

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт медицины труда»

Поиск молекулярных маркеров эмоционального стресса

1-й Международный Молодежный Форум
«ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ»
г. Москва, 31 мая – 3 июня 2016 года

Николаев И. М.

О стрессе

→ Стресс – неспецифическая реакция организма на чрезвычайные раздражители – стрессоры

→ Эмоциональный стресс – напряжение неспецифических адаптационных реакций организма на патогенное воздействие внешней среды, опосредованное чрезвычайными по силе или длительными отрицательными эмоциями

Актуальность проблемы

Проблема эмоционального стресса – одна из ведущих научных проблем современности – основная причина развития повсеместно распространенных отклонений в здоровье, таких как: нарушения деятельности сердечно сосудистой системы, пищеварительной системы, иммунодефициты, неврозы

Для чего возникает стресс

Ускорение и усиление сердечной деятельности, адаптация сердца к изменению потребности тканей в крови.

Централизация кровообращения, перераспределение кровотока, адекватная перфузия органов.

Увеличение глубины и частоты дыхания.

Стимулирование работы скелетных мышц.

Расслабление гладкой мускулатуры и повышение тонуса сфинктеров.

Высвобождение жирных кислот и глицерола из жировой ткани в кровь.

Мобилизация психотической активности.

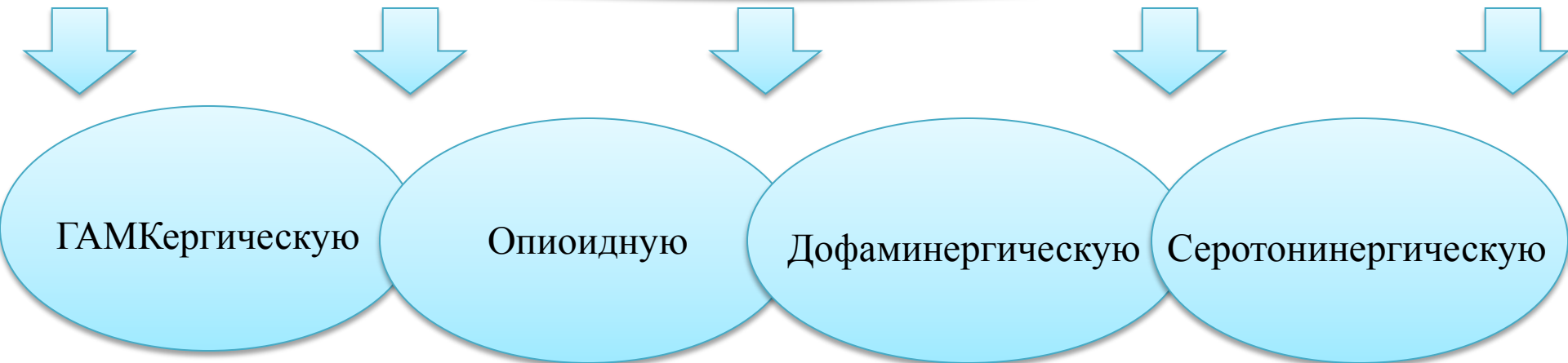
Стресс опосредующие элементы



Стресс-лимитирующие системы

Это системы ограничивающие стресс реакцию, чьей задачей являются обеспечение ее адапционной направленности и защита организма от чрезмерного влияния стресса.

К основным центральным стресс-лимитирующим системам относят:



Влияние стресс-лимитирующих систем.



Каждый человек по-разному справляется с сопутствующим выбранной им **профессией эмоциональным стрессом**. Кто-то обладает **повышенной эмоциональной устойчивостью** – его эмоциональное состояние и физиологические процессы мало подвержены внешнему влиянию. Кто-то наоборот высокочувствителен и сдвиги в состоянии здоровья можно наблюдать в самые короткие сроки.

Раньше сделать вывод о том, в какой из двух групп относиться конкретный человек объективно можно было только спустя длительное время воздействия на человека профессиональных факторов среды, в зависимости от появляющихся, или не появляющихся последствий – развития заболеваний ССС, ЖКТ, повышению артериального давления, появлению эффектов поведенческой адаптации к избыточному эмоциональному стрессу таких как:

Злоупотребление алкоголем

Появления неврозов

Никотиновая зависимость

нарушений когнитивных функций, памяти, концентрации

Росту агрессии

Цель работы

Поиск молекулярных маркеров профессионального стресса с помощью изучения данных мирового научного сообщества о соответствии эффектов нарушения работы определенных стресс-лимитирующих систем полиморфизмам, отвечающим за эффективное функционирование входящих в систему компонентов

