

## РОЛЬ ГЕНОМА В СУИЦИДАЛЬНОМ ПОВЕДЕНИИ (обзор литературы)

В.А. Козлов, А.В. Голенков, С.П. Сапожников

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия

### THE ROLE OF GENOME IN SUICIDAL BEHAVIOR (literature review)

V.A. Kozlov, A.V. Golentkov,  
S.P. Sapozhnikov

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

#### Информация об авторах:

Козлов Вадим Авенирович – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, профессор (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: заведующий кафедрой 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: golentkovav@inbox.ru

Сапожников Сергей Павлович – доктор медицинских наук, профессор (SPIN-код: 6985-9660; Researcher ID: C-5335-2019; ORCID iD: 0000-0003-0967-7192). Место работы и должность: заведующий кафедрой 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 (965) 689-54-45, электронный адрес: adaptagon@mail.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, I.N. Ulyanov Chuvash State University. Address: Russia, Cheboksary, 45 Moskovsky prospect. Phone: +7 (903) 379-56-44, email: pooh12@yandex.ru

Golentkov 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: Head of the Department of Psychiatrics, Medical Psychology and Neurology, I.N. Ulyanov Chuvash State University. Address: Russia, Cheboksary, 6 Pirogov Str. Phone: +7 (905) 197-35-25, email: golentkovav@inbox.ru

Sapozhnikov Sergey Pavlovich – MD, PhD, Professor (SPIN-code: 6985-9660; Researcher ID: C-5335-2019; ORCID iD: 0000-0003-0967-7192). Place of work and position: Head of the Department of Medical Biology with a course in Microbiology and Virology, I.N. Ulyanov Chuvash State University. Address: Russia, Cheboksary, 45 Moskovsky prospect. Phone: +7 (965) 689-54-45, e-mail: adaptagon@mail.ru

Обзор литературы посвящён анализу связи суицидального поведения как с генными локусами, так и установленными полиморфизмами генов. Рассмотрена связь с суицидами как отдельных генов, так и их групп. Особенно ценными являются сведения об однонуклеотидных полиморфизмах генов, регулирующих концентрацию кортизола (гены *FKBP5*, *SLC6A3*, *CRHR1*, *CRHR2*, *SKA2*), поскольку именно эта группа генов регулирует стресс-реакцию и участвует в формировании депрессивного состояния наряду с серотонин- (гены *5-HTTLPR*, *HTR<sub>2A</sub>*) и адренергической (гены *ADRA2A*, *ADRA2B*) системами, патологию которых обычно связывают с разными формами депрессии и суицидами. Большой интерес представляют сведения, что разные полиморфизмы генов (*CRHR1*, *CRHR2*, *SKA2*), регулирующих концентрацию кортизола, характерны для половозрастных групп и потому определяют различия по частоте, возрасту и причинам совершения суицида. Кроме того, рассмотрена роль в реализации суицида полиморфизмов гена белков семейства *YWHAЕ*, гена нейротрофического фактора *NTRK2*, *reward* системы. Обсуждены вопросы формирования возможных путей поиска средств профилактики развития суицидального фенотипа. Авторами предложено выделить суицидальный фенотип в самостоятельную группу состояний, рассматриваемую как мультифакториальное заболевание, финальным итогом которого является совершение суицида или его попытка, требующее кодификации и нуждающееся в разработке классификации вариантов этиологии и патогенеза.

**Ключевые слова:** суицид, суицидальный фенотип, генная сеть, кортизол, адреналовая система, серотониновая система

Определив точно значения слов,  
вы избавите человечество от половины заблуждений  
*Рене Декарт Картезий*

Мрачная тема суицидов в обществе прочно обросла легендами. *A priori* считается, что человек, совершивший суицид, был обстоятельствами подведён к принятию фатального решения, либо он был психически несостоятелен. Но, серьёзные научные исследования доказывают, что семейное суицидальное поведение реализуется независимо от наличия психических заболеваний, то есть, риск совершения самоубийства у психически здоровых сибсов самоубийц и не суицидентов статистически различаются и риск значительно выше для пробандов из семей суицидентов, чем из семей без суицидов [1]. Тем не менее, в группе больных шизофренией самоубийств совершается в 170 раз больше, чем в популяции психически здоровых людей [2]. У пациентов, совершающих самоубийство, наиболее частыми психиатрическими диагнозами являются депрессия (15% случаев), шизофрения (10%), расстройства личности (7%), алкоголизм (2%) [3]. По другим данным, полученным за 25-летний период наблюдения, частота самоубийства составляет среди больных шизофренией 32,2%, алкоголизмом – 29,7%, депрессией – 18,9%, сосудистыми психозами – 5,6%, психопатиями – 3,9%, эпилепсией – 3,1%, посттравматическими психозами – 2,7%, соматогенными психозами – 2,5% [4]. Депрессия связана с 30-кратным увеличением риска совершения самоубийства [5]. При ретроспективной оценке депрессивных симптомов оказывается, что депрессия была примерно у 60% пациентов, совершивших самоубийство [6]. Взаимосвязь между депрессивными состояниями и частотой завершённых суицидов хорошо выражена [7]. Интересно, что у 27,2% из 122356 студентов медиков, обследованных в 43 странах, была обнаружена депрессия, а у 11,1% из них – выявлены суицидальные идеи [8].

Семейная передача самоубийств и тяжёлой депрессии различны, несмотря на то, что частично перекрываются [9]. У монозиготных близнецов мужского пола величина риска совершения суицида сибсом суицидента составляет 11,3%, в то время как у дизигот – 1,8% [10]. В результате метаанализа 32 исследований завершённых суицидов моно- и дизиготными близнецами, генетически обусловленная склонность к суициду оценена в 30-55%, то есть, вклад аддитивных генетических факторов в фенотип суицидального поведения – большой и в значительной степени не зависит от наследования психических расстройств [11]. Пассаж исследователей о «фенотипе суицидального поведения», по-видимому, должен быть пояснён дополнительно. Благодаря работам в том числе Роберта Докинза, понятие фенотип получает более широкое толкова-

Having determined exactly the meanings of the words, you will help humanity to get rid of half of their delusions  
*René Descartes Cartesius*

The dark theme of suicide in society is firmly overgrown with legends. *A priori*, it is believed that a person who committed suicide was led by circumstances to make a fatal decision, or they were mentally incapable. But, serious scientific studies prove that family suicidal behavior is realized regardless of the presence of mental illness, that is, the risk of committing suicide in mentally healthy siblings of suicide attempters and non-suicide attempters is statistically different and the risk is significantly higher for probands from suicidal families than from families without suicides [1]. Nevertheless, in the group of patients with schizophrenia, there are 170 times more committed suicides than in the population of mentally healthy people [2]. In patients who commit suicide, the most frequent psychiatric diagnoses are depression (15% of cases), schizophrenia (10%), personality disorders (7%), and alcoholism (2%) [3]. According to other data obtained over a 25-year observation period, the suicide rate among patients with schizophrenia is 32.2%, for alcoholism it is 29.7%, for depression – 18.9%, vascular psychoses – 5.6%, psychopathies – 3.9 %, epilepsy – 3.1%, post-traumatic psychoses – 2.7%, somatogenic psychoses – 2.5% [4]. Depression is associated with a 30-fold increased risk of suicide [5]. On retrospective assessment of depressive symptoms, it appears that approximately 60% of patients who commit suicide were depressed [6]. The relationship between depressive conditions and the frequency of completed suicides is well expressed [7]. Interestingly, 27.2% of the 122356 medical students surveyed in 43 countries had depression, and 11.1% of them had suicidal ideation [8].

Familial transmission of suicide and severe depression are distinct from each other even though they overlap [9]. In monozygotic male twins, the risk of committing suicide after a sibling suicide is 11.3%, while in dizygotes it is 1.8% [10]. As a result of a meta-analysis of 32 studies of completed suicides by mono- and dizygotic twins, genetically determined suicidal tendencies were estimated at 30-55%, that is, the contribution of additive genetic factors to the phenotype of suicidal behavior is large and largely independent of inheritance. mental disorders [11]. The passage of researchers about the "phenotype of suicidal behavior", apparently, needs to be further explained. Thanks to the work of Ro-

ние, чем это известно широкой публике. Границы этого термина расширены за счёт включения в понятие фенотип поведенческих особенностей как вида в целом, так и его субпопуляций – «расширенный фенотип». Р. Докинз предлагает включать в это понятие как собственно поведенческие акты, так и материальные результаты деятельности особей (например, бобровые хатки, форму термитников, особенности построения гнезда и т.п. предположительно являются результатом инстинктивного поведения и поэтому реализуется через выполнение программы, заложенной в геноме) [12]. Поэтому принимая терминологию Р. Докинза допустимо считать суицидентное поведение фенотипическим признаком. В последующем изложении мы покажем, что гены, ассоциированные с психическими расстройствами, как правило, ассоциированы с завершёнными суицидами. То есть, психически больные люди совершают суициды потому, что в их геномах встречается количественно большее число сочетаний генов, ассоциированных с суицидами, чем у психически здоровых суицидентов, а у последних больше, чем у лиц, в семьях которых суициды не зарегистрированы.

Суицид в обществе воспринимается как нечто случайное, ситуационное, вызывающее отторжение и непонимание. Между тем, если жизненный путь суицидента оказывается подробно рассмотрен, становится очевидным, что человек изощённо организовывал свою жизнь таким образом, чтобы прийти к состоянию безысходности и завершить её суицидом или быть убитым (виктимное поведение). К выводу о предопределённости (заданности) совершения суицида отдельными индивидуумами пришел Эмиль Дюркгейм [13], сделавший в своей исключительно тщательно сделанной работе вывод о существовании среди мужчин субпопуляции, представители которой завершают свою жизнь суицидом в определённой возрастной когорте. Поэтому частота суицидов для возрастных когорт является константой и представляет собой долгосрочный временной ритм. Позднее вывод Эмиля Дюркгейма был подтверждён работами, из которых следует, что суицидальное поведение ассоциировано с нейробиологическими особенностями становления медиаторного статуса [14]. В том числе оно может иметь генетическую основу и зависеть от эпигенетической регуляции [15]. В настоящее время появился ряд работ, доказывающих наличие связи некоторых генетических полиморфизмов с суицидальным поведением.

Если в географических популяциях людей действительно существуют количественно устойчивые субпопуляции индивидуумов, склонных к совершению суицида вследствие наличия в их геномах генов, ассоциируемых с психическими расстройствами и/или суицидами и виктимным, то распределение частот этих

bert Dawkins, among others, the concept of phenotype gains a broader interpretation than is known to the general public. The boundaries of this term have been expanded due to the inclusion in the concept of phenotype of behavioral features of both the species as a whole and its subpopulations – “extended phenotype”. R. Dawkins proposes to include both the actual behavioral acts and the material results of the activity of individuals (for example, beaver huts, the shape of termite mounds, the peculiarities of building a nest, etc., are presumably the result of instinctive behavior and therefore is realized through the implementation of an understanding of the program embedded in the genome) in this concept [12]. Therefore, accepting the terminology of R. Dawkins, it is permissible to consider suicidal behavior as a phenotypic trait. In the following discussion, we will show that genes associated with mental disorders are generally associated with completed suicide. That is, mentally ill people commit suicide because their genomes contain a quantitatively greater number of combinations of genes associated with suicides than in mentally healthy suicides, and the latter have more than those who come from families with no registered suicides.

Suicide in society is perceived as something accidental, situational, causing rejection and misunderstanding. Meanwhile, if the life path of a suicide attempter is examined in detail, it becomes obvious that a person has sophisticatedly organized their life in such a way as to come to a state of despair and end it with suicide or be killed (victim behavior). In his extremely carefully made work [13], Emile Durkheim came to the conclusion about the predetermination (predestination) of committing suicide by individual minds and concluded that there is a subpopulation among males who end their lives by suicide in a certain age cohort. Therefore, the suicide rate for age cohorts is constant and represents a long-term temporal rhythm [13]. Later, the conclusion of Emile Durkheim was confirmed by works, from which it follows that suicidal behavior is associated with neurobiological features of the formation of the mediator status [14]. In particular, it may have a genetic basis and depend on epigenetic regulation [15]. At the present time, a number of works have appeared proving the existence of a connection between some genetic polymorphisms and suicidal behavior.

