

ДИСКУССИОННЫЕ АСПЕКТЫ СУИЦИДОЛОГИИ: СВЯЗЬ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ С СУИЦИДАЛЬНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ У ПСИХИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ. Сообщение II

В.А. Козлов, А.В. Голенков, П.Б. Зотов

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень, Россия

DEBATE ASPECTS OF SUICIDOLGY: THE RELATIONSHIP OF NEUROINFLAMMATORY WITH SUICIDAL BEHAVIOR IN MENTALLY HEALTHY PEOPLE. Part II

V.A. Kozlov, A.V. Golenkov, P.B. Zotov

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia
Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Сведения об авторах:

Козлов Вадим Авенирович – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (SPIN-код: 1915-5416; Researcher ID: I-5709-2014; ORCID iD: 0000-0001-7488-1240; Scopus Author ID: 56712299500). Место работы и должность: профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: Россия, г. Чебоксары, Московский проспект, 45. Телефон: +7 (903) 379-56-44, электронный адрес: pooh12@yandex.ru

Голенков Андрей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор (SPIN-код: 7936-1466; Researcher ID: C-4806-2019; ORCID iD: 0000-0002-3799-0736; Scopus Author ID: 36096702300). Место работы и должность: профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: Россия, г. Чебоксары, ул. Пирогова, 6. Телефон: +7 (905) 197-35-25, электронный адрес: golenkovav@inbox.ru

Зотов Павел Борисович – доктор медицинских наук, профессор (SPIN-код: 5702-4899; Researcher ID: U-2807-2017; ORCID ID: 0000-0002-1826-486X). Место работы и должность: директор Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; руководитель НОП «Сибирская Школа превентивной суицидологии и девиантологии». Адрес: Россия, 625027, г. Тюмень, ул. Минская, 67, к. 1, оф. 102. Телефон: +7 (3452) 20-16-70, электронный адрес (корпоративный): note72@yandex.ru

Information about the authors:

Kozlov Vadim Avenirovich – MD, PhD, Professor (SPIN-code: 1915-5416; Researcher ID: I-5709-2014; ORCID iD: 0000-0001-7488-1240; Scopus Author ID: 56712299500) Place of work and position: Professor of the Department of Medical Biology with a course in Microbiology and Virology, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov". Address: 45 Moskovsky prospect, Cheboksary, Russia. Phone: +7 (903) 379-56-44, e-mail: pooh12@yandex.ru

Golenkov Andrei Vasilievich – MD, PhD, Professor (SPIN-code: 7936-1466; Researcher ID: C-4806-2019; ORCID iD: 0000-0002-3799-0736; Scopus Author ID: 36096702300). Place of work and position: Professor of the Department of Psychiatrics, Medical Psychology and Neurology, I.N. Uliyanov Chuvash State University. Address: 6 Pirogov Str, Cheboksary, Russia. Phone: +7 (905) 197-35-25, email: golenkovav@inbox.ru

Zotov Pavel Borisovich – MD, PhD, Professor (SPIN-code: 5702-4899; Researcher ID: U-2807-2017; ORCID ID: 0000-0002-1826-486X). Place of work: Director of the Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University. Address: 54 Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russia; Head of the Siberian School of Preventive Suicidology and Devianatology. Address: 67 Minskaya str., bild. 1, office 102, Tyumen, 625027, Russia. Phone: +7 (3452) 270-510, email: note72@yandex.ru

Патофизиология формирования суицидального поведения рассмотрена на примерах связи нейровоспаления с его проявлениями (суицидальными мыслями, суицидальными попытками и завершёнными суицидами) у лиц с такими психическими расстройствами, как: депрессивное расстройство (большое, перипаретальная депрессия), нейрогенная (нервная) анорексия, шизофрения, а также суицидами (суицидальным поведением), связанными с инфекционными заболеваниями (*T. gondii*, *COVID-19*). В результате анализа большого массива литературных данных высказывается частная гипотеза, что психически больные с суицидальным поведением (совершившие суицид), отличаются от психически больных людей, без суицидального поведения, наличием у первых генетических и/или метаболических маркеров хронического

вялотекущего нейровоспаления. Признаки нейровоспаления наблюдаются также у перенесших COVID-19 пациентов, по крайней мере, в раннем в постковидном периоде (до 100 дней после выздоровления) и у лиц носителей *T. gondii*. Эти данные сопоставлены с ранее выявленным увеличением числа суицидов в группе лиц, перенесших респираторные инфекции и лиц с аллергией на пыльцу растения. Анализ механизмов запуска нейровоспаления, ассоциируемого с суицидальным поведением (завершенными суицидами) при некоторых психических расстройствах позволяет сделать вывод об отсутствии прямой связи суицидов у психически больных с их основным заболеванием и необходимости рассматривать суицидальное поведение (завершенные суициды) у психически больных как коморбидные состояния. Суициденты без предшествующих клинических нарушений психики и с разными клинически диагностируемыми психическими расстройствами могут быть выделены в отдельную однородную группу – пациентов с суицидальным поведением. Их объединяет суицидальная активность, которая индуцируется описанными выше причинами нейровоспаления, что доказывает биологическую мультифакторную природу суицидальности.

Ключевые слова: нейровоспаление, суицидальное поведение (суицид), большое депрессивное расстройство, перипартальная депрессия, нейрогенная (нервная) анорексия, шизофрения, *T. gondii*, COVID-19

Анализ сведений о связи хронического вялотекущего нейровоспаления с формированием суицидального фенотипа и суицидами у лиц без предшествующих клинически явных нарушений психического статуса вызывает интерес к проведению анализа связи нейровоспаления с суицидами среди больных с психическими расстройствами (ПР) и хроническими инфекционными заболеваниями. Это в первую очередь обусловлено тем, что далеко не все пациенты, страдающие различными формами депрессии, в том числе перипартальной (возникающей во время беременности или в послеродовом периоде), шизофренией, или психогенной (нервной) анорексией совершают суициды, но число суицидентов среди субпопуляций этих больных значительно больше, чем в популяции в целом [1, 2]. Тем не менее, большая часть таких пациентов суицидов не совершает. Поэтому между пациентами с ПР и суицидальным поведением (СП) и психически больными пациентами, у которых СП отсутствует, должны быть какие-то естественные, определяемые различия. Связь нейровоспаления с СП у психически здоровых людей мы описали в своей предыдущей работе.

Цель данной работы – систематизировать сведения о роли нейровоспаления в реализации СП у лиц с ПР.

Суициды при депрессивных синдромах

То, что у больных с большой депрессией увеличена плотность белка транслокатора *TSPO*¹ (маркер микроглии) и, соответственно плотность микроглии в префронтальной коре, передней поясной извилине и островковой зоне, доказано в прямом исследовании

The analysis of data on the association of chronic inert neuroinflammation with the development of a suicidal phenotype and suicides in individuals without a history of clinically evident mental disorders (MD) raises interest in analysing the association of neuroinflammation with suicides in patients with MD and chronic infectious diseases. This is mainly due to the fact that not all patients suffering from various forms of depression, including peripartum depression (occurring during pregnancy or in the postpartum period), schizophrenia or psychogenic (anorexia nervosa), commit suicide, but the number of suicides in subpopulations of these patients is significantly higher than in the general population [1, 2]. However, a large proportion of these patients do not commit suicide. Therefore, there must be some natural, definable differences between patients with MD and suicidal behaviour (SB) and mentally ill patients who do not have SB. We have described the relationship between neuroinflammation and SB in mentally healthy people in our previous work¹.

Suicides in depressive disorders

The fact that patients with major depression have an increased density of the translocator protein *TSPO*¹ (a marker of microglia) and, accordingly, the density of microglia in the prefrontal cortex, anterior cingulate cortex and insula has been proven in a direct study using positron emission tomography [4]. The main localization of this protein, previously identified as the

¹ Белок-транслокатор (*TSPO*) – белок с массой 18 кДа, в основном находящийся на внешней мембране митохондрий. Впервые был описан в 1997 г. как периферический бензодиазепиновый рецептор – вторичный сайт связывания диазепам / Translocator protein (*TSPO*) is a protein with a mass of 18 kDa, mainly located on the outer membrane of mitochondria. It was first described in 1997 as a peripheral benzodiazepine receptor, a secondary binding site for diazepam [3].

с помощью позитронно-эмиссионной томографии [4]. Основная локализация этого белка, ранее идентифицированного как бензодиазепиновый рецептор, внешняя мембрана митохондрий. Следует напомнить, что бензодиазепиновые рецепторы непосредственно участвуют в регуляции эмоционального статуса и, как следствие, поведения [3]. Поэтому высокая вероятность участия бензодиазепиновых рецепторов в активации микроглии и ее трансформации в макрофагальную форму M1 с развитием сопутствующего эффекта в виде нарушения эмоционального статуса.

Связь СП у больных маниакально-депрессивным психозом (биполярным аффективным расстройством), нейровоспалением и однонуклеотидными полиморфизмами клеток микроглии дорсолатеральной префронтальной коры исследована в результате транскриптомного секвенирования биологического материала 29 лиц контрольной группы, не имевших ПР, 21 суицидента с большой депрессией и девяти суицидентов без предшествующего анамнеза депрессивных расстройств. Результат секвенирования был подвергнут взвешенному анализу сети совместной экспрессии генов (*WGCNA*). Выявлено сетевое взаимодействие 10 ведущих генов-концентраторов, каким-то образом вовлечённых в формирование СП у депрессивных больных, а именно: *JUN*¹, *FOS*², *ATF3*³, *MYC*⁴, *EGR1*⁵, *FOSB*⁶, *DUSP1*⁷, *NFKBIA*⁸, *TLR2*⁹, *NR4A1*¹⁰. При анализе типирования клеток установлено, что эти гены были значительно экспрессированы в клетках эндотелия и микроглии ($p < 0,000$) [5]. Продукты этих генов участвуют в формировании иммунного ответа, не связанного с классическим воспалением.

Выше обсуждалась роль фактора некроза опухоли и интерлейкинов в генезе нейровоспаления. Связь этих цитокинов с большим депрессивным расстройством подтверждена как клиническими, так и экспе-

benzodiazepine receptor, is the outer membrane of mitochondria. It should be recalled that benzodiazepine receptors are directly involved in the regulation of emotional status and, as a consequence, behavior. Therefore, it is highly probable that benzodiazepine receptors are involved in the activation of microglia and its transformation into the macrophage form of M1 with the development of a concomitant effect in the form of impaired emotional status.

The relationship between SB in patients with manic-depressive psychosis (bipolar affective disorder), neuroinflammation and single nucleotide polymorphisms of microglial cells of the dorsolateral prefrontal cortex was studied as a result of transcriptomic sequencing of biological material from 29 control group individuals who did not have psychiatric problems, 21 suicide victims with major depression and nine suicide victims without a previous history of depressive disorders. The sequencing result was subjected to weighted gene co-expression network analysis (*WGCNA*). A network interaction of 10 leading hub genes was identified that are somehow involved in the formation of SB in depressed patients, namely: *JUN*¹, *FOS*², *ATF3*³, *MYC*⁴, *EGR1*⁵, *FOSB*⁶, *DUSP1*⁷, *NFKBIA*⁸, *TLR2*⁹, *NR4A1*¹⁰. Cell typing analysis revealed that these genes were significantly expressed in endothelial and microglial cells ($p < 0.000$) [5]. The products of these genes are involved in the formation of an immune response that is not associated with classical inflammation.

The role of tumor necrosis factor and interleukins in the genesis of neuroinflammation was discussed above. The connection of these cytokines with major depressive disorder is confirmed by both clinical and experimental observations; thus, a per-

¹ Ген JUN протоонкоген, субъединица фактора транскрипции AP-1 / JUN gene is a proto-oncogene, a subunit of the AP-1 transcription factor.

² Протоонкоген FOS, субъединица фактора транскрипции AP-1 / FOS proto-oncogene, a subunit of the AP-1 transcription factor.

³ Активирующий транскрипционный фактор 3 / Activating transcription factor 3.

⁴ Протоонкоген MYC, фактор транскрипции bHLH / MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor.

⁵ Ген ранней реакции роста 1 / Early growth response gene 1.

⁶ Протоонкоген FOSB, субъединица фактора транскрипции AP1 / Proto-oncogene FOSB, a subunit of the AP1 transcription factor.

⁷ Ген фосфатазы 1 двойной специфичности / Dual specificity phosphatase 1 gene.

⁸ Ген альфа ингибитора ядерного фактора каппа-В / Nuclear factor kappa B inhibitor alpha gene.

⁹ Ген TOLL-подобного рецептора 2 из семейства TOLL-подобных рецепторов – белки врождённой иммунной системы / Nuclear factor kappa B inhibitor alpha gene.

¹⁰ Ген NR4A1 из подсемейства ядерных рецепторов 4, группа А, член 1 / NR4A1 gene from nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1.

риментальными наблюдениями, так, стойкое увеличение в ликворе концентраций *IL-6* [6] и *TNF-α* [7] вызывает симптомы депрессии у больных как в результате прямого введения в эксперименте, так и в результате индукции интерфероном *INF-α* при лечении хронических вирусных гепатитов. Предполагают, что паттерн плазменных концентраций *IL-6* и других цитокинов, ассоциированных с депрессией, можно использовать для разработки классификации биологических подтипов большого депрессивного расстройства с целью выбора оптимальной индивидуализированной стратегии лечения [8]. В частности, показано, что увеличение плазменных концентраций *IL-6* в послеродовом периоде является маркером послеродовой депрессии [9].

Роль увеличенного выделения *IL-6* и *TNF-α* в патогенезе большого депрессивного расстройства была подтверждена, например, в метаанализе 69 работ. Авторы показали, что концентрации *IL-6* в ликворе были повышены у лиц, пытавшихся совершить самоубийство, независимо от их диагноза психического расстройства. А белок транслокатор *TSPO*, являющийся маркером нейровоспаления, был повышен в передней поясной извилине и височной коре головного мозга [10].

Предполагают, что ещё одной причиной большого депрессивного расстройства является нарушение высвобождения и поглощения глутамата и аденозинтрифосфата в синаптической щели, опосредуемое через белок-коннексин *Cx43*¹ [11]. Этот белок необходим для создания между клетками щелевых соединений, обеспечивающих межклеточную связь посредством ионного обмена и небольших молекул, действующих как вторичные мессенджеры, таких как: ионы кальция, никотинамидадениндинуклеотид, 1,4,5-трифосфатные рецепторы, аденозинтрифосфат, глутамат и глюкоза [12]. Аномальная экспрессия *Cx43* напрямую вызывает дисбаланс глутаматных трехсторонних синапсов, а высвобождающиеся АТФ и глутамат вызывают гибель нейронов [13, 14]. При депрессии сниженная экспрессия белка-коннексина *Cx43* сочетается со сниженной экспрессией нейротрофического фактора мозга (*BDNF*). Тем не менее, конкретный механизм *Cx43*-опосредованных механизмов формирования депрессии, вызванной нейровоспалением, остаётся не ясным [15]. Уровни метилирования ДНК и экспрессии мРНК *BDNF* у евро-

sistent increase in the concentrations of *IL-6* [6] and *TNF-α* [7] in the cerebrospinal fluid causes symptoms of depression in patients both as a result of direct administration in the experiment and as a result of induction by interferon *INF-α* in the treatment of chronic viral hepatitis. It is suggested that the pattern of plasma concentrations of *IL-6* and other cytokines associated with depression can be used to develop a classification of biological subtypes of major depressive disorder in order to select the optimal individualized treatment strategy [8]. In particular, it has been shown that an increase in plasma concentrations of *IL-6* in the postpartum period is a marker of postpartum depression [9].

The role of increased secretion of *IL-6* and *TNF-α* in the pathogenesis of major depressive disorder was confirmed, for example, in a meta-analysis of 69 studies. The authors showed that *IL-6* concentrations in the cerebrospinal fluid were elevated in suicide attempters, regardless of their psychiatric diagnosis. And the translocator protein *TSPO*, which is a marker of neuroinflammation, was increased in the anterior cingulate cortex and temporal cortex [10].

