions from the study of children who overcome adversity. *Development and Psychopathology*, 2(4), 425–444. <https://doi.org/10.1017/S0954579400005812>
50. Niitsu, K., Rice, M. J., Houfek, J. F., Stoltenberg, S. F., Kupzyk, K. A., & Barron, C. R. (2019). A Systematic Review of Genetic Influence on Psychological Resilience. *Biological Research for Nursing*, 21(1), 61–71. <https://doi.org/10.1177/1099800418800396>
51. Norris, F. H., Stevens, S. P., Pfefferbaum, B., Wyche, K. F., & Pfefferbaum, R. L. (2008). Community resilience as a metaphor, theory, set of capacities, and strategy for disaster readiness. *American Journal of Community Psychology*, 41(1–2), 127–150. <https://doi.org/10.1007/s10464-007-9156-6>
52. Olivieri, F., Rippo, M. R., Procopio, A. D., & Fazioli, F. (2013). Circulating inflamma-miRs in aging and age-related diseases. In *Frontiers in Genetics* (Vol. 4, Issue JUN). <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00121>
53. Oshio, A., Taku, K., Hirano, M., & Saeed, G. (2018). Resilience and Big Five personality traits: A meta-analysis. *Personality and Individual Differences*, 127, 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2018.01.048>
54. Ozaki, N., Rosenthal, N. E., Pesonen, U., Lappalainen, J., Feldman-Naim, S., Schwartz, P. J., Turner, E. H., & Goldman, D. (1996). *Two Naturally Occurring Amino Acid Substitutions of the 5-HT_{2A} Receptor: Similar Prevalence in Patients with Seasonal Affective Disorder and Controls*.
55. Ozbay, F., Fitterling, H., Charney, D., & Southwick, S. (2008). Social support and resilience to stress across the life span: A neurobiologic framework. *Current Psychiatry Reports*, 10(4), 304–310. <https://doi.org/10.1007/S11920-008-0049-7/METRICS>
56. Pangallo, A., Zibarras, L., Lewis, R., & Flaxman, P. (2015). Resilience through the lens of interactionism: A systematic review. *Psychological Assessment*, 27(1), 1–20. <https://doi.org/10.1037/pas0000024>
57. Ramoz, N., Hoertel, N., Nobile, B., Voegeli, G., Nasr, A., Le Strat, Y., Courtet, P., & Gorwood, P. (2020). Corticotropin releasing hormone receptor CRHR1 gene is associated with tianeptine antidepressant response in a large sample of outpatients from real-life settings. *Translational Psychiatry*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01067-y>
58. Rana, B. K., Darst, B. F., Bloss, C., Shih, P. A. B., Depp, C., Nievergelt, C. M., Allison, M., Parsons, J. K., Schork, N., & Jeste, D. V. (2014). Candidate SNP associations of optimism and resilience in older adults: Exploratory study of 935 community-dwelling adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(10), 997–1006.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.03.009>
59. Sánchez-Mora, C., Soler Artigas, M., García-Martínez, I., Pagerols, M., Rovira, P., Richarte, V., Corrales, M., Fadeuilhe, C., Padilla, N., de la Cruz, X., Franke, B., Arias-Vásquez, A., Casas, M., Ramos-Quiroga, J. A., & Ribasñs, M. (2019). Epigenetic signature for attention-deficit/hyperactivity disorder: identification of miR-26b-5p, miR-185-5p, and miR-191-5p as potential biomarkers in peripheral blood mononuclear cells. *Neuropsychopharmacology*, 44(5), 890–897. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0297-0>

