УДК 616.895
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM627038

This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2024

Генетические маркеры, связанные с рисками развития посттравматического стрессового расстройства: однонуклеотидные варианты, взаимодействие генов и гаплотипов

А.Я. Гайдук[1, 2], А.С. Сустретов[1], Д.А. Кокорев[1], А.А. Кузнецов[1], К. Гонда[1, 3], А.Т. Сак[4], Т.С. Сюняков[1, 5], Д.А. Смирнова[1]

[1]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)
[2]ГБУ «Национальный исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» департамента здравоохранения Москвы (Москва, Россия)
[3]Университет Земмельвайса (Будапешт, Венгрия)
[4]Университет Маастрихта (Маастрихт, Нидерланды)
[5]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр психического здоровья (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация

Введение. Клиническая картина посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) включает широкий спектр психопатологических проявлений, отсроченно возникающих после воздействия тяжелого или угрожающего жизни события. Возрастающая актуальность проблемы ПТСР связана с эскалацией военных конфликтов во всем мире. В патогенезе ПТСР значительную роль также играют сложные биологические механизмы, в том числе изменения, наблюдаемые в гиппокампе и других структурах мозга.

Цель обзора – выявить наиболее значимые генетические маркеры, связанные с риском возникновения ПТСР, что могло бы способствовать разработке таргетных вмешательств, направленных на разработку профилактических мер и стратегий терапии этого расстройства. Нами проведен поиск литературы в базе данных PubMed по ключевым словам, связанным с генетикой ПТСР, с ограничением по времени выхода публикаций с 2018 по 2023 год. Из 623 работ 20 статей, отвечающих критериям включения, с описанием молекулярно-генетических, статистических данных и размером выборки не менее 60 пациентов с верифицированным диагнозом ПТСР, были подробно рассмотрены и проанализированы. Были выявлены значимые ассоциации между возникновением ПТСР и однонуклеотидными вариантами (ОНВ) в генах FKBP5 и CRHR1 (ось гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и нейроэндокринный путь). Важной исследовательской находкой явилось обнаружение взаимосвязей между однонуклеотидными вариантами определенных генов и тяжестью клинических проявлений ПТСР.

Выводы. Генетические маркеры, в частности однонуклеотидные варианты генов FKBP5 (rs9470080) и CRHR1 (rs1724402), играют ключевую роль как факторы биологической предиспозиции и риска развития ПТСР. Эти данные представляют важное значение для разработки таргетных вмешательств при уточнении мер профилактики и стратегий терапии ПТСР. Однако для подтверждения значимости выявленных ассоциаций «ген – среда» и уточнения эпигенетических аспектов, лежащих в основе манифестации и развития ПТСР, требуется проведение дальнейших мультицентровых и консорциумных исследований по унифицированному дизайну.

Ключевые слова: ADCYAP1R, CRHR1/2, DRD2/4, FKBP5, NR3C1, посттравматическое стрессовое расстройство, SLC6A4.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:
Гайдук А.Я., Сустретов А.С., Кокорев Д.А., Кузнецов А.А., Гонда К., Сак А.Т., Сюняков Т.С., Смирнова Д.А. **Генетические маркеры, связанные с рисками развития посттравматического стрессового расстройства: однонуклеотидные варианты, взаимодействие генов и гаплотипов.** *Наука и инновации в медицине.* 2024;9(1):61-67. https://doi.org/10.35693/SIM627038

Сведения об авторах
Гайдук А.Я. – заведующий молодежной лабораторией инновационных технологий в нейропсихиатрии МНОЦН. https://orcid.org/0000-0002-4015-3162 E-mail: a.j.gayduk@samsmu.ru
Сустретов А.С. – заведующий лабораторией метагеномики человека НОПЦ ГЛТ. https://orcid.org/0000-0002-3021-2130 E-mail: a.s.sustretov@samsmu.ru
Кокорев Д.А. – специалист лаборатории метагеномики человека НОПЦ ГЛТ. https://orcid.org/0000-0002-9991-6750 E-mail: d.a.kokorev@samsmu.ru
Кузнецов А.А. – лаборант МНОЦН. https://orcid.org/0009-0009-1737-6366 E-mail: talking.fish00@gmail.com
Гонда К. – PhD, профессор кафедры психиатрии и психотерапии. https://orcid.org/0000-0001-9015-4203 E-mail: kendermagos@yahoo.com
Сак А.Т. – PhD, профессор Школы психического здоровья и нейронаук, факультета здравоохранения, медицины и наук о жизни. https://orcid.org/0000-0002-1471-0885 E-mail: a.sack@maastrichtuniversity.nl
Сюняков Т.С. – канд. мед. наук, главный специалист МНОЦН; советник по науке. https://orcid.org/0000-0002-4334-1601 E-mail: sjunja@gmail.com
Смирнова Д.А. – канд. мед. наук, директор МНОЦН. https://orcid.org/0000-0002-9591-4918 E-mail: d.a.smirnova@samsmu.ru

Автор для переписки
Гайдук Арсений Янович
Адрес: Международный научно-образовательный центр нейропсихиатрии, ул. Нагорная, 78, г. Самара, Россия, 443016. E-mail: a.j.gayduk@samsmu.ru

Список сокращений
ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство; ОНВ – однонуклеотидный вариант (замена, полиморфизм); ПАВ – психоактивное вещество; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.