If in geographic populations of people there are really quantitatively stable subpopulations of individuals prone to committing suicide due to the presence of genes associated

генов в общей популяции должно соответствовать распределению Харди–Вайнберга.

Целью настоящей работы является систематизация и анализ сведений о роли генетических факторов в реализации суицида.

*Ген, как реализуемая во времени подпрограмма.* Значительные успехи в области изучения структуры и функционирования генома человека и эукариот привели к размытию понятия ген, поскольку строение и трехмерная организация генов эукариот значительно отличается от таковых прокариот (линейные хромосомы, выделение экспрессируемых участков хромосом в отдельную структуру (эухроматин) с близким взаиморасположением в трёхмерном пространстве из разных хромосом генов, образующих генную сеть, наличие интронов, процессинг первичного транскрипта, эпигенетическое регулирование экспрессии) – классическая дефиниция: «Ген – единица наследственной информации, занимающая определённое положение в геноме или хромосоме и контролирующая выполнение определённой функции в организме», – оказалась не состоятельной. По этой причине в настоящее время существует ряд значительно отличающихся по смыслу определений термина «ген». Сравните с новыми дефинициями:

– ген – это «сегмент ДНК, влияющий на фенотип или функцию. В отсутствие проявленной функции ген может быть охарактеризован последовательностью, транскрипцией или гомологией» [16];

– ген – это «локализуемый участок последовательности генома, соответствующий единице наследственности, которая ассоциирована с регуляторными, транскрипционными и другими функциональными участками последовательности» [17].

По этой причине, прежде чем излагать какие-либо сведения о связи генетических полиморфизмов, следует договориться о том, какой концепции гена придерживаются авторы. В современном мире цифровых технологий наиболее близкой функциональной аналогией генома является операционная система – информационная среда, управляющая исполнением кода подпрограмм, интегрированных в эту среду. Такому пониманию взаимодействия генома в целом с его отдельными структурными и регуляторными генами эукариот и исполнительными структурами клетками (регуляторные РНК и органоиды клетки), внедренных в геном, соответствует дефиниция *M. Snyder и соавт.*: «Ген – это подпрограмма в операционной системе генома» [18]. Данная дефиниция, в частности, позволяет хорошо понять (представить) временную последовательность исполнения генетической программы в процессе индивидуального развития организма – исполнение группы одних программ запускает исполнение после-

with mental disorders and / or suicides and victimization in their genomes, then the frequency distribution of these genes in the general population should correspond the Hardy – Weinberg distribution.

The aim of this work is to systematize and analyze information about the role of genetic factors in the realization of suicide.

*Gene as a subprogram implemented in time.* Significant advances in the study of the structure and functioning of the human and eukaryotic genome have led to the blurring of the concept of a gene, since the structure and three-dimensional organization of eukaryotic genes is significantly different from those of prokaryotes (linear chromosomes, the isolation of expressed chromosome regions into a separate structure (euchromatin) with a close relationship in three-dimensional space from different chromosomes of genes that form a gene network, the presence of introns, processing of the primary transcript, epigenetic regulation of expression) - the classical definition: “A gene is a unit of hereditary information that occupies a certain position in the genome or chromosome and controls the performance of a certain function in organism” - turned out to be not functioning. For this reason, there are currently a number of significantly different definitions of the term "gene". Let's compare with the new definitions:

– a gene is “a segment of DNA that affects a phenotype or function. In the absence of manifested function, a gene can be characterized by sequence, transcription, or homology” [16];

– a gene is “a localized region of the genome sequence corresponding to a unit of heredity, which is associated with regulatory, transcriptional and other functional regions of the sequence” [17].

For this reason, before setting out any information about the relationship of genetic polymorphisms, one should agree on what concept of the gene the authors adhere to. In the modern world of digital technologies, the closest functional analogy of the genome is the operating system – the information environment that controls the execution of the code of subprograms integrated into this environment. This understanding of the interaction of the genome as a whole with its individual structural and regulatory genes of eukaryotes and the executive structures of cells (regulatory RNAs and cell organelles), introduced into the genome, corresponds to the definition of *M. Snyder et al.*: “A gene is a subprogram in the operating room system of the genome” [18]. This definition, in particular, makes it possible

дующей группы программ и т.д. Думаем, что ни у кого не вызовет возражений утверждение, что индивидуальное психическое развитие человека и становление его личности как социального существа также генетически детерминировано. Но также очевидно, что если становление высших психических функций зависит от социальной среды («Вы можете родиться Моцартом, но не стать им», – Татьяна Владимировна Черниговская), они мобильны, то базовые психические функции (инстинкт самосохранения, агрессивность, эмпатия и др.) генетически жёстко детерминированы.

Существуют достаточно убедительные доказательства, что становление человечества как вида произошло в результате слияния (транслокации) двух хромосом ( $2p$  и  $2q$ ) у предковой формы с образованием хромосомы 2 человека [19]. С известной долей осторожности можно предполагать, что регуляция высших психических функций осуществляется в том числе генами этой хромосомы, содержащей 3080 генов и представляющей 8% генома человека [20]. Поэтому не удивительно, что наибольшее число сведений об ассоциации психических нарушений и суицидальном поведении связано с находками полиморфизмов в хромосоме 2.

*Хромосомные локусы, ассоциированные с суицидальным поведением.* Геномное исследование пар брат-сестра в семьях алкоголиков с эпизодами самоубийств позволили установить статистически значимую связь суицидов с хромосомой 2 и в меньшей степени с хромосомами 1 и 3 [21]. При геномном обследовании членов 81 семьи с семейной униполярной депрессией, в которых были зарегистрированы попытки суицидов, были выявлены локусы суицидального риска (ЛСР) высоко-значимой связи с попытками суицида –  $2p$ ,  $6q$ ,  $8p$  и  $Xq$ . Авторы сделали вывод, что ЛСР не зависят от локусов предрасположенности к расстройствам настроения, и предполагают, что способность ЛСР влиять на развитие суицидального поведения зависит от психического расстройства или подтипа, с которым они взаимодействуют [22]. В результате собственного исследования связи 1060 генотипированных микросателлитных маркеров, дополненного метаанализом пяти аналогичных работ, выявлена слабая связь с суицидами локуса  $3p14$  и доказательная связь с суицидальностью локуса  $2p12$  [23].

Сложные поведенческие паттерны, как фенотипическое явление, должны регулироваться множеством генов. Действительно, исследование у 18223 европейцев 22 генов на хромосомах 13, 15, 16, 17 и 19 позволило выявить полиморфизмы  $rs34399104$ ,  $rs35518298$ ,  $rs34053895$ ,  $rs66828456$ ,  $rs35502061$  и  $rs35256367$  у 3413 депрессивных пациентов, связанные с суицидальным поведением [24]. Итогом этого исследования стала разработка прогностической балльной шкалы оценки

to understand (imagine) well the temporal sequence of the execution of a genetic program in the process of individual development of the organism – the execution of a group of some programs launches the execution of the next group of programs, etc. We think that no one will raise objections to the statement that the individual mental development of a person and the formation of his personality as a social being is also genetically determined. But it is also obvious that if the formation of higher mental functions depends on the social environment ("You can be born Mozart, but not become one," – Tatyana Vladimirovna Chernigovskaya), they are mobile, then the basic mental functions (the instinct of self-preservation, aggressiveness, empathy, etc.) are genetically rigidly determined.

There is quite convincing evidence that the formation of mankind as a species occurred as a result of the fusion (translocation) of two chromosomes ( $2p$  and  $2q$ ) in the ancestral form with the formation of human chromosome 2 [19]. With a certain degree of caution, it can be assumed that the regulation of higher mental functions is carried out, among other things, by the genes of this chromosome, which contains 3080 genes and represents 8% of the human genome [20]. Therefore, it is not surprising that the largest amount of information on the association of mental disorders and suicidal behavior is associated with the findings of polymorphisms in chromosome 2.

*Chromosomal loci associated with suicidal behavior.* Genomic studies of brother-sister pairs in families of alcoholics with suicide episodes made it possible to establish a statistically significant association of suicides with chromosome 2 and, to a lesser extent, with chromosomes 1 and 3 [21]. A genomic examination of members of 81 families with familial unipolar depression and suicide attempts recorded, revealed suicide risk loci (SRL) of a highly significant association with suicide attempts –  $2p$ ,  $6q$ ,  $8p$ , and  $Xq$ . The authors concluded that SRL does not depend on loci of susceptibility to mood disorders, and suggest that the ability of SRL to influence the development of suicidal behavior depends on the mental disorder or the subtype with which they interact [22]. As a result of our own study of the relationship of 1060 genotyped microsatellite markers, supplemented by a meta-analysis of five similar works, a weak relationship with suicides at the  $3p14$  locus and an evidence-based relationship with the suicidality of the  $2p12$  locus were revealed [23].

Complex behavioral patterns, as a pheno-

риска совершения суицида, показавшая хорошую сходимость результатов прогноза и ранее установленного исхода.

Тем не менее, большой интерес представляют работы, в которых исследуется связь какого-либо фенотипического признака, в нашем случае – суицидального поведения – с отдельным геном, или группой генов, после того как стало понятно, что большинство фенотипов формируется не одним, а множеством генов.

**Гены YWHAЕ, ассоциированные с суицидальным поведением.** Группа генов YWHAЕ (активатор триптофан-5- и тирозин-3-монооксигеназы) кодирует регуляторные изоформные белки β-, γ-, ε-, η-, σ-, τ/θ- и ζ-YWHA, активирующие синтез монооксигеназ (см. выше) [25]. Генная локализация: 17p13.3 [26]. В свободном доступе имеется как минимум две публикации, авторы которых исследовали связь полиморфизмов изоформы ипсилон с суицидальным поведением [27, 28]. Во всех исследованных случаях, ассоциация полиморфизмов rs1532976, rs3752826 и rs9393 с завершёнными суицидами оказалась статистически значимой, а частота их встречаемости во всех выборках в Татарии соответствовала закону Харди-Вайнберга [27]. Этот же ген ассоциирован с наличием у пациентов Китая большой депрессии [29]. Кроме связи с суицидальным поведением, гены этой группы ассоциированы с развитием шизофрении [30, 31].

**Ген NTRK2, ассоциированный с суицидальным поведением.** Рецепторная тирозинкиназа 2 (NTRK2) является высокоаффинным рецептором нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), однонуклеотидные полиморфизмы в гене NTRK2 убедительно ассоциированы с суицидами у депрессивных больных [32]. Суицидальное поведение и положительная реакция на лечение у 389 больных с депрессией из 894 обследованных были связаны с полиморфизмами rs10868223, rs1659412 и rs11140778.

typic phenomenon, must be regulated by many genes. Indeed, the study of 22 genes on chromosomes 13, 15, 16, 17, and 19 in 18223 Europeans revealed the polymorphisms rs34399104, rs35518298, rs34053895, rs66828456, rs35502061 and rs35256367 in 3413 depressed patients associated with suicidal behavior [24]. The result of this study was the development of a prognostic score scale for assessing the risk of committing suicide, which showed a good convergence between the prediction results and the previously established outcome.

Nevertheless, the works that investigate the relationship of any phenotypic trait, in our case, suicidal behavior, with a separate gene, or a group of genes are of greater interest, as it became clear that most phenes are formed not by one, but by many genes.

**YWHAЕ genes associated with suicidal behavior.** The group of YWHAЕ genes (activator of tryptophan-5- and tyrosine-3-monooxygenase) encodes regulatory isoform proteins β-, γ-, ε-, η-, σ-, τ / θ- and ζ-YWHA, that activate the synthesis of monooxygenases (see. above) [25]. Gene localization: 17p13.3 [26]. There are at least two publications in the public domain, the authors of which investigated the relationship of the upsilon isoform polymorphisms with suicidal behavior [27, 28]. In all studied cases, the association of the rs1532976, rs3752826, and rs9393 polymorphisms with completed suicides was statistically significant, and the frequency of their occurrence in all samples in Tatarstan corresponded to the Hardy – Weinberg law [27]. The same gene is associated with the presence of major depression in Chinese patients [29].