60. Serretti, A., Drago, A., & De Ronchi, D. (2007). Fig. (1). Activation of HTR2A influences multiple cell functions via IP3 (inositol-3-phosphate) and PKC (protein kinase C). HTR2A Gene Variants and Psychiatric Disorders: A Review of Current Literature and Selection of SNPs for Future Studies. In *Current Medicinal Chemistry* (Vol. 14).
61. Spiegel, I., Mardinly, A. R., Gabel, H. W., Bazinet, J. E., Couch, C. H., Tzeng, C. P., Harmin, D. A., & Greenberg, M. E. (2014). Npas4 regulates excitatory-inhibitory balance within neural circuits through cell-type-specific gene programs. *Cell*, 157(5), 1216–1229. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.058>
62. Sun, L., Xu, P., Zhou, Y. G., Zuo, S. R., & Liu, Y. P. (2017). Meta-analysis of polymorphism rs6311 and rs6313 in the 5-HT2AR gene and schizophrenia. In *Nordic Journal of Psychiatry* (Vol. 71, Issue 1, pp. 1–11). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/08039488.2016.1217350>
63. Surina, Fontanella, R. A., Scisciola, L., Marfella, R., Paolisso, G., & Barbieri, M. (2021). miR-21 in Human Cardiomyopathies. In *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.767064>
64. Tannenbaum, B., & Anisman, H. (2003). Impact of Chronic Intermittent Challenges in Stressor-Susceptible and Resilient Strains of Mice. In *Biol Psychiatry* (Vol. 53).
65. van Leeuwen, N., Bellingrath, S., de Kloet, E. R., Zitman, F. G., Derijk, R. H., Kudielka, B. M., & Wüst, S. (2011). Human mineralocorticoid receptor (MR) gene haplotypes modulate MR expression and transactivation: Implication for the stress response. *Psychoneuroendocrinology*, 36(5), 699–709. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.10.003>
66. Veronica Witte, A., Korten, J., Jansen, S., Schirmacher, A., Brand, E., Sommer, J., & Flöel, A. (2012). Interaction of BDNF and COMT polymorphisms on paired-associative stimulation-induced cortical plasticity. *Journal of Neuroscience*, 32(13), 4553–4561. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6010-11.2012>
67. Vinkers, C. H., Jolls, M., Milanese, Y., Gerritsen, L., Kahn, R. S., Penninx, B. W. J. H., & Boks, M. P. M. (2015). Mineralocorticoid receptor haplotypes sex-dependently moderate depression susceptibility following childhood maltreatment. *Psychoneuroendocrinology*, 54, 90–102. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.018>
68. Volden, R., Palmer, T., Byrne, A., Cole, C., Schmitz, R. J., Green, R. E., & Vollmers, C. (2018). Improving nanopore read accuracy with the R2C2 method enables the sequencing of highly multiplexed full-length single-cell cDNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(39), 9726–9731. <https://doi.org/10.1073/pnas.1806447115>
69. Vythilingam, M., Nelson, E. E., Scaramozza, M., Waldeck, T., Hazlett, G., Southwick, S. M., Pine, D. S., Drevets, W., Charney, D. S., & Ernst, M. (2009). Reward circuitry in resilience to severe trauma: An fMRI investigation of resilient special forces soldiers. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 172(1), 75–77. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2008.06.008>
70. Wagner, M., Schuhmacher, A., Schwab, S., Zobel, A., & Maier, W. (2008). The His452Tyr variant of the gene encoding the 5-HT2A receptor is specifically associated with consolidation of episodic memory in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(8), 1163–1167. <https://doi.org/10.1017/S146114570800905X>
71. Wang, J. Y., Wang, X. T., Wang, L. L., & Jia, C. X. (2015). Association of Brain-Derived Neurotrophic Factor G196A and Attempted Suicide: A Case-Control Study in Rural China. *Neuropsychobiology*, 72(2), 91–96. <https://doi.org/10.1159/000439352>
72. Wang, Q., Wang, Y., Zhou, F., Li, J., Lu, G., & Zhao, Y. (2021). MiR-20a-5p Regulates MPP+-Induced Oxidative Stress and Neuroinflammation in HT22 Cells by Targeting IRF9/NF- κ B Axis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6621206>
73. Werner, E. E., & Smith, R. S. (2001). *Journeys from childhood to midlife: risk, resilience, and recovery*.
74. Wu, G., Feder, A., Cohen, H., Kim, J. J., Calderon, S., Charney, D. S., & Mathé, A. A. (2013). Understanding resilience. In *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (Issue JANUARY 2013). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00010>
75. Ye, Y., Xu, H., Su, X., & He, X. (2016). Role of MicroRNA in Governing Synaptic Plasticity. In *Neural Plasticity* (Vol. 2016). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2016/4959523>
76. Махнач, А. В., Лактионова, А. И. Жизнеспособность подростка: понятие и концепция // Психология адаптации и социальная среда: современные подходы, проблемы, перспективы : коллективная монография. М. : Институт психологии РАН, 2007. С. 290-312. (Сер. «Труды Института психологии РАН»).