Далеко не у всех людей стресс-лимитирующие системы работают идеально. В популяции часто встречается неблагоприятные варианты генов, кодирующие те или иные элементы стресс-лимитирующих систем. Их недостаточно эффективная работа оставляет человека более чувствительным к воздействию эмоционального стресса

Поэтому с помощью молекулярно-генетических исследований можно найти слабое место в работе стресс-лимитирующих систем, найти компоненты в них, функционирующие аномально, оставляя человека чувствительным к эмоциональному стрессу. К сожалению в настоящий момент у научного сообщества нет единого мнения о том, какие именно участки генов определяют устойчивость человека к эмоциональному стрессу, но уже накоплен большой массив знаний о соответствии определенных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) различным компонентам стресс-лимитирующих систем, их структуре и связанным с изменением их структуры эффектам

Рассматриваемые в работе гены

- **COMT** согласно общим данным литературы, SNP отвечает за уровень серотонина.
- **OPRM1** согласно общим данным литературы, SNP отвечает за мю-опиоидный рецептор.
- **SLC6A4** согласно общим данным литературы, SNP отвечает за белок - переносчик серотонина.
- **BDNF** согласно общим данным литературы, SNP отвечает в общем за когнитивные функции.
- **N363S**, согласно общим данным литературы, SNP отвечает за рецептор к гдюкокортикоидам.
- **GABRA** - согласно общим данным литературы, SNP отвечают за рецептор к ГАМК
- **DRD4** согласно общим данным литературы, SNP отвечает за рецептор к дофамину D4
- **DRD2** согласно общим данным литературы, SNP отвечает за рецептор к дофамину D2

COMT(Катехол-О-метилтрансфераза) – люди с аллелью А обладают повышенным уровнем катехоламинов.

Согласно Исследованию Bruenig D, White MJ, Young RM, Voisey J. И соавт.. «Subclinical psychotic experiences in healthy young adults: associations with stress and genetic predisposition» **выявлена высокая корреляция между наличием аллеля А гена COMT и неустойчивостью к стрессу.**

В исследовании Pooley EC, Fineberg N, Harrison PJ. С соавт. «The met(158) allele of catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with obsessive-compulsive disorder in men: case-control study and meta-analysis.» **выявили устойчивую взаимосвязь между отклонениями в уровне катехоламинов у лиц с аллелью А и возникновением у них синдрома навязчивый состояний.**

Исследование Amstadter AB, Nugent NR, Koenen KC с соавт. «Association between COMT, PTSD, and increased smoking following hurricane exposure in an epidemiologic sample.» **подчеркивает связь между наличием у людей аллели А и большей склонностью к табакокурению.**

OPRM1 (Опиоидный рецептор МЮ-1) – Отвечает за восприятие как физической, так и «душевной» боли, склонности к алкоголизму и наркомании.

Baldwin M. C соавт. «Variation in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with dispositional and neural sensitivity to social rejection» **связывают вариацию гена со стрессом от общения.**

Van den Wildenberg E, Wiers RW, Dessers J.C соавт. «A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) influences cue-induced craving for alcohol in male heavy drinkers.» **доказывают, что носители аллеля G сильнее склонны к алкоголизму.**

Zhang L, Kendler KS, Chen X.c соавт. «The mu-opioid receptor gene and smoking initiation and nicotine dependence.» **в своём исследовании указывают на связь полиморфизма гена и никотиновой зависимости.**

SLC6A4 (ген переносчика серотонина) –
Обладатели короткой аллели L, более
чувствительны ко внешним
отрицательным стимулам из-за низкого
уровня серотонина в нервных клетках.

Elaine Fox, Anna Ridgewell, Chris Ashwin с соавт. «Looking on the bright side: biased attention and the human serotonin transporter gene» в своей работе указывают о связи гена с устойчивостью к эмоциональному стрессу.

Stefanis NC, Mandelli L, Hatzimanolis A. с соавт. «Serotonin transporter gene variants and prediction of stress-induced risk for psychological distress.» Так же указывают на связь гена с уязвимостью к эмоциональному стрессу, риску развития различных психопатологических состояний под его влиянием.

Serretti A, Calati R, Mandelli L, De Ronchi D. с соавт. «Serotonin transporter gene variants and behavior: a comprehensive review.» исследуют полиморфизм и указывают на его связь с различными расстройствами настроения и поведения.