Таблица / Table 1

Генные полиморфизмы, ассоциированные с суицидальным фенотипом, их генная и геномная локализация и психические эффекты  
Gene polymorphisms associated with the suicidal phenotype, their gene and genomic localization and mental effects

Полиморфный ген, гаплотип и локализация Polymorphic gene, haplotype and their localization	Белковый продукт Protein product	Эффект полиморфизма The effect of polymorphism	Источник Source
YWHAЕ rs1532976, rs3752826, rs9393 17p13.3	Белки семейства YWHA  Family of YWHA proteins	Изменение экспрессии гена YWHAЕ нарушает нейрональную миграцию, гиперактивирует экспрессию генов триптофан- и тирозинмонооксигеназы → нарушение синтеза серотонина, адреналина, дофамина. Сниженное настроение, суицид.  Change in YWHAЕ gene expression disrupts neuronal migration, hyperactivates the expression of tryptophan- and tyrosine monooxygenase genes → impairment of the synthesis of serotonin, adrenaline, dopamine. Low Mood, Suicide.	[25, 27, 28, 34, 35]

NTRK2 rs10868223, rs1659412, rs11140778, rs4923468, rs1387926 9q21.33	Рецептор нейротрофического фактора головного мозга. Brain-derived neurotrophic factor receptor	Суициды и положительный эффект лечения у депрессивных больных. Суицид. Suicides and the benefits of treatment in depressed patients. Suicide.	[33]
5-HTTLPR rs25531 17q11.2	Ген белка-носителя Серотонина. Serotonin Carrier Protein Gene	«Облегчение» принятия решения о совершении суицида. Суицидальное поведение. "Facilitating" the decision to commit suicide. Suicidal behavior.	[36, 42, 43]
ADRA2A rs3750625 10q25.2	Ген альфа-2A-адренорецептора. Alpha-2A-adrenergic receptor gene	Суицидальное поведение. Суицид. Suicidal behavior. Suicide.	[37]
ADRA2B rs1018351 2q11.2	Ген альфа-2B-адренорецептора. Alpha-2B-adrenergic receptor gene	Суицидальное поведение. Суицид. Suicidal behavior. Suicide.	[39]
SLC6A3 rs403636 5p15.33	Ген белка-транспортера дофамина. Dopamine transporter protein gene	Суицидальное поведение. Суицид. Suicidal behavior. Suicide.	[39]
HTR <sub>2A</sub> rs594242, rs6311, rs6313 13q14.2	Рецептор серотонина. Serotonin receptor	Суицидальное и агрессивное поведение. Суицид. Suicidal behavior. Suicide.	[40]
CRHR1 rs110402, rs242924, rs16940665 rs7209436, rs4792887 rs12936511 17q21.31	Ген рецептора кортикотропин-релизинг-фактора. Corticotropin-releasing factor receptor gene	Пиковое увеличение плазменной концентрации интерлейкина IL-1β. Зависимое от пола и возраста суицидальное, агрессивное и аутоагрессивное поведение. Суицид. Peak increase in plasma concentration of interleukin IL-1β Suicidal, aggressive and auto-aggressive behavior dependent on gender and age. Suicide.	[44, 45]
CRHR2 rs2190242, rs228421, rs2014663 7p14.3	Ген рецептора кортикотропин-релизинг-фактора. Corticotropin-releasing factor receptor gene	Суицидальное и аутоагрессивное поведение. Суицид. Suicidal and autoaggressive behavior. Suicide.	[44]
FKBP5 rs3800373, rs1360780, rs2395635, rs3777747, rs4713902 6p21.31	Ген связывающего белка. Binding protein gene	Экспрессия гена FKBP5 глюкокортикоидами при стрессе усиливает поведенческие признаки тревоги. Тяжелое депрессивное расстройство и ускоренный ответ на лечение антидепрессантами. Депрессия. Суицидальное поведение. Expression of the FKBP5 gene by glucocorticoids under stress enhances behavioral signs of anxiety. Severe depressive disorder and an accelerated response to antidepressant treatment. Depression. Suicidal behavior.	[51]
SKA2 rs7208505 17q22	Ген белка кинетохор-ассоциированного комплекса. Kinetochores-associated complex protein gene	Белок кинетохор-ассоциированного комплекса субъединицы 2 участвует в модуляции внутриклеточных рецепторов глюкокортикоидных гормонов. Суицид. The protein of the kinetochores-associated complex of subunit 2 is involved in the modulation of intracellular receptors of glucocorticoid hormones. Suicide.	[55, 56]

Кроме того, авторы обнаружили межгенное взаимодействие *BDNF-NTRK2* для полиморфизмов *rs4923468* и *rs1387926*. Тем не менее, плазменные концентрации белка BDNF оказались неэффективными предикторами исходов лечения [33].

*Гены адренергической медиаторной системы, ассоциированные с суицидальным поведением.* Три однонуклеотидных полиморфизма *C-1291G*, *N251K* и *rs3750625C/A* и один инсерционно-делеционный полиморфизм в гене альфа-2А-адренорецептора *ADRA2A* выявлены у 184 самоубийц с завершённым суицидом. Эти полиморфизмы отсутствовали у 221 субъекта, умерших по естественным причинам [37]. Одновременная гиперэкспрессия генов *ADRA2A*, *5-HT<sub>1A</sub>*, *5-HT<sub>2A</sub>* серотониновых рецепторов и мю-опиоидных рецепторов была обнаружена посмертно у жертв завершённого суицида.

У лиц, умерших естественной смертью или в результате несчастного случая гиперэкспрессии этих генов не наблюдалось [38]. Это наблюдение доказывает роль сетевого взаимодействия нескольких генов в реализации фенотипа суицидентов.

Суицидальное поведение с завершившимися суицидами также наблюдалось у суицидентов с однонуклеотидными полиморфизмами в геноме генов *ADRA2B* *rs1018351* и белка-транспортера дофамина *SLC6A3* *rs403636* [39].

*Гены серотониновой медиаторной системы, ассоциированные с суицидальным поведением.* Считается, что психоэмоциональный статус человека, в частности, регулируется серотониновой системой медиации. Дисрегуляция которой является частью патогенеза депрессивного психоза. Поэтому гены серотониновых рецепторов и созависимые гены, модулирующие их активность, являются объектами пристального интереса генетиков, занимающихся проблемой суицида. Например, на материале обследования 203 суицидентов и 363 здоровых добровольцев (на материале выборки из Германии) были выявлены полиморфизмы *rs594242-rs6311 G-C* и *rs6311 C* гена серотонинового рецептора 2А подтипа, ассоциированные с суицидальным и агрессивным поведением. Интересно, что в данном исследовании удалось выявить три полиморфизма *rs643627-rs594242-rs6311: A-C-T*, два *rs594242-rs6311: C-T* и один функциональный *rs6311: T*, по терминологии авторов, защищающие от совершения суицида [40]. В другом исследовании была прослежена связь редактирования аденозина РНК в инозин, рецептора серотонина *HTR<sub>2C</sub>* и стрессовых жизненных событий с суицидами. Полиморфизмы *rs9983925* и *rs4819035* в гене аденозиндеаминазы *ADARBI* – ферменте, преобразующим в РНК аденозин в инозин, и полиморфизм *rs6318* в гене рецептора *HTR<sub>2C</sub>* оказались созависимыми факто-

In addition to being associated with suicidal behavior, the genes of this group are associated with the development of schizophrenia [30, 31].

*NTRK2 gene associated with suicidal behavior.* Receptor tyrosine kinase 2 (*NTRK2*) is a high affinity receptor for brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*); single nucleotide polymorphisms in the *NTRK2* gene are convincingly associated with suicide in depressed patients [32]. Suicidal behavior and a positive response to treatment in 389 out of 894 patients with depression were associated with the *rs10868223*, *rs1659412*, and *rs11140778* polymorphisms. In addition, the authors found the intergenic *BDNF-NTRK2* interaction for the *rs4923468* and *rs1387926* polymorphisms. However, plasma concentrations of the *BDNF* protein were found to be ineffective predictors of treatment outcome [33].

*Genes of the adrenergic mediator system associated with suicidal behavior.* Three single nucleotide polymorphisms *C-1291G*, *N251K*, and *rs3750625C/A* and one insertion-deletion polymorphism in the alpha-2A-adrenoreceptor gene *ADRA2A* were detected in 184 suicides with completed suicide. These polymorphisms were absent in 221 subjects who died of natural causes [37]. Simultaneous overexpression of genes *ADRA2A*, *5-HT<sub>1A</sub>*, *5-HT<sub>2A</sub>* serotonin receptors and mu-opioid receptors was found posthumously in victims of completed suicide. In individuals who died of natural death or as a result of an accident, overexpression of these genes was not observed [38]. This observation proves the role of the network interaction of several genes in the realization of the suicide phenotype.

Suicidal behavior with completed suicides was also observed in suicide attempters with single nucleotide polymorphisms in the genome of the *ADRA2B* *rs1018351* genes and the dopamine transporter protein *SLC6A3* *rs403636* [39].

*Genes of the serotonin mediator system associated with suicidal behavior.* It is believed that the psychoemotional status of a person, in particular, is regulated by the serotonin mediation system. Its dysregulation is part of the pathogenesis of depressive psychosis. Therefore, genes of serotonin receptors and codependent genes that modulate their activity are objects of keen interest of geneticists dealing with the problem of suicide. For example, a study of 203 suicides and 363 healthy volunteers (a sample from Germany) revealed polymorphisms *rs594242-rs6311 G-C* and *rs6311 C* of the serotonin receptor 2A subtype gene associated with suicidal and aggressive behavior. Interestingly, this study



рами совершения суицида, а детские стрессовые переживания увеличивали риск самоубийства у носителей этих полиморфизмов [41].

Какова роль пережитого в детстве стресса в реализации суицида? Некоторые авторы считают, что пережитые стрессовые ситуации формируют субъективную толерантность к боли и бесстрашие перед смертью [42, 43], что в сочетании с набором полиморфизмов генов, в частности, полиморфизма гена белка-носителя серотонина 5-HTTLPR [42, 43], отвечающих за формирование психики и поведения, формирует депрессивный психический статус и при наличии суицидальных мыслей облегчает реализацию суицида.

*Гены кортикотропин-рилизинг-рецепторов, ассоциированные с суицидальным поведением.* На материале генетического обследования 183 детей, получивших травму в результате суицида в сравнении с 183 детьми, травмированными вне связи с суицидом, было установлено, что полиморфизмы генов кортикотропин-рилизинг-рецепторов *CRHR1* (*rs110402*, *rs242924* и *rs16940665*) и *CRHR2* (*rs2190242*, *rs2284217* и *rs2014663*) могут быть вовлечены в суицидальное поведение и самоповреждение, совершённое с целью суицида [44]. Полиморфизм *CRHR1 rs110402* вызывает пиковое увеличение у суицидентов плазменных концентраций интерлейкина *IL-1 $\beta$* , что увеличивает риск совершения суицида на 15% [45]. Интересно, что однонуклеотидные полиморфизмы гена *CRHR1* имеют возрастную и гендерную специфичность при реализации суицидального поведения. Так полиморфизм *rs7209436* оказался статистически значимо связан с попытками совершения суицида женщинами и попытками физического нападения или суицида в детском/подростковом возрасте, полиморфизм *CRHR1 rs16940665* – у взрослых мужчин, а *rs4792887* – у мужчин с депрессией [46]. По-видимому, ген *CRHR1* является очень вариабельным, так у мужчин, но не у женщин, выявлен ещё один полиморфизм этого гена – *rs12936511* – сильно связанный с депрессией и попытками суицида [47]. В другом исследовании была установлена связь полиморфизма *rs110402* гена *CRHR1* с повышенным риском сезонной частоты суицидов и раннего возраста начала первого депрессивного эпизода. Тогда как носители полиморфизма *rs2270007* гена *CRHR2* имели устойчивость к лечению депрессии циталопрамом [48].