References

1. Aldoghachi, A. F., Tor, Y. S., Redzun, S. Z., Bin Lokman, K. A., Abdul Razaq, N. A., Shahbudin, A. F., Badamasi, I. M., Cheah, P. S., Stanslas, J., Veerakumarasivam, A., Rosli, R., Ibrahim, N., Lye, M. S., & Ling, K. H. (2019). Screening of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) single nucleotide polymorphisms and plasma BDNF levels among Malaysian major depressive disorder patients. *PLoS ONE*, 14(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211241>
2. Alves, N. D., Correia, J. S., Patricio, P., Mateus-Pinheiro, A., Machado-Santos, A. R., Loureiro-Campos, E., Morais, M., Bessa, J. M., Sousa, N., & Pinto, L. (2017). Adult hippocampal neuroplasticity triggers susceptibility to recurrent depression. *Translational Psychiatry*, 7(3). <https://doi.org/10.1038/tp.2017.29>
3. Arias, B., Gastly, C., Catalán, R., Gutiérrez, B., Pintor, L., & Faanós, L. (2001). The 5-HT2A receptor gene 102T/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, 105(8), 801–804. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10099>
4. Arzhanov, I., Sintakova, K., & Romanyuk, N. (2022). The Role of miR-20 in Health and Disease of the Central Nervous System. In *Cells* (Vol. 11, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells11091525>

5. Azadmarzabadi, E., & Haghighatfard, A. (2021). Detection of six novel de novo mutations in individuals with low resilience to psychological stress. *PLoS ONE*, 16(9 September). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256285>
6. Balakathiresan, N. S., Chandran, R., Bhomia, M., Jia, M., Li, H., & Maheshwari, R. K. (2014). Serum and amygdala microRNA signatures of posttraumatic stress: Fear correlation and biomarker potential. *Journal of Psychiatric Research*, 57(1), 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.05.020>
7. Baudry, A., Mouillet-Richard, S., Schneider, B., Launay, J. M., & Kellermann, O. (2010). MiR-16 targets the serotonin transporter: A new facet for adaptive responses to antidepressants. *Science*, 329(5998), 1537–1541. <https://doi.org/10.1126/science.1193692>
8. Brown, D. T., Vickers, J. C., Stuart, K. E., Cechova, K., & Ward, D. D. (2020). The BDNF Val66Met polymorphism modulates resilience of neurological functioning to brain ageing and dementia: A narrative review. In *Brain Sciences* (Vol. 10, Issue 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/brainsci10040195>
9. Brunetti, M., Marzetti, L., Sepede, G., Zappasodi, F., Pizzella, V., Sarchione, F., Vellante, F., Martinotti, G., & Di Giannantonio, M. (2017). Resilience and cross-network connectivity: A neural model for post-trauma survival. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 77, 110–119. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.010>
10. Caffo, E., & Belaise, C. (2003). Psychological aspects of traumatic injury in children and adolescents. In *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* (Vol. 12, Issue 3, pp. 493–535). W.B. Saunders. [https://doi.org/10.1016/S1056-4993\(03\)00004-X](https://doi.org/10.1016/S1056-4993(03)00004-X)
11. Campbell-Sills, L., Cohan, S. L., & Stein, M. B. (2006). Relationship of resilience to personality, coping, and psychiatric symptoms in young adults. *Behaviour Research and Therapy*, 44(4), 585–599. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.05.001>
12. Caputo, V., Sinibaldi, L., Fiorentino, A., Parisi, C., Catalanotto, C., Pasini, A., Cogoni, C., & Pizzuti, A. (2011). Brain derived neurotrophic factor (BDNF) expression is regulated by microRNAs miR-26a and miR-26b allele-specific binding. *PLoS ONE*, 6(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028656>