Получено: 15.01.2024
Одобрено: 27.02.2024
Опубликовано: 29.02.2024

Genetic biomarkers related to the population risks of posttraumatic stress disorder development: single nucleotide variants, gene interactions, and haplotypes

Arsenii Ya. Gaiduk[1, 2], Aleksei S. Sustretov[1], Daniil A. Kokorev[1], Aleksei A. Kuznetsov[1], Xenia Gonda[1, 3], Alexander T. Sack[4], Timur S. Syunyakov[1, 5], Darya A. Smirnova[1]

[1]Samara State Medical University (Samara, Russia)
[2]National Research Institute of Public Health and Healthcare Management (Moscow, Russia)
[3]Semmelweis University (Budapest, Hungary)
[4]Maastricht University (Maastricht, Netherlands)
[5]Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Mental Health (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract

Introduction. Post-traumatic stress disorder (PTSD) encompasses a wide spectrum of psychopathological manifestations that arise after exposure to a severe or life-threatening event. The increasing relevance of PTSD issues is associated with the escalation of military conflicts worldwide. Complex biological mechanisms also play a significant role in the pathogenesis of PTSD, including those changes observed in the hippocampus and other brain structures.
Aim – to identify the most significant genetic markers predisposing the risk of PTSD manifestation, which could contribute to the development of targeted interventions focusing on the preventive measures and treatment strategies of this disorder.
A literature search was conducted in the PubMed database using keywords related to the genetics of PTSD, with a publication time restriction from 2018 to 2023. Out of 623 papers, 20 articles met the inclusion criteria, describing molecular-genetic and statistical data, and the sample size of at least 60 patients with a verified PTSD diagnosis, were reviewed and analyzed in detail. The studies revealed significant associations between PTSD occurrence and single nucleotide variants (SNVs) in the FKBP5 and CRHR1 genes. Particular attention was paid to the interactions between SNVs of different genes and their association with the severity of PTSD clinical manifestations.
Conclusions. Genetic markers, in particular, SNVs in the FKBP5 (rs9470080) and CRHR1 (rs1724402) genes, may play a key role as the risk factors for biological predisposition and the PTSD development. These findings would underlie the targeted interventions integrated into PTSD-related prevention measures and treatment strategies. However, further multicenter and consortium studies with unified design are required to confirm the significance of the identified associations and to specify the epigenetic aspects contributing to the PTSD manifestation and development.

Keywords: ADCYAP1R, CRHR1/2, DRD2/4, FKBP5, NR3C1, post-traumatic stress disorder, SLC6A4.
Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation
Gaiduk AYa, Sustretov AS, Kokorev DA, Kuznetsov AA, Gonda X, Sack AT, Syunyakov TS, Smirnova DA. **Genetic biomarkers related to the population risks of posttraumatic stress disorder development: single nucleotide variants, gene interactions, and haplotypes.** *Science and Innovations in Medicine.* 2024;9(1):61-67.
https://doi.org/10.35693/SIM627038

Information about authors
Arsenii Ya. Gayduk – Head of the Youth Laboratory on Innovations in Neuropsychiatry, International Centre for Education and Research in Neuropsychiatry.
https://orcid.org/0000-0002-4015-3162 E-mail: a.j.gayduk@samsmu.ru
Aleksei S. Sustretov – Head of Laboratory of Human Metagenomics, Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies.
https://orcid.org/0000-0002-3021-2130 E-mail: a.s.sustretov@samsmu.ru
Daniil A. Kokorev – Specialist of Laboratory of Human Metagenomics, Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies.
https://orcid.org/0000-0002-9991-6750 E-mail: d.a.kokorev@samsmu.ru
Aleksei A. Kuznetsov – Assiatant, International Centre for Education and Research in Neuropsychiatry. https://orcid.org/0009-0009-1737-6366
E-mail: talking.fish00@gmail.com
Xenia Gonda – PhD, Professor, Department of Psychiatry and Psychotherapy.
https://orcid.org/0000-0001-9015-4203 E-mail: kendermagos@yahoo.com
Alexander T. Sack – PhD, Professor of School for Mental Health and Neuroscience (MHeNs), Faculty of Health, Medicine and Life Sciences.
https://orcid.org/0000-0002-1471-0885 E-mail: a.sack@maastrichtuniversity.nl
Timur S. Syunyakov – PhD, Chief Specialist of the ICERN; Chief advisor on R&D.
https://orcid.org/0000-0002-4334-1601 E-mail: sjunja@gmail.com
Darya A. Smirnova – PhD, Director of the International Centre for Education and Research in Neuropsychiatry. https://orcid.org/0000-0002-9591-4918
E-mail: d.a.smirnova@samsmu.ru

Corresponding author
Arsenii Ya. Gayduk
Address: International Centre for Education and Research in Neuropsychiatry, 78 Nagornaya st., Samara, Russia, 443016.
E-mail: a.j.gayduk@samsmu.ru

Received: 15.01.2024
Accepted: 27.02.2024
Published: 29.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – психическое заболевание, возникающее в отсроченный период после экспозиции тяжелого или угрожающего жизни психотравмирующиего события и характеризующееся широким спектром психопатологических проявлений, включая внезапно возникающий в ответ на триггер феномен повторного переживания ярких картин, ассоциирующихся с психотравмирующим событием (флешбэки), страх, тревогу, соматовегетативные проявления, разные степени помрачения сознания, нарушения ночного сна, кошмарные сновидения и поведенческие расстройства, в том числе злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами (ПАВ), что нарушает общее качество жизни и приводит к развитию феномена социальной отгороженности и, соответственно, социальной и профессиональной дезадаптации. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, средняя частота ПТСР в мире равна 3,6%, в то время как другие источники сообщают о более высоком проценте – 8% для женщин и 4% для мужчин [1]. В настоящее время проблема ПТСР стала более актуальной из-за эскалации военных конфликтов, которые являются значимым фактором развития ПТСР.

В формирование клинических проявлений ПТСР вовлечены сложные биологические механизмы. Значимое место в патогенезе ПТСР играет гиппокамп, в частности зона CA3, который регулирует процессы завершения и разделения паттернов памяти, необходимых для формирования поведенческого ответа и эмоциональной обработки нового опыта [2, 3]. В некоторых исследованиях данные изменения напрямую увязываются с наблюдаемыми при ПТСР изменениями нейропластичности и нейрогенеза в гиппокампе, когда нарушается регуляторный баланс между активностью зрелых и молодых нейронов гиппокампа.

Кроме того, исследования выявили распределенную сеть структур головного мозга, включающую центральное ядро миндалевидного тела, переднюю часть гиппокампа и орбитофронтальную кору, которая лежит в основе формирующегося в раннем возрасте механизма запечатления (импринтинга) типа стрессового реагирования, что также актуализируется при возникновении ПТСР во взрослом возрасте [4]. При этом сопутствующая долгосрочная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы обеспечивает биологическую основу для развития коморбидных последствий ПТСР [5].