Тем не менее, существуют исследования, в которых отрицается связь полиморфизмов генов с суицидами, например, на материале анализа полиморфизмов *HTR1A rs6295* и *HTR2A rs7997012*, *rs6313*, *rs643627*, *rs17288723* 374-х пациентов с тяжёлой депрессией после 4-х недельного лечения [49]. Аналогичный результат для полиморфизмов *HTR2A* гена получен и при метаанализе всех работ типа случай контроль, опублико-

identified three polymorphisms *rs643627* – *rs594242* – *rs6311*: A – C – T, two *rs594242* – *rs6311*: C – T and one functional *rs6311*: T, according to the authors' terminology, protecting against suicide [40]. Another study traced the link between adenosine RNA changing to inosine, the serotonin receptor *HTR2C*, and stressful life events with suicide. The *rs9983925* and *rs4819035* polymorphisms in the *ADARBI* adenosine deaminase gene, an enzyme that converts adenosine into inosine in RNA, and the *rs6318* polymorphism in the *HTR2C* receptor gene turned out to be codependent factors of suicide, and childhood stressful experiences increased the risk of these polymorphisms [41].

What is the role of childhood stress in the realization of suicide? Some authors believe that experienced stressful situations form subjective tolerance to pain and fearlessness of death [42, 43], which in combination with a set of gene polymorphisms, in particular, polymorphism of the serotonin carrier protein 5-HTTLPR gene [42, 43] being responsible for the formation of the psyche and behavior, forms a depressive mental status and, in the presence of suicidal thoughts, facilitates the implementation of suicide.

*Corticotropin-releasing receptor genes associated with suicidal behavior.* Based on the material of a genetic examination of 183 children injured as a result of suicide in comparison with 183 children injured outside of connection with suicide, it was found that polymorphisms of the genes of corticotropin-releasing receptors *CRHR1* (*rs110402*, *rs242924* and *rs16940665*) and *CRHR2* (*rs2284217* and *rs2014663*) may be involved in suicidal behavior and self-harm committed with the intent of suicide [44]. The *CRHR1 rs110402* polymorphism causes a peak increase in plasma concentrations of interleukin *IL-1 $\beta$*  in suicides, which increases the risk of suicide by 15% [45]. Interestingly, single nucleotide polymorphisms of the *CRHR1* gene have age and gender specificity in the implementation of suicidal behavior. Thus, the *rs7209436* polymorphism was statistically significantly associated with attempts to commit suicide in women and attempts at physical attack or suicide during childhood/adolescence, the *CRHR1* polymorphism *rs16940665* in adult men, and *rs4792887* in men with depression [46]. Apparently, the *CRHR1* gene is very variable, so in men, but not in women, another polymorphism of this gene, *rs12936511*, was revealed, which is strongly associated with depression and suicide attempts [47]. Another study found an association of the *rs110402* polymorphism of

ванных на английском языке до 2013 г. [50].

*Гены, регулирующие концентрации кортизола, ассоциированные с суицидальным поведением.* К таким генам относятся гены *FKBP5* и *SKA2*. *FKBP5* – белок-шаперон, ингибирующий связывание кортизола и транслокацию глюкокортикоидных рецепторов в ядро. Известно, что незавершившийся стресс может сопровождаться депрессией и приводить к суициду. Молекулярные причины этого явления становятся ясны только сейчас. Стойкое увеличение плазменных концентраций глюкокортикоидов, наблюдаемое при стрессе, активирует *NMDA*-рецепторы. Возбуждение *NMDA*-рецепторов индуцирует экспрессию гена *FKBP5* и усиливает поведенческие признаки тревоги [51]. С завершёнными суицидами ассоциированы гаплотипы *rs3800373*, *rs1360780* и *rs2395635* гена *FKBP5* [52].

Полиморфизм *rs1360780* гена *FKBP5* был обнаружен у 219 жертв суицида японцев в отличие от контрольной группы, у которой этот полиморфизм не выявлен [52]. Этот же полиморфизм *rs1360780 T* минорного аллеля гена *FKBP5* был обнаружен у 146 мексиканцев, совершивших суицид, что подтверждает его ассоциацию с суицидальным поведением. Тогда как минорный аллель *rs3800373 C* того же гена оказался фактором защиты от суицида [53]. Выявлено ещё два полиморфизма этого гена *rs3777747* и *rs4713902*, ассоциирующихся с суицидами у людей, имевших детскую стрессовую травму [54].

Экспрессия гена белка кинетохор - ассоциированного комплекса субъединицы 2 (*SKA2*) оказывается значительно снижена в префронтальной коре жертв самоубийств по сравнению с нормальными контрольными испытуемыми и не суицидальными пациентами. Дефицит этого белка может приводить к чрезмерному выделению кортизола. Поэтому ряд авторов считают, что *SKA2* может быть потенциальным маркером самоубийства [55, 56]. Метилирование гена *SKA2* с однонуклеотидным полиморфизмом *rs7208505* в цитозин-гуаниновом локусе *cg13989295* предсказывало более высокие показатели текущих суицидальных мыслей и поведения [57, 58].

*Гены reward системы, ассоциированные с суицидальным поведением.* Суицид можно рассматривать как крайнюю форму наказания за предшествующее поведение, приведшее к суициду. Поэтому определённый интерес должна представлять тема связи суицидов с функционированием *reward* системы – системы вознаграждения наказания мозга. Орфанин *FQ* и опиоидный пептид похожий на ноцицептин (орфанин) участвуют в эмоциональной регуляции. Количественное определение экспрессии этих медиаторов методом ПЦР в переднем островке, медиодорсальном таламусе и дорсальной передней поясной коре 34-х человек обоого

the *CRHR1* gene with an increased risk of seasonal suicide frequency and an early age at the onset of the first depressive episode. Whereas carriers of the *rs2270007* polymorphism of the *CRHR2* gene had resistance to treatment of depression with citalopram [48].

Nevertheless, there are studies that deny the association of gene polymorphisms with suicides, for example, based on the analysis of polymorphisms *HTR1A rs6295* and *HTR2A rs7997012*, *rs6313*, *rs643627*, *rs17288723* in 374 patients with severe depression after 4 weeks of treatment [49]. A similar result for *HTR2A* gene polymorphisms was obtained in the meta-analysis of all case control studies published in English before 2013 [50].

*Genes that regulate cortisol concentrations associated with suicidal behavior.* These genes include the *FKBP5* and *SKA2* genes. *FKBP5* is a chaperone protein that inhibits the binding of cortisol and the translocation of glucocorticoid receptors into the nucleus. It is known that uncompleted stress can be accompanied by depression and lead to suicide. The molecular reasons for this phenomenon are becoming clear only now. The persistent increase in plasma glucocorticoids concentrations observed during stress activates *NMDA* receptors. Excitation of *NMDA* receptors induces expression of the *FKBP5* gene and enhances behavioral signs of anxiety [51]. The haplotypes *rs3800373*, *rs1360780*, and *rs2395635* of the *FKBP5* gene are associated with completed suicides [52].

The *rs1360780* polymorphism of the *FKBP5* gene was found in 219 Japanese suicide victims, in contrast to the control group, in which this polymorphism was not detected [52]. The same polymorphism *rs1360780* of the *T* minor allele of the *FKBP5* gene was found in 146 Mexicans who committed suicide, which confirms its association with suicidal behavior. Whereas the minor allele *rs3800373 C* of the same gene turned out to be a protective factor against suicide [53]. Two more polymorphisms of this gene, *rs3777747* and *rs4713902*, were identified, which are associated with suicide in people with childhood stress trauma [54].

Gene expression of the kinetochore-associated complex subunit 2 (*SKA2*) protein gene is significantly reduced in the prefrontal cortex of suicide victims compared to normal control subjects and non-suicidal patients. Deficiency of this protein can lead to excessive cortisol secretion. Therefore, a number of authors believe that *SKA2* may be a potential marker of suicide [55, 56]. Methylation of the *SKA2* gene with single nucleotide polymorphism *rs7208505* at the cytosine-guanine lo-

пола контрольной группы и 60 суицидентов с завершённым суицидом обоого пола выявили снижение экспрессии обоих регуляторов на 18%. Связи уменьшения экспрессии орфанина *FQ* и опиоидного пептида похожего на ноцицептин с депрессивными расстройствами или употреблением психоактивных веществ в момент смерти не обнаружено [59]. Концентрация в спинномозговой жидкости другого медиатора *reward* системы орексина также оказалась сниженной у 66 пациентов с незавершённым суицидом [60]. Если орфанины, опиоидный пептид похожий на ноцицептин и орексин являются медиаторами вознаграждения *reward* системы, то динорфин – медиатор наказания. И если концентрации первых трёх пептидов у суицидентов уменьшается, то экспрессия мРНК продинорфина в головном мозге самоубийц с завершённым суицидом оказывается увеличенной [61].

Думается, что определённый интерес в данном контексте представляют сведения об увеличении в 9 раз плотности мю-опиоидных рецепторов в лобных и височных извилинах [62]. Позже это исследование было подтверждено обнаружение увеличения на 36-39% плотности мю-опиоидных рецепторов во фронтальной коре и хвостатом ядре у 15 жертв самоубийств по сравнению с 15 умершими по естественным причинам [63].

Достижения в области исследования генетических причин суицидов в связи с последним открытием постмортальных изменений экспрессии генов в головном мозге впечатляют. Тем не менее, не всё так просто, как кажется. В текущем году опубликована работа, из которой следует, что смерть не прекращает работу генетического аппарата. В головном мозге, по крайней мере, в первые 24 часа после смерти наблюдается выраженная экспрессия генов в нейроглии [64]. Эта работа была выполнена как проверка на человека ранее выявленной посмертной экспрессии генов в головном мозге в эксперименте на животных [65]. Сами обстоятельства совершения суицида могут наложить на эти, по видимому, закономерные изменения посмертной экспрессии генов какие-либо особенности. Поэтому, какие-то полиморфизмы, приведшие к постмортальной экспрессии генов, не экспрессирующихся при смерти от естественных причин, могут быть расценены, как ассоциированные с суицидальным фенотипом. Соответственно, более объективными свидетельствами связи генных полиморфизмов и изменения экспрессии генов с суицидальным фенотипом кажутся исследования на выживших суицидентах, или те работы, в которых генные полиморфизмы выявлены в целевой группе до совершения суицида. По этой причине теперь возникают некоторые вопросы к методологии исследований связи полиморфизмов генов и их экспрессии, выполненные на посмертном материале. И, например,

*cg13989295* predicted higher rates of current suicidal thoughts and behavior [57, 58].

*Reward systems genes associated with suicidal behavior.* Suicide can be viewed as an extreme form of punishment for previous behavior that led to suicide. Therefore, the topic of the connection between suicides and the functioning of the reward system – the brain reward and punishment system – should be of some interest. Orphanin FQ and an opioid peptide similar to nociceptin (orphanin) are involved in emotional regulation. Quantitative determination of the expression of these mediators by PCR in the anterior islet, mediodorsal thalamus and dorsal anterior cingulate cortex of 34 people of both sexes in the control group and 60 suicides with completed suicide of both sexes revealed a decrease in the expression of both regulators by 18%. The relationship between a decrease in the expression of orphanin FQ and an opioid peptide similar to nociceptin with depressive disorders or the use of psychoactive substances at the time of death has not been found [59]. The concentration in the cerebrospinal fluid of the other mediator of the reward system, orexin, was also reduced in 66 patients with incomplete suicide [60]. While orphanins, an opioid peptide similar to nociceptin, and orexin are mediators of the reward system, dynorphin is a mediator of punishment. And if the concentration of the first three peptides in suicides decreases, then the expression of prodynorphin mRNA in the brain of suicides with completed suicide turns out to be increased [61].

It is believed that in this context the information about a 9-fold increase in the density of mu-opioid receptors in the frontal and temporal gyri [62] is of certain interest. Later, this study was confirmed by the detection of a 36-39% increase in the density of mu-opioid receptors in the frontal cortex and caudate nucleus in 15 suicide victims compared with 15 deaths from natural causes [63].

