

УДК 616.895.8-056.83

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ НАРКОЗАВИСИМОСТИ И ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ

Колмакова Т.С., Григорян Н.А.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: narine_g69@mail.ru

В статье обобщены данные о генетической основе наркотической зависимости, депрессии, аутизма, шизофрении в условиях влияния эпигенетических воздействий. Средовые факторы могут влиять на активность генов через эпигенетические маркеры. Присоединение и отщепление ацетильных и метильных групп либо других маркеров помогает головному мозгу реагировать на внешние воздействия и приспосабливаться к изменяющимся условиям. Однако данные процессы могут иметь и негативные последствия. Они отвечают за пристрастие к наркотикам и депрессию в тех случаях, когда модификация нарушается. Таким образом, в формировании наркотической и алкогольной зависимости, психических изменений у человека наряду с генными участвуют эпигенетические механизмы, связанные с перестройкой активности генов. Перспективным путем лечения является выявление генов, подвергающихся эпигенетической модификации при психических расстройствах. Тогда можно будет направить все усилия на поиск лекарственных веществ, которые инактивируют модифицированные гены или их продукты.

Ключевые слова: наркотическая зависимость, психические расстройства, эпигенетика

MODERN UNDERSTANDING OF EPIGENETIC MECHANISMS OF DRUG DEPENDENCE AND MENTAL DISORDERS, EMOTIONAL SPHERE

Kolmakova T.S., Grigoryan N.A.

The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: narine_g69@mail.ru

This article summarizes the data on the genetic basis of drug addiction, depression, autism, schizophrenia, under the influence of epigenetics influences. Environmental factors can affect the activity of genes through epigenetic markers. Accession and chip away acetyl and methyl groups or other tokens helps your brain to react to external influences and to adapt to changing conditions. However, these processes can have negative effects. They are responsible for addiction and depression when the modification is being violated. Thus, in the formation of drug and alcohol dependency, mental changes in humans, along with gene involves epigenetic mechanisms relating to the restructuring of the activity of genes. Promising treatment is to identify genes by undergoing epigenetic modification in mental disorders. Then it will be possible to make every effort to find drugs that inactivate the modified genes or their products.

Keywords: addiction to drugs, mental disorders, epigenetics

Проблема индивидуального развития организма является одной из ключевых проблем современной биологии. За последнее десятилетие исследований процессов эмбрионального развития и образования раковых опухолей биологи установили, что человеческий геном изменяется на протяжении жизни человека под влиянием внешних факторов. При этом внешние факторы изменяют поведение генов, не влияя на заключенную в них информацию. Вместо того, чтобы вносить в гены мутации, эпигенетические факторы способствуют изменению их активности, а в некоторых случаях – необратимо [3]. Эпигенетика сегодня находится в центре современной медицины, поскольку эпигенетические изменения могут играть большую роль в развитии таких заболеваний, как диабет, аутизм, рак, наркозависимость и депрессии, шизофрения. Согласно последним данным, внешние воздействия влияют на психику через эпигенетическое маркирование хромосом. Присоединение или отщепление от ДНК и гистонов определенных химиче-

ских групп приводит к изменению активности генов, при этом заключенная в них информация сохраняется [15]. Эпигенетические изменения наследственного материала не имеют ничего общего с мутациями. Гены, в которых закодирована информация о синтезе белков, состоят из нуклеотидов. Замена одного нуклеотида может привести к синтезу дефектного белка. Эпигенетические изменения влияют на активность генов. Химические группы – эпигенетические маркеры – присоединяются либо к самой ДНК, либо к гистоновым комплексам, на которые эта ДНК закручена. Замена маркеров или их отсоединение могут повлиять на поведение генов, при этом заключенная в них информация не изменяется. Некоторые эпигенетические маркеры подавляют активность генов, способствуя уплотнению помеченной ими области хроматина и экранированию ее от белков, которые считывают генетическую информацию. Плотно упакованные участки ДНК, погруженные вглубь хромосом, находятся в неактивном состоянии [1].

Могут ли такие эпигенетические факторы, как психотропные вещества или хронический стресс, изменить реакцию головного мозга на различные воздействия? Может ли эпигенетика пролить свет на механизм быстрого формирования наркозависимости у определенного контингента людей при действии психоактивных веществ, объяснить механизм передачи предрасположенности к психическим расстройствам от поколения к поколению?