It is believed that another cause of major depressive disorder is a violation of the release and uptake of glutamate and adenosine triphosphate in the synaptic cleft, mediated through the connexin protein *Cx 43*¹ [11]. This protein is necessary for the creation of gap junctions between cells, providing intercellular communication through ion exchange and small molecules acting as second messengers, such as: calcium ions, nicotinamide adenine dinucleotide, 1,4,5-triphosphate receptors, adenosine triphosphate, glutamate and glucose [12]. Abnormal expression of *Cx 43* directly causes an imbalance of glutamate tripartite synapses, and the released ATP and glutamate cause neuronal death [13, 14]. In depression, reduced expression of the connexin protein *Cx 43* is combined with reduced expression of brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*). However, the specific mechanism of *Cx43*-mediated depression caused by neuroinflammation remains unclear [15]. Levels of

¹ Коннексин 43 или *Cx43* – это трансмембранный белок, образующий щелевые каналы между соседними клетками, через которые происходит транспорт ионов или малых молекул / Connexin 43 or *Cx43* – it is a transmembrane protein that forms gap channels between neighboring cells through which the transport of ions or small molecules occurs.

пейцев, из которых 20 были контрольными субъектами, умершими после острой остановки сердца, и 22 были жертвами самоубийства, умершими через повешение были исследованы в зоне Бродмана 9¹, гиппокампе и в крови. В ДНК из ткани головного мозга не было обнаружено существенных различий в метилировании гена *BDNF* между исследуемыми группами. Но в образцах крови жертв суицида по сравнению с контрольной группой было обнаружено значительное снижение метилирования ДНК в области *BDNF* выше экзона I ($5,67 \pm 0,57$ против $6,83 \pm 0,64$, $p=0,01$). В зоне Бродмана 9 жертв самоубийств, но не в их гиппокампе, обнаружена более высокая экспрессия транскрипта I-IX *BDNF* по сравнению с контрольной группой ($0,077 \pm 0,024$ против $0,05 \pm 0,013$, $p=0,042$) [17]. Из результатов этой публикации следует, что при поиске ассоциаций СП с какими-либо изменениями статуса генома важно не только изменение экспрессии отдельных генов и/или изменения их метилирования и наличия генных полиморфизмов, но макроморфологическая привязка искомых изменений.

Ещё один механизм, связываемый с нейровоспалением и суицидами у депрессивных больных – это увеличение образования микроглией продукции хинолиновой кислоты, являющейся естественным агонистом *NMDA*-рецепторов, что описано выше. У лиц с предшествующей суициду диагностированной тяжёлой депрессией, в передней поясной извилине обнаружена повышенная иммунореактивность хинолиновой кислоты в микроглии, выявленная по увеличению плотности хинолин-позитивных клеток у суицидентов по сравнению со случайно погибшими лицами контрольной группы [18]. Концентрации хинолиновой кислоты, измеренные в ликворе 64 лиц, совершивших попытку суицида, и 36 лиц контрольной группы, положительно коррелировали с суицидальными намерениями и более высокими уровнями *IL-6* [19]. Кроме того, концентрации хинолиновой кислоты оставались постоянно повышенным даже через два года после суицидальной попытки у выживших суицидентов по сравнению со здоровыми людьми. Авторы также сообщают о снижении концентрации кинуренина у суицидентов в процессе двухлетнего наблюдения [20].

DNA methylation and mRNA expression *BDNF* in Europeans, of whom 20 were control subjects who died after acute cardiac arrest and 22 were suicide victims who died by hanging, Brodmann's area 9¹, the hippocampus and the blood were examined. In DNA from brain tissue, no significant differences in methylation of the *BDNF* gene were found between the study groups. But in blood samples from suicide victims compared to controls, a significant decrease in DNA methylation was found in the *BDNF* region upstream of exon I (5.67 ± 0.57 vs 6.83 ± 0.64 , $p=0.01$). There are nine suicide victims in the Brodman zone, but not in their hippocampus, a higher expression of the *BDNF* I-IX transcript was found compared to the control group (0.077 ± 0.024 vs 0.05 ± 0.013 , $p=0.042$) [17]. From the results of this publication, it follows that when searching for associations of SB with any changes in the genome status, it is important not only changes in the expression of individual genes and/or changes in their methylation and the presence of gene polymorphisms, but the macromorphological relationship of the sought changes.

Another mechanism associated with neuroinflammation and suicide in depressed patients is an increase in the production of quinolinic acid by microglia, which is a natural agonist of *NMDA* receptors, as described above. In individuals diagnosed with severe depression prior to suicide, increased immunoreactivity of quinolinic acid in microglia was found in the anterior cingulate cortex, identified by an increase in the density of quinoline-positive cells in suicide victims compared to accidentally killed individuals in the control group [18]. Concentrations of quinolinic acid measured in the cerebrospinal fluid of 64 suicide attempters and 36 controls were positively correlated with suicidal intent and higher levels of *IL-6* [19]. In addition, quinolinic acid concentrations remained persistently elevated even two years after the suicide attempt in suicide survivors compared with healthy controls. In addition, the authors reported a decrease in kynurenine concen-

¹ Область дорсолатеральной и медиальной префронтальной коры, участвует в процессах кратковременной памяти, мышления, речи, анализе слуховой информации, формирования намерений. У лиц с биполярным расстройством потребление энергии в зоне Бродмана 9 понижено / The area of the dorsolateral and medial prefrontal cortex is involved in the processes of short-term memory, thinking, speech, analysis of auditory information, and formation of intentions. In individuals with bipolar disorder, energy consumption in Brodmann's area 9 is reduced [16].

Хинолиновая кислота не единственный маркер кинуренинового пути концентрации которого критично меняются у суицидентов. Например, у лиц, пытавшихся совершить самоубийство, были снижены концентрации пиколиновой кислоты и соотношение пиколиновая кислота / хинолоновая кислота как в ликворе ($p < 0,001$), так и в крови ($p = 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Снижение концентрации пиколиновой кислоты в ликворе сохранялось в течение двух лет после попытки самоубийства. Кроме того, у этих больных минорный аллель *C rs2121337* аминокарбоксимуконат полуальдегид декарбоксилазы (*ACMSD* – фермент, предотвращающий накопление хинолиновой кислоты) был более распространён у лиц, пытающихся совершить самоубийство, а снижение его активности ассоциировалась с повышением концентрации хинолоновой кислоты в ликворе [21].

Отличия депрессивных больных суицидентов от не совершающих суициды депрессивных больных. Известно, что СП, в том числе завершающееся суицидом, встречается значительно чаще в популяции у больных с ПР [22, 23]. Этот неоспоримый факт создал убеждение, что суициды совершают люди с ПР, чаще больные с различными формами депрессий. Тем не менее, число больных на планете только с большим депрессивным расстройством оценивается в 300 млн. человек [24]. Тогда как суициды ежегодно совершают только около 800000 человек [17] и далеко не все из них имели при жизни явное ПР. Из этих статистических данных следует, что депрессивные больные, совершающие суициды, должны чем-то отличаться от депрессивных больных, не совершающих суицидов.

Исследования S. Wu и соавт. (2016), A. Messaoud и соавт. (2017), A. Aguglia и соавт. (2019), H. Li и соавт. (2020), ясно показывают, что совершающие суициды пациенты с различными формами депрессивных состояний, и не совершающие суицидов, явно различаются, по крайней мере концентрациями липидов плазмы [25, 26, 27, 28]. Наличие метаболических и иммунных различий между больными с большим депрессивным расстройством, совершающими суициды и не совершающими их, например, убедительно показано в работах M.E. Sublette и соавт. (2011) и K.A. Bradley и соавт. (2015) [29, 30]. Их данные можно дополнить результатом исследования, в котором из 47 обследованных лиц – 14 человек с депрессией совершивших попытку суицида, 17 пациентов с депрессией, не совершали суицидальных

trations in suicide victims during a two-year follow-up [20].

Quinolinic acid is not the only marker of the kynurenine pathway whose concentrations change critically in suicide victims. For example, suicide attempters had decreased concentrations of picolinic acid and picolinic acid/quinolonic acid ratio in both CSF ($p < 0.001$) and blood ($p = 0.001$ and $p < 0.01$, respectively). The decrease in the concentration of picolinic acid in the cerebrospinal fluid persisted for two years after the suicide attempt. In addition, in these patients, the minor allele *C rs 2121337* aminocarboxymuconate semialdehyde decarboxylase (*ACMSD*, an enzyme that prevents the accumulation of quinolinic acid) was more common in suicide attempters, and a decrease in its activity was associated with an increase in the concentration of quinolonic acid in the cerebrospinal fluid [21].

Differences between depressed suicidal patients and non-suicidal depressed patients. It is known that SB, including those ending in suicide, occurs much more often in the population of patients with MD [22, 23]. This indisputable fact has created the belief that suicide is committed by people with MD, more often by patients with various forms of depression. However, the number of patients on the planet with major depressive disorder alone is estimated at 300 million people [24]. Whereas only about 800000 people commit suicide every year [17] and not all of them had a clear MD during their lifetime. From these statistics it follows that depressed patients who commit suicide must be somewhat different from depressed patients who do not commit suicide.

The studies cited above by S. Wu (2016), A. Messaoud (2017), A. Aguglia (2019), H. Li, et al. (2020) clearly show that suicidal patients with various forms of depression and non-suicidal patients clearly differ, at least in plasma lipid concentrations [25, 26, 27, 28]. The presence of metabolic and immune differences between patients with major depressive disorder who commit suicide and those who do not commit suicide, for example, is convincingly shown in the works by M.E. Sublette, et al. (2011) and K.A. Bradley, et al. (2015) [29, 30]. Their data can be supplemented by the result of a study in which out of 47 examined

действий, и 16 здоровых обследуемых контрольной группы – только у пытавшихся совершить суицид были обнаружены повышенные плазменные концентрации *IL-6* и *TNF-α*, а также сниженные концентрации *IL-2*, по сравнению с пациентами с депрессией, не склонных к суициду, и здоровой контрольной группой [31]. У суицидентов с большим депрессивным синдромом обнаружены половые различия концентраций кинуренина и РНК в передней поясной извилине. У женщин с большой депрессией, но не у мужчин, было выявлено увеличение мРНК *IL-6* и *IL-1*, значительно снижены концентрации кинурениновой кислоты, и наблюдалась тенденция к снижению соотношения кинурениновая кислота / хинолиновая кислота по сравнению с контрольной группой. У женщин с большой депрессией, умерших и не умерших в результате суицида, были значительно снижены концентрации кинурениновой кислоты по сравнению с контрольной группой. Но у пациенток с большой депрессией, не совершавших суицид, оказалось увеличено количество мРНК кинурениноксиглутарат трансминазы, которая, как полагают авторы, предотвращает снижение концентраций кинуренина [32].

В ещё одной работе 77 пациентов с биполярным расстройством и 61 здоровый человек контрольной группы, сопоставимые по возрасту / полу были разделены на две группы: с суицидальными мыслями (n=21) и без суицидальных мыслей (n=56). У пациентов с биполярным расстройством и суицидальными мыслями были более высокие плазменные концентрации растворимого рецептора *TNF-α* 1-го типа (*sTNF-αR1*), чем у пациентов без суицидальных мыслей и контрольной группы (p=0,004). Независимо от наличия или отсутствия суицидальных мыслей у больных с биполярной депрессией с попытками самоубийства в анамнезе или без них были более высокие уровни СРБ, чем в контрольной группе [33].

Возможно, полиморфизмы *TNF-α*, увеличивающие его продукцию, являются ведущими факторами формирования СП у депрессивных больных. Например, при сравнении 204 пациентов с большим депрессивным психозом, пытавшихся совершить суицид, и 97 пациентов с большим депрессивным психозом контрольной группы без попыток совершения суицида, полиморфный генотип *GG TNF-α -308G>A* (rs1800629)¹ значительно увеличивал риск попыток

individuals – 14 people with depression who attempted suicide, 17 patients with depression who did not commit suicidal actions, and 16 healthy controls – only those who attempted suicide were found to have elevated plasma concentrations of *IL-6* and *TNF-α*, as well as reduced concentrations of *IL-2*, compared with depressed, non-suicidal patients and healthy controls [31]. Sex differences in kynurenine and RNA concentrations in the anterior cingulate cortex were found in suicide victims with major depressive disorder. Women with major depression, but not men, had increased *IL-6* and *IL-1* mRNA, significantly decreased kynurenic acid concentrations, and a trend toward a decreased kynurenic acid/quinolinic acid ratio compared with controls. Women with major depression who did and did not die by suicide had significantly reduced concentrations of kynurenic acid compared with controls. But in patients with major depression who did not commit suicide, the amount of kynurenine-oxoglutarate transaminase mRNA was increased, which the authors believe prevents a decrease in kynurenine concentrations [32].

In another study, 77 patients with bipolar disorder and 61 age/sex-matched healthy controls were divided into two groups: those with suicidal ideation (n=21) and those without suicidal ideation (n=56). Patients with bipolar disorder and suicidal ideation had higher plasma concentrations of soluble *TNF-α receptor* type 1 (*sTNF-αR1*) than patients without suicidal ideation and controls (p=0.004). Regardless of the presence or absence of suicidal ideation, patients with bipolar depression with or without a history of suicide attempts had higher levels of CRP than controls [33].

Perhaps *TNF-α polymorphisms*, which increase its production, are the leading factors in the formation of SB in depressed patients. For example, when comparing 204 patients with major depressive disorder who attempted suicide and 97 patients with major depressive disorder in a control group without suicide attempts, the polymorphic genotype *GG TNF-α -308 G > A* (rs1800629)¹ significantly increased the risk of suicide attempts (OR=2.630, 95% CI=1.206-5.734). *IFN* polymorphisms - γ +874 *A > T*

¹ Полиморфизм rs1800629 увеличивает транскрипционную активность гена *TNF-α* от 2,5-3 [34] до 6-9 раз [35] / The rs1800629 polymorphism increases the transcriptional activity of the *TNF gene-α* from 2.5-3 [34] to 6-9 times [35].

суицида (ОШ=2,630, 95% ДИ=1,206-5,734). Полиморфизмы *IFN-γ* +874A>T (rs2430561) и *IL-10* -1082A>G (rs1800896) не были связаны с риском совершения самоубийства [36].

Исходя из анализа этих публикаций следует, что депрессивные больные, совершающие суицид, генетически и метаболически явно отличаются от депрессивных больных, не совершающих таких действий. И как у суицидентов без предшествующих суициду психических нарушений, суициды у депрессивных больных ассоциируются с повышенными плазменными концентрациями *IL-6* и *TNF-α*.

Суициды и нейровоспаление при шизофрении. Несмотря на значительное количество публикаций о связи патогенеза шизофрении с нейровоспалением в базе данных pubmed, нам удалось найти буквально несколько исследований, в которых изучалась связь суицидальности с нейровоспалением у больных шизофренией. Так, при сравнительном анализе биологического материала префронтальной коры и передней поясной извилины 35 пациентов, больных шизофренией (семь суицидентов и 28 пациентов, умерших естественной смертью) и 34 человек хорошо подобранной контрольной группы без ПР или неврологических заболеваний обнаружена повышенная экспрессия мРНК астроцитарного гена альдегиддегидрогеназы-1 семейства *L1* (*ALDH1L1*, маркер дофаминергической активности) у больных шизофренией, по сравнению с контрольной группой. В результате исключения из анализа лиц с шизофренией, совершивших суицид, было выявлено статистически значимое увеличение экспрессии в префронтальной коре генов *ALDH1L1* и глутаминсинтетазы у пациентов с шизофренией, умерших естественной смертью по сравнению с лицами, совершившими суицид, и группой контроля. Кроме того, у больных шизофренией суицидентов в клетках микроглии передней поясной извилины выявлена пониженная экспрессия мРНК гомеостатических маркеров, таких как лиганд 1 хемокина (мотив *C-X3-C*) (*CX3CR1*), тогда как у больных шизофренией, умерших от естественных причин, и в группе контроля изменений экспрессии *CX3CR1* не обнаружено. мРНК пуринергического рецептора 12 (*P2RY12*) была повышена исключительно в передней поясной извилине лиц, совершивших суицид, по сравнению с контрольной группой и больными шизофренией, умершими от естественных причин. Экспрессия запускающего рецептора 2, экспрессируемого на миелоидных клетках (*TREM2*), поддерживающих метаболизм микроглии,

(rs 2430561) and *IL-10* -1082 A > G (rs 1800896) were not associated with risk of suicide [36].