Advances in the study of the genetic causes of suicide in connection with the recent discovery of postmortem changes in gene expression in the brain are impressive. However, not everything is as simple as it seems. There was a work published this year that states that death does not stop the work of the genetic apparatus. In the brain, at least during the first 24 hours after death, pronounced gene expression is observed in the neuroglia [64]. This work was performed as a human test of previously identified postmortem gene expression in the brain in an animal experiment [65]. The very circumstances of committing suicide can impose some peculiarities on these appar-

рекомендации по сбору посмертного материала, данные в обзоре [66] всего восемь лет назад, уже требуют коррекции. Тем более что экспрессия генов могла быть изменена прижизненно, равно как и полиморфизмы генов могут происходить направленно в результате соматических мутаций, вызванных постоянным приёмом лекарственных средств, например, антидепрессантов, или наркотиков у наркозависимых. Более того, головной мозг, потребляющий до 20% всего поступающего в организм кислорода (3-3,5 л на 100 г ткани), молекулярная форма которого расценивается как мутагенный газ [67], по этой причине должен испытывать значительную прижизненную мутационную нагрузку. Употребление наркотиков, либо алкоголя, либо программный приём психотропных лекарственных средств, как правило, упоминаемые в большинстве как оригинальных исследований, так и обзоров литературы, является дополнительным мутагенным фактором, вызывающим направленные мутации в силу своего химического строения. Кроме того, результат исследования связи генетических полиморфизмов и/или изменения экспрессии генов с суицидальным фенотипом может зависеть от зоны головного мозга, в которой был взят материал, поскольку в разных областях головного мозга могут наблюдаться разные полиморфизмы и посттрансляционные регуляторные эффекты [66]. Поэтому отрицательный результат ассоциации каких-либо генов с фенотипом, может быть, как истинным, так и ошибочным выводом. По-видимому, для исключения таких артефактов все-таки необходимо исследовать, как минимум, семейный анамнез, а как максимум, в современных условиях осуществлять генетическое обследование членов семьи. Кроме того, если полиморфизм, ассоциируемый с суицидальным фенотипом, обнаружен и в головном мозге и экстракционно, можно с большей уверенностью принять гипотезу, что это унаследованная, а не соматически приобретённая мутация. Общегеномные ассоциативные исследования суицидального фенотипа в основном дали неубедительные или противоречивые результаты [68], видимо, как раз потому, что авторами этих исследований не были учтены обсуждённые выше факторы, несомненно, влияющие на результат геномного исследования ассоциаций.

Другой проблемой исследований связи суицидов с генными полиморфизмами является статистический анализ данных. Например, авторы одного из больших метаанализов, изучив работы о связи генных полиморфизмов с суицидальным фенотипом, опубликованные в PubMed, SCOPUS и ISI Web of Science за период десять лет делают вывод, что исследователи рассматривают, в том числе, применявшиеся методы статистического анализа данных как при поиске однонуклеотидных полиморфизмов, так и при общегеномных ассоциативных

ently regular changes in posthumous gene expression. Therefore, some polymorphisms leading to the postmortal expression of genes that are not expressed during death from natural causes can be regarded as associated with a suicidal phenotype. Accordingly, studies on surviving suicides, or those studies in which gene polymorphisms were detected in the target group before committing suicide, seem to be more objective evidence of the relationship of gene polymorphisms and changes in gene expression with the suicidal phenotype. For this reason, some questions now arise about the methodology of studies of the relationship between gene polymorphisms and their expression, carried out on posthumous material. And, for example, the recommendations for the collection of posthumous material, given in the review [66] just eight or seven years ago, already require correction. Moreover, gene expression could be changed during life, just as gene polymorphisms can occur in a targeted manner as a result of somatic mutations caused by the constant use of drugs, for example, antidepressants, or drugs in drug addicts. Moreover, the brain consuming up to 20% of all oxygen entering the body (3-3.5 liters per 100 g of tissue), the molecular form of which is regarded as a mutagenic gas [67], for this reason should experience significant mutational load. The use of drugs, or alcohol, or the programmed intake of psychotropic drugs, as a rule, mentioned in most of both original studies and literature reviews, is an additional mutagenic factor that causes directional mutations due to its chemical structure. In addition, the result of studying the relationship of genetic polymorphisms and / or changes in gene expression with a suicidal phenotype may depend on the area of the brain in which the material was taken, since different polymorphisms and post-translational regulatory effects can be observed in different regions of the brain [66]. Therefore, a negative result of the association of any genes with a phenotype may be both true and erroneous conclusion. Apparently, in order to exclude such artifacts, it is still necessary to investigate, at least, the family history, and at most, in modern conditions, to carry out a genetic examination of family members. In addition, if the polymorphism associated with the suicidal phenotype is found both in the brain and extraneuronally, the hypothesis that this is an inherited rather than a somatically acquired mutation can be more confidently accepted. Genome-wide associative studies of the suicidal phenotype generally yielded inconclusive or contradictory results [68], apparently, precisely because the authors of these studies did

исследованиях. При этом авторы обошли умолчением явный результат своей работы – прицельное исследование ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов, как в оригинальных исследованиях, так и в проведённом авторами метаанализе, как правило, заканчивается обнаружением связи полиморфизма гена или группы генов с суицидами. Тогда как общегеномные ассоциативные исследования, как правило, заканчивались отрицательным результатом [69]. Но если при исследовании однонуклеотидных полиморфизмов применяется, как правило, тест ANOVA, то при общегеномных ассоциативных исследованиях – регрессионный анализ. Различие использования методов статистического анализа в данном случае обусловлено характером статистического материала. В первом случае выявляются статистически значимые частоты встречаемости полиморфизмов, отличающиеся от общепопуляционных или групп контроля. Во втором – исключаются обычно встречающиеся (дикие) аллели. Таким образом, существует зависимость результата исследования геномных ассоциаций от дизайна и методологии исследования и последующего варианта статистического анализа.

### Суицид-теории

*Социологическая* (Э. Дюркгейм) – суицид: аномический, фаталистический, эгоистический, альтруистический

#### *Психологические*

Психологическая (З. Фрейд) – суицида как борьба Этоса и Танатоса.

Самонаказания (К.Г. Юнг)

Чувство личной неполноценности (К. Хорни)

Теория психической болезни

#### *Эссенциалистические*

Биохимическая

Генетическая

Диатез-стресс теория

#### *Другие теории*

Суицид (Э. Берн) – результат формирования и развития жизненного сценария

Теория личностных конструктов (G. Kelly) – фатализм, либо личностная тревога

Теория экзистенциального вакуума (В. Франкл, И.Д. Ядом)

Теория рефлекса цели (бихевиоризм)

Анатомо-антропологическая теория (Ч. Ломброзо)

*Рис. 1.* Концептуальные теории суицидального поведения (по Руженков В.А. и др., 2012 [71], Хритинин Д.Ф. и др., 2015 [72], Ludwig В. и др., 2017 [73]).

Обнаружение связи суицидального поведения с какими-либо генами неизбежно ставит вопрос о генетической предопределённости суицидов – поскольку есть эссенциалистский (сущностный) субстрат (генная сеть). Он обязательно должен реализовать соответст-

not take into account the factors discussed above, which undoubtedly influencing the result of the genomic study of associations.

Another problem in studies of the association of suicides with gene polymorphisms is statistical data analysis. For example, the authors of one of the large meta-analyses, having studied the works on the relationship of gene polymorphisms with the suicidal phenotype, published in PubMed, SCOPUS and ISI Web of Science for a period of ten years, conclude that the researchers are considering, including the applied methods of statistical data analysis both in the search for single nucleotide polymorphisms and in general genome associative studies. At the same time, the authors bypassed the obvious result of their work – a targeted study of the associations of single nucleotide polymorphisms, both in the original studies and in the meta-analysis carried out by the authors, as a rule, ends with the discovery of a connection between gene polymorphism or a group of genes with suicides. Whereas genome-wide associative studies, as a rule, ended in negative results [69]. But if in the study of single nucleotide polymorphisms the ANOVA test is used as a rule, in general genome associative studies, regression analysis is used. The difference in the use of methods of statistical analysis in this case is due to the nature of the statistical material. In the first case, statistically significant frequencies of occurrence of polymorphisms are revealed, which differ from the general population or control groups. In the second, the commonly occurring (wild) alleles are excluded. Thus, there is a dependence of the result of the study of genomic associations on the design and methodology of the study and the subsequent version of statistical analysis.

### *Suicide theories*

*Sociological* (E. Durkheim) – suicide: anomical, fatalistic, egoistic, altruistic

#### *Psychological*

Psychological (Z. Freud) – suicide as a struggle between Ethos and Thanatos.

Self-punishment (C.G. Jung)

Feelings of personal inferiority (K. Horney)

Mental illness theory

#### *Essentialist*

Biochemical

Genetic

Diathesis stress theory

#### *Other theories*

Suicide (E. Bern) – the result of the formation and development of a life scenario

The theory of personality constructs (G. Kelly) –

вующий фенотип. Но тогда возникает вопрос о биологической целесообразности возникновения и существования такой генной сети. Ответ на этот вопрос, вероятно, один – такая генная сеть есть следствие накопления индифферентных полиморфизмов, которые сами по себе являются биологически нейтральными. То есть, несмотря на то, что наличие генной сети из мутантных генов, формирующей суицидентное поведение и вынуждающей человека совершить суицид, укорачивает продолжительность жизни, суицид совершается, как правило, в зрелом возрасте. Это позволяет оставить потомство, поддерживающее постоянство популяционной частоты генов, экспрессия которых приводит индивидуума к суициду.

Наследуемое совершение суицидов в одной семейной линии очевидно вызвано накоплением соответствующих генов в семейной линии и поэтому является примером плейотропного взаимодействия и/или эпистаза. Это позволяет сделать предположение, что суицид является исходом мультифакториального заболевания, базовые причины которого в настоящее время могут быть заблаговременно диагностированы. Соответственно, появляется возможность превентивного лечения, целью которого является нормоконверсия фенотипа. Если суициды отнести к самостоятельной мультифакториальной патологии – с этого явления спадает пелена загадочности и неопределённости. Уже нет причин ломать копья – является ли суицид психической патологией, или волевым решением, направленным на достижение каких-то целей. Теперь это самостоятельная патология, и как любая другая патология, суицид может иметь различные формы и базовые основы патогенеза.

В противоположность нашему предположению можем предложить некую попытку графического представления теорий, объясняющих суицидальное поведение, составленную на материале двух публикаций, опубликованных с интервалом в пять лет об одном и том же – концепциях суицидального поведения.

Поиск причин суицидальной активности чаще всего связан с приверженностью автора к той или иной теории суицидогенеза. Рассматривая любой подход к объяснению причин данного явления, мы наблюдаем вполне логичное и обоснованное объяснение той или иной причинно-связанной теории совершения суицида. И в этом есть определённая научная целесообразность. Изучая волнующую весь Мир проблему, авторы в своих исследованиях пытаются решить или приблизиться к решению одного единственного вопроса «что является истинной причиной», не триггером, не предрасполагающим фактором, а именно той причиной, который объяснила бы все половозрастные и этнические различия в совершении самоубийств.

fatalism, or personal anxiety

The theory of existential vacuum (V. Frankl, I. D. Yadom)

Goal reflex theory (behaviorism)

Anatomical and anthropological theory (C. Lombroso)

*Fig. 1. Conceptual theories of suicidal behavior (according to VA Ruzhenkov et al., 2012 [71], DF Khritinin et al., 2015 [72], B. Ludwig et al., 2017 [73]).*

The discovery of a connection between suicidal behavior with any genes inevitably raises the question of the genetic predetermination of suicides – since there is an essentialist (substantial) substrate (gene network). It must necessarily realize the corresponding phenotype. But then this raises the question of biological expediency of the emergence and existence of such a gene network. There is probably only one answer to this question – such a gene network is a consequence of the accumulation of indifferent polymorphisms, which in themselves are biologically neutral. That is, despite the fact that the presence of a gene network of mutant genes that forms suicidal behavior and forces a person to commit suicide shortens life expectancy, suicide usually occurs in adulthood. This makes it possible to leave offspring that maintains the constancy of the population frequency of genes, the expression of which leads an individual to suicide.