С точки зрения существующих нейробиологических моделей, воздействие тяжелых и угрожающих жизни стрессовых состояний или травм запускает самоподдерживающийся механизм синаптической дисфункции, в частности в ключевых нейронных сетях эмоциональной регуляции (цепь амигдала – вентромедиальная область префронтальной коры – передняя поясная извилина – гиппокамп) [6]. Другие исследователи предполагают, что изменения охватывают таламус и ядра стриатума, дорсолатеральную и дорсомедиальную области префронтальной коры, заднюю поясную кору и вовлеченные сенсорные области коры [7]. Результаты метаанализа многих исследований указывают на изменение объема подкорковых областей, что может объяснять устойчивость клинической картины ПТСР через множество лет после прекращения влияния стрессоров [8].

Эти механизмы считаются результатом ген-средовых взаимодействий, и если роль средовых факторов представляется очевидной, то генетические основы формирования

ПТСР требуют более детального изучения [9]. В работе Zhang и соавт. (2017) [10] обобщены результаты семи исследований по поиску полногеномных ассоциаций (GWAS) на крупных выборках. В этих работах наиболее часто идентифицируемыми генами являются *FKBP5* (вовлеченный в нейроэндокринную регуляцию), *ADCYAP1R1* (регулятор функции сигнальных путей), *NR3C1* (глюкокортикоидный рецептор), *DRD2* (рецептор дофамина, связанный с различными нейропсихиатрическими состояниями), *CRHR1* (рецептор кортиколиберина) и *SLC6A4* (транспортер серотонина в плазменной мембране). Не менее важно, что эти гены экспрессируются в упомянутых выше областях головного мозга, ассоциирующихся с механизмами ПТСР [10].

Мы предполагаем, что однонуклеотидные варианты (ОНВ) данных генов и их эпистазис и взаимодействие со средовыми факторами могут влиять на формирование предрасположенности к развитию ПТСР.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Выявление среди перечисленных выше генов наиболее значимых в формировании предрасположенности к развитию ПТСР генетических маркеров, которые в будущем могут выступить мишенью для создания таргетных интервенций для профилактических и лечебных мероприятий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оптимального проведения литературного поиска мы разделили его на два этапа: сначала мы определили подходящие гены и полиморфизмы, а затем провели детальный анализ генов – кандидатов предрасположенности к ПТСР, используя PubMed в качестве основной базы данных. Первый этап нашего поиска мы провели с использованием следующих поисковых запросов: «PTSD genetic markers», «PTSD genetics», «PTSD genetic polymorphism». Второй этап – с запросами на поиск отдельных генов, выявленных на первом этапе: «*FKBP5* and PTSD», «*ADCYAP1R* and PTSD», «*NR3C1* and PTSD», «*DRD2* and PTSD», «*DRD4* and PTSD», «*CRHR1* and PTSD», «*SLC6A4* and PTSD», «*CRHR2* and PTSD». В результате поиска было найдено 623 публикации, из которых 20 соответствовали нашим критериям для детального анализа: опубликованы с 2018 по 2023 год оригинальные исследования, содержащие молекулярно-генетические и статистические данные, а также данные о верификации диагноза; ПТСР как основное заболевание и выборка не менее 60 пациентов.

ГЕН FK50-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА, FKBP5. ГЕНЫ КОРТИКОЛИБЕРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ 1 И 2, CRHR1/2. ГЕН АЛЬФА-5-НИКОТИНОВОГО ХОЛИНЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА, CHRNA5. ГЕН ROR-СВЯЗАННОГО ОРФАННОГО РЕЦЕПТОРА-АЛЬФА, RORA

Zhang и соавт. (2020) исследовали роль ОНВ нескольких генов, включая *FKBP5* (*rs3800373, rs1360780, rs9470080 и rs9296158*), *CRHR1* (*rs4458044* и *rs242924*) и *CRHR2* (*rs8192496* и *rs2267715*) среди 1 132 пациентов с ПТСР, переживших землетрясения в Китае. Они обнаружили, что минорная аллель А полиморфизма *rs2267715* в *CRHR2* была ассоциирована с более тяжелым течением ПТСР ($p<0.01$, бета = 1.26, 95%ДИ = 0.41-2.11). Кроме того, было обнаружено статистически значимое влияние взаимодействие *OHB FKBP5-CRHR1* (*rs9470080* × *rs4458044*) на тяжесть течения ПТСР у мужчин ($p<0.05$) [11] (**таблица 1**).Boscarino и соавт. (2022) исследовали четыре генетических маркера, связанных с ПТСР: *FKBP5* (*rs16969968*), *RORA* (*rs8042149*), *CRHR1* (*rs110402*) и *CHRNA5* (*rs16969968*). Они обнаружили, что связь первых двух ОНВ с развитием ПТСР статистически значима ($p<0.05$) [12]. Hu и соавт. (2020) сообщили о схожих результатах исследования на другой выборке [13].

В других работах группы Zhang (2020) и Tamman (2019) исследовали связи между ОНВ гена *FKBP5* (*rs3800373, rs9296158, rs1360780, rs9470080*) и наличием диагноза ПТСР среди ветеранов вооруженных конфликтов. Они обнаружили, что у пациентов с ПТСР значительно чаще встречались аллели А ОНВ *rs3800373*, G ОНВ *rs9296158*, С ОНВ *rs1360780* и С ОНВ *rs9470080* ($p<0.01$) [11, 14]. Кроме того, Hu и соавт. (2020) показали, что у лиц, несущих две минорные аллели *FKBP5* (*rs9296158, rs3800373, rs1360780* и *rs9470080*) и подвергшихся физическому насилию в детстве, выраженность симптомов ПТСР была сильнее [13].