Based on the analysis of these publications, it follows that depressed patients who commit suicide are clearly genetically and metabolically different from depressed patients who do not commit such actions. And as in suicidal individuals without MD preceding suicide, suicide in depressed patients is associated with increased plasma concentrations of *IL-6* and *TNF-α*.

Suicide and neuroinflammation in schizophrenia. Despite a significant number of publications on the connection between the pathogenesis of schizophrenia and neuroinflammation in the pubmed database, we were able to find only two studies that examined the connection between suicidality and neuroinflammation in patients with schizophrenia. Thus, in a comparative analysis of the biological material of the prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus of 35 patients with schizophrenia (seven suicide victims and 28 patients who died of natural causes) and 34 people of a well-selected control group without psychiatric or neurological diseases, increased expression of the mRNA of the astrocytic aldehyde dehydrogenase-1 gene was detected family *L1* (*ALDH1L1*, a marker of dopaminergic activity) in patients with schizophrenia, compared with the control group. By excluding individuals with schizophrenia who committed suicide from the analysis, a statistically significant increase in the expression of the *ALDH1L1* and glutamine synthetase genes in the prefrontal cortex was found in patients with schizophrenia who died of natural causes compared with individuals who committed suicide and the control group. In addition, in suicidal patients with schizophrenia, microglial cells of the anterior cingulate cortex showed reduced expression of mRNA of homeostatic markers, such as chemokine ligand 1 (*C-X3-C motif*) (*CX3CR1*), whereas in patients with schizophrenia who died from natural causes, and in no changes in *CX3CR1* expression were detected in the control group. Purinergic receptor 12 mRNA (*P2RY12*) was increased exclusively in the anterior cingulate cortex of suicide survivors compared with controls and schizophrenia patients who died of natural causes. Expression of triggering receptor expressed on

была снижена у пациентов с шизофренией, не совершавших покушений на суицид, по сравнению с жертвами суицида и лицами контрольной группы [37].

Наблюдаются различия и межполушарной асимметрии. При межполушарном сравнении дорсолатеральной префронтальной коры, передней поясной извилины, гиппокампа и медиадорзального таламуса у 16 пациентов с шизофренией, жертв завершённого суицида и 16 контрольных субъектов, оказалось, что у здоровых субъектов амебоидные клетки микроглии латерализованы в сторону правого полушария. У больных шизофренией латерализации этого типа клеток не наблюдалось. Возраст, пол, продолжительность заболевания, дозировка лекарства, задержка хранения и объём всего мозга не влияли на это различие. Анализ одного случая выявил сильно повышенное количество микроглиальных клеток в передней поясной извилине и медиодорзальном таламусе. У двух пациентов с шизофренией, совершивших суицид во время острого психоза, обнаружено значительное увеличение числа клеток микроглии в передней поясной извилине и медиадорзальном таламусе. Авторы делают вывод, что при шизофрении отсутствует глиоз, но уменьшена латерализация амебоидной микроглии [38]. Тем не менее, анализ этих двух публикаций позволяет сделать вывод, что, как и в популяции депрессивных больных, генный и метаболический анализ клеток головного мозга позволяет выявить значимые различия между больными шизофренией, совершившими суицид и не имевших СП.

Кроме того, при первичном анализе ассоциаций произвольно выбранных полиморфизмов *TNF-α* с суицидальностью в выборке из 1087 хронических стационарных пациентов с шизофренией полиморфизмы *TNF-α* -308G>A (rs1800629) и -1031C>T (rs1799964)¹ оказались не связаны с клиническим фенотипом шизофрении и суицидами. При этом, у лиц носителей аллеля C, совершавших попытки суицида, СП проявлялось значительно позже, чем у больных шизофренией с генотипом TT. Гаплотип, содержащий аллель T-1031, был достоверно связан с возрастом начала самоубийства. И, наконец, в результате проведения логистического регрессионного анализа была выявлена ассоциация аллеля -1031C>T с психопатологическими симптомами и употребле-

myeloid cells 2 (*TREM2*), which supports microglial metabolism, was reduced in patients with schizophrenia who had not attempted suicide compared with suicide victims and controls [37].

Differences in interhemispheric asymmetry are also observed. In an interhemispheric comparison of the dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, hippocampus, and mediadorsal thalamus in 16 patients with schizophrenia, victims of completed suicide, and 16 control subjects, amoeboid microglial cells were found to be lateralized toward the right hemisphere in healthy subjects. In patients with schizophrenia, lateralization of this cell type was not observed. Age, sex, disease duration, drug dosage, storage delay, and whole brain volume did not contribute to this difference. Analysis of one case revealed highly increased numbers of microglial cells in the anterior cingulate cortex and mediadorsal thalamus. Two patients with schizophrenia who committed suicide during acute psychosis showed a significant increase in the number of microglial cells in the anterior cingulate cortex and mediadorsal thalamus. The authors conclude that in schizophrenia there is no gliosis, but the lateralization of amoeboid microglia is reduced [38]. However, the analysis of these two publications allows us to conclude that, as in the population of depressed patients, gene and metabolic analysis of brain cells allows us to identify significant differences between patients with schizophrenia who committed suicide and those who did not have SB.

In addition, in an initial analysis of the associations of randomly selected *TNF-α* polymorphisms with suicidality in a sample of 1087 chronic inpatients with schizophrenia, *TNF-α* polymorphisms-308 G > A (rs1800629) and -1031 C > T (rs1799964)¹ were not associated with the clinical phenotype of schizophrenia and suicide. At the same time, in individuals who were carriers of the C allele and attempted suicide, SB manifested itself much later compared to patients with schizophrenia with the TT genotype. The haplotype containing the T-1031 allele was significantly associated with age at suicide onset. Finally, as a result of logistic regression analysis, an associa-

¹ Полиморфизм rs1799964 промоторной области гена *TNF-α* увеличивает транскрипционную активность гена / Polymorphism rs 1799964 of the promoter region of the *TNF* gene- α increases transcriptional activity of the gene [39].

нием алкоголя, возрастом курения и возрастом начала попыток самоубийства [40]. Поскольку полиморфизм rs1800629 уверенно ассоциирован с СП у больных с большим депрессивным психозом (см. выше) [36], допустимо сделать предположение, что формирование суицидального фенотипа у больных с большим депрессивным психозом и больных с шизофренией реализуется с участием разных молекулярных механизмов.

Суициды у жертв нейрогенной (нервной) анорексии. Расстройства пищевого поведения являются эволюционно новыми состояниями, поскольку встречаются только у людей [41]. При этой патологии наблюдается самый высокий уровень суицидов среди всех ПР. Сообщается, что в популяции больных с нейрогенной анорексией суицидом заканчивает жизнь каждый пятый пациент [42, 43]. При полногеномном исследовании ассоциации нервной анорексии в 12 когортах «случай-контроль», объединившем 3495 случаев нервной анорексии и 10982 контрольных, выявлен только один значимый однонуклеотидный полиморфизм rs4622308, в регионе 12 хромосомы – *chr12:56,372,585-56,482,185*, включающем шесть генов. Кроме того, авторы выявили значительные положительные генетические корреляции этого полиморфизма и расположенных в данном локусе хромосомы 12 шести генов, ассоциированных с шизофренией, ней(в)ротизмом, уровнем образования и холестерином ЛПВП, и значительные отрицательные генетические корреляции с массой тела, инсулином, глюкозой и липидными фенотипами. Также обнаружена ассоциация этого региона с сахарным диабетом 1 типа [44, 45].

Неоднократно упомянутая в нашем обзоре в связи с нейровоспалением медиальная префронтальная кора, в частности, связана с патогенезом нейрогенной анорексии, при которой наблюдается увеличение экспрессии *TNF- α* , *IL-6* и *IL-1 β* [46]. Экспрессия мРНК *TNF- α* и *IL-6* была повышена в цельной крови 11 пациенток с анорексией по сравнению с 10 пациентками с нормальной массой тела [47]. Подавляющий аппетит регулятор пищевого поведения лептин модулирует иммунный ответ через воспаление, индуцируемое микроглией, за счёт увеличения экспрессии *TNF- α* и *IL-1 β* [48]. Поскольку лептин регулирует жировую массу тела, процитированные выше данные позволяют предположить, что нарушения липидного обмена, индуцированные высокими концентрациями лептина на фоне нейрогенной анорексии, могут провоцировать нейровоспаление с фор-

тион of the -1031 *C > T* allele with psychopathological symptoms and alcohol consumption, age of smoking and age of onset of suicide attempts was identified [40]. Since the rs 1800629 polymorphism is confidently associated with SB in patients with major depressive disorder (see above) [36], it is possible to make the assumption that the formation of the suicidal phenotype in patients with major depressive disorder and patients with schizophrenia is realized with the participation of different molecular mechanisms.

Suicides in victims of neurogenic anorexia. Eating disorders are evolutionarily new conditions as they occur only in humans [41]. This disorder has the highest suicide rate of any MD. In the population of patients with anorexia nervosa, it is reported that every fifth patient commits suicide [42, 43]. In a genome-wide association study of anorexia nervosa in 12 case-control cohorts, combining 3495 cases of anorexia nervosa and 10982 controls, only one significant single nucleotide polymorphism was identified, rs 4622308, in the region of chromosome 12 – *chr 12:56,372,585-56,482,185*, which includes six genes. In addition, the authors identified significant positive genetic correlations of this polymorphism and six genes located in this locus of chromosome 12 associated with schizophrenia, neuroticism, educational level and HDL cholesterol, and significant negative genetic correlations with body weight, insulin, glucose and lipid phenotypes. An association of this region with type 1 diabetes mellitus has also been found [44, 45].

The medial prefrontal cortex, repeatedly mentioned in our review in connection with neuroinflammation, is in particular associated with the pathogenesis of anorexia nervosa, in which an increase in the expression of *TNF- α* , *IL-6* and *IL-1 β* is observed [46]. The expression of *TNF- α* and *IL-6* mRNA was increased in the whole blood of eleven patients with anorexia compared with 10 patients with normal body weight [47]. The appetite suppressant regulator of eating behavior leptin modulates the immune response through microglia-induced inflammation by increasing the expression of *TNF- α* and *IL-1 β* [48]. Since leptin regulates body fat mass, the data cited above suggest that lipid metabolism disorders induced by high concentrations of leptin against the

мированием СП и последующими попытками совершения суицида, что у этих больных и наблюдается в реальности.

В эксперименте на мышах анорексия, вызванная водной депривацией, увеличивала плотность микроглии в медиальной префронтальной коре и экспрессию *TNF- α* , *IL-6* и *IL-1 β* , индуцируя таким образом нейровоспаление [49]. Также в эксперименте на мышах введение *TNF- α* сопровождалось развитием анорексии и увеличением экспрессии цитокиноподобного белка *FAM19A5*. Подавление экспрессии *FAM19A5* частично блокировало индуцированную *TNF- α* анорексию, уменьшало потерю массы тела и стимуляцию *TNF- α* экспрессию факторов воспаления [50].

В противовес экспериментальным наблюдениям, анализ 36 исследований связи нейрогенной анорексии с нейровоспалением из 15 исследуемых цитокинов выявил, что наиболее вовлечённым в патогенез нейрогенной анорексии является *IL-6*, тогда как роль *TNF- α* оказалась малозначащей [51]. Возможно, что этот результат связан со значительной возрастной неоднородностью сформированной группы. Несмотря на то, что 97,2% пациентов были представлены женщинами, возраст пациентов варьировался от 13 до 47 лет. Тогда как в другом исследовании, стратифицированном по возрасту, у подростков с психогенной анорексией концентрации *TNF- α* в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой были значительно повышены у пациентов с анорексией при поступлении в клинику, в то время как концентрации *IL-1 β* и *IL-6* были ниже при поступлении и выписке. Тогда как у взрослых с аналогичной проблемой концентрации *IL-1 β* и *IL-6* были высокими [52].

При сравнении 29 женщин с нейрогенной анорексией, определённой по критериям *DSM-IV*, с 20 здоровыми женщинами, у пациенток с анорексией были значительно снижены сывороточные концентрации *IL-2* и *TGF- β 2* (трансформирующий фактор роста-бета 2) [53]. В лонгитюдном наблюдении 55 взрослых женщин с нейрогенной анорексией исходно высокие концентрации *IL-6* в сыворотке крови нормализовались к концу третьего месяца специализированного лечения анорексии [54].

С 2007 г. более чем у 600 пациентов был диагностирован анти-*NMDA* рецепторный энцефалит, 40% из них – дети или подростки. На ранних стадиях патологии это опасное для жизни состояние характеризуется ПР, такими как: депрессия, тревога, навязчи-

background of anorexia nervosa can provoke neuroinflammation with the formation of SB and subsequent suicide attempts, which is actually observed in these patients.

In an experiment in mice, anorexia induced by water deprivation increased microglial density in the medial prefrontal cortex and the expression of *TNF- α* , *IL-6* and *IL-1 β* , thus inducing neuroinflammation [49]. Also, in an experiment on mice, the administration of *TNF- α* was accompanied by the development of anorexia and an increase in the expression of the cytokine-like protein *FAM19A5*. Suppression of *FAM19A5* expression partially blocked *TNF- α* - induced anorexia, reduced body weight loss and *TNF- α* - stimulated expression of inflammatory factors [50].

In contrast to experimental observations, an analysis of 36 studies of the relationship between anorexia nervosa and neuroinflammation of the 15 cytokines studied revealed that the most involved in the pathogenesis of anorexia nervosa is *IL-6*, while the role of *TNF- α* was found to be of little significance [51]. It is possible that this result is due to the significant age heterogeneity of the formed group. Although 97.2% of patients were female, patient ages ranged from 13 to 47. Whereas in another age-stratified study of adolescents with psychogenic anorexia, serum *TNF- α* concentrations compared with controls were significantly increased in anorexic patients at presentation, while *IL-1 β* and *IL-6* were lower at admission and discharge. Whereas in adults with a similar problem, the concentrations of *IL-1 β* and *IL-6* were high [52].

DSM-IV anorexia nervosa with 20 healthy women, anorexia patients had significantly reduced serum concentrations *IL-2* and *TGF- β 2* (transforming growth factor-beta 2) [53]. In a longitudinal study of 55 adult women with anorexia nervosa, initially high serum *IL-6* concentrations normalized by the end of the third month of specialized treatment for anorexia nervosa [54].

Since 2007, more than 600 patients have been diagnosed with anti-*NMDA* receptor encephalitis, 40% of them children or adolescents. In the early stages of the disease, this life-threatening disease is characterized by MD such as depression, anxiety, obsessions, hallucinations or delusions, and may be accompanied by anorexia [55]. A

вые идеи, галлюцинации или бред, и может сопровождаться анорексией [55]. Естественной моделью анорексии, вызываемой внешней причиной, можно считать микотоксикоз, вызываемый дезоксиниваленолом. Это – трихотецен, микотоксин, вырабатываемый плесневыми грибами *Fusarium culmorum*, *Fusarium graminearum*, вызывает микотоксикоз, как у людей, так и у сельскохозяйственных животных, употребивших в пищу поражённые *Fusarium* злаки. Анорексия, индуцированная дезоксиниваленолом, сопровождается нейровоспалением с вовлечением в этот процесс микроглии гипоталамуса и дорсального блуждающего комплекса [56].

Проведённый анализ натуральных и экспериментальных данных позволяет сделать вывод, что психогенная анорексия сопровождается нейровоспалением и значительным, зависимым от возраста, изменением сывороточных концентраций цитокинов, ассоциируемых с нейровоспалением с последующим формированием СП, что объясняет очень высокий уровень суицидов в этой субпопуляции больных.

