



# УЛИКИ В ГЕНОМЕ

Мартин Ройтер

Анализ крови может рассказать ученым многое  
о генетических различиях

Эмоциональное выгорание обычно считается результатом стресса и других внешних факторов. На самом же деле это гены решают, кому болеть, а кому нет

**И**змученный, на пределе своих сил — вероятно, и вы знаете кого-то, кто подходит под это описание, кто брал больничный из-за синдрома эмоционального выгорания, а потом очень долго восстанавливался, чтобы продолжить нормальную жизнь. Возможно, этим кем-то были вы сами.

Синдром выгорания впервые был описан в работах 70-х гг. прошлого века, долгое время люди о нем не знали. Только спустя несколько десятилетий выгорание из серьезнейшей повседневной проблемы превратилось в важную тему для СМИ.

Большую роль в этом сыграли изменения в жизни работающих людей: преобладающее число договоров временного найма и, как следствие, отсутствие стабильности, высокие требования к сотрудникам на рабочем месте и необходимость быть доступным для работодателя после окончания трудового дня. Изменилась и модель семьи: все чаще родителям-одиночкам приходится справляться без помощи других родственников; кроме того, они не получают поддержки от социальных структур. К этому стоит добавить общественные ожидания, например растущую значимость успешности и финансовых статусных символов, ради которых люди и надрываются.

### Окружение — еще не все

Однако факторы окружающей среды — это еще не все. Далеко не каждый работник, который трудится в стрессовых условиях, и не каждый родитель-одиночка в итоге выгорают.

Могут ли генетические факторы стать причиной эмоционального выгорания? Ведь именно гены — одна из главных причин большинства психических расстройств. Например, оценка наследственности может быть определена путем сравнения однояйцевых и двужайцевых близнецов. Ученые пришли к выводу, что 70% причин депрессии связаны с генетическими факторами и лишь 30% — с окружающей средой. Исследования показывают,

Материал предоставлен нашими коллегами из журнала

**GEHIRN  
UND  
GEIST**

(Германия)

### Основные положения

**1** До сих пор врачи предполагали, что выгорание — предшественник депрессии. Тем не менее болезни отличаются друг от друга генетической предрасположенностью.

**2** Такие факторы окружающей среды, как стресс, ведут к эпигенетическим изменениям в геноме, что увеличивает риск возникновения депрессии, если не провести лечение синдрома выгорания.

**3** Но подобные изменения обратимы: подходящая терапия и меры профилактики могут уменьшить риск выгорания на биохимическом уровне.

что на биологическом уровне выгорание начинается уже в детском возрасте. Первая и ключевая причина в том, что синдром эмоционального выгорания до сих пор официально не признан как самостоятельное заболевание. Выгорание, как считало большинство, — предшественник депрессии. Долгое пребывание в этом состоянии обязательно приведет к депрессии.

На самом деле симптомы выгорания и депрессии очень похожи. Обладатели обоих синдромов часто ощущают внутреннюю пустоту и иногда не могут себя заставить даже написать список покупок. В обоих случаях стресс считается причиной или как минимум способствующим фактором. Но можно ли говорить о том, что это одна и та же болезнь? Наши исследования заставляют многих коллег сомневаться в этом.

**Об авторе**

**Мартин Ройтер** (Martin Reuter) — профессор дифференциальной и биологической психологии в Боннском университете. Он изучает вклад генов в индивидуальные отличия личности и особенности ее поведения.

В 2012 г. рабочая группа под руководством Пии Сведберг (Pia Svedberg) из Каролинского института в Стокгольме в рамках исследования близнецов, в котором приняло участие 20 тыс. человек, доказала, что синдром выгорания имеет наследственную составляющую. Приблизительно треть случаев синдрома спровоцирована генами — это значительно меньше, чем при депрессии. Какие генетические факторы могут спровоцировать выгорание, а какие — защитить от него? Ответ на этот вопрос мы пытаемся найти в нашем исследовании в Боннском университете при поддержке Фонда Готлиба Даймлера и Карла Бенца.

Чтобы определить гены, отвечающие за конкретную болезнь, необходимо найти точные

диагностические инструменты. Единственный путь к поиску ответа — вычислить, какие генетические вариации наиболее часто встречаются у тех, кто страдает синдромом, а какие — у тех, кто, по-видимому, имеет иммунитет к выгоранию.