Li и соавт. (2019) исследовали четыре известных ОНВ гена *FKBP5* (*rs3800373, rs9296158, rs1360780 и rs9470080*) на выборке, включившей 1 140 взрослых пациентов с ПТСР (таблица 1). Они обнаружили, что генотип *rs9470080* ТТ ассоциировался с увеличенным риском развития ПТСР и депрессии после стрессовых событий низкой интенсивности ($p<0.05$; ОШ = 0.13, 95%ДИ = 0.03-0.63) [15]. Young и соавт. (2018) не обнаружили связи развития ПТСР с взаимодействием между *rs1360780* и психологической травматизацией в детстве [16]. В исследовании, проведенном на выборке ветеранов военной службы с диагнозом ПТСР, Kang и соавт. (2019) изучали ОНВ *rs1360780* и не обнаружили статистически значимых различий между группами [17]. Jaksic и соавт. (2019) сообщили о достоверных ассоциациях между аллелью С ОНВ *rs1360780* гена FKBP5 и диагнозом ПТСР, а также с тяжестью симптомов по доминантной модели. Однако эти связи не сохранили статистическую значимость после коррекции Бонферрони ($\alpha=0.002$), так же, как и связь ПТСР с ОНВ *rs17689918 CRHR1* [18].

Gelernter и соавт. (2019) провели поиск полногеномных ассоциаций на выборке 146 660 ветеранов военной службы и выявили наиболее значимые ассоциации с симптомами ПТСР ($p<0.001$): *CRHR1* (аллель С, *rs1724402*), *CAMKV (rs2777888)*, *KANSL1 (rs2532252)* и TCF4 *(rs2123392)*. Кроме того, авторы выявили статистически значимые связи с другими ОНВ, среди которых *KCNIP4 (rs4697248), HSD17B11 (rs7688962), MAD1L1 (rs10235664), SRPK2 (rs67529088)* и *LINC01360 (rs7519147)* [19].

ГЕН РЕЦЕПТОРА ПОЛИПЕПТИДА, АКТИВИРУЮЩЕГО АДЕНИЛАТЦИКЛАЗУ (I ТИПА), ADCYAP1R1. ГЕН НАТРИЙ-ЗАВИСИМОГО ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА, SLC6A4

В работе, проведенной группой Wang (2021), связь ОНВ гена *ADCYAP1R (rs2267735)* с развитием ПТСР

Ген и локализация экспрессии	Ссылки	Выборка	Методы верификации диагноза	Описание ассоциаций
FKBP5 Гиппокамп	Zhang и др. 2020	3890 чел. (18-62 лет); М/Ж; Всех рас; Ветераны вооруженных сил	PCL-4	ПТСР(+): A-аллель *rs3800373* (p<0.001; ОШ=1.3, 95%ДИ = 1.1-1.6), G-аллель *rs9296158* (p<0.001; ОШ=0.2, 95%ДИ = 0.2-0.3), C-аллель *rs1360780* (p<0.001; ОШ=1.3, 95%ДИ = 1.1-1.6), C-аллель *rs9470080* (p=0.001; ОШ=2.9, 95%ДИ = 2.4-3.4). ПТСР(+) более часто имели *AGCC* гаплотип *(rs3800373-rs9296158-rs1360780-rs9470080)* (p<0.01; $\chi 2$=9.1), чем ПТСР(-).
	Qi и др. 2020	237 чел.; М/Ж; Монголоиды; Опыт потери ребенка	CAPS SCID	Распределение *AGCC* гаплотипа *(rs3800373-rs9296158-rs1360780-rs9470080)* было выше среди пациентов с ПТСР, чем у субъектов без ПТСР.
	Li и др. 2019	1140 чел. (17-66 лет); М/Ж; Монголоиды; Пережившие землетрясение	PCL-5	ПТСР(+): T-аллель (*rs9470080*) (p<0.05; ОШ = 0.1, 95%ДИ = 0.03-0.6). ПТСР(+) с депрессией: *AGCT* гаплотип *(rs3800373-rs9296158-rs1360780-rs9470080)*. Не показали статистической значимости: *rs3800373, rs9296158* и *rs1360780*.
	Young и др. 2018	266 чел. (18-62 лет); М/Ж; Всех рас; Ветераны вооруженных сил	CAPS	ПТСР(+): T-аллель *(rs1360780)* (ОШ = 1.91, 95%ДИ = 1.0-3.5).
	Jaksic и др. 2019	719 чел.; М/Ж; Европеоиды; Ветераны боевых действий	CAPS, BSI, M.I.N.I.	Не показали статистической значимости: C-аллель *(rs1360780)*.
	Kang и др. 2019	239 чел.; М; Ветераны вооруженных сил	CAPS, PCL-4	ПТСР(+): C-аллель (доминантная модель) *(rs1360780)* (F=7.3; p<0.01).
	Hu и др. 2020	1042 чел.; М/Ж; Европеоиды; Ветераны вооруженных сил	PCL-5	ПТСР(+): C-аллель *(rs9470080)* (p<0.05).
	Tamman и др. 2019	577 чел.; М/Ж; Ветераны вооруженных сил	PCL-5, SCID, CAPS	ПТСР(+): G-аллель *(rs9296158)*, A-аллель *(rs3800373)*, C-аллель *(rs1360780)*, C-аллель *(rs9470080)* (p≤0.001).
ADCYAP1R Амигдалы и гиппокамп	Wang и др. 2021	1132 чел. (18-73 лет); М/Ж; Монголоиды; Пережившие землетрясение	PCL-5	ПТСР(+): *ADCYAP1R1-FKBP5 (rs2267735 × rs1360780)* был ассоциирован с тяжестью ПТСР у обоих полов (бета = -1.3 и P = 0.05); *ADCYAP1R1-CRHR1 (rs2267735 × rs242924)* был ассоциирован с тяжестью ПТСР у мужчин (бета = -4.7 и P = 0.02).
DRD2, DRD4 Гиппокамп	Yuan и др. 2022	142 чел. (18-60 лет); М/Ж; Монголоиды; Пережившие землетрясение	SCID, CAPS	ПТСР(+): связь выраженной симптоматики ПТСР с сокращением объема CA3-области и с TC гетерозиготным носительством (*rs1800497*) (p<0.01).
	Hoxha и др. 2019	719 чел.; М/Ж; Европеоиды; Ветераны боевых действий	CAPS, BSI	Не показали статистической значимости: TaqI (*rs1800497 DRD2*) и VNTR в экзоне 3(*DRD4*).
	Zhang и др. 2018	1134 чел. (16-73 лет); М/Ж; Монголоиды; Пережившие землетрясение	PCL-5	ПТСР(+): *DRDxANNK1-COMT (rs1800497×rs6269)* (p<0.05). Не показали статистической значимости: *DRD2 (rs1800497)*.
	Zhang и др. 2019	1134 чел. (16-73 лет); М/Ж; Монголоиды; Пережившие землетрясение	PCL-5	ПТСР(+): *OXTR–DRD2 (rs2268498×rs1801028)* (p<0.01; ОШ = 9.2, 95%ДИ = 3.1-27.5).
CRHR1, CRHR2 Гипоталамус	Zhang и др. 2020	1132 чел. (18-73 лет); М/Ж; Монголоиды; Пережившие землетрясение	PCL-5	ПТСР(+): *CRHR2* A-аллель *(rs2267715)* был связан с выраженной симптоматикой ПТСР (p<0.01; beta = 1.3, 95%ДИ = 0.4-2.1), *FKBP5-CRHR1 (rs9470080×rs4458044* и *rs9296158 × rs4458044)* связано с выраженностью ПТСР у мужчин (p<0.05).
	Boscarino и др. 2022	1074 чел.; М/Ж; Европеоиды, темнокожие; Ветераны вооруженных сил	PCL-5	ПТСР(+): *CRHR1* (G-аллель; *rs110402*), *CHRNA5*, (A-аллель; *rs16969968*), *RORA* (G-аллель; *rs8042149*), *FKBP5* (T-аллель; *rs16969968*) (p<0.05).
	Gelernter и др. 2019	146 660 чел.; М/Ж; Всех рас; Ветераны вооруженных сил	PCL-4	ПТСР(+): *CRHR1* C-аллель *(rs1724402)* (p<0.001).
SLC6A4 Амигдалы	Kravić и др. 2019	719 чел.; М/Ж; Европеоиды; Ветераны боевых действий	CAPS, BSI	Не показали статистической значимости: *5-HTTLPR* (длинная аллель с высокой экспрессией и короткая аллель с низкой экспрессией).
	Taylor и др. 2019	78 чел.; М; Blast exposure interacts	PCL-5	Гомозиготные носители S-аллели *5HTTLPR* показали более высокие баллы по PTS, чем гомозиготы по L-аллели (p<0.01).
	Xiao и др. 2019	4072 чел. (13-18 лет); М/Ж; Монголоиды; Пережившие землетрясение	PCL-4	ПТСР(+): *A1/A1 Taq1A (rs1800497 DRD2)* (p<0.01; ОШ = 2.4, 95%ДИ = 1.4-4.1), ПТСР(-): *10/10 5-HTTVNTR* (p<0.001; ОШ = 0.166, 95%ДИ = 0.1-0.3). Не показали статистической значимости: *5-HTTLPR* (и длинные, и короткие аллели).
NR3C1 Префронтальная область коры	Castro-Vale и др. 2021	61 чел.; М; Европеоиды; Ветераны вооруженных сил	CAPS, SCID	ПТСР(+): G-аллель (*rs6198*) (p=0.05; ОШ = 3.6, 95%ДИ = 1.1-11.8). Не показали статистической значимости: *rs10052957, rs6189/ rs6190, rs6195, rs41423247*.