Депрессии и суициды, связанные с беременностью и родами. Перипартальная депрессия, определяемая как депрессия, начинающаяся во время беременности и продолжающаяся до четырёх недель после родов, поражает 15-20% всех беременных женщин во всём мире [57], но её биологические основы остаются до конца непонятыми. Как предполагают, в процессе беременности в целях сохранения и развития плода состояние иммунной системы меняется, что вызывает регистрируемые колебания выработки провоспалительных факторов и нейроактивных метаболитов триптофана на протяжении всего перипартального периода. Изменение активности кинуренинового пути наблюдается даже в плаценте, что влияет на установление и поддержание иммунной толерантности плода и матери [58]. Вследствие чего во время беременности возможно развитие нейровоспаления и индуцированной им депрессии [59, 60]. Эти предположения нашли подтверждение в ряде прямых исследований связи плазменных концентраций интерлейкинов, *TNF-α* и показателей обмена триптофана с развитием и тяжестью перипартальной депрессии и суицидальностью. Например, у 114 женщин в течение каждого триместра и в послеродовом периоде были исследованы плазменные концентрации *IL-1β*, *IL-2*, -6, -8, -10, *TNF-α*, кинуренина, триптофана, серотонина, кинуреновой, хинолиновой и пиколиновой кислот. Концентрации *IL-1β* и *IL-6* оказались положительно связаны с тяжестью симп-

natural model of anorexia caused by external causes can be considered mycotoxicosis caused by deoxynivalenol. It is trichothecene, a mycotoxin produced by molds. *Fusarium culmorum*, *Fusarium graminearum*, causes mycotoxicosis in both humans and farm animals that have eaten *Fusarium-infected* cereals. Anorexia induced by deoxynivalenol is accompanied by neuroinflammation involving hypothalamic microglia and the dorsal vagal complex in this process [56].

The analysis of natural and experimental data allows us to conclude that psychogenic anorexia is accompanied by neuroinflammation and a significant, age-dependent change in serum concentrations of cytokines associated with neuroinflammation with the subsequent formation of SB, which explains the very high level of suicide in this subpopulation of patients.

Depression and suicide associated with pregnancy and childbirth. Peripartum depression, defined as depression that begins during pregnancy and lasts up to four weeks after birth, affects 15-20% of all pregnant women worldwide [57], but its biological basis remains poorly understood. It is assumed that during pregnancy, in order to preserve and develop the fetus, the state of the immune system changes, which causes recorded fluctuations in the production of pro-inflammatory factors and neuroactive tryptophan metabolites throughout the peripartum period. Alteration of the kynurenine pathway activity is observed even in the placenta, which affects the establishment and maintenance of immune tolerance in the fetus and mother [58]. As a result, neuroinflammation and depression induced by it may develop during pregnancy [59, 60]. These assumptions have been confirmed in a number of direct studies of the relationship between plasma concentrations of interleukins, *TNF-α* and tryptophan metabolism with the development and severity of peripartum depression and suicidality. For example, plasma concentrations of *IL-1β*, *IL-2*, -6, -8, -10, *TNF-α*, kynurenine, tryptophan, serotonin, kynurenine, quinolinic and picolinic acids were studied in 114 women during each trimester and in the postpartum period. Concentrations of *IL-1β* and *IL-6* were positively associated with the severity of depressive symptoms during pregnancy and the postpartum period. The

томов депрессии во время беременности и в послеродовой период. Вероятность возникновения значительных симптомов депрессии повысилась более чем на 30% при увеличенных плазменных концентрациях как *IL-1 β* ($p=0,01$), так и *IL-6* ($p=0,01$). Во втором триместре комбинация концентраций цитокинов и метаболитов кинуренина с вероятностью более 99% точно предсказывала развитие депрессии в третьем триместре. Авторы сделали вывод, что воспаление и ферменты кинуренинового пути следует рассматривать в качестве возможных терапевтических мишеней при послеродовой депрессии [60]. Изучение популяция женщин с перипартальной депрессией ($n=87$) от умеренной до тяжёлой степени выявило, что значительное число женщин ($n=43$) имели текущие суицидальные мысли на момент обследования. В дальнейшее исследование было включено 13 женщин с активным СП во время беременности и в послеродовой период, 11 из которых осуществили завершённый суицид. У всей группы женщин с диагнозом перипартальная депрессия и здоровых женщин контрольной группы ($n=165$) были исследованы концентрации *IL-1 β* , *IL-2*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF- α* , триптофана, серотонина, кинуренина, никотинамида, хинолиновой и кинуреновой кислот в плазме крови в послеродовом периоде. Оценка тяжести депрессии было осуществлена с помощью Эдинбургской шкалы послеродовой депрессии и суицидальности с использованием Колумбийской шкалы оценки тяжести суицида. Было обнаружено, что повышение плазменных концентраций *IL-6* и *IL-8* и снижение концентраций серотонина, *IL-2* и хинолиновой кислоты связано с тяжестью симптомов депрессии, оценённой по Эдинбургской шкале послеродовой депрессии и суицидальности с использованием Колумбийской шкалы оценки тяжести суицида. Женщины с более низким уровнем серотонина имели более высокий риск СП, даже с поправкой на тяжесть депрессии, психосоциальные факторы, возрастной индекс массы тела и медикаментозное лечение [61]. В другом аналогичном исследовании 163 женщин, послеродовая депрессия, диагностированная с помощью интервью *SCID* и количественно оценённая с помощью Эдинбургской шкалы оценки перинатальной депрессии, повышение концентраций эстрогена и прогестерона в послеродовой период было связано с более тяжёлыми депрессивными симптомами во время беременности. В послеродовом периоде концентрации эстрогенов положительно коррелировали с *IL-6* и отрицательно с концентрациями кинуренина и пико-

likelihood of significant depressive symptoms increased by more than 30% with increased plasma concentrations of both *IL-1 β* ($p=0.01$) and *IL-6* ($p=0.01$). In the second trimester, the combination of cytokine concentrations and kynurenine metabolites was more than 99% accurate in predicting the development of depression in the third trimester. The authors concluded that inflammation and kynurenine pathway enzymes should be considered as possible therapeutic targets for postpartum depression [60]. A study of a population of women with moderate to severe peripartum depression ($n=87$) found that a significant number of women ($n=43$) had current suicidal ideation at the time of the survey. A further study included 13 women with active SB during pregnancy and the postpartum period, 11 of whom completed suicide. In the entire group of women diagnosed with peripartum depression and healthy women in the control group ($n=165$), the concentrations of *IL-1 β* , *IL-2*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF- α* , tryptophan, serotonin, kynurenine, nicotinamide, quinolinic and kynurenic acids in blood plasma in the postpartum period. Depression severity was assessed using the Edinburgh Postnatal Depression and Suicidality Scale and the Columbia Suicide Severity Rating Scale. Increased plasma concentrations of *IL-6* and *IL-8* and decreased concentrations of serotonin, *IL-2*, and quinolinic acid were found to be associated with severity of depressive symptoms as assessed by the Edinburgh Postpartum Depression and Suicidality Scale using the Columbia Suicide Severity Rating Scale. Women with lower serotonin levels had a higher risk of SB, even after adjusting for depression severity, psychosocial factors, age-specific body mass index, and medication [61]. In another similar study of 163 women with postpartum depression diagnosed using the *SCID* interview and quantified using the Edinburgh Perinatal Depression Rating Scale, increased estrogen and progesterone concentrations in the postpartum period were associated with more severe depressive symptoms during pregnancy. In the postpartum period, estrogen concentrations correlated positively with *IL-6* and negatively with kynurenine and picolinic acid concentrations. Whereas progesterone was negatively correlated with concentrations of *IL-1 β* and several kynurenine pathway metabolites,

линовой кислоты. Тогда как прогестерон отрицательно коррелировал с концентрациями *IL-1 β* и несколькими метаболитами кинуренинового пути, включая хинолиновую кислоту. Авторы считают, что в послеродовой период эстрогены связаны с провоспалительным профилем и нейротоксичными метаболитами кинуренина, тогда как прогестерон был связан с противовоспалительным профилем [62]. Процитированные исследования убеждают, что в формировании перипартальной депрессии с формированием СП, реализуемого в суицидальные попытки, в том числе с завершённым суицидом, как и в предшествующих описаниях, вовлечены цитокины воспаления и *TNF- α* .

Как и у больных с большим депрессивным синдромом, нарушения липидного обмена наблюдаются при депрессии беременных. Так, у 17 пациенток с пренатальной депрессией, установленной по критериям *DSM-IV*, по сравнению с 16 здоровыми женщинами контрольной группы, были обнаружены значительно более низкие концентрации докозагексаеновой кислоты ($p=0,020$) и эйкозапентаеновой кислоты ($p=0,019$), но более высокое соотношение концентраций омега-6 / *n-3* полиненасыщенные жирные кислоты – *n-6/n-3* ($p=0,007$) и *TNF- α* ($p=0,016$). Продолжительность текущих эпизодов пренатальной депрессии статистически значимо коррелировала с концентрациями докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот, *n-3* полиненасыщенных жирных кислот, соотношением *n-6/n-3* и *TNF- α* . Авторы заключили, что полученные данные свидетельствуют о наличии воспалительного компонента у беременных и рожениц с депрессией [63]. Результаты этого исследования в целом совпадают с данными, полученными при исследовании жертв нейрогенной анорексии. Кроме того, беременность может изменять иммунные и метаболические реакции на хроническую инфекцию *T. gondii*. Так, при скрининге на антитела к *T. gondii* в популяции из 690 испаноязычных беременных, у 158 женщин результат оказался положительным (23% от популяции). Из них у 83% обследованных показатели авидности антител были высокими. У серопозитивных женщин на протяжении всей беременности сбор данных (сывороточные концентрации триптофана, кинуренина и их соотношения, фенилаланина, тирозина и их соотношения, неоптерина и нитритов, *IFN- γ* , *TNF- α* , *IL-2*, -10, -12, -6, -17) осуществляли четыре раза и, дополнительно в послеродовом периоде. Полученные данные сравнивали со случайным образом отобранных в качестве кон-

including quinolinic acid. The authors believe that during the postpartum period, estrogens are associated with a pro-inflammatory profile and neurotoxic kynurenine metabolites, whereas progesterone has been associated with an anti-inflammatory profile [62]. The cited studies convince us that inflammatory cytokines and *TNF- α* are involved in the formation of periportal depression with the formation of SB, which is realized in suicide attempts, including completed suicide, as in previous descriptions.

As in patients with major depressive disorder, lipid metabolism disorders are observed in depression in pregnant women. Thus, in 17 patients with prenatal depression established according to *DSM-IV* criteria, compared with 16 healthy women in the control group, significantly lower concentrations of docosahexaenoic acid ($p=0.020$) and eicosapentaenoic acid ($p=0.019$) were found, but higher the ratio of concentrations of omega-6 / *n-3* polyunsaturated fatty acids – *n-6 / n-3* ($p=0.007$) and *TNF- α* ($p=0.016$). The duration of current episodes of prenatal depression was statistically significantly correlated with concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid, *n-3* polyunsaturated fatty acids, *n-6 / n-3* ratio, and *TNF- α* . The authors concluded that the findings indicate the presence of an inflammatory component in pregnant and postpartum women with depression [63]. The results of this study are generally consistent with those obtained in studies of victims of anorexia nervosa.

Additionally, pregnancy may alter immune and metabolic responses to chronic *T. gondii* infection. Thus, when screening for antibodies to *T. gondii* in a population of 690 Hispanic pregnant women, 158 women had a positive result (23% of the population). Of these, 83% of those examined had high antibody avidity levels. In seropositive women throughout pregnancy, data collection (serum concentrations of tryptophan, kynurenine and their ratio, phenylalanine, tyrosine and their ratio, neopterin and nitrites, *IFN- γ* , *TNF- α* , *IL-2*, -10, -12, -6, -17) were carried out four times and additionally in the postpartum period. The data obtained were compared with randomly selected *T. gondii* seronegative pregnant women ($n=128$) who were randomly selected as a control group. Pregnant women seropositive

трольной группы серонегативных к *T. gondii* беременных женщин (n=128). У серопозитивных к *T. gondii* беременных катаболизм триптофана был менее выраженным и имелись более низкие концентрации *IFN-γ*, более высокая концентрация нитрита, суррогатного маркера оксида азота [64].

Из представленных данных следует, что причиной активации обусловленного цитокинами и *TNF-α* воспаления с развитием перипартальной депрессии и СП могут быть как прямые нарушения обмена кинуренина, так и опосредованные изменением концентраций полиненасыщенных жирных кислот и хронической инвазией *T. gondii*.

Суициды и инфекции. Связь инфекционных заболеваний с суицидами убедительно продемонстрирована в исследовании, охватившем период с 1995 по 2013 гг. и в общей сложности 1,3 млн. человек, родившихся в период с 1977 по 2002 гг. В этой когорте было зарегистрировано 15042 человека с намеренным членовредительством (92% получали противомикробные средства и 19% были госпитализированы по поводу инфекций) и 114 умерших в результате реализованных самоубийств (64% получали противомикробные средства и 13% были госпитализированы по поводу инфекций). Лица с инфекциями, получавшие противомикробные средства, имели повышенный коэффициент риска преднамеренного самоповреждения – 1,80 (95% ДИ=1,68-1,91). Связь увеличения коэффициента риска самоповреждения с приёмом противомикробных средств имела доза-зависимый эффект ($p < 0,001$) и оставалась значимой до 5 лет после последнего инфицирования. У лиц с повторными госпитализациями по поводу инфекций был обнаружен аддитивный эффект с повышенным коэффициентом риска 3,20 (95% ДИ=2,96-3,45) для преднамеренного самоповреждения [65]. Общей характеристикой инфекционных процессов является изменение статуса иммунной системы с формированием системного воспаления, преимущественно по циклооксигеназному механизму. Но, как это обсуждалось выше, периферическое воспаление может провоцировать нейровоспаление. Индуцированный инфекцией запуск нейровоспаления, может быть реализован несколькими механизмами: ретроградным аксональным переносом вируса со слизистой оболочки дыхательных путей, периферическим воспалением, модулирующим функцию мозга, и миграцией мононуклеарных клеток, переносящих вирус через гематоэнцефалический барьер [66]. Хроническое вя-

for *T. gondii* had less pronounced tryptophan catabolism and had lower concentrations of *IFN-γ* and higher concentrations of nitrite, a surrogate marker of nitric oxide [64].

From the presented data it follows that the cause of activation due to cytokines and *TNF-α* inflammation with the development of peripartum depression and SB can be either direct disturbances in kynurenine metabolism or mediated by changes in the concentrations of polyunsaturated fatty acids and chronic invasion of *T. gondii*.

Suicides and infections. The association of infectious diseases with suicide was convincingly demonstrated in a study covering the period from 1995 to 2013 and a total of 1.3 million people born between 1977 and 2002. In this cohort, there were registered 15042 people with intentional self-harm (92% receiving anti-infectives and 19% hospitalized for infections) and 114 deaths from completed suicide (64% receiving anti-infectives and 13% hospitalized for infections). People with infections who received anti-infectives had an increased risk ratio for intentional self-harm of 1.80 (95% CI=1.68-1.91). The association between an increase in the risk ratio for self-harm and the use of anti-infective drugs had a dose-dependent effect ($p < 0.001$) and remained significant up to five years after the last infection. In individuals with readmissions for infections, an additive effect was found with an increased hazard ratio of 3.20 (95% CI=2.96-3.45) for intentional self-harm [65]. A general characteristic of infectious processes is a change in the status of the immune system with the formation of systemic inflammation, mainly through the cyclooxygenase mechanism. But, as discussed above, peripheral inflammation can trigger neuroinflammation. Infection-induced triggering of neuroinflammation can be realized by several mechanisms: retrograde axonal transfer of the virus from the mucous membrane of the respiratory tract, peripheral inflammation modulating brain function, and migration of mononuclear cells carrying the virus across the blood-brain barrier [66]. Chronic, low-grade inflammation induced by infection may increase the risk of suicide for several months after the peak of the virus [67]. It is known that previous pandemics have led to an increase in the incidence of suicide. For example, during

лотекущее воспаление, индуцированное инфекцией, может увеличить риск суицида в течение нескольких месяцев после пика заболеваемости вирусом [67]. Известно, что ранее протекавшие пандемии приводили к увеличению частоты суицидов. Например, во время вспышки атипичной пневмонии в Гонконге в 2003 году наблюдался значительный рост суицидов в популяции людей в возрасте 65 лет и старше [68].