Хотя самостоятельного диагноза «выгорание» не существует, научные и общепринятые инструменты выявления этого синдрома уже найдены. Наиболее распространен опросник выгорания Маслач (*Maslach Burnout Inventory, MBI*). Благодаря опроснику можно определить не только наличие синдрома, но и степень заболевания.

**Маленькое изменение с большим влиянием**

Гораздо труднее исследовать генетические характеристики, связанные с восприимчивостью к синдрому эмоционального выгорания. Мы ищем так называемые полиморфизмы. Так обозначаются распространенные варианты генов, которые встречаются в среднем у одного процента населения. Большинство из них вызваны обменом отдельных «строительных блоков» в соответствующем геноме.

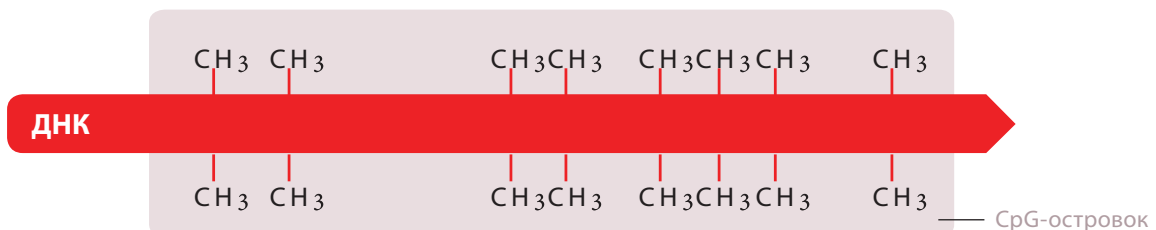
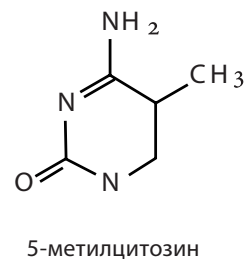
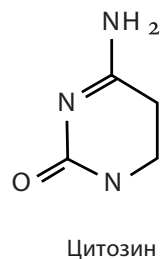
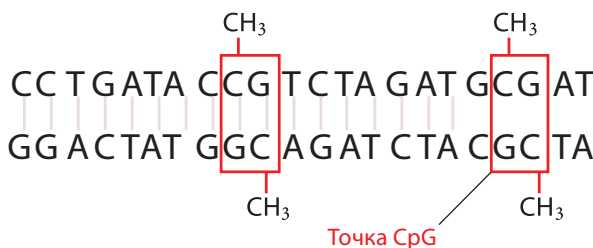
Исследования таких полиморфизмов доказывают, что даже одна измененная буква в ДНК-тесте может иметь далеко идущие последствия.

**Химический переключатель**

Генетическая информация ДНК находится в последовательности из четырех различных компонентов: оснований аденина (A), гуанина (G), цитозина (C) и тимина (T). Однако чтение этой информации может блокироваться фиксированными метильными группами (CH<sub>3</sub>).

Цитозин вступает в реакцию с 5-метилцитозином. При этом базовая последовательность, то есть

информация, остается неизменной, но ДНК химически модифицируется. Это называется эпигенетическими изменениями. CH<sub>3</sub>-группа может располагаться только на тех местах ДНК, к которым по цитозину поступает гуанин. Из-за сочетания основ обоих веществ по фосфодиэфирной связи это место называют точкой CpG (цитозин-фосфат-гуанин). Сильная концентрация этих точек CpG формирует CpG-островок.



Например, полиморфизм приводит к тому, что сильно снижается активность ферментов или может уменьшиться более чем на одну треть концентрация определенных рецепторов в мозге.

Технически сегодня можно с легкостью проверить одновременно несколько миллионов генетических вариаций, которые человек имеет в своем геноме. В рамках так называемого общегеномного ассоциативного исследования можно установить, возникают ли у страдающих синдромом выгорания все известные полиморфизмы чаще, чем у здоровых работников.

Однако такие исследования весьма часто увенчиваются ошибочными выводами. Статистическое оценивание может привести к заключению, что определенная генетическая вариация вызывает конкретную особенность или заболевание, хотя оба гена могли встретиться совершенно случайно.