13. Carle, A. C., & Chassin, L. (2004). Resilience in a community sample of children of alcoholics: Its prevalence and relation to internalizing symptomatology and positive affect. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 25(5), 577–595. <https://doi.org/10.1016/j.appdev.2004.08.005>
14. Charney, D. S. (2004). Psychobiological Mechanisms of Resilience and Vulnerability: Implications for Successful Adaptation to Extreme Stress. In *Am J Psychiatry* (Vol. 161, Issue 2). <http://ajp.psychiatryonline.org>
15. Chen, C., Liu, Y. M., Fu, B. L., Xu, L. L., & Wang, B. (2021). MicroRNA-21: An Emerging Player in Bone Diseases. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.722804>
16. Cicchetti, D., & Blender, J. A. (2006). A multiple-levels-of-analysis perspective on resilience: Implications for the developing brain, neural plasticity, and preventive interventions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1094, 248–258. <https://doi.org/10.1196/annals.1376.029>
17. Connor, K. M., & Davidson, J. R. T. (2003). Development of a new Resilience scale: The Connor-Davidson Resilience scale (CD-RISC). *Depression and Anxiety*, 18(2), 76–82. <https://doi.org/10.1002/da.10113>
18. Cui, G. H., Wu, J., Mou, F. F., Xie, W. H., Wang, F. B., Wang, Q. L., Fang, J., Xu, Y. W., Dong, Y. R., Liu, J. R., & Guo, H. D. (2018). Exosomes derived from hypoxia-preconditioned mesenchymal stromal cells ameliorate cognitive decline by rescuing synaptic dysfunction and regulating inflammatory responses in APP/PS1 mice. *FASEB Journal*, 32(2), 654–668. <https://doi.org/10.1096/fj.201700600R>
19. Dai, W., Li, W., Hoque, M., Li, Z., Tian, B., & Makeyev, E. V. (2015). A post-transcriptional mechanism pacing expression of neural genes with precursor cell differentiation status. *Nature Communications*, 6. <https://doi.org/10.1038/ncomms8576>
20. Davidson, J., Watkins, L., Owens, M., Krulewicz, S., Connor, K., Carpenter, D., Krishnan, R., & Nemeroff, C. (2005). Effects of paroxetine and venlafaxine XR on heart rate variability in depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(5), 480–484. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000177547.28961.03>
21. de Kloet, E. R., Otte, C., Kumsta, R., Kok, L., Hillegers, M. H. J., Hasselmann, H., Kliegel, D., & Jols, M. (2016). Stress and Depression: a Crucial Role of the Mineralocorticoid Receptor. In *Journal of Neuroendocrinology* (Vol. 28, Issue 8). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jne.12379>
22. De Luca, V., Tharmalingam, S., Zai, C., Potapova, N., Strauss, J., Vincent, J., & Kennedy, J. L. (2008). Association of HPA axis genes with suicidal behaviour in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 24(5), 677–682. <https://doi.org/10.1177/0269881108097817>
23. De Quervain, D. J. F., Henke, K., Aerni, A., Coluccia, D., Wollmer, M. A., Hock, C., Nitsch, R. M., & Papasotiropoulos, A. (2003). A functional genetic variation of the 5-HT2a receptor affects human memory. *Nature Neuroscience*, 6(11), 1141–1142. <https://doi.org/10.1038/nn1146>
24. Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function and its val/met polymorphism in human memory and hippocampal function and suggest val/met exerts these effects by impacting intracellular trafficking and activity-dependent secretion of BDNF. In *Cell* (Vol. 112).
25. Feder, A., Nestler, E. J., & Charney, D. S. (2009a). Psychobiology and molecular genetics of resilience. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 10, Issue 6, pp. 446–457). <https://doi.org/10.1038/nrn2649>