Гипервоспаление определено как кардинальный признак инфицирования *SARS-CoV-2* и вызванного им *COVID-19* [69]. Связано это с тем, что *SARS-CoV-2* вызывает так называемый цитокиновый шторм, увеличивая продукцию *IL-1*, *-6*, *-12*, *-18*, хемокинов *CCL2*, *CCL5*, *GM-CSF* (гранулоцитарно - макрофагальный колониестимулирующий фактор), *TNF- α* и *IFN- γ* и снижая абсолютное количество *T*-лимфоцитов *CD4+* и *CD8+* [70, 71, 72]. Индуктором которого является реализующий проникновение в клетку вируса *SARS-CoV-2* спайк-белок, проявляющий прямое воспалительное и прокоагулянтное действие. В сочетании с нарушением иммунной регуляции, приводящим к синдрому высвобождения цитокинов, это может индуцировать острые цереброваскулярные или нейровоспалительные заболевания, а также сопровождаться амилоидогенными микро- и макротромбозами [73]. Кроме того, цитокиновая потеря целостности ГЭБ в определённых областях мозга может способствовать экспрессии нейронными клетками провоспалительных медиаторов, которые могут влиять на функцию мозга спустя долгое время после разрешения острой инфекции [74]. *SARS-CoV-2*, как оказалось, инфицирует клетки микроглии, чем объясняется постковидная депрессия, наблюдающаяся у некоторых больных, перенесших эту инфекцию [75]. Большие опасения вызывает факт связи частот суицидов с мутацией белка *ApoE* (аполипопротеин), изоформа *ApoE₄¹* которого является предшественником амилоида. У молодых людей, носителей аллеля *ApoE₄*, риск совершения суицида почти в пять раз выше, чем в популяции [76]. В то же время генотип *ApoE₄* оказался связан с более чем двукратным увеличением случаев тяжёлого течения *COVID-19* у госпитализированных пациентов [77]. У больных в острую фазу *COVID-19* в сыворотке крови обнаруживались повышенные концентрации *IL-6*, а также сывороточный амилоид А. Их концентрации корре-

the SARS outbreak in Hong Kong in 2003, there was a significant increase in suicide rates among people aged 65 years and older [68].

Hyperinflammation has been identified as a cardinal sign of infection with *SARS-CoV-2* and the resulting *COVID-19* [69]. This is due to the fact that *SARS-CoV-2* causes a so-called cytokine storm, increasing the production of *IL-1*, *-6*, *-12*, *-18*, chemokines *CCL 2*, *CCL 5*, *GM-CSF* (granulocyte-macrophage colonystimulating factor), *TNF- α* and *IFN- γ* and reducing the absolute number of *T* lymphocytes *CD4+* and *CD8+* [70, 71, 72]. The inducer of which is the spike protein that allows the *SARS-CoV-2* virus to penetrate the cell and exhibits a direct inflammatory and procoagulant effect. In combination with immune dysregulation leading to cytokine release syndrome, this can induce acute cerebrovascular or neuroinflammatory diseases, as well as be accompanied by amyloidogenic micro- and macrothrombosis [73]. In addition, cytokine-induced loss of BBB integrity in certain brain regions may promote the expression of proinflammatory mediators by neuronal cells, which may influence brain function long after resolution of the acute infection [74]. *SARS-CoV-2* appears to infect microglial cells, which explains the post-*COVID* depression observed in some patients who have had this infection [75]. The fact that suicide rates are linked to protein mutations is of great concern. *ApoE* (apolipoprotein), the *ApoE₄¹* isoform of which is a precursor of amyloid. In young people who carry the *ApoE₄* allele, the risk of committing suicide is almost 5 times higher than in the general population [76]. At the same time, the *ApoE₄* genotype was associated with a more than twofold increase in the incidence of severe *COVID-19* in hospitalized patients [77]. In patients in the acute phase of *COVID-19*, increased concentrations of *IL-6*, as well as serum amyloid A, were found in the blood serum. Their concentrations correlated with the severity of *COVID-19* and mortality from this infection [78]. That is, *SARS-CoV-2* and the *COVID-19* induced by it trigger almost all pathogenetic mechanisms, ultimately leading to acute neuroinflammation, which

¹ Генотип *ApoE₄*, ассоциирован с патогенезом болезней Альцгеймера и Паркинсона / The *ApoE₄* genotype is associated with the pathogenesis of Alzheimer's and Parkinson's diseases.

лировали с тяжестью течения *COVID-19* и смертностью от этой инфекции [78]. То есть, *SARS-CoV-2* и индуцированная им *COVID-19* запускают практически все патогенетические механизмы, приводящие в конечном итоге к острому нейровоспалению, имеющему все шансы к хронизации в вялотекущую форму.

Во время первой волны *COVID-19* было задокументировано увеличение частот суицидальных мыслей и СП у больных и недавно перенёсших *COVID-19* [79, 80, 81]. Метаанализ 13 баз данных исследований, сообщающих о распространённости суицидальных мыслей, попыток или смертности в результате суицида как до, так и после пандемии, выявил, что во время пандемии *COVID-19* наблюдалась тенденция к росту суицидальных мыслей и попыток самоубийства несмотря на то, что уровень самоубийств оставался стабильным [82]. В Японии во время второй волны *COVID-19*, с июля по октябрь 2020 г., ежемесячное число суицидов увеличилось на 16%, причём большее число добровольных смертей произошло среди женщин и девочек (37%) [83]. На 43% в той же первой половине 2020 г. в Южной Корее увеличилось число самоубийств среди женщин в возрасте от 20 лет, в то время как число суицидов среди мужчин снизилось [83]. Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) представил данные, что среднее еженедельное число госпитализаций в связи с попытками самоубийства среди девочек-подростков выросло на 51% в период с февраля 2021 г. по март 2021 г. по сравнению с 2020 г. [84]. Из этих данных следует, что изменение частоты суицидов в период пандемии *COVID-19* в субпопуляциях мужчин и женщин менялось разнонаправленно. Период пика суицидов был кратковременным. Следует думать, что после пикового увеличения число суицидов не вернулось к доковидному уровню, а, скорее всего, снизилось, что журналисты и контрольные органы не наблюдали.

Но эти ранние сообщения не были подтверждены в более поздних систематических обзорах, метаанализах и анализе временных рядов [85, 86, 87]. Более того, при сводном анализе результатов трёх *GWAS* исследований, генетически ассоциированных с однонуклеотидными полиморфизмами нарушений субъективного благополучия (298420 случаев), депрессии (113769 случаев) и суицидов (52208 случаев), сопоставленных с 159840 случаями *COVID-19* без госпитализации, 44986 случаями госпитализаций по поводу *COVID-19* и тяжёлым течением *COVID-19*

has every chance of becoming chronic in a sluggish form.

During the first wave of *COVID-19*, increased rates of suicidal ideation, attempts (SB) were documented in patients and recent survivors of *COVID-19* [79, 80, 81]. A meta-analysis of 13 databases of studies reporting the prevalence of suicidal ideation, attempts, or suicide mortality both before and after the pandemic found that suicidal ideation and suicide attempts tended to increase during the *COVID-19* pandemic, despite rates suicide rates remained stable [82]. In Japan, during the second wave of *COVID-19*, from July to October 2020, the monthly number of suicides increased by 16%, with a higher number of voluntary deaths occurring among women and girls (37%) [83]. In the same first half of 2020, South Korea saw a 43% increase in suicide rates among women aged 20 and older, while suicide rates among men decreased [84]. US Center for Disease Control and Prevention (CDC) reported that the average weekly number of hospitalizations for suicide attempts among adolescent girls increased by 51% between February 2021 and March 2021 compared to 2020 [84]. From these data it follows that changes in the frequency of suicides during the *COVID-19* pandemic in the subpopulations of men and women changed in different directions. The period of peak suicides was short-lived. It should be thought that after the peak increase, the number of suicides did not return to pre-*COVID* levels, but, most likely, decreased, which journalists and control authorities did not observe.

But these early reports have not been confirmed in more recent systematic reviews, meta-analyses and time series analyzes [85, 86, 87]. Moreover, in a pooled analysis of the results of three *GWAS* studies genetically associated with single nucleotide polymorphisms impairments of subjective well-being (298420 cases), depression (113769 cases) and suicide (52208 cases), compared with 159840 cases *COVID-19* without hospitalization, 44986 cases of hospitalization for *COVID-19* and severe *COVID-19* (18152 cases) causal relationship with susceptibility to *COVID-19* has not been established [88]. In particular, this result suggests that even in a population of people genetically prone to depres-

(18152 случая) причинно-следственной связи с восприимчивостью к *COVID-19* не установлено [88]. В частности, этот результат говорит о том, что даже в популяциях генетически склонных к депрессии и суицидальному поведению людей *COVID-19* не увеличивал число суицидов. Более того, анализ данных из 21 страны (16 стран с высоким уровнем дохода и 5 стран с доходом выше среднего – Австралия, Австрия, Англия, Бразилия, Германия, Испания, Италия, Канада, Мексика, Нидерланды, Новая Зеландия, Перу, Польша, Россия, США, Хорватия, Чили, Эквадор, Эстония, Южная Корея, Япония) за период с 1 января 2019 г. по 31 марта 2020 г. выявил снижение числа суицидов в этих странах, либо частота суицидов не изменилась [89]. Следует отметить некий патоморфоз СП жителей Японии в период пандемии. Авторы обнаружили, что смертность от самоубийств среди обоих полов в возрасте до 20 лет и женщин в возрасте 20-39 лет значительно возросла во время пандемии, но неожиданно замедлила тенденции к снижению ещё до начала пандемии. Более того, до пандемии более высокий уровень полной безработицы способствовал увеличению смертности от самоубийств среди обоих полов, тогда как во время пандемии положительной взаимосвязи между смертностью от самоубийств среди женщин и уровнем полной безработицы не наблюдалось [90].

Но, как следует из данных CDC и The Washington Post, с февраля 2021 г. по март 2021 г. произошло пиковое увеличение числа незавершённых и завершённых суицидов в субпопуляции молодых женщин и девочек-подростков, но при этом уменьшилось число суицидов среди мужчин. Такое расхождение данных явно обусловлено: 1) гендерными различиями (ранее мы сообщали, что гендерный коэффициент суицидальности (отношение числа мужчин суицидентов к числу женщин суицидентов) в большей мере меняется за счёт изменения числа суицидов в субпопуляции мужчин) [91]; 2) сроками исследования, пик суицидов среди женщин пришёлся на период, сразу следующий за более ранним, в котором было отмечено снижение числа суицидов. Важность учёта временных периодов и гендерных различий для таких исследований хорошо видна на примере изучения стандартизированной по возрасту смертности от самоубийств (СВСС) в Японии, которая снизилась в 2009-2019 гг., но увеличилась в 2020-2021 гг., во время пандемии *COVID-19*. СВСС была ниже в марте-июне 2020 г. (во время первой волны пандемии), но выше в июле-декабре 2020 г.,

sion and SB, *COVID-19* did not increase the number of suicides. Moreover, analysis of data from 21 countries (16 high-income countries and five upper-middle-income countries – Australia, Austria, England, Brazil, Germany, Spain, Italy, Canada, Mexico, the Netherlands, New Zealand, Peru, Poland, Russia, USA, Croatia, Chile, Ecuador, Estonia, South Korea, Japan) for the period from January 1, 2019 to March 31, 2020 revealed a decrease in the number of suicides in these countries, or the frequency of suicides did not change [89]. It should be noted that there is a certain pathomorphism of the SB of Japanese residents during the pandemic. The authors found that suicide deaths among both sexes under age 20 and women ages 20-39 increased significantly during the pandemic but unexpectedly slowed downward trends even before the pandemic began. Moreover, before the pandemic, higher rates of total unemployment contributed to higher suicide mortality rates among both sexes, whereas during the pandemic, there was no positive association between female suicide deaths and rates of total unemployment [90].

But according to data from the CDC and The Washington Post, from February 2021 to March 2021, there was a peak increase in the number of unfinished and completed suicides in the subpopulation of young women and teenage girls, but a decrease in the number of suicides among men. This discrepancy in data is clearly caused by: 1) gender differences (we previously reported that the gender suicidality rate (the ratio of the number of male suicide victims to the number of female suicide victims) changes to a greater extent due to changes in the number of suicides in the subpopulation of men) [91]; 2) the timing of the study, the peak of suicides among women occurred in the period immediately following the earlier one, in which a decrease in the number of suicides was noted. The importance of considering time periods and gender differences for such studies is clearly illustrated by the study of age-standardized suicide mortality (ASSM) in Japan, which decreased in 2009-2019, but increased in 2020-2021, during the *COVID-19* pandemic. ASSM was lower in March-June 2020 (during the first wave of the pandemic), but higher in July-December 2020 than the pro-

чем прогнозируемая СВСС. При этом, в 2021 году СВСС у мужчин была почти равна прогнозируемой СВСС, тогда как СВСС у женщин в столичном регионе (17,5%, 95% ДИ=13,9-21,2%) и за пределами столичного региона (24,7%, 95% ДИ=22,8-26,7%) продолжала превышать прогнозируемую [92]. Запаздывание совершения суицидов детьми, перенесшими *COVID-19* от инфицирования *COVID-19* до момента госпитализации в скорую помощь по факту совершения суицида в среднем на 80-100 дней отмечено в Израиле [93].

Возможно, что рост числа суицидов во время и после эпидемии *COVID-19*, отмеченный некоторыми исследователями из США, был связан с начавшимся непосредственно перед эпидемией *COVID-19* десятилетием неуклонного увеличения числа суицидов в зрелом возрасте в этой стране [94, 95]. Кроме того, исследователи не учли, что после резкого увеличения частот совершения суицидов, вызванного каким-либо внешним фактором, следует снижение частот ниже уровня, предшествовавшего экстремуму вследствие того, что те, кто должен был совершить в этот период суицид, его уже совершили, а следующая когорта потенциальных суицидентов ещё не дожила до времени совершения своего суицида. Тем не менее, напрашивается предположение, что рост числа суицидов во втором периоде пандемии *COVID-19* в некоторых странах был связан с вынужденной безработицей, а не с инфекционным поражением головного мозга суицидентов, перенесших инфекцию и потерявших работу. В той же Японии в период пандемии (2020-2022 гг.) уровень безработицы продолжительностью менее трех месяцев был положительно связан со стандартизированными показателями смертности от самоубийств на 100000 населения среди женщин трудоспособного возраста, который быстро синхронизировался со вспышкой пандемии. Продолжительность более 12 месяцев оказалась положительно связана со стандартизированными показателями смертности от самоубийств на 100000 населения среди мужчин трудоспособного возраста, что способствовало постоянному росту со стандартизированного показателя смертности от самоубийств на 100000 населения во время пандемии [96]. Нами также была найдена статистически значимая сильная связь безработицы с частотами суицидов, но не с потреблением алкоголя [97].

И всё же, если учесть, что с суицидами ассоциировано хроническое вялотекущее нейровоспаление, которое, по-видимому, формирует СП, протекающее

jected ASSM. At the same time, in 2021, ASSM in men was almost equal to the predicted ASSM, while ASSM in women in the capital region (17.5%, 95% CI = 13.9-21.2%) and outside the capital region (24.7%, 95% CI=22.8-26.7%) continued to be higher than predicted [92]. A delay in committing suicide by children who have had *COVID-19* from infection with *COVID-19* to the time of hospitalization in an emergency room after committing suicide by an average of 80-100 days was noted in Israel [93].

It is possible that the increase in suicide rates during and after the *COVID-19* epidemic, noted by some researchers in the United States, was associated with the decade of steady increase in the number of suicides in adulthood that began immediately before the *COVID-19* epidemic in this country [94, 95]. In addition, the researchers did not take into account that after a sharp increase in the frequency of suicides caused by some external factor, there follows a decrease in frequencies below the level preceding the extreme due to the fact that those who should commit suicide during this period have already committed it, and the next cohort of potential suicides has not yet lived to see the time of their suicide. However, it suggests that the increase in the number of suicides in the second period of the *COVID-19* pandemic in some countries was associated with involuntary unemployment, and not with infectious damage to the brain of suicide victims who suffered an infection and lost their jobs. In the same Japan during the pandemic (2020-2022) Unemployment rates of less than three months were positively associated with standardized suicide mortality rates per 100000 population among working-age women, which quickly synchronized with the outbreak of the pandemic. Duration greater than 12 months was found to be positively associated with standardized suicide mortality rates per 100000 population among working-age men, contributing to a continued increase from the standardized suicide mortality rate per 100000 population during the pandemic [96]. We also found a statistically significant strong relationship between unemployment and suicide rates, but not with alcohol consumption [97].