Примечания: ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство; ПТСР(+) – группа данных, показавших достоверную положительную связь с выраженностью ПТСР; ПТСР(-) – группа данных, показавших обратную связь с выраженностью ПТСР; FKBP5 – ген FK506-связывающего белка; ADCYAP1R – ген рецептора к активатору аденилатциклазы 1; DRD2, DRD4 – гены рецепторов дофамина D2/4; CRHR1, CRHR2 – гены рецепторов кортикотропин-рилизинг-гормона 1/2; SLC6A4 – ген транспортера серотонина, также известный как 5-HTT: 5HTTLPR и 5HTTVNTR; NR3C1 – ген глюкокортикоидного рецептора; CAPS – шкала ПТСР, назначаемая клиницистом (Clinician Administrated PTSD Scale); BSI – Brief Symptom Inventory; PCL-4/5 – Контрольный список ПТСР 4/5; SCID – Структурированное клиническое интервью по расстройствам DSM; M.I.N.I - Мини-международное нейропсихиатрическое интервью.

Таблица 1. *Связи однонуклеотидных вариантов, межгенных взаимодействий и гаплотипов с риском развития ПТСР*

Table 1. *Summary of the associations between common SNVs, gene interactions, haplotypes and PTSD*

была исследована на выборке 1 132 пациентов, переживших землетрясение. Исследователи обнаружили статистически значимую связь взаимодействия *ADCYAP1R1–FKBP5 (rs2267735 × rs1360780)* с тяжестью клинической картины ПТСР (бета = -1.31, p<0.05). Кроме того, была выявлена статистически значимая связь взаимодействия *ADCYAP1R1–CRHR1 (rs2267735 × rs242924)* с тяжестью ПТСР у мужчин (p<0.05) [20, 21].

Kravić и соавт. (2019) сообщили об отсутствии значимых связей ПТСР с распределением генотипов *SLC6A4* (мембранный транспортер серотонина) и *MAOA* (отвечающий за метаболизм серотонина) в выборке 719 пациентов с ПТСР

и условно здоровых людей, переживших военный конфликт [22]. Taylor и соавт. (2019) исследовали связи между воздействием взрыва, *5HTTLPR* и симптомами ПТСР. Лица, подвергшиеся воздействию взрыва и несущие S-аллель *5HTTLPR*, имели более тяжелое течение ПТСР по сравнению с не подвергшимися воздействию взрыва носителями S-аллели, а также носителями обеих аллелей *LL* (p<0.01) [23].