Целью работы явилось разобраться в природе генетических корней наркотической зависимости, депрессии, аутизма, шизофрении в условиях влияния эпигенетических воздействий. Как и многие соматические заболевания, психическая патология имеет отчетливо выраженную наследственную составляющую: риск возникновения наркозависимости или депрессии примерно наполовину связан с генетикой – это больше, чем для артериальной гипертензии или многих видов онкологической патологии [15].

Установлено, что в основе эпигенетической «маркировки» отдельных участков генома и явления геномного импринтинга в частности лежат специфические структурно-молекулярные изменения отдельных участков хромосом, происходящие во время формирования мужских и женских половых клеток, которые приводят к стойким функциональным различиям экспрессии гомологичных генов у потомства [2]. Основную роль в этом процессе отводят специфическому для особей разного пола метилированию цитозиновых оснований в CpG-динуклеотидах ДНК, которое устанавливается во время гаметогенеза и включает транскрипцию генов. Специфические для родителей эпигенетические отпечатки, подавляющие транскрипцию генов, стираются в примордиальных половых клетках плода и вновь устанавливаются в зрелых половых клетках потомка в соответствии с его полом, обеспечивая дифференциальную экспрессию отцовских или материнских генов в следующем поколении. Тканеспецифичное метилирование цитозиновых остатков ДНК у млекопитающих осуществляется с помощью четырех ДНК-метилтрансфераз (Dnmts) – Dnmt1, Dnmt2, Dnmt3A и Dnmt3B. Dnmt1 поддерживает специфический рисунок метилирования в митотический размножающихся клетках. После репликации две полуметилированные дочерние молекулы ДНК распознаются этим ферментом и конвертируются в полностью метилированные. Установлено, что клональные популяции гистологически однородных клеток могут не иметь однород-

ный характер метилирования [4], и поэтому не исключено, что неточность соматической эпигенетической маркировки отдельных генетически идентичных клеток может лежать в основе их фенотипического разнообразия. Более того, существует предположение, что нарушение эпигенетической регуляции генов может определять развитие комплексных (мультифакториальных) заболеваний, причем именно эта причина лучше объясняет особенности их возникновения, чем вариации в последовательностях ДНК, включая однонуклеотидные замены оснований [7].

Идентичность геномов не гарантирует идентичности судеб их обладателей. Напротив, люди с повышенной предрасположенностью к психическим отклонениям весьма чувствительны к внешним воздействиям – будь то наркотики или стресс, а также к случайным событиям на молекулярном уровне, имевшим место в ходе развития организма. Внутренние и внешние факторы совместно воздействуют на нервные клетки головного мозга. Те обрабатывают всю поступающую информацию – ощущения от просматриваемого кинофильма, дружеских объятий, приема наркотика, курения – и передают ее другим нервным клеткам с помощью нейромедиаторов. Последние могут оказывать активирующее или подавляющее действие на специфические гены клетки-партнера. Однако чтобы понять, как именно нейрон реагирует на поступивший сигнал и как это в конечном счете отразится на нашем поведении, нужно установить корреляцию между конкретными нейромедиаторами и генами-мишенями [13].

Многие из воздействий дают лишь кратковременный эффект. Так, кокаин активирует центр вознаграждения в головном мозге, и человек какое-то время испытывает эйфорию. Ощущение вскоре проходит, но воспоминание о нем остается. Менее понятно, как формируются длительные ощущения – депрессия при стрессе или наркозависимость. Все больше нейрофизиологов склоняются к тому, что здесь мы имеем дело с эпигенетикой [14].