26. Feder, A., Nestler, E. J., & Charney, D. S. (2009b). Psychobiology and molecular genetics of resilience. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 10, Issue 6, pp. 446–457). <https://doi.org/10.1038/nrn2649>
27. Gheysarzadeh, A., Sadeghifard, N., Afraidooni, L., Pooyan, F., Mofid, M., Valadbeigi, H., Bakhtiari, H., & Keikhavani, S. (2018). Serum-based microRNA biomarkers for major depression: MiR-16, miR-135a, and miR-1202. *Journal of Research in Medical Sciences*, 23(1), 69. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_879_17
28. Ghizzoni, L., Cappa, M., Chrousos, G., Loche, S., & Maghnie, M. (2011). Mineralocorticoid Receptor Gene Variants as Determinants of HPA Axis Regulation and Behavior. In *Endocr Dev. Basel, Karger* (Vol. 20).
29. Ghosh, T., Aprea, J., Nardelli, J., Engel, H., Selinger, C., Mombereau, C., Lemonnier, T., Moutkine, I., Schwendimann, L., Dori, M., Irinopoulou, T., Henrion-Caupe, A., Benecke, A. G., Arnold, S. J., Gressens, P., Calegari, F., & Groszer, M. (2014). MicroRNAs Establish Robustness and Adaptability of a Critical Gene Network to Regulate Progenitor Fate Decisions during Cortical Neurogenesis. *Cell Reports*, 7(6), 1779–1788. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.05.029>
30. Girgenti, M. J., & Duman, R. S. (2018). Transcriptome Alterations in Posttraumatic Stress Disorder. In *Biological Psychiatry* (Vol. 83, Issue 10, pp. 840–848). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.09.023>
31. Hamstra, D. A., de Kloet, E. R., van Hemert, A. M., de Rijk, R. H., & Van der Does, A. J. W. (2015). Mineralocorticoid receptor haplotype, oral contraceptives and emotional information processing. *Neuroscience*, 286, 412–422. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.12.004>
32. Haskett, M. E., Nears, K., Sabourin Ward, C., & McPherson, A. V. (2006). Diversity in adjustment of maltreated children: Factors associated with resilient functioning. *Clinical Psychology Review*, 26(6), 796–812. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.03.005>
33. Hayes, J. P., Logue, M. W., Reagan, A., Salat, D., Wolf, E. J., Sadeh, N., Spielberg, J. M., Sperbeck, E., Hayes, S. M., McGlinchey, R. E., Milberg, W. P., Verfaellie, M., Stone, A., Schichman, S. A., & Miller, M. W. (2017). COMT Val158Met polymorphism moderates the association between PTSD symptom severity and hippocampal volume. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 42(2), 95–102. <https://doi.org/10.1503/jpn.150339>
34. Holtmaat, A., & Svoboda, K. (2009). Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 10, Issue 9, pp. 647–658). <https://doi.org/10.1038/nrn2699>
35. Hu, X. Y., Wu, Y. L., Cheng, C. H., Liu, X. X., & Zhou, L. (2021). Association of Brain-Derived Neurotrophic Factor rs6265 G>A polymorphism and Post-traumatic Stress Disorder susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior*, 11(5). <https://doi.org/10.1002/brb3.2118>
36. Issler, O., Haramati, S., Paul, E. D., Maeno, H., Navon, I., Zwang, R., Gil, S., Mayberg, H. S., Dunlop, B. W., Menke, A., Awatramani, R., Binder, E. B., Deneris, E. S., Lowry, C. A., & Chen, A. (2014). MicroRNA 135 is essential for chronic stress resiliency, antidepressant efficacy, and intact serotonergic activity. *Neuron*, 83(2), 344–360. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.042>
37. Jin, M. J., Jeon, H., Hyun, M. H., & Lee, S. H. (2019). Influence of childhood trauma and brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on posttraumatic stress symptoms and cortical thickness. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42563-6>
38. Kang, J. I., Kim, S. J., Song, Y. Y., Namkoong, K., & An, S. K. (2013). Genetic influence of COMT and BDNF gene polymorphisms on resilience in healthy college students. *Neuropsychobiology*, 68(3), 174–180. <https://doi.org/10.1159/000353257>
39. Kang, Y., Zhang, Y., Huang, K., & Wang, Z. (2023). The genetic influence of the DRD3 rs6280 polymorphism (Ser9Gly) on functional connectivity and gray matter volume of the hippocampus in patients with first-episode, drug-naïve schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 437, 114124. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114124>
40. Klok, M. D., Giltay, E. J., Van Der Does, A. J. W., Geleijnse, J. M., Antypa, N., Penninx, B. W. J. H., De Geus, E. J. C., Willemsen, G., Boomsma, D. I., Van Leeuwen, N., Zitman, F. G., De Kloet, E. R., & DeRijk, R. H. (2011). A common and functional mineralocorticoid receptor haplotype enhances optimism and protects against depression in females. *Translational Psychiatry*, 1. <https://doi.org/10.1038/tp.2011.59>
41. Lagos-Quintana, M., Rauhut, R., Yalcin, A., Meyer, J., Lendeckel, W., & Tuschl, T. (2002). Identification of Tissue-Specific MicroRNAs from Mouse and proteins from RNA degradation. These putative proteins may as well mediate the translational suppression. The miRNA precursor processing reaction requires Department of Cellular Biochemistry Dicer RNase III and Argonaute family members [12–14]; Dicer and Argonaute proteins are also involved in. In *Current Biology* (Vol. 12).
42. Li, D., Duan, Y., & He, L. (2006). Association study of serotonin 2A receptor (5-HT2A) gene with schizophrenia and suicidal behavior using systematic meta-analysis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 340(3), 1006–1015. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.12.101>
43. Lin, J. Y., Jiang, M. Y., Kan, Z. M., & Chu, Y. (2014). Influence of 5-HTR2A genetic polymorphisms on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 168, 430–438. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.012>
44. Lonsdorf, T. B., Golkar, A., Lindström, K. M., Haaker, J., Ihman, A., Schalling, M., & Ingvar, M. (2015). BDNF Val66Met affects neural activation pattern during fear conditioning and 24 h delayed fear recall. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10(5), 664–671. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu102>
45. Maffioletti, E., Bocchio-Chiavetto, L., Perusi, G., Carvalho Silva, R., Sacco, C., Bazzanella, R., Zampieri, E., Bortolomasi, M., Gennarelli, M., & Minelli, A. (2021). Inflammation-related microRNAs are involved in stressful life