ГЕН ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ТИПОВ II И IV, DRD2/4. ГЕН ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА, NR3C1

Исследование Xiao и соавт. (2019) показало, что полиморфизмы *DRD2 Taq I* и *5-HTTVNTR* обладали статистически значимой связью с диагнозом ПТСР, в то время как *5-HTTLPR* – нет. Генотип A1/A1 полиморфизма *DRD2 Taq1* значимо ассоциировался с увеличенным риском развития ПТСР (ОШ = 2.39, 95%ДИ = 1.39-4.12, p<0.01). Напротив, генотип 10/10 *5-HTTVNTR* статистически значимо снижал риск развития ПТСР (ОШ = 0.17, 95%ДИ = 0.08-0.34, p<0.001) [24]. Yuan и соавт. (2022) исследовали ассоциации между ОНВ *rs1800497* (Taq1A), тяжестью ПТСР и объемами областей CA3 гиппокампа и зубчатой извилины. Хотя они не обнаружили статистически значимой ассоциации между тяжестью ПТСР и общим объемом гиппокампов у пациентов с генотипом TT, была выявлена значимая связь между генотипом и тяжестью ПТСР, причем наиболее тяжелая клиническая картина была связана с сокращением объема левой CA3 среди гетерозигот TC (p<0.01) [25].

Hoxha и соавт. (2019) исследовали ассоциации между вариантом *DRD2 (rs1800497)* и переменным количеством тандемных повторов (VNTR), расположенных в третьем экзоне DRD4 с развитием ПТСР. Исследование «случай – контроль» не выявило значимых ассоциаций. Однако была обнаружена ассоциация между ОНВ *DRD2 (rs1800497)* и отклонениями в баллах симптомов ПТСР по шкале "Brief Symptom Inventory" как в генотипической, так и в рецессивной модели, при этом аллель T была рисковой аллелью (p<0.05) [26].

В исследовании Zhang и соавт. (2018) были генотипированы семь ОНВ трех генов *DRD2/ANNK1, COMT* и *DBH* у взрослых, подвергшихся воздействию землетрясения. Вариант *rs1800497* связан с плотностью рецепторов дофамина D2, а гаплотипы *rs6269-rs4633-rs4818-rs4680* влияют на уровень и активность катехол-О-метилтрансферазы, метаболизирующей катехоламины. Статистический анализ генетических данных выявил взаимодействие между *DRD2/ANNK1-COMT (rs1800497 × rs6269)*, которое было ассоциировано с диагнозом ПТСР. Однако в анализе на основе одиночных ОНВ ни один из них не показал значимости в развитии ПТСР, как и взаимодействия «ген – среда» [27]. Кроме того, в том же исследовании Zhang и соавт. (2019) были проанализированы два ОНВ (*rs2268498* в OXTR и *rs1801028* в DRD2) в китайской когорте, подвергшейся землетрясению в Вэньчуане в 2008 году, включая 156 случаев ПТСР и 978 человек в группе контроля. Взаимодействие между генотипами *rs2268498* CC/CT и аллелью C ОНВ *rs1801028* было ассоциировано с диагнозом ПТСР (p<0.01; ОШ = 9.18, 95%ДИ = 3.07-27.46) [28] (**таблица 1**).

Castro-Vale и соавт. (2021) исследовали ассоциацию между пятью ОНВ гена *NR3C1 (rs10052957, rs6189/rs6190, rs6195, rs41423247* и *rs6198)* и ПТСР у ветеранов колониальных войн в Португалии. Носительство варианта 9β (аллель G) rs6198 показало статистически значимую ассоциацию с ПТСР в рамках доминантной модели наследования, а также было ассоциировано с тяжестью клинической картины ПТСР [29].

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 20 проанализированных исследований 8 изучили ОНВ гена глюкокортикоидного шаперона *FKBP5*, с общим объемом выборки 8110 человек. Все авторы, исследовавшие ОНВ *FKBP5*, сообщили о значимых ассоциациях с ПТСР для варианта *rs9470080*, независимо от аллели – C или T. Однако результаты для других вариантов *(rs9296158, rs3800373, rs1360780)* были неоднозначными или статистически не значимыми [13–18, 30]. Ассоциации между двумя гаплотипами *(A-G-C-C и A-G-C-T)* и особенностями течения ПТСР представляют особый интерес из-за новизны результатов, но текущие данные недостаточны для однозначных выводов [15, 30, 31], как и результаты по взаимодействиям между *FKBP5* и другими генами [14, 20].

Что касается генов дофаминовых рецепторов *DRD2/4*, в четырех работах изучались их ОНВ на общей выборке из 1995 человек и показали в основном незначительные ассоциации с ПТСР [25–28]. Однако команда Zhang (2018, 2019) обнаружила статистически значимые взаимодействия между *DRD2/ANKK1-Taq1A-COMT (rs1800497 × rs6269)* и *OXTR–DRD2 (rs2268498 × rs1801028)* в выборке из 1134 человек (p<0.05) [25, 28]. Тем не менее данные результаты требуют дальнейших исследований для подтверждения их значимости.

Среди других исследований три исследования *CRHR1/2* показали значимые ассоциации между отдельными ОНВ и развитием ПТСР [11, 12]. В исследовании с полногеномным поиском ассоциаций, проведенном Gelernter и соавт. (2019) на выборке объемом 146 660 ветеранов военной службы, наиболее значимая ассоциация с ПТСР была обнаружена для C-аллели *CRHR1 (rs1724402)* (p<0.001) [19]. Однако высокую значимость связей с развитием ПТСР показали и другие ОНВ: *CAMKV (rs2777888), KANSL1 (rs2532252)* и *TCF4 (rs2123392)* (p<0.001). Эти дополнительные данные имели меньшую статистическую значимость по сравнению с ОНВ, указанными выше, но тем не менее заслуживают внимания в перспективе будущих исследований [19]. Основываясь на сравнении результатов, представленных в таблице 1, коллектив авторов считает нецелесообразным обсуждение оставшихся исследований, в силу противоречивости данных.