Ген в традиционном понимании – это сегмент молекулы ДНК, кодирующий какой-то белок. Белки выполняют в клетке множество функций и, в конечном счете, определяют ее поведение. ДНК находится в клеточном ядре в конденсированном состоянии. Ее цепь намотана на многочисленные гистоновые «шпильки», а получившаяся в результате структура плотно упакована с образованием хромосом. Компактизация ДНК происходит не только потому, что иначе эта макромолекула не поместится в ядре,

она также помогает регулировать поведение генов. Плотно упакованные участки ДНК, погруженные вглубь структуры, находятся в неактивном состоянии и недоступны для белков, участвующих в их копировании. Например, в нервных клетках гены печеночных ферментов располагаются в наиболее компактных областях хромосом, поскольку эти ферменты в данном случае не нужны. В клетках печени они, напротив, локализованы в более или менее рыхлых областях, и на них синтезируется РНК. Какая область хромосомы будет находиться в релаксированном состоянии (готовом к активации), а какая в конденсированном (исключающем активацию), зависит от эпигенетических маркеров, особых молекул или химических групп, присоединяющихся к гистонам или самой ДНК [6].

Распределение таких меток вдоль хромосомы дает своеобразный код, согласно которому и происходит компактизация одних областей хромосом и разрыхление других, а тем самым – активация или блокирование соответствующих генов. В эпигенетической модификации участвует множество ферментов: одни катализируют присоединение маркеров к хромосомам, другие – отсоединение. К первой категории относится, например, фермент гистон-ацетилаза, способствующий присоединению с гистонами ацетильных групп, а ко второй – гистон-деацетилаза, оказывающий обратное действие [3].

«Расшифровывают» эпигенетический код другие белки. Они связываются с маркерами, разрыхляют или уплотняют области хромосом и мобилизуют регуляторные белки, которые стимулируют или подавляют транскрипцию специфических генов. Гистоны, несущие ацетильные группы, связывают белки, которые разрыхляют хроматин и создают условия для присоединения белков – активаторов транскрипции. Метилированные гистоны, напротив, мобилизуют белки, подавляющие или активирующие транскрипцию в зависимости от расположения метильных групп [4].

Таким образом, средовые факторы могут влиять на активность генов через эпигенетические маркеры. В одних случаях воздействие длится недолго – столько, сколько необходимо, например, для быстрого ответа нервной клетки путем импульсного выброса нейромедиатора на стимулирующий сигнал, в других оно имеет долговременный характер, а иногда сохраняется на всю жизнь, например, при запоминании какого-то яркого события [1].

Присоединение или отщепление ацетильных и метильных групп либо других марке-

ров помогает головному мозгу реагировать на внешние воздействия и приспосабливаться к изменяющимся условиям. Однако данные процессы могут иметь и негативные последствия: они отвечают за пристрастие к наркотикам и депрессию в тех случаях, когда модификация нарушается. Об этом свидетельствуют результаты опытов на животных и посмертное исследование тканей головного мозга людей с различными психическими отклонениями [2].

Каким же образом наркотики и другие вещества могут влиять на центр вознаграждения в головном мозге? Имеются многочисленные свидетельства того, что в ответ на прием кокаина, опиатов и других веществ, вызывающих химическую зависимость, происходят существенные изменения в экспрессии многих генов. Некоторые из таких изменений отмечаются даже спустя месяцы после приема препарата, и механизм столь длительного воздействия совершенно не изучен.

Может ли кокаин влиять на активность генов в клетках центра вознаграждения через изменение эпигенетической маркировки? Прием всего одной дозы кокаина приводит к масштабному изменению экспрессии генов, о чем свидетельствует повышение концентрации в среде матричных РНК [11].

Еще более интересные события происходят при хронической наркотизации: какое-то количество активированных генов после ежедневных введений «замолкают», то есть становятся нечувствительными к наркотику. Однако подавляющее их число ведет себя иначе: после первой дозы они некоторое время остаются активными, но при хронической наркотизации их активность повышается еще больше и сохраняется иногда в течение нескольких недель после прекращения введений наркотика [5].

Более того, эти гены остаются высокочувствительными к кокаину, даже если сделать перерыв в инъекциях. Хроническое введение кокаина подготавливает гены к будущей активации – по существу, они «помнят» о возбуждающем действии вещества. Так эпигенетические воздействия создают предпосылки для развития наркозависимости [11].

Регулярное введение кокаина мышам избирательно изменяет конфигурацию набора ацетильных и метильных групп сотен генов в клетках центра вознаграждения. Данный процесс приводит к локальной декомпактизации хроматина, и гены в этой области оказываются незащищенными. Многие изменения в картине экспрессии генов преходящи – они наблюдаются не более нескольких часов после введения наркотика. Другие сохраняются гораздо дольше, иногда до месяца [5].