events exposure and in trauma-focused psychotherapy in treatment-resistant depressed patients. *European Journal of Psychotraumatology*, 12(1). <https://doi.org/10.1080/20008198.2021.1987655>

46. Makhnach, A. V., Laktionova, A. I., Bashkirov, P. V., Pavlov, K. V., Shiryayev, S. A., & Gudkov, D. A. (2023). THE RELATIONSHIP OF A PERSON'S RESILIENCE WITH HIS TEMPERAMENT AND THE LEVEL OF EXPERIENCING STRESSFUL SITUATIONS OF VARIOUS GENESIS. *Институт Психологии Российской Академии Наук. Организационная Психология и Психология Труда*, 8 (1), 140–160. https://doi.org/10.38098/ipran.opwp_2023_26_1_006

47. Manji, H., Lubierman, V., Jia Lu, tSha, Lappalainen, J., Rosenthal, anE, & Goldman, D. (1997). A Naturally Occurring Amino Acid Substitution of the Human Serotonin 5-HT 2A Receptor Influences Amplitude and Timing of Intracellular Calcium Mobilization. In *Journal of Neurochemistry Lippincott*.

48. Marmot Michael G. and Fuhrer Rebecca. (2004). *Socioeconomic Position and Health across Midlife*. The University of Chicago Press. <https://psycnet.apa.org/record/2004-00121-003>

49. Masten, A. S., Best, K. M., & Garmezy, N. (1990). Resilience and development: Contributions from the study of children who overcome adversity. *Development and Psychopathology*, 2(4), 425–444. <https://doi.org/10.1017/S0954579400005812>

50. Niitsu, K., Rice, M. J., Houfek, J. F., Stoltenberg, S. F., Kupzyk, K. A., & Barron, C. R. (2019). A Systematic Review of Genetic Influence on Psychological Resilience. *Biological Research for Nursing*, 21(1), 61–71. <https://doi.org/10.1177/1099800418800396>

51. Norris, F. H., Stevens, S. P., Pfefferbaum, B., Wyche, K. F., & Pfefferbaum, R. L. (2008). Community resilience as a metaphor, theory, set of capacities, and strategy for disaster readiness. *American Journal of Community Psychology*, 41(1–2), 127–150. <https://doi.org/10.1007/s10464-007-9156-6>

52. Olivieri, F., Rippo, M. R., Procopio, A. D., & Fazioli, F. (2013). Circulating inflamma-miRs in aging and age-related diseases. In *Frontiers in Genetics* (Vol. 4, Issue JUN). <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00121>

53. Oshio, A., Taku, K., Hirano, M., & Saeed, G. (2018). Resilience and Big Five personality traits: A meta-analysis. *Personality and Individual Differences*, 127, 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2018.01.048>

54. Ozaki, N., Rosenthal, N. E., Pesonen, U., Lappalainen, J., Feldman-Naim, S., Schwartz, P. J., Turner, E. H., & Goldman, D. (1996). *Two Naturally Occurring Amino Acid Substitutions of the 5-HT_{2A} Receptor: Similar Prevalence in Patients with Seasonal Affective Disorder and Controls*.

55. Ozbay, F., Fitterling, H., Charney, D., & Southwick, S. (2008). Social support and resilience to stress across the life span: A neurobiologic framework. *Current Psychiatry Reports*, 10(4), 304–310. <https://doi.org/10.1007/S11920-008-0049-7/METRICS>

56. Pangallo, A., Zibarras, L., Lewis, R., & Flaxman, P. (2015). Resilience through the lens of interactionism: A systematic review. *Psychological Assessment*, 27(1), 1–20. <https://doi.org/10.1037/pas0000024>

57. Ramoz, N., Hoertel, N., Nobile, B., Voegeli, G., Nasr, A., Le Strat, Y., Courtet, P., & Gorwood, P. (2020). Corticotropin releasing hormone receptor CRHR1 gene is associated with tianeptine antidepressant response in a large sample of outpatients from real-life settings. *Translational Psychiatry*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01067-y>

58. Rana, B. K., Darst, B. F., Bloss, C., Shih, P. A. B., Depp, C., Nievergelt, C. M., Allison, M., Parsons, J. K., Schork, N., & Jeste, D. V. (2014). Candidate SNP associations of optimism and resilience in older adults: Exploratory study of 935 community-dwelling adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(10), 997–1006.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.03.009>