В целом представленные результаты свидетельствуют о некоторой роли генов, кодирующих компоненты нейроэндокринной оси, в этиологии ПТСР, а также о вкладе в нее нейротрансмиссии катехоламинов и серотонина. Уточнение расхождений в данных, использованных для нашего исследования, является вопросом большого научного интереса. Существует необходимость более детально изучить ОНВ гена *FKBP5*, гаплотипы и межгенные взаимодействия, а также ранее малоизученные ОНВ, показавшие высокую значимость связей с развитием ПТСР при проведении полногеномного поиска ассоциаций, который в том числе позволяет изучить эпигенетические аспекты

развития ПТСР [19, 32]. Выяснение вопроса вклада данных ОНВ в развитие ПТСР является ключевым для реализации целенаправленных вмешательств, которые могут быть проведены непосредственно после психологической травмы, но до того как развитие дисфункций при ПТСР станет стабильным с сопутствующими морфофункциональными изменениями головного мозга пациента [33].

ВЫВОДЫ

Анализ подобранных работ выявил два высокозначимых генетических маркера, связанных с развитием ПТСР: *FKBP5 (rs9470080*, как С-аллель, так и Т-аллель) и С-аллель *CRHR1 (rs1724402)*. Эти результаты указывают на ось гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и нейроэндокринный путь как потенциальную цель для доклинического лечения с целью снижения риска и предотвращения развития ПТСР. Другие результаты, такие как ассоциация гаплотипов *FKBP5 (A-G-C-C: rs3800373-rs9296158-rs1360780-rs9470080; A-G-C-T: rs3800373-rs9296158-rs1360780-rs9470080)* и генотип *FKBP5-CRHR1 (rs9470080* × *rs4458044* и *rs9296158* × *rs4458044)*, были менее значимы и менее подробно изучены. Собранные данные представляют ценность для формирования направления наших будущих исследований. Авторы считают, что генетическое исследование пациентов, подвергшихся психологической травматизации, может стать основой для первичной профилактики ПТСР с целью предотвращения каскада изменений нервной системы, приводящего к устойчивой клинической симптоматике. Хотя отдельные генетические факторы развития ПТСР известны, наше понимание полигенной природы заболевания остается ограниченным, особенно с учетом недостаточных данных об эпигенетических механизмах психических нарушений. Приоритетное исследование молекулярно-генетических основ ПТСР способно обеспечить более детальное понимание патогенетических механизмов заболевания и разработать эффективные методы его профилактики и лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Ограничения исследования. Исследование подвержено типичным ограничениям обзорной работы. Настоящие результаты ограничены гетерогенными дизайнами исследований, использованных для анализа, а также недостаточным объемом выборки для формулирования однозначных выводов. Мы видим необходимость дальнейших исследований, связанных с уточнением значимости факторов риска развития ПТСР, учитывая полигенную природу и эпигенетические механизмы заболевания.	***Study limitations.*** The study is subject to the typical limitations of review work. The present results are limited by the heterogeneous designs of the studies used for the analysis, as well as by the insufficient sample size to formulate unambiguous conclusions. We observe the need for further research clarifying the significance of risk factors for PTSD, taking into account the polygenic nature and epigenetic mechanisms of the disease.
Источник финансирования. Работа была проведена в рамках проекта «Банк инновационных нейропсихиатрических исследований: Приоритет-2030».	***Study funding.*** The article is the part of the "InPsyReSearch project: Priority 2030".
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	***Conflict of Interest.*** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Т.С. Сюняков, К. Гонда, А.Т. Сак, Д.А. Смирнова – формулировка основной идеи и уточнение гипотезы; руководство оформлением исследования; редактирование рукописи. А.Я. Гайдук, А.С. Сустретов, Д.А. Кокорев, А.А. Кузнецов – сбор литературных данных, их систематизация и анализ, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	***Contribution of individual authors.*** T.S. Syunyakov, X. Gonda, A.T. Sak, D.A. Smirnova – formulated the main idea and clarified the hypothesis; guided the study design; provided detailed manuscript editing. A.Ya. Gajduk, A.S. Sustretov, D.A. Kokorev, A.A. Kuznetsov – were responsible for scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *Eur J Psychotraumatol*. 2017;8(5):1353383. https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1353383

2. Yassa MA, Stark CE. Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci*. 2011;34(10):515-525. https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006

3. Guzowski JF, Knierim JJ, Moser EI. Ensemble dynamics of hippocampal regions CA3 and CA1. *Neuron*. 2004;44(4):581-584. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.11.003

4. Fox AS, Kalin NH. A translational neuroscience approach to understanding the development of social anxiety disorder and its pathophysiology. *Am J Psychiatry*. 2014;171(11):1162-1173. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14040449

5. Dieter JN, Engel SD. Traumatic Brain Injury and Posttraumatic Stress Disorder: Comorbid Consequences of War. *Neurosci Insights*. 2019;14:1179069519892933. https://doi.org/10.1177/1179069519892933

6. Quinones MM, Gallegos AM, Lin FV, Heffner K. Dysregulation of inflammation, neurobiology, and cognitive function in PTSD: an integrative review. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2020;20(3):455-480. https://doi.org/10.3758/s13415-020-00782-9

7. Ressler KJ, Berretta S, Bolshakov VY, et al. Post-traumatic stress disorder: clinical and translational neuroscience from cells to circuits. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(5):273-288. https://doi.org/10.1038/s41582-022-00635-8

8. Bromis K, Calem M, Reinders AATS, et al. Meta-Analysis of 89 Structural MRI Studies in Posttraumatic Stress Disorder and Comparison With Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2018 1;175(10):989-998. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17111199

9. Afifi TO, Asmundson GJ, Taylor S, Jang KL. The role of genes and environment on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a review of twin studies. *Clin Psychol Rev*. 2010;30(1):101-12. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.10.002

10. Zhang K, Qu S, Chang S, et al. An overview of posttraumatic stress disorder genetic studies by analyzing and integrating genetic data into genetic database PTSDgene. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:647-656. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.021