Разумной альтернативой общегеномным исследованиям может служить поиск определенных «генов-кандидатов». В таком анализе выбираются именно те наследственные факторы, которые вызвали интерес ученых из-за предыдущих результатов исследований, будь то фармакологические испытания или тесты на животных.

Для исследований синдрома эмоционального выгорания представляют интерес гены, которые влияют на так называемые оси стресса, гормональные цепи активации, срабатывающие при стрессовых ситуациях. Поскольку выгорание по определению связано со стрессом, такой подход напрашивается сам собой.

До сих пор в нашем боннском эксперименте приняло участие более 1,6 тыс. человек. Участниками исследования становились пациенты, прошедшие курс лечения от эмоционального выгорания в клиниках, специализирующихся на психосоматике. В контрольную группу мы включили здоровых сотрудников различных компаний со всей страны. Участники должны были заполнить анкету, где, помимо ответов на вопросы о возрасте, поле, образе жизни и роде занятий, необходимо было рассказать о личностных характеристиках и текущей степени выгорания. Чтобы распознать возможные генетические отличия между выгоранием и депрессией, мы проверяли наших респондентов на наличие депрессивных симптомов и при их наличии выявляли степень.

Каждый участник эксперимента сдавал образец крови для генетического анализа — ген способен сказать очень многое. Предстоит провести еще множество дополнительных исследований, прежде чем мы сможем назвать конкретный генетический фактор. Но именно это станет ответом на вопрос, влияет ли наш ген-кандидат на активность системы нейромедиаторов в головном мозге.

В идентифицируемом гене всего девять полиморфизмов. У восьми из них может быть обнаружена статистически значимая взаимосвязь со степенью выгорания. Изменения в геноме наблюдаются в большей степени у страдающих синдромом, чем у здоровых участников эксперимента.

Кроме того, мы обнаружили так называемый генетический гаплотип, который, судя по всему, играет определенную роль при синдроме выгорания. Гаплотип обозначает генетические вариации, которые с большой долей вероятности передаются по наследству, потому что они очень близки к ДНК. И этот гаплотип с тремя полиморфизмами мы обнаруживали у страдающих синдромом выгорания чаще, чем в контрольной группе.

## **Чем больше метильных групп поддерживают ген, тем реже он будет считываться. Низкое метилирование, наоборот, указывает на то, что ген очень активен**

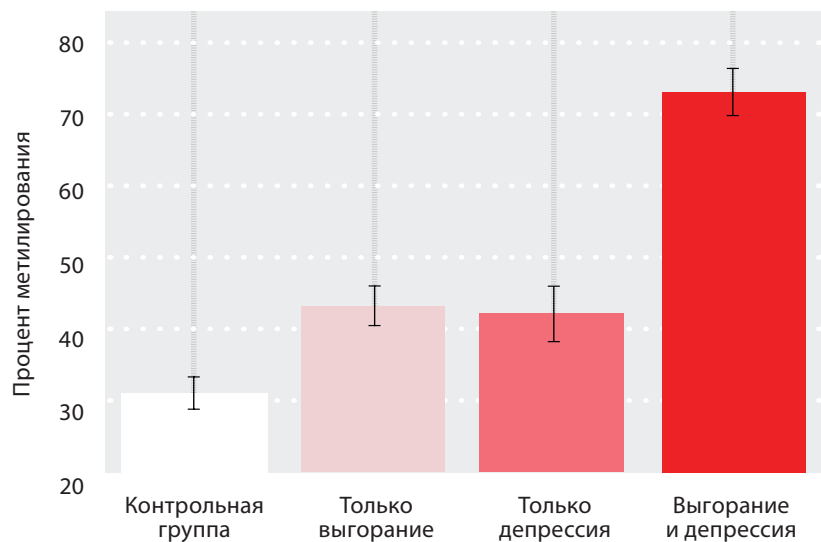
### **Заблокированные гены**

При таком мультифакторном заболевании, как выгорание — болезнь, причиной которой может служить ряд триггеров, как вместе, так и по отдельности, — многочисленные генетические факторы не могут не играть определенную роль. Именно поэтому один ген-кандидат не может рассматриваться как «ген выгорания». Тем не менее мы выявили генетический фактор, который, вероятно, оказывает влияние на развитие этого синдрома. Более того, изученные полиморфизмы действительно связаны с выгоранием, но не с тем, насколько сильно выражены депрессивные симптомы. Результаты нашего исследования еще раз доказывают независимость синдрома выгорания от депрессивных расстройств.