Изменение под влиянием кокаина активности ферментов, катализирующих эпигенетическое маркирование, имеет долговременный характер, что соответствующим образом сказывается на активности маркированных генов и на реакции животных на последующие инъекции наркотика. Исследования с психоактивными веществами позволили предположить, что алкоголь, принимаемый матерью во время беременности, может вызвать эпигенетические изменения в ДНК плода [9]. Для изучения механизма влияния алкоголя на экспрессию генов австралийские генетики использовали мышей с шерстью разного цвета. Цвет шерсти у этих мышей, коричневый или желтоватый, меняется именно под действием эпигенетических факторов окружающей среды. Таким образом, в случае этих мышей очень легко понять, влияют ли измененные условия окружающей среды на экспрессию генов. Ученые скрещивали женских особей мышей с двумя копиями гена, ответственного за желтый цвет шерсти, с мужскими особями с «коричневыми» генами. В этом случае наиболее вероятно рождение потомства с пестрой шерсткой (67%), но возможны и мышата с желтой или коричневой шерсткой (примерно по 16%). Такое соотношение должно сохраниться, если условия окружающей среды не влияют на экспрессию генов. Затем беременным мышам давали алкоголь вместо воды. Их не ограничивали в употреблении спиртного в первую половину беременности, и уровень алкоголя в их крови составлял 0,12%. В результате этого среди новорожденного потомства число коричневых мышат вдвое превышало ожидаемое [9]. Таким образом, было доказано влияние алкоголя на экспрессию генов у мышей – он способен «включать» и «выключать» их. Следующим этапом исследования стало изучение ДНК в клетках печени новорожденных мышат. Выяснилось, что 15 генов «детей алкоголя» работали не так, как у обычных мышей: их активность изменилась. За что именно ответственны «измененные» гены, выяснить не удалось, однако точно можно сказать, что влияние алкоголя на мышей не ограничивается генами цвета шерсти, а распространяется на весь организм. Скорее всего, такой же механизм действует и на эмбрионы людей [8].

«Алкогольное» потомство мышей, кроме того, проявляло некоторые признаки фетального алкогольного синдрома, в част-

ности сниженный вес тела и уменьшенный череп.

В будущем генетики планируют выяснить, являются ли изменения в функционировании генов, вызванные алкоголем, устойчивыми, и возможна ли их передача по наследству. Кроме того, они надеются найти более твердые аргументы в пользу генетической природы фетального алкогольного синдрома [12]. Если удастся выяснить, экспрессию каких именно генов нарушает алкоголь, обследование на наличие синдрома можно будет проводить у новорожденных младенцев. Такие больные смогут получить больше возможностей для существования в обществе, если окажутся под социальной защитой специальных программ с самого раннего детства.

Механизмы депрессии, как и механизмы наркозависимости, были исследованы в экспериментах на животных. Мышей, отличающихся спокойным поведением, помещали в одну клетку с агрессивными собратьями. Через десять дней совместного проживания у уравновешенных животных появляются признаки депрессии: они не проявляют никакого интереса к любимым сладостям и к особям противоположного пола, становятся беспокойными и необщительными, а некоторые непрерывно едят и жиреют. Иногда такое состояние сохраняется в течение нескольких месяцев после стрессового воздействия и проходит только в результате длительного лечения антидепрессантами [8,14].

Многие изменения, обусловленные стрессом, исчезают, если животному в течение месяца давать имипрамин, один из широко применяемых в психиатрии антидепрессантов. Аналогичные эпигенетические изменения были обнаружены в ДНК головного мозга людей, которые умерли, находясь в депрессивном состоянии [10].