And yet, given that suicide is associated with chronic, low-grade neuroinflammation, which apparently forms SB, which lasts for

годами, прежде чем завершиться суицидом, проблеме связи COVID-19 с суицидами, несмотря на завершение пандемии, нельзя считать исчерпанной. Возможно, что нас ожидает увеличение числа суицидов в субпопуляциях как переболевших COVID-19, так и, особенно, в популяциях с постковидным синдромом, то есть, болеющих COVID-19 в хронической форме.

Связь хронической токсоплазменной инфекции головного мозга хорошо демонстрирует исследование, в котором у 105 лиц, совершавших попытки самоубийства, была выявлена более высокая серопревалентность к *T. gondii*, чем у 135 здоровых людей контрольной группы [98]. Распространённость токсоплазменной инфекции увеличивается с возрастом и параллельно увеличивается количество попыток самоубийства [99]. Интересно, что персистирующая токсоплазменная инфекция классически связана с частотой шизофрении, попытками суицида и «дорожной яростью». Также показано, что распространённость токсоплазменной инфекции является устойчивым положительным предиктором предпринимательской активности [100]. При обследовании 510 мужчин, 490 женщин (средний возраст $53,6 \pm 15,8$ года, диапазон 20-74 года), не имевших психических расстройств по критериям DSM-IV, серопозитивность к *T. gondii* оказалась достоверно связана с более высокими показателями реактивной агрессии среди женщин ($p < 0,01$), но не среди мужчин. *T. gondii*-позитивность также была связана с более высоким импульсивным стремлением к сенсациям среди молодых мужчин ($p < 0,01$) [101]. Данные сообщения хорошо демонстрируют, что хронический токсоплазмоз меняет поведение человека. На молекулярном уровне это может быть объяснено тем, что персистирующая токсоплазменная инфекция головного мозга индуцирует увеличение продукции *IFN- γ* , что в свою очередь увеличивает активность индоламин-2,3-диоксигеназы и, соответственно, запускает кинурениновый путь метаболизма триптофана [102], который, как обсуждалось выше, является одной из базовых причин запуска нейровоспаления и индукции СП. Кроме того, у суицидентов с латентной токсоплазменной инфекцией обнаружено значительное уменьшение плазменных концентраций *IL-1 α* [103]. Тем не менее, у серопозитивных к *T. gondii* беременных латиноамериканок с хронически протекающей токсоплазменной инфекцией активность индоламин-2,3-диоксигеназы и концентрации *IFN- γ* оказались более низкими, чем у здоровых лиц контрольной

years before ending in suicide, the problem of the connection between COVID-19 and suicide, despite the end of the pandemic, cannot be considered exhausted. It is possible that we can expect an increase in the number of suicides in subpopulations of both those who have recovered from COVID-19 and, especially, in populations with post-COVID syndrome, that is, those suffering from chronic COVID-19.

The association with chronic Toxoplasma infection of the brain is well demonstrated by a study in which 105 suicide attempters had a higher seroprevalence of *T. gondii* than 135 healthy controls [98]. The prevalence of Toxoplasma infection increases with age and the number of suicide attempts increases in parallel [99]. Interestingly, persistent Toxoplasma infection is classically associated with the incidence of schizophrenia, suicide attempts, and road rage. The prevalence of Toxoplasma infection has also been shown to be a consistent positive predictor of entrepreneurial activity [100]. In a study of 510 men, 490 women (mean age 53.6 ± 15.8 years, range 20-74 years) who did not have mental disorders according to DSM-IV criteria, *T. gondii* seropositivity was significantly associated with higher rates of reactive aggression among women ($p < 0.01$), but not among men. *T. gondii*-positivity was also associated with higher impulsive sensation seeking among young men ($p < 0.01$) [101]. These reports clearly demonstrate that chronic toxoplasmosis changes human behavior. At the molecular level, this can be explained by the fact that persistent Toxoplasma infection of the brain induces an increase in the production of *IFN- γ* , which in turn increases the activity of indoleamine-2, 3-dioxygenase and, accordingly, triggers the kynurenine pathway of tryptophan metabolism [102], which, as discussed above, is one of the basic reasons for the triggering of neuroinflammation and the induction of SB. In addition, a significant decrease in plasma concentrations of *IL-1* was found in suicide victims with latent Toxoplasma infection [103]. However, in those seropositive for *T. gondii* in pregnant Hispanic women with chronic Toxoplasma infection, indoleamine-2, 3-dioxygenase activity and *IFN- γ* concentrations were lower than in healthy controls [65].

It is assumed that *T. gondii* inhibits the host cell apoptotic response [104]. Finally

группы [65].

Предполагается, что *T. gondii* ингибирует апоптотический ответ клетки-хозяина [104]. Окончательно дифференцированные клетки, апоптоз которых по каким-либо причинам заблокирован, часто приобретают провоспалительный, тканедеструктивный секреторный фенотип [105, 106]. Проникновение *T. gondii* в головной мозг, как полагают, связано с *CD45+* клетками (периферические макрофаги). Инфицированные *T. gondii CD45+* макрофаги перемещаются в головной мозг по стенкам сосудов, а *T. gondii* увеличивает проницаемость ГЭБ, облегчая проникновение в паренхиму мозга *CD45+* макрофагов. При этом клетки микроглии становятся неподвижными [107]. Компрометирование ГЭБ *T. gondii*, вероятно, связано с тем, что этот патоген индуцирует воспаление в микрососудах коры и эндотелии [108].

Заключение

Психически больных с СП и суицидентами без предшествующих суициду клинически явных ПР объединяет комплекс генетических, эпигенетических и метаболических расстройств, определяемых как первичное или вторичное (индуцированное другой внешней причиной) хроническое вялотекущее нейровоспаление. Генетическими маркерами нейровоспаления являются однонуклеотидные полиморфизмы, чаще в промоторной области генов, с которых транслируются цито- и хемокины воспаления, либо однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующих ферменты кинуренинового пути метаболизма триптофана. Кроме того, нельзя исключить и изменения паттерна метилирования ДНК этих генов, что инициирует эпигенетический запуск нейровоспаления, часто под воздействием внешних причин (хронический стресс и т.п.). К метаболическим маркерам нейровоспаления можно отнести значительно увеличенные плазменные концентрации этих же хемо- и цитокинов, в первую очередь *TNF- α* , *IL-6*, *CRP*, а также белков *TSPO* и *Cx43*. Также метаболическими предиктивными маркерами нейровоспаления могут являться непосредственно ферменты кинуренинового пути с измененной ферментативной активностью.

Внешними причинами запуска нейровоспаления, индуцирующего СП (суициды), могут являться значительные нарушения липидного обмена и дефицит полиненасыщенных жирных кислот, случайное пищевое потребление трихотецена, продуцируемого *F. culmorum*, *F. Graminearum*. К внешним причинам

differentiated cells, the apoptosis of which is blocked for some reason, often acquire a pro-inflammatory, tissue-destructive secretory phenotype [105, 106]. Penetration *T. gondii* into the brain is believed to be associated with *CD 45+* cells (peripheral macrophages). Infected with *T. gondii CD 45+* macrophages move into the brain along the walls of blood vessels, and *T. gondii* increases the permeability of the BBB, facilitating the penetration of *CD 45+* macrophages into the brain parenchyma. In this case, microglial cells become immobile [107]. Compromising the BBB by *T. gondii* is probably associated with the fact that this pathogen induces inflammation in the microvessels of the cortex and endothelium [108].

Conclusion

Mentally ill patients with SB and suicidal patients without a history of clinically evident suicidal MD are united by a complex of genetic, epigenetic and metabolic disturbances defined as primary or secondary (induced by another external cause) chronic inert neuroinflammation. Genetic markers of neuroinflammation are single nucleotide polymorphisms, more frequently in the promoter region of genes from which cyto and chemokines of inflammation are translated, or single nucleotide polymorphisms of genes encoding enzymes of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism. In addition, changes in the DNA methylation pattern of these genes cannot be excluded, which initiates the epigenetic triggering of neuroinflammation, often under the influence of external causes (chronic stress, etc.). Metabolic markers of neuroinflammation include significantly elevated plasma concentrations of the same chemo and cytokines, primarily *TNF- α* , *IL-6*, *CRP*, and *TSPO* and *Cx43* proteins. Metabolic predictive markers of neuroinflammation may also be direct kynurenine pathway enzymes with altered enzymatic activity.

External causes of triggering neuroinflammation inducing SB (suicide) may be significant disorders of lipid metabolism and deficiency of polyunsaturated fatty acids, accidental dietary intake of trichothecene produced by *F. culmorum*, *F. graminearum*. External causes of neuroinflammation may also include the consequences of acute respiratory infections and the chronic course of *T. gondii*, which may also be the cause of possible neuroinflammation.

нейровоспаления также можно отнести последствия острых респираторных инфекций и хроническое течение *T. gondii*, также являющихся причиной возможного нейровоспаления.

Проведенный анализ механизмов запуска нейровоспаления, ассоциируемого с СП при некоторых ПР, лишней раз убеждает в отсутствии прямой связи суицидов у психически больных с их основным заболеванием (ПР) и необходимости рассматривать СП (и суициды) у психически больных как коморбидные состояния [109].

Таким образом, нейровоспаление может быть запущено через разные метаболические пути и молекулярные механизмы. Возможность выделения суицидентов из разных популяций лиц без предшествующих клинических нарушений психики и с разными клинически диагностируемыми известными ПР в однородную группу – СП (суицидами) – по признаку наличия у этих лиц, индуцированного описанными выше причинами нейровоспаления, доказывает биологическую мультифакторную природу суицидальности.

Исходя из анализа и обобщения литературных данных допустимо сделать ряд выводов:

1. У психически больных лиц с СП, совершавших суициды, как и у суицидентов без ПР, обнаруживаются повышенные плазменные концентрации маркеров нейровоспаления (цитокинов и хемокинов), и/либо однонуклеотидные полиморфизмы соответствующих генов, преимущественно в префронтальной коре и гиппокампе, вызывающие увеличение концентраций маркеров нейровоспаления в головном мозге, в отличие от лиц сопоставимых групп контроля.

2. У жертв нейрогенной анорексии СП (суициды) ассоциировано с высокими плазменными концентрациями *TNF-α* и *IL-6* и выраженными нарушениями плазменных концентраций липидов.

3. СП у женщин с перипартальной депрессией ассоциировано как высокими концентрациями цитокинов нейровоспаления, так и выраженными изменениями плазменных концентраций полиненасыщенных жирных кислот.

4. Несмотря на небольшое количество исследований о связи суицидов у больных шизофренией с нейровоспалением, можно сделать осторожный вывод, что у больных шизофренией с СП (суицидами) также выявляется изменение концентраций маркеров нейровоспаления.

The analysis of the mechanisms of neuroinflammation associated with SB in some MDs convinces us of the validity of the conclusion made earlier, based on a study of the relevant scientific literature, about the absence of a direct link between suicides in psychiatric patients and their underlying disease, and the need to consider SB (suicide) in psychiatric patients as comorbid conditions [109].

Thus, neuroinflammation can be triggered through different metabolic pathways and molecular mechanisms. The possibility of separating suicides from different populations of individuals without previous clinical MD and with different clinically diagnosed known MDs into a homogeneous group – SBs (suicides) – on the basis of the presence of neuroinflammation induced by the causes described above in these individuals proves the biological multifactorial nature of suicidality.

Based on the analysis and generalisation of the literature data, it is acceptable to draw a number of conclusions:

1. Psychiatric patients with SB who committed suicides, as well as suicides without MD, have increased plasma concentrations of markers of neuroinflammation (cytokines and chemokines), and/or single nucleotide polymorphisms of the corresponding genes, mainly in the prefrontal cortex and hippocampus, causing increased concentrations of markers of neuroinflammation in the brain, in contrast to individuals of comparable control groups.

2. SB (suicidality) in victims of neurogenic anorexia is associated with high plasma concentrations of *TNF-α* and *IL-6* and marked abnormalities in plasma lipid concentrations.

3. SB in women with peripartum depression is associated with both high concentrations of neuroinflammatory cytokines and marked alterations in plasma concentrations of polyunsaturated fatty acids.

4. Despite the small number of studies on the association of suicides in schizophrenic patients with neuroinflammation, a cautious conclusion can be made that schizophrenic patients with SB (suicide) also show changes in the concentrations of neuroinflammatory markers.

5. The considered acute and chronic infectious processes, mainly COVID-19 and

5. Рассмотренные острые и хронические инфекционные процессы, в основном COVID-19 и токсоплазмоз, а также острые респираторные инфекции, отличаются повышенными плазменными концентрациями маркеров нейровоспаления, что, возможно, является причиной более частых случаев суицидов среди лиц, перенесших эти инфекции.

toxoplasmosis, as well as acute respiratory infections, are also characterised by increased plasma concentrations of neuroinflammation markers, which may be the reason for higher suicide rates among persons who have had these infections.

Литература / References:

1. Филоненко А.В., Голенков А.В. Влияние послеродовой депрессии на семью. Психическое здоровье. 2011; 9 (6): 71-76. [Filonenko A.V., Golenkov A.V. The impact of postpartum depression on the family. *Mental health*. 2011. 9 (6): 71-76.] (In Russ)
2. Национальное руководство по суицидологии / Под ред. Б.С. Положего. М.: Изд-во Медицинское информационно агентство, 2019. 600 с. [National Guide to Suicidology / Ed. B.S. Polozhiy. Moscow: Medical Information Agency Publishing House, 2019. 600 p.] (In Russ)
3. Mokrov G.V., Deeva O.A., Gudasheva T.A. The ligands of translocator protein: design and biological properties. *Curr Pharm Des*. 2021; 27 (2): 217-237. DOI: 10.2174/1381612826666200903122025
4. Setiawan E., Wilson A.A., Mizrahi R., Rusjan P.M., Miler L., Rajkowska G., Suridjan I., Kennedy J.L., Rekkas P.V., Houle S., Meyer J.H. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72 (3): 268-275. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2427
5. Zeng D., He S., Ma C., Wen Y., Song W., Xu Q., Zhao N., Wang Q., Yu Y., Shen Y., Huang J., Li H. Network-based approach to identify molecular signatures in the brains of depressed suicides. *Psychiatry Res*. 2020; 294: 113513. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113513
6. Ambrósio G., Kaufmann F.N., Manosso L., Platt N., Ghisleni G., Rodrigues A.L.S., Rieger D.K., Kaster M.P. Depression and peripheral inflammatory profile of patients with obesity. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 91: 132-141. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.03.005
7. D'Mello C., Swain M.G. Immune-to-brain communication pathways in inflammation-associated sickness and depression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017; 31: 73-94. DOI: 10.1007/7854_2016_37
8. Ting E.Y., Yang A.C., Tsai S.J. Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (6): 2194. DOI: 10.3390/ijms21062194
9. Liu H., Zhang Y., Gao Y., Zhang Z. Elevated levels of Hs-CRP and IL-6 after delivery are associated with depression during the 6 months post-partum. *Psychiatry Res*. 2016; 243: 43-48. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.02.022
10. Enache D., Pariante C.M., Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun*. 2019; 81: 24-40. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.06.015
11. Jiang H., Zhang Y., Wang Z.Z., Chen N.H. Connexin 43: An Interface Connecting Neuroinflammation to Depression. *Molecules*. 2023; 28 (4): 1820. DOI: 10.3390/molecules28041820
12. Chen M.J., Kress B., Han X., Moll K., Peng W., Ji R.R., Nedergaard M. Astrocytic CX43 hemichannels and gap junctions play a crucial role in development of chronic neuropathic pain following spinal cord injury. *Glia*. 2012; 60 (11): 1660-1670. DOI: 10.1002/glia.22384
13. Orellana J.A., Moraga-Amaro R., Díaz-Galarce R., Rojas S., Maturana C.J., Stehberg J., Sáez J.C. Restraint stress increases hemichannel activity in hippocampal glial cells and neurons. *Front Cell Neurosci*. 2015; 9: 102. DOI: 10.3389/fncel.2015.00102
14. Orellana J.A., Froger N., Ezan P., Jiang J.X., Bennett M.V., Naus C.C., Giaume C., Sáez J.C. ATP and glutamate released via astroglial connexin 43 hemichannels mediate neuronal death through activation of pannexin 1 hemichannels. *J Neurochem*. 2011; 118 (5): 826-840. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07210.x
15. Lei L., Wang Y.T., Hu D., Gai C., Zhang Y. astroglial connexin 43-mediated gap junctions and hemichannels: potential antidepressant mechanisms and the link to neuroinflammation. *Cell Mol Neurobiol*. 2023; 43 (8): 4023-4040. DOI: 10.1007/s10571-023-01426-5
16. Brooks J.O. 3rd, Bearden C.E., Hoblyn J.C., Woodard S.A., Ketter T.A. Prefrontal and paralimbic metabolic dysregulation related to sustained attention in euthymic older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010; 12 (8): 866-874. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2010.00881.x
17. Ropret S., Kouter K., Zupanc T., Videtic Paska A. BDNF methylation and mRNA expression in brain and blood of completed suicides in Slovenia. *World J Psychiatry*. 2021; 11 (12): 1301-1313. DOI: 10.5498/wjp.v11.i12.1301
18. Steiner J., Walter M., Gos T., Guillemin G.J., Bernstein H.G., Sarnyai Z., Mawrin C., Brisch R., Biela H., Meyer zu Schwabedissen L., Bogerts B., Myint A.M. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J Neuroinflammation*. 2011; 8: 94. DOI: 10.1186/1742-2094-8-94
19. Erhardt S., Lim C.K., Linderholm K.R., Janelidze S., Lindqvist D., Samuelsson M., Lundberg K., Postolache T.T., Träskman-Bendz L., Guillemin G.J., Brundin L. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38 (5): 743-752. DOI: 10.1038/npp.2012.248
20. Bay-Richter C., Linderholm K.R., Lim C.K., Samuelsson M., Träskman-Bendz L., Guillemin G.J., Erhardt S., Brundin L. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain Behav Immun*. 2015; 43: 110-117. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.07.012
21. Brundin L., Sellgren C.M., Lim C.K., Grit J., Pålsson E., Landén M., Samuelsson M., Lundgren K., Brundin P., Fuchs D., Postolache T.T., Traskman-Bendz L., Guillemin G.J., Erhardt S. An enzyme in the kynurenine pathway