Inherited suicide in one family line is obviously caused by the accumulation of the corresponding genes in the family line and therefore is an example of pleiotropic interaction and/or epistasis. This allows us to assume that suicide is an outcome of a multi-factorial disease, the underlying causes of which can now be diagnosed in advance. Accordingly, there is a possibility of preventive treatment, the purpose of which is normocopying of the phenotype. If suicides are attributed to an independent multi-factorial pathology, the veil of mystery and uncertainty falls out from this phenomenon. There is no longer any reason to guess – if suicide is a mental pathology or a strong-willed decision aimed at achieving some goals. Now it is an independent pathology, and like any other pathology, suicide can have various forms and general bases of pathogenesis.

In contrast to our assumption, we can offer a certain attempt at a graphical presentation of theories explaining suicidal behavior, compiled on the material of two articles published with an interval of five years about the same thing – the concepts of suicidal behavior.

The search for the causes of suicidal activity is most often associated with the author's adherence to a particular theory of suicidoge-

Усилия специалистов на протяжении минимум столетия вылились в ряд теорий, объясняющих природу суицида. Не останавливаясь на сущности этих теорий, поскольку их разбор, тщательно совершённый авторами [71, 72, 73], не является целью нашей публикации, обращаем внимание на их множество, эклектичность и неперекрываемость. Каждая эпоха порождает свои теории суицидального поведения. С одной стороны, это является свидетельством актуальности теории, объясняющей причины суицида, с другой стороны, обилие теорий, как правило, говорит об отсутствии среди них правильной или рабочей.

Отсутствие единства понимания причин формирования суицидального фенотипа является причиной генерации новых идей, призванных устранить противоречия теорий. Например, предложена концепция трёх-уровневой детерминации суицидального поведения. «На первом уровне имеет значение носительство неблагоприятного сочетания генов, предрасполагающего к определённым качествам (агрессия, депрессия, импульсивность, нейротизм, стресс - уязвимость). На втором уровне решающую роль играет характер ранних этапов развития, неблагоприятное протекание которых сопровождаются установлением стресс-зависимых эпигенетических меток в геноме и формированием «уязвимого фенотипа». На третьем, возможно, срабатывает поведенческая связь, приводящая индивидуум с повышенной стресс-реактивностью в повторяющиеся жизненные ситуации стресса (активная ковариация генов и среды), вследствие чего устанавливается стереотип реагирования и «приобретается» способность преодолевать страх боли и вероятной смерти» [74].

Проводя поиск генов-кандидатов, причастных к формированию суицидального поведения, бывает просто невозможно вычленив генетические полиморфизмы, характерные для людей, совершивших самоубийство, но не испытывающих в течение своей жизни психо-неврологических отклонений, оформленных в диагноз или ограничившихся консультациями частного психолога. В тоже время следует отметить, что основой семейного характера многих заболеваний является одна из форм избирательности браков или положительная ассортативность [75].

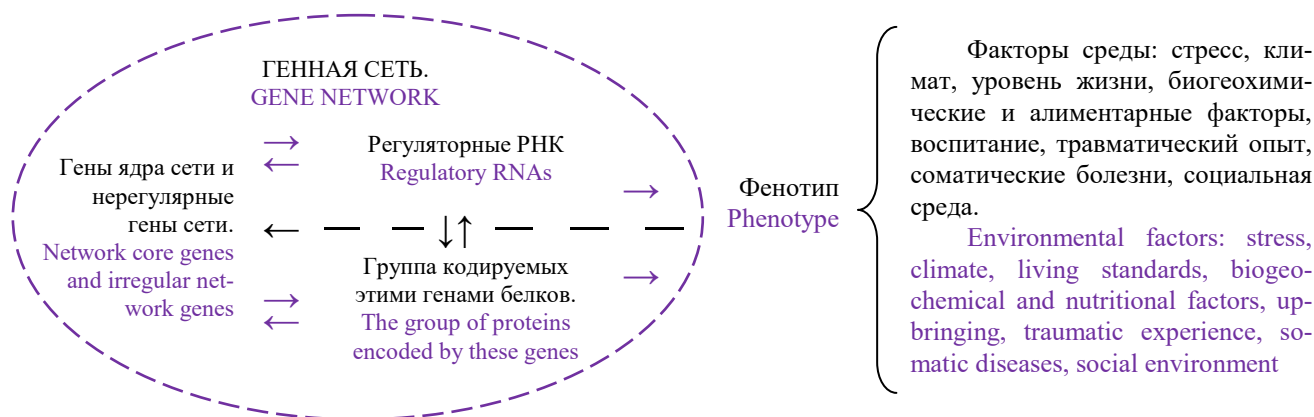
Отмеченные нами выше противоречия методологических подходов к эссенциалистскому изучению причин суицидов не прошли незамеченными и другими авторами. Так коллектив авторов [76], исследовав в обзоре литературы современные достижения молекулярной генетики, проводит сопоставление генетических маркеров и особенностей однонуклеотидных полиморфизмов как в группе пациентов с одним заболеванием, так и между группами с различными психическими заболеваниями.

Considering any approach to explaining the causes of this phenomenon, we observe a completely logical and reasonable explanation of a particular causal theory of suicide. And there is a certain scientific expediency in this. Studying the problem that worries the whole world, the authors in their studies try to solve or come closer to solving one single question "what is the true cause", not a trigger, not a pre-disposing factor, but precisely the reason that would explain all gender, age and ethnic differences in committing suicide.

The efforts of specialists for at least a century have resulted in a number of theories explaining the nature of suicide. Without dwelling on the essence of these theories, since their analysis carefully conducted by the authors [71, 72, 73], is not the purpose of our publication, we draw attention to their multitude, eclecticism and non-overlap. Each era has generated its own theories of suicidal behavior. On the one hand, this is evidence of the relevance of the theory explaining the causes of suicide, on the other hand, the abundance of theories, as a rule, indicates the absence of a correct or working one among them.

The lack of unity in understanding the reasons for the formation of the suicidal phenotype is the reason for the generation of new ideas designed to eliminate the contradictions of theories. For example, the concept of a three-level determination of suicidal behavior is proposed. "At the first level, the carriage of an unfavorable combination of genes that predispose an individual to certain qualities (aggression, depression, impulsivity, neuroticism, stress-vulnerability) is important. At the second level, the decisive role is played by the nature of the early stages of development, the unfavorable course of which is accompanied by the establishment of stress-dependent epigenetic marks in the genome and the formation of a "vulnerable phenotype". On the third, a behavioral connection may be triggered, leading an individual with increased stress reactivity into repetitive life situations of stress (active covariance of genes and environment), as a result of which a stereotype of response is established and the ability to overcome fear of pain and probable death is "acquired" [74].

When searching for candidate genes involved in the formation of suicidal behavior, it is simply impossible to isolate genetic polymorphisms that are characteristic of people who have committed suicide, but do not experience psycho-neurological abnormalities during their life, formalized in a diagnosis or limited to consultations private psychologist. At the same time, it should be noted that the basis of the family character of many diseases is one of the forms of marriage selectivity or positive assortability [75].



Это позволило авторам предложить план исследований по поиску маркеров суицида с перспективой предсказывать суицидальное поведение.

Исходя из анализа приведённых данных литературы, допустимо сделать вывод, что, по-видимому, предопределённость суицида обусловлена работой генной сети, а не одного отдельно взятого гена. Представление: ген → белок → фенотип, – справедливо только для моногенных заболеваний. Плейотропное формирование фенотипического признака в результате работы генной сети можно представить следующей схемой.

Двойными стрелками на схеме показаны прямые и обратные – как отрицательные, так и положительные – регуляторные пути. Пунктирной стрелкой показано, что поведенческий фенотип в процессе своего становления может оказывать положительную обратную связь с геномом, что ускоряет формирование соответствующего фенотипа. При сборе анамнеза жизни суицидентов без явных расстройств психики часто можно составить ретроспективное впечатление, что человек сознательно строил свою жизнь таким образом, чтобы завершить её суицидом.

Поэтому другим аспектом этой проблемы является известный факт, что совокупный генетический эффект множественных однонуклеотидных полиморфизмов, скорее всего, будет иметь более высокую наследуемость, чем любой из индивидуальных однонуклеотидных полиморфизмов [70]. То есть, если суицид действительно является полигенной патологией, то необходимо выявление ядра генной сети, гена – регулятора генной сети и модифицирующих генов, не являющихся постоянными элементами сети. С другой стороны, имеется явная сосредоточенность исследователей на поиске генов, экспрессия которых реализуется в суицидальный фенотип. При этом забывается, что обязательными элементами генной сети являются регуляторные РНК и белки, реализующие фенотип. Поэтому геномные исследования должны быть дополняемы протеомным анализом, то есть, по-

The contradictions of methodological approaches to the essentialist study of the causes of suicide noted by us above did not pass unnoticed by other authors. Thus, a team of authors [76], having studied the modern achievements of molecular genetics in a literature review, compares genetic markers and features of single nucleotide polymorphisms both in a group of patients with one disease and between groups with various mental illnesses. This allowed the authors to propose a research plan for the search for markers of suicide with the prospect of predicting suicidal behavior.

Based on the analysis of the literature data presented, it is permissible to conclude that, apparently, the predetermination of suicide is the result of the work of the gene network, not one particular gene taken. The concept: gene → protein → phenotype, is valid only for monogenic diseases. The pleiotropic formation of a phenotypic trait as a result of the work of the gene network can be represented by the following scheme.

Double arrows in the diagram show forward and backward – both negative and positive – regulatory pathways. The dotted arrow shows that the behavioral phenotype in the process of its formation can provide a positive feedback with the genome, which accelerates the formation of the corresponding phenotype. When collecting a life history of suicides without obvious mental disorders, it is often possible to make a retrospective impression that a person deliberately built their life in such a way as to end it with suicide.

Therefore, another aspect of this problem is the known fact that the cumulative genetic effect of multiple single nucleotide polymorphisms is likely to have a higher heritability than any of the individual single nucleotide polymorphisms [70]. That is, if suicide is indeed a polygenic pathology, then it is necessary to identify the nucleus of the gene network, the gene that regulates the gene network, and modifying genes that are not permanent elements of the network. On the other hand, there is a clear focus of researchers on the search for genes, the



иском у суицидентов групп аномальных белков, транслированных с полиморфных генов, ассоциируемых с суицидальным фенотипом, а в идеале и регуляторных РНК-транскриптов и их генов. То есть, в установлении причинно-следственных связей полиморфного гена и фенотипа пропускается исследование промежуточной цепочки, непосредственно реализующей фенотип.

Что отличает моногенное формирование фенотипа от полигенного (плейотропного)? Вероятность и «лёгкость» так называемого сдвига гена. При моногенном типе достаточно устранить субстрат, вызывающий развитие нежелательного фенотипа. При плейотропном взаимодействии генов сети – субстратов много. Любое изменение вызовет реакцию всей сети, направленную на обязательную реализацию генерируемого сетью фенотипа. Видимо по этой причине полигенные заболевания в целом резистентны к терапии. Но это не означает предопределённость развития нежелательного фенотипа, поскольку существует возможность выключения главного гена регулятора генной сети, либо блокада синтеза ключевых белков. Кроме того, известны способы ранней профилактики полигенных заболеваний с помощью диетотерапии. В данном случае диета очевидно не должна содержать группы алиментарных факторов, необходимых как субстраты для реализации патологического фенотипа генной сетью, либо должна содержать факторы, активирующие «защитные» гены. Также очевидно, что геномика суицидального поведения находится в самом начале своего становления – на стадии накопления фактов. Поэтому нам ещё предстоит поиск отличающихся от диких генов гены ядра этой сети, содержащие полиморфизмы, формирующие суицидальный фенотип или обнаружение нескольких сетей, ответственных за его формирование. Такой подход к суицидальному фенотипу позволяет предложить поиск путей нормокопирования данного фенотипа. То есть, выработать стратегию, основанную на раннем выявлении генных маркеров суицидального фенотипа с последующим пожизненным блокированием реализации этого фенотипа, что позволит прожить этим людям нормальную продолжительность жизни.