Несмотря на то, что депрессия – широко распространенное психическое расстройство, ей подвержены далеко не все. Такая же ситуация наблюдается и среди животных. Примерно треть мышей, находившихся в стрессовой ситуации, избежали депрессии, при том что устойчивость проявлялась на уровне генов. Многие из тех эпигенетических изменений, которые произошли у мышей, впадших в депрессию, отсутствовали у их стойких собратьев. Зато у них произошли эпигенетические изменения в других генах клеток центра вознаграждения головного мозга, отличные от таковых у пострадав-

ших грызунов. Отсюда следует, что возможна альтернативная эпигенетическая модификация, которая носит защитный характер, и что устойчивость к стрессу – это не результат отсутствия генетически обусловленной склонности, а влияние эпигенетической программы: она включается, чтобы противостоять хроническому травмирующему психику воздействию [4].

Среди «защитных» генов, эпигенетически модифицированных у стойких к стрессу мышей, много таких, чья активность восстанавливается до нормы у депрессивных грызунов, пролеченных имипрамином. Это означает, что у людей, склонных к депрессии, антидепрессанты оказывают свое действие, помимо всего прочего запуская те же защитные эпигенетические программы, которые естественным образом работают у более стойких индивидов. В таком случае следует искать не только новые, более мощные антидепрессанты, но и вещества, мобилизующие защитные системы организма [14].

Основная задача эпигенетики на ближайшее десятилетие – применение на практике новых знаний об эпигенетических модификациях. Речь идет прежде всего о разработке более совершенных подходов к лечению больных с различными психическими расстройствами. Показано, что лекарственные вещества, которые защищают ацетильные группы гистонов, инактивируя ферменты, эти группы отщепляющие, оказывают мощное антидепрессивное действие [14].

Обнадеживающие результаты пока не позволяют говорить о прорыве в лечении депрессивных больных. Фермент гистон-деацетилаза, катализирующий отщепление ацетильных групп, имеется в клетках самых разных областей головного мозга, а также во всех других органах и тканях, и лекарство, неизбирательно подавляющее его активность, будет оказывать нежелательное побочное действие. Альтернативой мог бы стать синтез веществ, подавляющих активность только тех разновидностей гистон-деацетилазы, которые присутствуют в областях головного мозга, отвечающих за психическое состояние человека, например, в центре вознаграждения. Можно также попытаться идентифицировать другие белки, участвующие в эпигенетической модификации хроматина клеток головного мозга [8].

Но самый перспективный путь – выявление генов, подвергающихся эпигене-

тической модификации при депрессии: генов, связанных с синтезом рецепторов специфических нейромедиаторов или сигнальных белков – тех, например, которые участвуют в активации нейронов. Тогда можно будет направить все усилия на поиск лекарственных веществ, которые инактивируют эти конкретные гены или их продукты [10].

Опыты на мышах продемонстрировали роль «долгоживущих» эпигенетических изменений в развитии таких патологических состояний, как наркозависимость, депрессия, шизофрения. Дальнейшие исследования позволят найти новые способы лечения психических заболеваний, но пока в данном направлении сделаны лишь первые шаги.

Выводы

1. В формировании наркотической и алкогольной зависимости, психических изменений у человека участвуют наряду с генными эпигенетические механизмы, связанные с перестройкой активности генов.

2. Внешние факторы участвуют в формировании и хронизации наркотической зависимости через эпигенетические изменения.

Список литературы

1. Назаренко С.А. Эпигенетическая регуляция активности генов и ее эволюция. В кн. Эволюционная биология. Томск: ТГУ. – 2002. – Т. 2. – С. 82–93.
2. Пальцев М.А., Залетаев Д.В. Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний. – М.: Медицина, 2009. – 456 с.
3. Allis C.D., Jenuwein T., Reinberg D., Caparros M-L. Epigenetics. Cold Spring Harbor Laboratory Press. – 1-st edition. – 2007. – 520 p.
4. Bird A. Perceptions of epigenetics // Nature. – 2007. – Vol. 447. – P. 396–398.
5. Cameron N.M. Epigenetic Programming of Phenotypic Variations in Reproductive Strategies in the Rat through Maternal Care // Neuroendocrinology. – 2008. – Vol. 20. – № 6. – P. 795–801.
6. Chandler V.L. Paramutation: From Maize to Mice // Cell. – 2007. – Vol. 128. – P. 641–645.
7. Cloud J. Why DNA Isn't Your Destiny // Time. – 2010. – Vol. 175. – № 2. – P. 74–79.
8. Dempster E.L., Pidsley R., Schalkwyk L.C., Owens S. et al. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder // Human Molecular Genetics. – 2011. – Vol. 20. – № 24. – P. 4786–4796.
9. Kaminen-Ahola N., Ahol A., Maga M., Mallitt K-A., Fahey P. et al. Maternal Ethanol Consumption Alters the Epigenotype and the Phenotype of Offspring in a Mouse Model // PLoS Genet. – 2010. – Vol. 6. – № 1. – P. 1000811.
10. Melas P.A., Rogdaki M., Osby U., Schalling M. et al. Epigenetic aberrations in leukocytes of patients with schizophrenia: association of global DNA methylation with antipsychotic