- that governs vulnerability to suicidal behavior by regulating excitotoxicity and neuroinflammation. *Transl Psychiatry*. 2016; 6 (8): e865. DOI: 10.1038/tp.2016.133
22. Plancke L., Coton C., Amariei A., Kharfallah R., Duhem S., Danel T., Charrel C.L. Suicide mortality in people with mental disorders: a register-based study in north France. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2020; 55 (11): 1503-1512. DOI: 10.1007/s00127-020-01892-y
 23. Fernández de la Cruz L., Rydell M., Runeson B., D'Onofrio B.M., Brander G., Rück C., Lichtenstein P., Larsson H., Mataix-Cols D. Suicide in obsessive-compulsive disorder: a population-based study of 36 788 Swedish patients. *Mol Psychiatry*. 2017; 22 (11): 1626-1632. DOI: 10.1038/mp.2016.115
 24. Trivedi M.H. Major depressive disorder in primary care: strategies for identification. *J Clin Psychiatry*. 2020; 81 (2): UT17042BR1C. DOI: 10.4088/JCP.UT17042BR1C
 25. Wu S., Ding Y., Wu F., Xie G., Hou J., Mao P. Serum lipid levels and suicidality: a meta-analysis of 65 epidemiological studies. *J Psychiatry Neurosci*. 2016; 41 (1): 56-69. DOI: 10.1503/jpn.150079
 26. Messaoud A., Mensi R., Mrad A., Mhalla A., Azizi I., Amemou B., Trabelsi I., Grissa M.H., Salem N.H., Chadly A., Douki W., Najjar M.F., Gaha L. Is low total cholesterol levels associated with suicide attempt in depressive patients? *Ann Gen Psychiatry*. 2017; 16: 20. DOI: 10.1186/s12991-017-0144-4
 27. Aguglia A., Solano P., Giacomini G., Caprino M., Conigliaro C., Romano M., Aguglia E., Serafini G., Amore M. The Association Between Dyslipidemia and Lethality of Suicide Attempts: A Case-Control Study. *Front Psychiatry*. 2019; 10: 70. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00070
 28. Li H., Zhang X., Sun Q., Zou R., Li Z., Liu S. Association between serum lipid concentrations and attempted suicide in patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15 (12): e0243847. DOI: 10.1371/journal.pone.0243847
 29. Sublette M.E., Galfalvy H.C., Fuchs D., Lapidus M., Grunebaum M.F., Oquendo M.A., Mann J.J., Postolache T.T. Plasma kynurenine levels are elevated in suicide attempters with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2011; 25 (6): 1272-1278. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.05.002
 30. Bradley K.A., Case J.A., Khan O., Ricart T., Hanna A., Alonso C.M., Gabbay V. The role of the kynurenine pathway in suicidality in adolescent major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2015; 227 (2-3): 206-212. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.03.031
 31. Janelidze S., Mattei D., Westrin Å., Träskman-Bendz L., Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain Behav Immun*. 2011; 25 (2): 335-339. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.10.010
 32. Brown S.J., Christofides K., Weissleder C., Huang X.F., Shannon Weickert C., Lim C.K., Newell K.A. Sex- and suicide-specific alterations in the kynurenine pathway in the anterior cingulate cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2023. DOI: 10.1038/s41386-023-01736-8
 33. Huang M.H., Chen M.H., Chan Y.E., Li C.T., Tsai S.J., Bai Y.M., Su T.P. Pro-inflammatory cytokines and suicidal behavior among patients with bipolar I disorder. *J Psychiatr Res*. 2022; 150: 346-352. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.11.030
 34. Karimi M., Goldie L.C., Cruickshank M.N., Moses E.K., Abraham L.J. A critical assessment of the factors affecting reporter gene assays for promoter SNP function: a reassessment of -308 TNF- polymorphism function using a novel integrated reporter system. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17 (11): 1454-1462. DOI: 10.1038/ejhg.2009.80
 35. Hajeer A.H., Hutchinson I.V. Influence of TNF-alpha gene polymorphisms on TNF-alpha production and disease. *Hum Immunol*. 2001; 62 (11): 1191-1199. DOI: 10.1016/s0198-8859(01)00322-6
 36. Kim Y.K., Hong J.P., Hwang J.A., Lee H.J., Yoon H.K., Lee B.H., Jung H.Y., Hahn S.W., Na K.S. TNF-alpha -308G>A polymorphism is associated with suicide attempts in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2013; 150 (2): 668-672. DOI: 10.1016/j.jad.2013.03.019
 37. Zhang L., Verwer R.W.H., Lucassen P.J., Huitinga I., Swaab D.F. Prefrontal cortex alterations in glia gene expression in schizophrenia with and without suicide. *J Psychiatr Res*. 2020; 121: 31-38. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.11.002
 38. Steiner J., Mawrin C., Ziegeler A., Biela H., Ullrich O., Bernstein H.G., Bogerts B. Distribution of HLA-DR-positive microglia in schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization. *Acta Neuropathol*. 2006; 112 (3): 305-316. DOI: 10.1007/s00401-006-0090-8
 39. Powrózek T., Mlak R., Brzozowska A., Mazurek M., Gołębiowski P., Małecka-Massalska T. Relationship between TNF- α -1031T/C gene polymorphism, plasma level of TNF- α , and risk of cachexia in head and neck cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018; 144 (8): 1423-1434. DOI: 10.1007/s00432-018-2679-4
 40. Lang X., Trihn T.H., Wu H.E., Tong Y., Xiu M., Zhang X.Y. Association between *TNF-alpha* polymorphism and the age of first suicide attempt in chronic patients with schizophrenia. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (2): 1433-1445. DOI: 10.18632/aging.102692
 41. Rantala M.J., Luoto S., Krama T., Krams I. Eating disorders: an evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Front Psychol*. 2019; 10: 2200. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.02200
 42. Arcelus J., Mitchell A.J., Wales J., Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68 (7): 724-731. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.74
 43. Accurso E.C., Sim L., Muhlheim L., Lebow J. Parents know best: Caregiver perspectives on eating disorder recovery. *Int J Eat Disord*. 2020; 53 (8): 1252-1260. DOI: 10.1002/eat.23200
 44. Duncan L., Yilmaz Z., Gaspar H., Walters R., Goldstein J., Anttila V., Bulik-Sullivan B., Ripke S. Eating Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Thornton L., Hinney A., Daly M., Sullivan P.F., Zeggini E., Breen G., Bulik C.M. Significant Locus and Metabolic Genetic Correlations Revealed in Genome-Wide Association Study of Anorexia Nervosa. *Am J Psychiatry*. 2017; 174 (9): 850-858. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16121402
 45. Duncan E.L., Thornton L.M., Hinney A., Daly M.J., Sullivan P.F., Zeggini E., Breen G., Bulik C.M. Genome-Wide Association Study Reveals First Locus for Anorexia Nervosa and Metabolic Correlations. *bioRxiv 088815*. DOI: 10.1101/088815

46. Reyes-Ortega P., Ragu Varman D., Rodríguez V.M., Reyes-Haro D. Anorexia induces a microglial associated pro-inflammatory environment and correlates with neurodegeneration in the prefrontal cortex of young female rats. *Behav Brain Res.* 2020; 392: 112606. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112606
47. Kahl K.G., Kruse N., Rieckmann P., Schmidt M.H. Cytokine mRNA expression patterns in the disease course of female adolescents with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology.* 2004; 29 (1): 13-20. DOI: 10.1016/s0306-4530(02)00131-2
48. Lafrance V., Inoue W., Kan B., Luheshi G.N. Leptin modulates cell morphology and cytokine release in microglia. *Brain Behav Immun.* 2010; 24 (3): 358-365. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.11.003
49. Reyes-Ortega P., Ragu Varman D., Rodríguez V.M., Reyes-Haro D. Anorexia induces a microglial associated pro-inflammatory environment and correlates with neurodegeneration in the prefrontal cortex of young female rats. *Behav Brain Res.* 2020; 392: 112606. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112606
50. Kang D., Kim H.R., Kim K.K., Kim D.H., Jeong B., Jin S., Park J.W., Seong J.Y., Lee B.J. Brain-specific chemokine FAM19A5 induces hypothalamic inflammation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 523 (4): 829-834. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.12.119
51. Maunder K., Molloy E., Jenkins E., Hayden J., Adamis D., McNicholas F. Anorexia Nervosa in vivo cytokine production: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2023; 158: 106390. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2023.106390
52. Specht H.E., Mannig N., Belheouane M., Andreani N.A., Tenbrock K., Biemann R., Borucki K., Dahmen B., Dempfle A., Baines J.F., Herpertz-Dahlmann B., Seitz J. Lower serum levels of IL-1 β and IL-6 cytokines in adolescents with anorexia nervosa and their association with gut microbiota in a longitudinal study. *Front Psychiatry.* 2022; 13: 920665. DOI: 10.3389/fpsy.2022.920665
53. Corcos M., Guilbaud O., Chaouat G., Cayol V., Speranza M., Chambry J., Paterniti S., Moussa M., Flament M., Jeammet P. Cytokines and anorexia nervosa. *Psychosom Med.* 2001; 63 (3): 502-504. DOI: 10.1097/00006842-200105000-00021
54. Dalton B., Leppanen J., Campbell I.C., Chung R., Breen G., Schmidt U., Himmerich H. A longitudinal analysis of cytokines in anorexia nervosa. *Brain Behav Immun.* 2020; 85: 88-95. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.05.012
55. Mechelhoff D., van Noort B.M., Weschke B., Bachmann C.J., Wagner C., Pfeiffer E., Winter S. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as atypical anorexia nervosa: an adolescent case report. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015; 24 (11): 1321-1324. DOI: 10.1007/s00787-015-0682-8
56. Gaige S., Barbouche R., Barbot M., Bouларанд S., Dallaporta M., Alysique A., Troadec J.D. Constitutively active microglial populations limit anorexia induced by the food contaminant deoxynivalenol. *J Neuroinflammation.* 2022; 19 (1): 280. DOI: 10.1186/s12974-022-02631-7
57. Steiner M. Perinatal mood disorders: position paper. *Psychopharmacol Bull.* 1998; 34 (3): 301-306.
58. Sedlmayr P., Blaschitz A., Stocker R. The role of placental tryptophan catabolism. *Front Immunol.* 2014; 5: 230. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00230
59. Sherer M.L., Posillico C.K., Schwarz J.M. The psychoneuroimmunology of pregnancy. *Front Neuroendocrinol.* 2018; 51: 25-35. DOI: 10.1016/j.yfrne.2017.10.006
60. Sha Q., Madaj Z., Keaton S., Escobar Galvis M.L., Smart L., Krzyzanowski S., Fazleabas A.T., Leach R., Postolache T.T., Achtyes E.D., Brundin L. Cytokines and tryptophan metabolites can predict depressive symptoms in pregnancy. *Transl Psychiatry.* 2022; 12 (1): 35. DOI: 10.1038/s41398-022-01801-8
61. Achtyes E., Keaton S.A., Smart L., Burmeister A.R., Heilman P.L., Krzyzanowski S., Nagalla M., Guillemin G.J., Escobar Galvis M.L., Lim C.K., Muzik M., Postolache T.T., Leach R., Brundin L. Inflammation and kynurenine pathway dysregulation in post-partum women with severe and suicidal depression. *Brain Behav Immun.* 2020; 83: 239-247. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.10.017
62. Sha Q., Achtyes E., Nagalla M., Keaton S., Smart L., Leach R., Brundin L. Associations between estrogen and progesterone, the kynurenine pathway, and inflammation in the post-partum. *J Affect Disord.* 2021; 281: 9-12. DOI: 10.1016/j.jad.2020.10.052
63. Chang J.P., Lin C.Y., Lin P.Y., Shih Y.H., Chiu T.H., Ho M., Yang H.T., Huang S.Y., Galecki P., Su K.P. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in major depressive episodes during pregnancy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018; 80 (Pt C): 273-278. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.05.008
64. Prescott S., Mutka T., Baumgartel K., Yoo J.Y., Morgan H., Postolache T.T., Seyfang A., Gostner J.M., Fuchs D., Kim K., Groer M.E. Tryptophan metabolism and immune alterations in pregnant Hispanic women with chronic *Toxoplasma gondii* infection. *Am J Reprod Immunol.* 2023; 90 (3): e13768. DOI: 10.1111/aji.13768
65. Gjervig Hansen H., Köhler-Forsberg O., Petersen L., Nordentoft M., Postolache T.T., Erlangsen A., Benros M.E. Infections, anti-infective agents, and risk of deliberate self-harm and suicide in a young cohort: a nationwide study. *Biol Psychiatry.* 2019; 85 (9): 744-751. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.11.008
66. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 34-39. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.027
67. Pape K., Tamouza R., Leboyer M., Zipp F. Immunoneuropsychiatry - novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol.* 2019; 15 (6): 317-328. DOI: 10.1038/s41582-019-0174-4
68. Yip P.S., Cheung Y.T., Chau P.H., Law Y.W. The impact of epidemic outbreak: the case of severe acute respiratory syndrome (SARS) and suicide among older adults in Hong Kong. *Crisis.* 2010; 31: 86-92. DOI: 10.1027/0227-5910/a000015
69. Costanza A., Amerio A., Aguglia A., Serafini G., Amore M., Hasler R., Ambrosetti J., Bondolfi G., Sampogna G., Berardelli I., Fiorillo A., Pompili M., Nguyen K.D. Hyper/neuroinflammation in COVID-19 and suicide etiopathogenesis: Hypothesis for a nefarious collision? *Neurosci Biobehav Rev.* 2022; 136: 104606. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104606
70. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunological features of severe