Исследовательский проект в Бонне посвящен не только генетическим вариациям, которые связаны с выгоранием. Мы хотели также выяснить, какое воздействие могут оказывать так называемые эпигенетические механизмы. Под этим понимаются самостоятельные генетически высшие уровни контроля. Речь идет об обратимых модификациях ДНК без самостоятельных изменений нуклеотидной последовательности. Наиболее распространенные эпигенетические изменения называются метилированием. Метильная группа связана с ДНК, что воздействует на активность гена, то есть определяет, как часто считывается искомым ген, чтобы произвести соответствующий генетический продукт.

## Двойные страдания

Чем больше метильных групп связано с геном-кандидатом, тем выше риск заболевания. У здоровых представителей контрольной группы этот ген мало метилирован. У тех, кто страдает либо синдромом эмоционального выгорания, либо депрессией, уровень метилирования средний. Наиболее сильно генная блокада выражена у пациентов, страдающих обоими заболеваниями.



Простое правило: чем больше метильных групп поддерживают ген, тем реже он будет считываться. Низкое метилирование, наоборот, указывает на то, что ген очень активен. Метильные группы не произвольно связаны со стволом ДНК, а, скорее, только в тех местах, в которых друг за другом расположены основания цитозина (C) и гуанина (G). Терминологически это называется «точка CpG». Отделы ДНК, в которых наиболее высоко содержание CpG, обозначаются как «CpG-островки».

На основании результатов наших генетических исследований мы решили рассмотреть два больших CpG-островка генов-кандидатов приблизительно из 200 мест, содержащих CpG. Один бросился нам в глаза. Он находится в так называемом промоторе, в специальном месте, в котором решается, будет ли считан ген.

Как показали наши тесты, метилирование происходит в этом месте во взаимосвязи не только с выгоранием, но и с синдромом депрессии. Так, результат ДНК-тестов здоровых участников эксперимента показывает лишь 31% метилирования. У страдающих синдромом выгорания — 43%, депрессией — 42%. Если оба синдрома проходят одновременно, процент метилирования вырастает до 73.

Незначительные модификации в контрольной группе указывают на то, что ген-кандидат у здоровых людей активнее и считывается чаще, чем у заболевших. В здоровом состоянии, вероятно, возникает больше соответствующего генного продукта.

Эти эпигенетические показатели не согласуются с результатами наших генетических исследований. Если исходить из них, существуют генетические различия между эмоциональным выгоранием и депрессией, что может подтвердить даже независимая диагностика. Это не исключает того,

что состояние выгорания может привести к депрессии, если оно длится достаточно долго.

Здесь гены встречаются с окружающей средой, поскольку эпигенетические изменения ДНК могут быть спровоцированы факторами окружающего мира. Само собой разумеется, что стресс повседневности провоцирует рост метилирования и потому уменьшает активность гена-кандидата. Если психическое давление извне будет увеличено, несмотря на то что человек уже выгорает, эффект усилится — в итоге больной будет сильно подавлен.

Но есть и хорошая новость: взаимодействие генов и окружающей среды — не улица с односторонним движением, эпигенетические изменения не запечатываются в ДНК перманентно. Подходящие методы терапии, изменение образа жизни и другие превентивные меры могут воздействовать на метилирование наших генов. Есть основания предполагать, что это может выключить блокирующие метильные группы генов-кандидатов, а потом вновь включить и тем самым уменьшить риск эмоционального выгорания. ■

Перевод: Е.С. Новоселова

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Genetic Susceptibility to Burnout in a Swedish Twin Cohort. V. Blom et al. in European Journal of Epidemiology, No. 27, 2012, p. 225–231.
- Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DeGs1-Mh). F. Jacobi et al. in Der Nervenarzt, No. 85, 2013, p. 77–87.
- Toward Behavioral Genomics. P. McGuffin et al. in Science, No. 291, 2001, p. 1232–1249.