BDNF(нейротрофический фактор мозга) – Аллель А делает человека более замкнутым и уязвимым к эмоциональному стрессу, депрессии.

Gasic GP, Smoller JW, Perlis RH BDNF. с соавт. «relative preference, and reward circuitry responses to emotional communication.» **указывают, что люди с генотипом Val/Val более склонны испытывать положительные эмоции.**

Furberg H, Kim Y, Dackor J. с соавт. «Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior.» **Исследуют связь гена со склонностью к табакокурению.**

Hall D, Dhillia A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. «Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder.» **Оценивают высокую взаимосвязь между неблагоприятным вариантом гена и подверженностью синдрому навязчивых состояний.**

GR (глюкокортикоидный рецептор) наличие аллели G полиморфизма N363S связывают с глюкокортикоидной гиперчувствительностью

Wüst S, Van Rossum EF, Federenko IS. с соавт. «Common polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene are associated with adrenocortical responses to psychosocial stress.» **Исследователи считают, что полиморфизм влияет на чувствительность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси к эмоциональному стрессу.**

Van West D, Del-Favero J, Deboutte D. с соавт. «Associations between common arginine vasopressin 1b receptor and glucocorticoid receptor gene variants and HPA axis responses to psychosocial stress in a child psychiatric population.» **В своем исследовании описывают связь между геном и устойчивостью к эмоциональному стрессу у детей.**

GABRA6 (Альфа-6-рецептор ГАМК) - ряд полиморфизмов связывают с чувствительностью рецептора к ГАМК, усложнением успокоения после воздействия стрессоров

Pu M, Zhang Z, Xu Z. с соавт. «Influence of genetic polymorphisms in the glutamatergic and GABAergic systems and their interactions with environmental stressors on antidepressant response.» Исследуют ряд полиморфизмов ГАМК рецептора и доказывают их корреляцию с устойчивостью к эмоциональному стрессу.

Pham X1, Sun C, Chen X. с соавт. «Association study between GABA receptor genes and anxiety spectrum disorders.» в своем исследовании доказывают связь генов, кодирующих ГАМК рецептор в возникновении у человека тревожных расстройств.

Covault J1, Gelernter J, Hesselbrock V. с соавт. «Allelic and haplotypic association of GABRA2 with alcohol dependence.» Утверждают, что неблагоприятный вариант полиморфизма, кодирующего рецептор ГАМК приводит к большей склонности к алкоголизму.

DRD4 – ген дофаминового рецептора D4. неблагоприятный вариант этого гена связывают с различными поведенческими расстройствами.

Laucht M, Becker K, Frank J. с соавт. «Genetic variation in dopamine pathways differentially associated with smoking progression in adolescence.» **Предъявляют доказательства влияния гена на развитие никотиновой зависимости.**

Gatt JM, Burton KL, Williams LM3. с соавт. «Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies.» **Рассматривают влияние гена на возникновения самых разных расстройств поведения.**

DRD2 – ген дофаминового рецептора D2. Наличие его неблагоприятного варианта приводит к расстройствам поведения и памяти.

Elovainio M1, Jokela M, Kivimäki M с соавт. «Genetic variants in the DRD2 gene moderate the relationship between stressful life events and depressive symptoms in adults: cardiovascular risk in young Finns study.» **отмечают протективную роль гена в отношении стрессорных воздействий.**

Giuseppe Blasi, Luciana Lo Bianco, Paolo Taurisano с соавт. «Functional variation of the dopamine D2 receptor gene is associated with emotional control as well as brain activity and connectivity during emotion processing in humans» **в своем исследовании указывают на связь гена с эмоциональным поведением и способностью контролировать эмоциональное состояние.**

Заключение

В случае аномальной работы каких-то компонентов стресс-лимитирующих систем, будь то нейромедиатор, рецептор или белок-переносчик, человек становится уязвимее к стрессу. В определенных пределах это очень сложно установить, но зайдя за них, человек начинает страдать от «крайних состояний» таких как: никотиновая зависимость, алкоголизм, расстройства настроения, повышенная эмоциональность и агрессивность, тревожные расстройства невротических состояний, хронические боли. Для большинства компонентов систем они схожи. Все это яркие последствия воздействия эмоционального стресса.

Конечно же список генов, полиморфизмы которых могут сложить потенциальными маркерами эмоционального стресса гораздо длиннее.

Нужно продолжать поиск новых генетических маркеров и проводить отбор наиболее перспективных для дальнейшего использования в профилактике воздействия эмоционального стресса.



Спасибо за внимание!!!