drug treatment and disease onset // *The FASEB Journal*. – 2012. DOI: 10.1096/fj.11-202069.

11. Roth T.L., Roth E.D., Sweatt J.D. Epigenetic Regulation of Genes in Learning and Memory // *Essays in Biochemistry*. – 2010. – Vol. 48. – № 1. – P. 263–274.

12. Sananbenesi F, Fischer A. The epigenetic bottleneck of neurodegenerative and psychiatric diseases // *Biol Chem*. – 2009 Nov. – № 390(11). – P. 1145–53.

13. Shahaf Peleg S., Sananbenesi F., Zovoilis A., Burkhardt S. et al. Altered Histone Acetylation Is Associated with Age-Dependent Memory Impairment in Mice // *Science*. – 2010. – Vol. 328. – № 5979. – P. 753–756.

14. Stahl S.M. Psychotherapy as an epigenetic ‘drug’: Psychiatric therapeutics target symptoms linked to malfunctioning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2011. 28 november. doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01301.x.

15. Tsankova N., Renthal W., Kumar A., Nestler E. J. Epigenetic Regulation in Psychiatric Disorders // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2007. – Vol. 8. – P. 355–367.

References

1. Nazarenko S.A. *Jevoljucionnaja biologija*. Tomsk: TGU, 2002, vol. 2, pp. 82–93.

2. Palcev M.A., Zaletaev D.V. *Sistemy geneticheskikh i jepigeneticheskikh markerov v diagnostike onkologicheskikh zabolevanij* [System of genetic and epigenetic markers in the diagnosis of cancer]. Moscow, Medicina, 2009.

3. Allis C.D., Jenuwein T., Reinberg D., Caparros M-L. *Epigenetics*. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1-st edition, 2007.

4. Bird A. *Nature*, 2007, vol. 447, pp. 396–398.

5. Cameron N.M. // *Neuroendocrinology*, 2008, vol.20, no.6, pp. 795–801.

6. Chandler V.L. *Cell*, 2007, vol. 128, pp. 641–645.

7. Cloud J. *Time*, 2010, vol.175, no. 2, pp. 74–79.

8. Dempster E.L., Pidsley R., Schalkwyk L.C., Owens S. et al. *Human Molecular Genetics*, 2011, vol.20, no. 24, pp. 4786–4796.

9. Kaminen-Ahola N., Ahol A., Maga M., Mallitt K-A., Fahey P. et al. *PLoS Genet*, 2010, vol.6, no1, e1000811.

10. Melas P.A., Rogdaki M., Osby U., Schalling M. et al. *The FASEB Journal*, 2012. DOI: 10.1096/fj.11-202069.

11. Roth T.L., Roth E.D., Sweatt J.D. *Essays in Biochemistry*, 2010, vol.48, no. 1, pp. 263–274.

12. Sananbenesi F, Fischer A. *Biol Chem.*, 2009, vol.390, no. 11, pp. 1145–1153.

13. Shahaf Peleg S., Sananbenesi F., Zovoilis A., Burkhardt S. et al. *Science*, 2010, vol. 328, no. 5979, pp. 753–756.

14. Stahl S.M. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2011, 28 november. doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01301.x.

15. Tsankova N., Renthal W., Kumar A., Nestler E. J. *Nature Reviews Neuroscience*, 2007, vol. 8, pp. 355–367.

Рецензенты:

Шкурат Т.П., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой генетики Федерального ГБОУ ВПО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону;

Кастанаян А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО РостГМУ, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 26.10.2012.