Проведённый анализ данных литературы предопределяет принципиальную позицию авторов данного обзора, мы предлагаем – выделить суицидальный фенотип в самостоятельную группу состояний, рассматриваемую как мультифакториальное заболевание, финальным итогом которого является совершение суицида или его попытка, требующее кодификации и нуждающееся в разработке классификации вариантов этиологии и патогенеза.

expression of which is realized in the suicidal phenotype. At the same time, it is forgotten that the obligatory elements of the gene network are regulatory RNAs and proteins that realize the phenotype. Therefore, genomic studies should be supplemented by proteomic analysis, that is, by searching for groups of abnormal proteins translated from polymorphic genes associated with the suicidal phenotype in suicides, and, ideally, regulatory RNA transcripts and their genes. That is, in establishing causal relationships between a polymorphic gene and a phenotype, the study of the intermediate chain that directly implements the phenotype is skipped.

What distinguishes monogenic phenotype formation from polygenic (pleiotropic)? The likelihood and "ease" of the so-called gene shift. In the case of a monogenic type, it is sufficient to eliminate the substrate causing the development of an undesirable phenotype. There are many substrates in the pleiotropic interaction of network genes. Any change will cause a reaction of the entire network, aimed at the obligatory implementation of the phenotype generated by the network. Apparently for this reason, polygenic diseases are generally resistant to therapy. But this does not mean that the development of an undesirable phenotype is predetermined, since there is a possibility of turning off the main gene of the gene network regulator, or blocking the synthesis of key proteins. In addition, methods are known for the early prevention of polygenic diseases using diet therapy. In this case, the diet obviously should not contain a group of alimentary factors that are necessary as substrates for the realization of the pathological phenotype by the gene network, or should contain factors that activate "protective" genes.

It is also obvious that the genomics of suicidal behavior is at the very beginning of its formation – at the stage of accumulating facts. Therefore, we still have to search for genes of the core of this network that differ from wild genes, containing polymorphisms that form a suicidal phenotype or the discovery of several networks responsible for its formation. This approach to the suicide-distant phenotype makes it possible to propose a search for ways of normocopying this phenotype. That is, to develop a strategy based on the early identification of gene markers of the suicidal phenotype with subsequent lifelong blocking of the implementation of this phenotype, which will allow these people to have a normal life expectancy.

The analysis of the literature data predetermines the fundamental position of the authors of this review, we propose to single out the suicidal phenotype into an independent group of states, considered as a multifactorial disease, the final result of which is the commission of suicide or its attempt, requiring codification and requiring the development of a classification of variants of

Такой подход к суицидам с нашей точки зрения будет способствовать целенаправленной разработке методов и средств раннего выявления и профилактики трагического завершения онтологии суицидального фенотипа.

Литература / References:

1. Tsuang M.T. Risk of suicide in the relatives of schizophrenics, manics, depressives, and controls. *J. Clin. Psychiatry*. 1983; 44 (11): 396-400.
2. Zabeera J., Olfson M., Mallia E., et al. Predictors of suicide at time of diagnosis in schizophrenia spectrum disorder: A 20-year total population study in Ontario, Canada. *Schizophrenia Research*. 2020; 222: 382-388. DOI: 10.1016/j.schres.2020.04.025
3. Дмитриева Т.Б., Положий Б.С. Социальные и клинические проблемы суицидологии в системе мер по снижению преждевременной смертности и увеличению продолжительности жизни населения. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2006; 8: 18-22. [Dmitrieva T.B., Polozhii B.S. Social and clinical problems of suicidology in the system of measures to reduce premature mortality and increase life expectancy of the population. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2006; 8: 18-22.] (In Russ)
4. Шульга А.И., Сонник Г.Т. О суицидальных действиях психически больных. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1986; 8: 1216-1217. [Shul'ga A.I., Sonnik G.T. About suicidal actions of the mentally ill. *Journal of Neuropathology and Psychiatry named after S. S. Korsakov*. 1986; 8: 1216-1217.] (In Russ)
5. Goldney R.D. Suicide Prevention. Oxford University Press, 2008.
6. Grollman E.A. Suicide Prevention, Intervention, Postvention. 2<sup>nd</sup> ed. Beacon: Hill Press, 1988.
7. Смудевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М: МИА. 2007; 191-204. [Smulevich A.B. Depression in somatic and mental diseases. Moscow: MIA. 2007; 191-204.] (In Russ)
8. Rotenstein L.S., Ramos M.A., Torre M., et al. Prevalence of Depression, Depressive Symptoms, and Suicidal Ideation Among Medical Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2016; 316 (21): 2214-2236. DOI: 10.1001/jama.2016.17324
9. McGirr A., Alda M., Séguin M. et al. Familial aggregation of suicide explained by cluster B traits: a three-group family study of suicide controlling for major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry*. 2009; 166 (10): 1124-1134. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.08111744
10. Roy A., Segal N.L., Centerwall B.S. et al. Suicide in twins. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1991; 48 (1): 29-32. DOI: 10.1001/archpsyc.1991.01810250031003
11. Voracek M., Loib L.M. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien Klin. Wochenschr*. 2007; 119 (15-16): 463-475. DOI: 10.1007/s00508-007-0823-2
12. Докинз Р. Расширенный фенотип: длинная рука гена. Москва: Астрель, 2011; 512 с. [Dawkins R. Extended phenotype: the long arm of the gene. Moscow: Astrel, 2011; 512 p.] (In Russ)
13. Дюркгейм Э. Самоубийство: Социологический этюд / Пер. с фр. с сокр.; Под ред. В.А. Базарова. М.: Мысль, 1994; 399 с. [Durkheim E. Suicide: Sociological study / Per. s fr. s sokr.; Ed. V.A. Bazarov. Moscow: Mysl, 1994; 399 p.] (In Russ)
14. Heeringen C.V., Marusic A. Understanding of suicidal brain. *Br. J. Psychiatry*. 2003; 183 (4): 282-284. DOI: 10.1192/bjp.183.4.282
15. Roy B., Dwivedi Y. Understanding epigenetic architecture of suicide neurobiology: A critical perspective. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2017; 72: 10-27. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.10.031
16. Zhang X., Yang H., Yu J., et al. Genomic organization, transcript variants and comparative analysis of the human nucleoporin 155 (NUP155) gene. *Gene*. 2002; 288: 9-18.
17. Pearson H. Genetics: what is a gene? *Nature*. 2006; 441 (7092): 398-401.
18. Gerstein M.B., Bruce C., Rozowsky J.S., et al. What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition. *Genome Research*. 2007; 17: 669-681.
19. Ijdo J.W., Baldini A., Ward D.C. et al. Genetics Origin of human chromosome 2: An ancestral telomere-telomere fusion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991; 88: 9051-9055.
20. Human chromosome 2 map view. Vertebrate Genome Annotation (VEGA) database. The Wellcome Trust Sanger Institute. [https://vega.archive.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Location/Chromosome?chr=2;r=2:1-242193529](https://vega.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?chr=2;r=2:1-242193529)
21. Hesselbrock V., Dick D., Hesselbrock M. et al. The search for genetic risk factors associated with suicidal behavior. *Jr. Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2004; 5 (Suppl.): 70S-76S. DOI: 10.1097/01.alc.0000127416.92128.b0
22. Zubenko G.S., Maher B.S., Hughes H.B. 3<sup>rd</sup> et al. Genome-wide linkage survey for genetic loci that affect the risk of suicide attempts in families with recurrent, early-onset, major depression. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet*. 2004; 129B (1): 47-54. DOI: 10.1002/ajmg.b.30092
23. Butler A.W., Breen G., Tozzi F., et al. A genomewide linkage study on suicidality in major depressive disorder confirms evidence for linkage to 2p12. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet*. 2010; 153 B (8): 1465-1473. DOI: 10.1002/ajmg.b.31127
24. Docherty A.R., Shabalin A.A., DiBlasi E. et al. Genome-Wide Association Study of Suicide Death and Polygenic Prediction of Clinical Antecedents. *Psychiatry*. 2020; 177 (10): 917-927. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.19101025
25. Ichimura T., Isobe T., Okuyama T. et al. Molecular cloning of cDNA coding for brain-specific 14-3-3 protein, a protein kinase dependent activator of tyrosine and tryptophan hydroxylases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1988; 85 (19): 7084-7088. DOI: 10.1073/pnas.85.19.7084
26. <https://omim.org/entry/605066?search=ywhae%20gene&highlight=gene%20ywhae>
27. Халилова З.Л., Зайнуллина А.Г., Валиуллина А.Р. и др. Анализ ассоциаций полиморфных локусов гена YWHAЕ с суицидальным поведением. *Генетика*. 2013; 49 (6): 767-772. [Khalilova Z.L., Zainullina A.G., Valiullina A.R., et al. Analysis of associations of polymorphic loci of the YWHAЕ gene with suicidal behavior. *Genetics*. 2013; 49 (6): 767-772/] (In Russ)
28. Yanagi M., Shirakawa O., Kitamura N. et al. Association of 14-3-3 gene haplotype with completed suicide in Japanese. *J. Hum. Genet*. 2005; 50(4): 210-216. DOI: 10.1007/s10038-005-0241-0
29. Liu J., Zhang H.X., Li Z.Q et al. The YWHAЕ gene confers risk to major depressive disorder in the male group of Chinese Han population. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2017; 77: 172-177. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.04.013
30. Middleton F., Peng L., Lewis D., et al. Altered expression of 14-3-3 genes in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30 (5): 974-983. DOI: 10.1038/sj.npp.1300674
31. Jia Y., Yu X., Zhang B. et al. An association study between polymorphisms in three genes of 14-3-3 (tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein) family and paranoid schizophrenia in northern Chinese population. *Eur. Psychiatry*. 2004; 19 (6): 377-379. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2004.07.006
32. Kohli M.A., Salyakina D., Pfennig A., et al. Association of genetic variants in the neurotrophic receptor-encoding gene NTRK2 and a lifetime history of suicide attempts in depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010; 67(4): 348-359. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.201
33. Hennings J.M., Kohli M.A., Czamara D., et al. Possible associations of NTRK2 polymorphisms with antidepressant treatment