- and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020; 130 (5): 2620-2629. DOI: 10.1172/JCI1137244
71. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Smith N., Péré H., Charbit B., Bondet V., Chenevier-Gobeaux C., Breillat P., Carlier N., Gauzit R., Morbieu C., Pène F., Marin N., Roche N., Szwebel T.A., Merklings S.H., Treluyer J.M., Veyer D., Mouthon L., Blanc C., Tharaux P.L., Rozenberg F., Fischer A., Duffy D., Rieux-Laucat F., Kernéis S., Terrier B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020; 369 (6504): 718-724. DOI: 10.1126/science.abc6027
 72. Garcia-Beltran W.F., Lam E.C., Astudillo M.G., Yang D., Miller T.E., Feldman J., et al. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival. *Cell.* 2021; 184 (2): 476-488.e11. DOI: 10.1016/j.cell.2020.12.015
 73. Зотов П.Б., Ахметьянов М.А., Булыгина И.Е., Гарাগашева Е.П., Голенков А.В., Деомидов Е.С., Игумнов С.А., Кичерова О.А., Козлов В.А., Любов Е.Б., Меринов А.В., Орлов Ф.В., Петров И.М., Пономарёва М.Н., Рейхерт Л.И., Скрябин Е.Г., Шидин В.А. COVID-19: психические и неврологические последствия: руководство для врачей / под ред. П.Б. Зотова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023; 224 с. [Zotov P.B., Akhmetyanov M.A., Bulygina I.E., Garagasheva E.P., Golenkov A.V., Deomidov E.S., Igumnov S.A., Kicherova O.A., Kozlov V.A., Lyubov E.B., Merinov A.V., Orlov F.V., Petrov I.M., Ponomaryova M.N., Reichert L.I., Skryabin E.G., Shidin V.A. COVID-19: psychiatric and neurological consequences: a guide for doctors / ed. P.B. Zotov. Moscow: GEOTAR-Media, 2023; 224 p. (In Russ)]
 74. Klein R.S. Mechanisms of coronavirus infectious disease 2019-related neurologic diseases. *Curr Opin Neurol.* 2022; 35 (3): 392-398. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001049
 75. Yu X., Wang S., Wu W., Chang H., Shan P., Yang L., Zhang W., Wang X. Exploring new mechanism of depression from the effects of virus on nerve cells. *Cells.* 2023; 12 (13): 1767. DOI: 10.3390/cells12131767
 76. Calderón-Garcidueñas L., González-Maciel A., Reynoso-Robles R., Kulesza R.J., Mukherjee P.S., Torres-Jardón R., Rönkkö T., Doty R.L. Alzheimer's disease and alpha-synuclein pathology in the olfactory bulbs of infants, children, teens and adults ≤ 40 years in Metropolitan Mexico City. APOE4 carriers at higher risk of suicide accelerate their olfactory bulb pathology. *Environ Res.* 2018; 166: 348-362. DOI: 10.1016/j.envres.2018.06.027
 77. Goldstein M.R., Mascitelli L. Identifying those at risk for COVID-19 related suicide. Response to "Hyper / neuroinflammation in COVID-19 and suicide etiopathogenesis: Hypothesis for a nefarious collision?". *Neurosci Biobehav Rev.* 2022; 140: 104785. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104785
 78. Filev R., Lyubomirova M., Bogov B., Kalinov K., Hristova J., Svinarov D., Rostaing L. IL-6 and SAA – Strong Predictors for the Outcome in COVID-19 CKD Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25: 311. DOI: 10.3390/ijms25010311
 79. Aly L., Sondergeld R., Hölzle P., Frank A., Knier B., Pausch E., Dommasch M., Förstl H., Fatke B. Die COVID-19-Pandemie veränderte nicht die Zahl, aber die Art psychiatrischer Notfälle: Versorgungsdaten aus Vergleichszeiträumen von 2019 und 2020 [The COVID-19 pandemic has not changed the number but the type of psychiatric emergencies: A comparison of care data between 2019 and 2020]. *Nervenarzt.* 2020; 91 (11): 1047-1049. German. DOI: 10.1007/s00115-020-00973-2
 80. Boldrini T., Girardi P., Clerici M., Conca A., Creati C., Di Cilia G., Ducci G., Durbano F., Maci C., Maone A., Nicolò G., Oasi O., Percudani M., Polselli G.M., Pompili M., Rossi A., Salcuni S., Tarallo F., Vita A., Lingiardi V. Italian Network for Research on Mental Health during COVID-19 Pandemic. Consequences of the COVID-19 pandemic on admissions to general hospital psychiatric wards in Italy: Reduced psychiatric hospitalizations and increased suicidality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021; 110:110304. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110304
 81. Montalbani B., Bargagna P., Mastrangelo M., Sarubbi S., Imbastro B., De Luca G.P., Anibaldi G., Erbuto D., Pompili M., Comparelli A. The COVID-19 outbreak and subjects with mental disorders who presented to an Italian psychiatric emergency department. *J Nerv Ment Dis.* 2021; 209 (4): 246-250. DOI: 10.1097/NMD.0000000000001289
 82. Yan Y., Hou J., Li Q., Yu N.X. Suicide before and during the COVID-19 pandemic: a systematic review with meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023; 20 (4): 3346. DOI: 10.3390/ijerph20043346
 83. The Washington Post. Japan and South Korea see surge of suicides among young women, raising new questions about pandemic stress. Accessed December 3, 2021. https://www.washingtonpost.com/world/asia_pacific/japan-suicides-pandemic-women/2020/11/28/0617e3a2-fdbd-11ea-b0e4-350e4e60cc91_story.html
 84. CNBC. Suicide attempts among adolescent girls surged by more than 50% during pandemic, CDC says. Accessed December 3, 2021. <https://www.cnn.com/amp/2021/06/11/suicide-attemptsamong-young-girls-surge-by-more-than-50percent-duringpandemic-cdc-says-.html>
 85. Phiri P., Ramakrishnan R., Rathod S., Elliot K., Thayandandan T., Sandle N., Haque N., Chau S.W., Wong O.W., Chan S.S., Wong E.K., Raymond V., Au-Yeung S.K., Kingdon D., Delanerolle G. An evaluation of the mental health impact of SARS-CoV-2 on patients, general public and healthcare professionals: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021; 34: 100806. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100806
 86. Leske S., Kölves K., Crompton D., Arensman E., de Leo D. Real-time suicide mortality data from police reports in Queensland, Australia, during the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8 (1): 58-63. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30435-1
 87. McIntyre A., Tong K., McMahan E., Doherty A.M. COVID-19 and its effect on emergency presentations to a tertiary hospital with self-harm in Ireland. *Ir J Psychol Med.* 2021; 38 (2): 116-122. DOI: 10.1017/ipm.2020.116
 88. Song H., Lei N., Zeng L., Li X., Li X., Liu Y., Liu J., Wu W., Mu J., Feng Q. Genetic predisposition to subjective well-being, depression, and suicide in relation to COVID-19 susceptibility and severity. *J Affect Disord.* 2023; 335: 233-238. DOI: 10.1016/j.jad.2023.05.019
 89. Pirkis J., John A., Shin S., DelPozo-Banos M., Arya V., Analuisa-Aguilar P., et al. Suicide trends in the early months of the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis of preliminary data from 21 countries. *Lan-*

- cet *Psychiatry*. 2021; 8 (7): 579-588. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00091-2
90. Okada M. Is an increase in Japan's suicides caused by COVID-19 alone? *Asian J Psychiatr*. 2022; 78: 103320. DOI: 10.1016/j.ajp.2022.103320
91. Козлов В.А., Сапожников С.П., Голенков А.В. Суицидальное поведение: генетический аспект гендерного парадокса. *Суицидология*. 2021; 12 (2): 31-50. [Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Golenkov A.V. Suicidal behavior: the genetic aspect of the gender paradox. *Suicidology*. 2021; 12 (2): 31-50.] (In Russ / Engl) DOI: 10.32878/suiciderus.21-12-02(43)-31-50
92. Okada M., Matsumoto R., Motomura E., Shiroyama T., Murata M. Exploring characteristics of increased suicide during the COVID-19 pandemic in Japan using provisional governmental data. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022; 24: 100481. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2022.100481
93. Mevorach T., Zur G., Benaroya-Milshtein N., Apter A., Fennig S., Barzilay S. A following wave pattern of suicide-related pediatric emergency room admissions during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20 (2): 1619. DOI: 10.3390/ijerph20021619
94. Ding O.J., Kennedy G.J. Understanding vulnerability to late-life suicide. *Curr Psychiatry Rep*. 2021; 23 (9): 58. DOI: 10.1007/s11920-021-01268-2
95. Rothman S., Sher L. Suicide prevention in the COVID-19 era. *Prev Med*. 2021; 152 (Pt 1): 106547. DOI: 10.1016/j.ypmed.2021.106547
96. Matsumoto R., Motomura E., Okada M. Impacts of complete unemployment rates disaggregated by reason and duration on suicide mortality from 2009-2022 in Japan. *Healthcare (Basel)*. 2023; 11 (20): 2806. DOI: 10.3390/healthcare11202806
97. Козлов В.А., Голенков А.В. Связь продаж алкоголя с девиантным поведением в Чувашии. *Научный форум. Сибирь*. 2023; 9 (2): 33-36. [Kozlov V.A., Golenkov A.V. Connection of alcohol sales with deviant behaviour in Chuvashia. *Scientific forum. Siberia*. 2023; 9 (2): 33-36.] (In Russ)
98. Bak J., Shim S.H., Kwon Y.J., Lee H.Y., Kim J.S., Yoon H., Lee Y.J. The Association between Suicide Attempts and *Toxoplasma gondii* Infection. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018; 16 (1): 95-102. DOI: 10.9758/cpn.2018.16.1.95
99. Alvarado-Esquivel C., Sánchez-Anguiano L.F., Arnaud-Gil C.A., López-Longoria J.C., Molina-Espinoza L.F., Estrada-Martínez S., Liesenfeld O., Hernández-Tinoco J., Sifuentes-Álvarez A., Salas-Martínez C. *Toxoplasma gondii* infection and suicide attempts: a case-control study in psychiatric outpatients. *J Nerv Ment Dis*. 2013; 201 (11): 948-952. DOI: 10.1097/NMD.000000000000037
100. Desmettre T. *Toxoplasmosis and behavioural changes*. *J Fr Ophthalmol*. 2020; 43 (3): e89-e93. DOI: 10.1016/j.jfo.2020.01.001
101. Cook T.B., Brenner L.A., Cloninger C.R., Langenberg P., Igbide A., Giegling I., Hartmann A.M., Konte B., Friedl M., Brundin L., Groer M.W., Can A., Rujescu D., Postolache T.T. "Latent" infection with *Toxoplasma gondii*: association with trait aggression and impulsivity in healthy adults. *J Psychiatr Res*. 2015; 60: 87-94. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.09.019
102. Coryell W., Wilcox H., Evans S.J., Pandey G.N., Jones-Brando L., Dickerson F., Yolken R. Latent infection, inflammatory markers and suicide attempt history in depressive disorders. *J Affect Disord*. 2020; 270: 97-101. DOI: 10.1016/j.jad.2020.03.057
103. González-Castro T.B., Tovilla-Zárate C.A., Juárez-Rojop I.E., López-Narváez M.L., Pérez-Hernández N., Rodríguez-Pérez J.M., Genis-Mendoza A.D. The role of gene polymorphisms, and analysis of peripheral and central levels of interleukins in suicidal behavior: A systematic review. *J Affect Disord*. 2021; 279: 398-411. DOI: 10.1016/j.jad.2020.10.024
104. Carmen J.C., Sinai A.P. Suicide prevention: disruption of apoptotic pathways by protozoan parasites. *Mol Microbiol*. 2007; 64 (4): 904-916. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2007.05714.x
105. Kirkland J.L., Tchkonina T. Cellular senescence: a translational perspective. *EBioMedicine*. 2017; 21: 21-28. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.04.013
106. Tower J. Programmed cell death in aging. *Ageing Res Rev*. 2015; 23 (Pt A): 90-100. DOI: 10.1016/j.arr.2015.04.002
107. Schneider C.A., Figueroa Velez D.X., Orchanian S.B., Shallberg L.A., Agalliu D., Hunter C.A., Gandhi S.P., Lodoen M.B. *Toxoplasma gondii* dissemination in the brain is facilitated by infiltrating peripheral immune. *Cells*. *mBio*. 2022; 13 (6): e0283822. DOI: 10.1128/mbio.02838-22
108. Olivera G.C., Ross E.C., Peuckert C., Barragan A. Blood-brain barrier-restricted translocation of *Toxoplasma gondii* from cortical capillaries. *Elife*. 2021; 10: e69182. DOI: 10.7554/eLife.69182
109. Козлов В.А., Зотов П.Б., Голенков А.В. Суицид: генетика и патоморфоз. Монография. Тюмень: Вектор Бук, 2023. 200 с. [Kozlov V.A., Zotov P.B., Golenkov A.V. Suicide: genetics and pathomorphosis. Monography. Tyumen: Vector Book, 2023. 200 с.] (In Russ) ISBN 978-5-91409-572-4

DEBATE ASPECTS OF SUICIDOLOGY: THE RELATIONSHIP OF NEUROINFLAMMATORY WITH SUICIDAL BEHAVIOR IN PERSONS WITH MENTAL DISORDERS. Part II

V.A. Kozlov¹, A.V. Golenkov¹,
P.B. Zotov²

¹I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia; pooh12@yandex.ru
²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; note72@yandex.ru

Abstract:

The pathophysiology of the formation of suicidal behavior is considered using examples of the connection between neuroinflammation and its manifestations (suicidal thoughts, suicidal attempts and completed suicides) in individuals with such mental disorders as: depressive disorder (major, peripartum depression), neurogenic ano-

rexia (anorexia nervosa), schizophrenia, as well as suicides (suicidal behavior) associated with infectious diseases (T. gondii, COVID-19). As a result of the analysis of a large body of literature data, a particular hypothesis is expressed that mentally ill people with suicidal behavior (who have committed suicide) differ from mentally ill people without suicidal behavior in the presence of genetic and/or metabolic markers of chronic low-grade neuroinflammation in the former. Signs of neuroinflammation are also observed in patients who have recovered from COVID-19, at least in the early post-Covid period (up to 100 days after recovery) and in individuals who are carriers of T. gondii. These data are compared with a previously identified increase in the number of suicides in the group of people who had respiratory infections and people with allergies to pollen. Analysis of the mechanisms of triggering neuroinflammation associated with suicidal behavior (completed suicides) in some mental disorders allows us to conclude that there is no direct connection between suicides in mental patients and their underlying disease and the need to consider suicidal behavior (completed suicides) in mental patients as comorbid condition. Suicide patients without previous clinical mental disorders and with different clinically diagnosable mental disorders can be divided into a separate homogeneous group - patients with suicidal behavior. They are united by suicidal activity, which is induced by the causes of neuroinflammation described above, which proves the biological multifactorial nature of suicidality.

Keywords: neuroinflammation, suicidality (suicidal behavior, suicide), major depressive disorder, peripartum depression, neurogenic anorexia (anorexia nervosa), schizophrenia, T. gondii, COVID-19

Вклад авторов:

В.А. Козлов: разработка концепции статьи, сбор материала, дизайн иллюстративного материала, написание и редактирование текста рукописи;

А.В. Голенков: уточнение концепции статьи, сбор материала и редактирование текста рукописи;

П.Б. Зотов: написание текста рукописи; редактирование текста рукописи.

Authors' contributions:

V.A. Kozlov: the article concept development, collection of material, design of illustrative material, writing and editing of the text of the manuscript;

A.V. Golenkov: the article concept clarification, collection of material and editing of the text of the manuscript.

P.B. Zotov: article writing; article editing.

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 13.12.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 19.01.2024.

Для цитирования: Козлов В.А., Голенков А.В., Зотов П.Б. Дискуссионные аспекты суицидологии: связь нейровоспаления с суицидальным поведением у лиц с психическими расстройствами. Сообщение II. *Суицидология*. 2024; 15 (2): 29-56. doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-02(55)-29-56

For citation: Kozlov V.A., Golenkov A.V., Zotov P.B. Debate aspects of suicidology: the relationship of neuroinflammatory with suicidal behavior in persons with mental disorders. Part II. *Suicidology*. 2024; 15 (2): 29-56. (In Russ / Engl) doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-02(55)-29-56