59. Sónchez-Mora, C., Soler Artigas, M., Garcia-Martínez, I., Pagerols, M., Rovira, P., Richarte, V., Corrales, M., Fadeuilhe, C., Padilla, N., de la Cruz, X., Franke, B., Arias-Vásquez, A., Casas, M., Ramos-Quiroga, J. A., & Ribasñs, M. (2019). Epigenetic signature for attention-deficit/hyperactivity disorder: identification of miR-26b-5p, miR-185-5p, and miR-191-5p as potential biomarkers in peripheral blood mononuclear cells. *Neuropsychopharmacology*, 44(5), 890–897. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0297-0>

60. Serretti, A., Drago, A., & De Ronchi, D. (2007). Fig. (1). Activation of HTR2A influences multiple cell functions via IP3 (inositol-3-phosphate) and PKC (protein kinase C). HTR2A Gene Variants and Psychiatric Disorders: A Review of Current Literature and Selection of SNPs for Future Studies. In *Current Medicinal Chemistry* (Vol. 14).

61. Spiegel, I., Mardinly, A. R., Gabel, H. W., Bazinet, J. E., Couch, C. H., Tzeng, C. P., Harmin, D. A., & Greenberg, M. E. (2014). Npas4 regulates excitatory-inhibitory balance within neural circuits through cell-type-specific gene programs. *Cell*, 157(5), 1216–1229. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.058>

62. Sun, L., Xu, P., Zhou, Y. G., Zuo, S. R., & Liu, Y. P. (2017). Meta-analysis of polymorphism rs6311 and rs6313 in the 5-HT_{2A} gene and schizophrenia. In *Nordic Journal of Psychiatry* (Vol. 71, Issue 1, pp. 1–11). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/08039488.2016.1217350>

63. Surina, Fontanella, R. A., Scisciola, L., Marfella, R., Paolisso, G., & Barbieri, M. (2021). miR-21 in Human Cardiomyopathies. In *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.767064>

64. Tannenbaum, B., & Anisman, H. (2003). Impact of Chronic Intermittent Challenges in Stressor-Susceptible and Resilient Strains of Mice. In *Biol Psychiatry* (Vol. 53).

65. van Leeuwen, N., Bellingrath, S., de Kloet, E. R., Zitman, F. G., Derijk, R. H., Kudielka, B. M., & Wüst, S. (2011). Human mineralocorticoid receptor (MR) gene haplotypes modulate MR expression and transactivation: Implication for the stress response. *Psychoneuroendocrinology*, 36(5), 699–709. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.10.003>

66. Veronica Witte, A., Кьртен, J., Jansen, S., Schirmacher, A., Brand, E., Sommer, J., & Flöel, A. (2012). Interaction of BDNF and COMT polymorphisms on paired-associative stimulation-induced cortical plasticity. *Journal of Neuroscience*, 32(13), 4553–4561. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6010-11.2012>
67. Vinkers, C. H., Jоллs, M., Milaneschi, Y., Gerritsen, L., Kahn, R. S., Penninx, B. W. J. H., & Boks, M. P. M. (2015). Mineralocorticoid receptor haplotypes sex-dependently moderate depression susceptibility following childhood maltreatment. *Psychoneuroendocrinology*, 54, 90–102. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.018>
68. Volden, R., Palmer, T., Byrne, A., Cole, C., Schmitz, R. J., Green, R. E., & Vollmers, C. (2018). Improving nanopore read accuracy with the R2C2 method enables the sequencing of highly multiplexed full-length single-cell cDNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(39), 9726–9731. <https://doi.org/10.1073/pnas.1806447115>
69. Vythilingam, M., Nelson, E. E., Scaramozza, M., Waldeck, T., Hazlett, G., Southwick, S. M., Pine, D. S., Drevets, W., Charney, D. S., & Ernst, M. (2009). Reward circuitry in resilience to severe trauma: An fMRI investigation of resilient special forces soldiers. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 172(1), 75–77. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2008.06.008>
70. Wagner, M., Schuhmacher, A., Schwab, S., Zobel, A., & Maier, W. (2008). The His452Tyr variant of the gene encoding the 5-HT_{2A} receptor is specifically associated with consolidation of episodic memory in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(8), 1163–1167. <https://doi.org/10.1017/S146114570800905X>
71. Wang, J. Y., Wang, X. T., Wang, L. L., & Jia, C. X. (2015). Association of Brain-Derived Neurotrophic Factor G196A and Attempted Suicide: A Case-Control Study in Rural China. *Neuropsychobiology*, 72(2), 91–96. <https://doi.org/10.1159/000439352>
72. Wang, Q., Wang, Y., Zhou, F., Li, J., Lu, G., & Zhao, Y. (2021). MiR-20a-5p Regulates MPP⁺-Induced Oxidative Stress and Neuroinflammation in HT22 Cells by Targeting IRF9/NF- κ B Axis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6621206>
73. Werner, E. E., & Smith, R. S. (2001). *Journeys from childhood to midlife: risk, resilience, and recovery*.
74. Wu, G., Feder, A., Cohen, H., Kim, J. J., Calderon, S., Charney, D. S., & Mathñ, A. A. (2013). Understanding resilience. In *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (Issue JANUARY 2013). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00010>
75. Ye, Y., Xu, H., Su, X., & He, X. (2016). Role of MicroRNA in Governing Synaptic Plasticity. In *Neural Plasticity* (Vol. 2016). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2016/4959523>
76. Makhnach, A. V., Laktionova, A. I. (2007). Zhiznesposobnost' podrostka: ponyatie i kontseptsiya [Adolescent resilience: concept and conceptualization]. Psychology of Adaptation and Social Environment: Modern Approaches, Problems, Perspectives : collective monograph. Moscow, Institute of Psychology of the Russian Academy of Science publ., 290-312.