- outcome: findings from an extended tag SNP approach. *PLoS One*. 2013; 8 (6): e64947. DOI: 10.1371/journal.pone.0064947
34. Sekiguchi H., Iritani S., Habuchi C., et al. Impairment of the tyrosine hydroxylase neuronal network in the orbitofrontal cortex of a genetically modified mouse model of schizophrenia. *Brain Res*. 2011; 1392: 47-53. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.03.058
  35. Toyooka K., Shionoya A., Gambello M., et al. 14-3-3 epsilon is important for neuronal migration by binding to NUDEL: a molecular explanation for Miller-Dieker syndrome. *Nat. Genet.* 2003; 34: 274-285. DOI: 10.1038/ng1169
  36. Božina N., Jovanović N., Podlesek A., et al. Suicide ideators and attempters with schizophrenia – the role of 5-HTTLPR, rs25531, and 5-HTT VNTR Intron 2 variants. *J. Psychiatr. Res.* 2012; 46 (6): 767-773. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.03.008
  37. Fukutake M., Hishimoto A., Nishiguchi N. et al. Association of alpha2A-adrenergic receptor gene polymorphism with susceptibility to suicide in Japanese females. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008; 32 (6): 1428-1433. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.02.003
  38. Escribá P.V., Ozaita A., García-Sevilla J.A. Increased mRNA expression of alpha2A-adrenoceptors, serotonin receptors and mu-opioid receptors in the brains of suicide victims. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29 (8): 1512-1521. DOI: 10.1038/sj.npp.1300459
  39. Molnar S., Mihanović M., Grah M., et al. Comparative study on gene tags of the neurotransmission system in schizophrenic and suicidal subjects. *Coll. Antropol.* 2010; 34 (4): 1427-1432.
  40. Giegling I., Hartmann A.M., Möller H.J., et al. Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. *J. Affective Disorders.* 2006; 96 (1-2): 75-81. DOI: 10.1016/j.jad.2006.05.016
  41. Karanović J., Šviković S., Pantović M., et al. Joint effect of *ADAR1* gene, *HTR2C* gene and stressful life events on suicide attempt risk in patients with major psychiatric disorders. *World J. Biol. Psychiatry.* 2015; 16 (4): 261-271. DOI: 10.3109/15622975.2014.1000374
  42. Wannemueller A., Forkmann T., Glaesmer H., et al. The role of the 5-HTTLPR polymorphism in acquired capability for suicide. *Suicide Life Threat Behav.* 2020; 50 (6): 1121-1126. DOI: 10.1111/sltb.12660
  43. Bokor J., Krause S., Torok D., et al. "Out, out, brief candle! Life's but a walking shadow": 5-HTTLPR is associated with current suicidal ideation but not with previous suicide attempts and interacts with recent relationship problems. *Front. Psychiatry.* 2020; 11: 567. doi: 10.3389/fpsy.2020.00567.
  44. Sanabrais-Jiménez M.A., Sotelo-Ramirez C.E., Ordoñez-Martínez B., et al. Effect of CRHR1 and CRHR2 gene polymorphisms and childhood trauma in suicide attempt. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2019; 126 (5): 637-644. DOI: 10.1007/s00702-019-01991-4
  45. Ludwig B., Kienesberger K., Carlberg L., et al. Influence of CRHR1 Polymorphisms and Childhood Abuse on Suicide Attempts in Affective Disorders: A GxE Approach. *Front Psychiatry.* 2018; 9: 165. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00165
  46. Ben-Efraim Y.J., Wasserman D., Wasserman J., et al. Gene-environment interactions between CRHR1 variants and physical assault in suicide attempts. *Genes Brain Behav.* 2011; 10 (6): 663-672. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2011.00703.x
  47. Wasserman D., Sokolowski M., Rozanov V., et al. The CRHR1 gene: a marker for suicidality in depressed males exposed to low stress. *Genes Brain Behav.* 2008; 7 (1): 14-19. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2007.00310.x
  48. Papiol S., Arias B., Gastó C., et al. Genetic variability at HPA axis in major depression and clinical response to antidepressant treatment. *J. Affect Disord.* 2007; 104 (1-3): 83-90. DOI: 10.1016/j.jad.2007.02.017.
  49. Höfer P., Schosser A., Calati R., et al. The impact of serotonin receptor 1A and 2A gene polymorphisms and interactions on suicide attempt and suicide risk in depressed patients with insufficient response to treatment – a European multicentre study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2016; 31 (1): 1-7. DOI: 10.1097/YIC.000000000000101
  50. Wang J.Y., Jia C.X., Lian Y., et al. Association of the HTR2A 102T/C polymorphism with attempted suicide: a meta-analysis. *Psychiatr. Genet.* 2015; 25 (4): 168-177. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000091
  51. Attwood B.K., Bourgognon J.-M., Patel S., et al. Neuropsin cleaves EphB2 in the amygdala to control anxiety. *Nature.* 2011; 473 (7347): 372-375. DOI: 10.1038/nature09938
  52. Supriyanto I., Sasada T., Fukutake M., et al. Association of FKBP5 gene haplotypes with completed suicide in the Japanese population. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011; 35 (1): 252-256. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.019
  53. Hernández-Díaz Y., González-Castro T.B., Tovilla-Zárate C.A., et al. Association between polymorphisms of FKBP5 gene and suicide attempt in a Mexican population: A case-control study. *Brain Res. Bull.* 2021; 166: 37-43. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.11.002
  54. Roy A., Gorodetsky E., Yuan Q., et al. Interaction of FKBP5, a stress-related gene, with childhood trauma increases the risk for attempting suicide. *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35 (8): 1674-1683. DOI: 10.1038/npp.2009.236
  55. Kaminsky Z., Wilcox H.C., Eaton W.W. et al. Epigenetic and genetic variation at SKA2 predict suicidal behavior and post-traumatic stress disorder. *Transl. Psychiatry.* 2015; 5 (8): e627. DOI: 10.1038/tp.2015.105
  56. Pandey G.N., Rizavi H.S., Zhang H., et al. The expression of the suicide-associated gene SKA2 is decreased in the prefrontal cortex of suicide victims but not of nonsuicidal patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016; 19 (8): pyw015. DOI: 10.1093/ijnp/pyw015
  57. Xie M., Bu Y. SKA2/FAM33A: A novel gene implicated in cell cycle, tumorigenesis, and psychiatric disorders. *Genes Dis.* 2018; 6 (1): 25-30. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.11.001
  58. Sadeh N., Spielberg J.M., Logue M.W., et al. SKA2 methylation is associated with decreased prefrontal cortical thickness and greater PTSD severity among trauma-exposed veterans. *Mol. Psychiatry.* 2016; 21 (3): 357-363. DOI: 10.1038/mp.2015.134
  59. Lutz P.E., Zhou Y., Labbe A., et al. Decreased expression of nociception / orphanin FQ in the dorsal anterior cingulate cortex of suicides. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015; 25 (11): 2008-2014. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.08.015
  60. Brundin L., Björkqvist M., Petersén A., et al. Eur. Reduced orexin levels in the cerebrospinal fluid of suicidal patients with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol.* 2007; 17 (9): 573-579. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2007.01.005
  61. Hurd Y.L., Herman M.M., Hyde T.M., et al. Prodynorphin mRNA expression is increased in the patch vs matrix compartment of the caudate nucleus in suicide subjects. *Mol. Psychiatry.* 1997; 2 (6): 495-500. DOI: 10.1038/sj.mp.4000319
  62. Gross-Isseroff R., Dillon K.A., Israeli M., et al. Regionally selective increases in mu opioid receptor density in the brains of suicide victims. *Brain Res.* 2010; 530 (2): 312-316. DOI: 10.1016/0006-8993(90)91301-v
  63. Gabilondo A.M., Meana J.J., García-Sevilla J.A. Increased density of mu-opioid receptors in the postmortem brain of suicide victims. *Brain Res.* 1995; 682 (1-2): 245-250. DOI: 10.1016/0006-8993(95)00333-1
  64. Dacht F., Brown J.B., Valyi-Nagy T., et al. Selective time-dependent changes in activity and cell-specific gene expression in human postmortem brain. *Sci Rep.* 2021; 11: 6078. DOI: 10.1038/s41598-021-85801-6
  65. Noble P.A., Pozhitkov A.E. Cryptic sequence features in the active postmortem transcriptome. *BMC. Genomics.* 2018; 19 (675): DOI: 10.1186/s12864-018-5042-x
  66. Furezyk K., Schutová B., Michel T., et al. The neurobiology of suicide – a review of post-mortem studies. *J. Mol. Psychiatry.* 2013; 1 (1): 2. DOI: 10.1186/2049-9256-1-2
  67. Copley J.N., Fiorello M.L., Bailey D.M. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biol.* 2018; 15: 490-503. DOI: 10.1016/j.redox.2018.01.008
  68. Turecki G. The molecular bases of the suicidal brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014; 15 (12): 802-816. DOI: 10.1038/nrn3839
  69. Mirkovic B., Laurent C., Podlipski M.-A., et al. Genetic association studies of suicidal behavior: a review of the past 10 years,

- progress, limitations, and future directions. *Front Psychiatry*. 2016; 7: 158. DOI: 10.3389/fpsy.2016.00158
70. Mann J.J., Currier D.M. Stress, genetics and epigenetic effects on the neurobiology of suicidal behavior and depression. *Eur. Psychiatry*. 2010; 25 (5): 268-271. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2010.01.009
71. Руженков В.А., Руженкова В.В., Боева А.В. Концепции суицидального поведения. *Суицидология*. 2012; 4: 52-60. [Ruzhenkov V.A., Ruzhenkova V.V., Bueva A.V. Concepts of suicidal behavior. *Suicidology*. 2012; 4: 52-60.] (In Russ)
72. Хритинин Д.Ф., Есин А.В., Сумарокова М.А., Шчукина Е.П. Основные модели суицидального поведения. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2017; 3 (96): 71-77. [Khritinin D.F., Esin A.V., Sumarokova M.A., Shchukina E.P. Basic models of suicidal behavior. *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology*. 2017; 3 (96): 71-77.] DOI: 10.26617/1810-3111-2017-3(96)-71-77. (In Russ)
73. Ludwig B., Roy B., Wang Q. et al. The life span model of suicide and its neurobiological foundation. *Front Neurosci*. 2017; 11: 74. DOI: 10.26617/1810-3111-2017-3(96)-71-77.: 10.3389/fnins.2017.00074
74. Розанов В.А. Гены и суицидальное поведение. *Суицидология*. 2013; 4 (1): 3-14. [Rozanov V.A. Genes and suicidal behavior. *Suicidology*. 2013; 4 (1): 3-14.] (In Russ)
75. Guner N., Kulikova Y., Llull J. Marriage and Health: Selection, Protection, and Assortative Mating. *Eur. Econ. Rev*. 2018; 104: 138-166. DOI: 10.1016/j.euroecorev.2018.02.005
76. Розанов В.А., Кибитов А.О., Гайнетдинов Р.Р. и др. Современное состояние молекулярно-генетических исследований в суицидологии и новые возможности оценки риска суицида. *Суицидология*. 2019; 10 (1): 3-20. [Rozanov V.A., Kibitov A.O., Gainetdinov R.R. et al. The current state of molecular genetic research in suicidology and new opportunities for assessing the risk of suicide. *Suicidology*. 2019; 10 (1): 3-20.] DOI: 10.32878/suiciderus.19-10-01(34)-3-20 (In Russ / Engl)

## THE ROLE OF GENOME IN SUICIDAL BEHAVIOR (literature review)

V.A. Kozlov, A.V. Golenkov,  
S.P. Sapozhnikov

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia  
golenkovav@inbox.ru

### Abstract:

The literature review is devoted to the analysis of the relationship of suicidal behavior with both gene loci and established gene polymorphisms. The relationship with suicides of both individual genes and their groups is considered. Information about single nucleotide polymorphisms of genes regulating the concentration of cortisol (*genes FKBP5, SLC6A3, CRHR1, CRHR2, SKA2*) is especially valuable, since it is this group of genes that regulates the stress response and is involved in the formation of the depressive state along with serotonergic (*genes 5-HTTLPR, HTR2A*) and adrenergic (*genes ADRA2A, ADRA2B*) systems, the pathology of which is usually associated with various forms of depression and suicide. It is particularly interesting that different polymorphisms of genes (*CRHR1, CRHR2, SKA2*) that regulate the concentration of cortisol are characteristic of age and sex groups and therefore determine the differences in frequency, age and reasons for committing suicide. In addition, the role of polymorphisms in the implementation of suicide of the gene for proteins of the *YWHAE* family, the gene for the neurotrophic factor *NTRK2*, and the reward system is considered. The questions of the formation of possible ways to search for means of preventing the development of the suicidal phenotype are discussed. The authors proposed to distinguish the suicidal phenotype into an independent group of conditions, considered as a multifactorial disease, the final result of which is committing suicide or its attempt, requiring codification and requiring the development of a classification of variants of etiology and pathogenesis.

*Key words:* suicide, suicidal phenotype, gene network, cortisol, adrenal system, serotonin system

### Вклад авторов:

V.A. Kozlov: дизайн структуры статьи, сбор материала и перевод публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

A.V. Golenkov: сбор материала, написание и редактирование текста рукописи;

S.P. Sapozhnikov: сбор материала, написание и редактирование текста рукописи.

### Authors' contributions:

V.A. Kozlov: design of the structure of the article, collection of material and translation of publications on the topic of the article, writing of the text of the manuscript;

A.V. Golenkov: collection of material, writing and editing of the text of the manuscript;

S.P. Sapozhnikov: collection of material, writing and editing of the text of the manuscript.

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: 09.02.2021. Принята к публикации / Accepted for publication: 22.04.2021.

Для цитирования: Козлов В.А., Голеньков А.В., Сапожников С.П. Роль генома в суицидальном поведении (обзор литературы). *Суицидология*. 2021; 12 (1): 3-22. doi.org/10.32878/suiciderus.21-12-01(42)-3-22

For citation: Kozlov V.A., Golenkov A.V., Sapozhnikov S.P. The role of the genome in suicidal behavior (literature review). *Suicidology*. 2021; 12 (1): 3-22. doi.org/10.32878/suiciderus.21-12-01(42)-3-22 (In Russ / Engl)