11. Zhang L, Hu XZ, Yu T, et al. Genetic association of FKBP5 with PTSD in US service members deployed to Iraq and Afghanistan. *J Psychiatr Res*. 2020;122:48-53. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.12.014

12. Boscarino JA, Adams RE, Urosevich TG, et al. Genetic and Psychosocial Risk Factors Associated with Suicide Among Community Veterans: Implications for Screening, Treatment and Precision Medicine. *Pharmgenomics Pers Med*. 2022;14;15:17-27. https://doi.org/10.2147/PGPM.S338244

13. Hu Y, Chu X, Urosevich TG, et al. Predictors of Current DSM-5 PTSD Diagnosis and Symptom Severity Among Deployed Veterans: Significance of Predisposition, Stress Exposure, and Genetics. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:43-54. https://doi.org/10.2147/NDT.S228802

14. Tamman AJF, Sippel LM, Han S, et al. Attachment style moderates effects of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse on post-traumatic stress symptoms:

Results from the National Health and Resilience in Veterans Study. *World J Biol Psychiatry*. 2019;20(4):289-300. https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1376114

15. Li G, Wang L, Zhang K, et al. FKBP5 Genotype Linked to Combined PTSD-Depression Symptom in Chinese Earthquake Survivors. *Can J Psychiatry*. 2019;64(12):863-871. https://doi.org/10.1177/0706743719870505

16. Young DA, Inslicht SS, Metzler TJ, et al. The effects of early trauma and the FKBP5 gene on PTSD and the HPA axis in a clinical sample of Gulf War veterans. *Psychiatry Res*. 2018;270:961-966. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.037

17. Kang JI, Kim TY, Choi JH, et al. Allele-specific DNA methylation level of FKBP5 is associated with post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2019;103: 1-7. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.226

18. Jaksic N, Šabić Džananović E, Aukst Margetic B, et al. A Candidate Gene Association Study of FKBP5 and CRHR1 Polymorphisms in Relation to War-Related Posttraumatic Stress Disorder. *Psychiatr Danub*. 2019;31(2):269-275. https://doi.org/10.24869/psyd.2019.269

19. Gelernter J, Sun N, Polimanti R, et al. Genome-wide association study of post-traumatic stress disorder reexperiencing symptoms in >165,000 US veterans. *Nat Neurosci*. 2019;22(9):1394-1401. https://doi.org/10.1038/s41593-019-0447-7

20. Wang L, Zhang J, Li G, et al. The ADCYAP1R1 Gene Is Correlated With Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Through Diverse Epistases in a Traumatized Chinese Population. *Front Psychiatry*. 2021;7;12:665599. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.665599

21. Zhang J, Li G, Yang H, Cao C, et al. The main effect and gene-environment interaction effect of the ADCYAP1R1 polymorphism rs2267735 on the course of posttraumatic stress disorder symptoms-A longitudinal analysis. *Front Psychiatry*. 2022;13:1032837. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1032837

22. Kravić N, Šabić Džananović E, Muminović Umihanić M, et al. Association Analysis of Maoa and Slc6a4 Gene Variation in South East European War Related Posttraumatic Stress Disorder. *Psychiatr Danub*. 2019;31(2):211-218. https://doi.org/10.24869/psyd.2019.211

23. Taylor MK, Hernández LM, Stump J, et al. Blast exposure interacts with genetic variant 5HTTLPR to predict posttraumatic stress symptoms in military explosives personnel. *Psychiatry Res*. 2019; 280:112519. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112519

24. Xiao Y, Liu D, Liu K, et al. Association of DRD2, 5-HTTLPR, and 5-HTTVNTR Gene Polymorphisms With Posttraumatic Stress Disorder in Tibetan Adolescents: A Case-Control Study. *Biol Res Nurs*. 2019;21(3):286-295. https://doi.org/10.1177/1099800419838325

25. Yuan M, Zhu H, Li Y, et al. The DRD2 Taq1A polymorphism moderates the effect of PTSD symptom severity on the left hippocampal CA3 volume: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022; 239(11):3431-3438. https://doi.org/10.1007/s00213-021-05882-z

26. Hoxha B, Goçi Uka A, Agani F, et al. The Role of TaqI DRD2 (rs1800497) and DRD4 VNTR Polymorphisms in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *Psychiatr Danub*. 2019;31(2):263-268. https://doi.org/10.24869/psyd.2019.263

27. Zhang K, Wang L, Cao C, et al. A DRD2/ANNK1-COMT Interaction, Consisting of Functional Variants, Confers Risk of Post-traumatic Stress Disorder in Traumatized Chinese. *Front Psychiatry*. 2018;9:170. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00170

28. Zhang K, Li G, Wang L, et al. An epistasis between dopaminergic and oxytocinergic systems confers risk of post-traumatic stress disorder in a traumatized Chinese cohort. *Sci Rep*. 2019;9(1):19252. https://doi.org/10.1038/s41598-019-55936-8

29. Castro-Vale I, Durães C, van Rossum EFC, et al. The Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1) 9β SNP Is Associated with Posttraumatic Stress Disorder. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(2):173. https://doi.org/10.3390/healthcare9020173

30. Zhang K, Wang L, Li G, et al. Correlation between hypothalamic-pituitary-adrenal axis gene polymorphisms and posttraumatic stress disorder symptoms. *Horm Behav*. 2020;117:104604. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.104604

31. Qi R, Luo Y, Zhang L, et al. FKBP5 haplotypes and PTSD modulate the resting-state brain activity in Han Chinese adults who lost their only child. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):91. https://doi.org/10.1038/s41398-020-0770-5

32. Swart PC, Du Plessis M, Rust C, et al. Identifying genetic loci that are associated with changes in gene expression in PTSD in a South African cohort. *J Neurochem*. 2023;166(4):705-719. https://doi.org/10.1111/jnc.15919

33. Pape JC, Carrillo-Roa T, Rothbaum BO, et al. DNA methylation levels are associated with CRF1 receptor antagonist treatment outcome in women with post-traumatic stress disorder. *Clin Epigenetics*. 2018;10(1):136. https://doi.org/10.1186/s13148-018-0569-x