Поступила в редакцию 06.11.2023

Подписана в печать 28.12.2023

Original article
UDC 575
DOI: 10.47438/1999-3455_2023_4_370

DEVELOPMENT OF A MULTIMYOX PANEL FOR ASSESSING THE LEVEL OF VIABILITY

Konstantin V. Pavlov ¹, Sergej A. Shiryaev ^{2AB}, Denis A. Gudkov ³

*Academician Y. M. Lopukhin Federal Research and Clinical Center for Physical
and Chemical Medicine of the Federal Medical and Biological Agency ^{1, 2A, 3A}*
Moscow, Russia

*Research Institute of Systems Biology and Medicine of the Federal Service for Supervision of Consumer
Rights Protection and Human Welfare ^{2B}*
Moscow, Russia

Moscow Institute of Physics and Technology ^{3B}
Dolgoprudny, Russia

¹ *PhD of Physics and Mathematics, Senior Researcher*

ph.: +7(499)246-44-09, e-mail: qpavlov@mail.ru

ORCID 0000-0003-1637-8000

^{2A} *Research Laboratory Assistant*

^{2B} *Junior researcher*

ph.: +7(495)332-01-01, e-mail: s-s-a-83@yandex.ru

ORCID 0009-0009-6665-0114

^{3A} *PhD of Chemistry, Analyst*

^{3B} *Executive Director of the Center for Implementation of Genomic Technologies*

ph.: -, e-mail: gudkovdenis@gmail.com

ORCID 0000-0003-2582-1166

Abstract. Resilience in psychology is defined in different ways, but the basis is always its connection with a person's ability to recover from stressful and traumatic events. In addition, it is believed that individuals with high levels of resilience not only respond more adaptively to stress, but are also able to shape their lives so that traumatic events in their lives are less likely to occur. The global burden of stress has been steadily increasing (especially in the last few years), having been seriously amplified during the COVID-19 pandemic. This is why the study of resilience is vital for stress management. Identification of resilience factors, along with high stress factors may provide an opportunity to mitigate these negative effects of stress or increase a person's resilience. Psychological resilience is a multifaceted and complex phenomenon. While there are many psychological traits and attributes on the basis of which the current level of resilience is assessed (mostly assessed by questionnaire processing), there is an increasing focus on looking for physical attributes such as protein biomarkers, genetic and epigenetic markers. In this paper we have developed an omics diagnostic panel including a set of parameters – genes (single nucleotide polymorphisms), small interfering ribonucleic acids, relevant to a low level of vitality, the result of screening of which is an integrative characteristic - an index correlating with the level of psychological vitality.

Keywords: psychological vitality, molecular genetic markers, small interfering ribonucleic acid, single nucleotide polymorphism.

Cite as: Pavlov, K. V., Shiryaev, S. A., Gudkov, D. A. (2023) Development of a multimyx panel for assessing the level of viability. *Physical Culture and Health*. (4), 370-385. (In Russ., abstract in Eng.). doi: 10.47438/1999-3455_2023_4_370.

Received 06.11.2023

Accepted 28.12.2023