

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

В.А. Козлов, А.В. Голенков, П.Б. Зотов, И.Е. Булыгина

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

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

*V.A. Kozlov, A.V. Golenkov,
P.B. Zotov, I.E. Bulygina*

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

Сведения об авторах:

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

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

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

Булыгина Ирина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент (SPIN-код: 9119-0910; ORCID iD: 0000-0003-4433-6908). Место работы и должность: доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: г. Чебоксары, ул. Пирогова, 6. Телефон: +7 (905) 343-20-54, электронный адрес: ibuligina@rambler.ru

Information about the authors:

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

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

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

Bulygina Irina Evgenyevna – MD, PhD (SPIN-code: 9119-0910; ORCID iD: 0000-0003-4433-6908). Place of work and position: Assistant Professor of the Department of Psychiatrics, Medical Psychology and Neurology, I.N. Uliyanov Chuvash State University. Address: 6 Pirogov Str, Cheboksary, Russia. Tel.: +7 (905) 343-20-54, email: ibuligina@rambler.ru

Накоплен большой массив литературы, в которой доказывается, что суицидальное поведение (завершённые суициды) индуцировано воспалением периферической и центральной нервной системы, реализую-

щимся вследствие врождённых генных полиморфизмов и/или изменения эпигеномных меток. Цель работы – систематизация сведений о роли цитокинов и воспалительных хемокинов в процессах трансляции геномных дефектов в суицидальное поведение у психически здоровых людей. В работе рассмотрена патофизиология нейровоспаления, приведены молекулярные и цитологические сведения, формирующие естественнонаучное представление о различиях нейровоспаления с участием микроглии, цито- и хемокинов и классического воспаления с активацией периферических макрофагов, Т-клеток, продуктов эйкозотетраеновой кислоты. Обсуждается роль кинуренинового пути и NMDA-рецепторов в формировании нейровоспаления и суицидального поведения. Показано как периферическое воспаление может индуцировать нейровоспаление. Патофизиология формирования суицидального поведения рассмотрена на примерах связи нейровоспаления с его проявлениями (суицидальными мыслями, суицидальными попытками и завершёнными суицидами) у лиц без психических нарушений. **Выводы:** 1. Нейровоспаление меняет адаптивный поведенческий паттерн человека на дезадаптивный (девиантный, делинквентный, суицидальный, патологический в виде каких-либо явных психических нарушений) в силу того, что воспаление всегда нарушает функцию. 2. Обнаружение связи нейровоспаления с суицидальным поведением является одним из вероятных доказательств биологической природы суицидов. 3. Раскрытие роли хронического вялотекущего нейровоспаления в процессах формирования дезадаптивного поведенческого паттерна может формировать инновационный подход для разработки более эффективных методов профилактики и лечения как суицидального поведения (завершённых суицидов), так и психических (личностных, аддиктивных) нарушений.

Ключевые слова: нейровоспаление, микроглия, цитокины, хемокины, суицидальное поведение (завершённый суицид), одонуклеотидные полиморфизмы, кинуренин, триптофан, NMDA

Самоубийство – одна из основных причин смерти во всём мире. Анализ данных о смертности от самоубийств среди молодых людей в возрасте 15-24 лет в странах с самым высоким индексом человеческого развития (Австралии, Германии, Дании, Ирландии, Канаде, Нидерландах, Норвегии, Сингапуре, США, Швейцарии) показал, что каждое самоубийство в этой возрастной когорте приводит к потере 58,8 года жизни и обходится в 800057,87 долларов в виде экономических потерь [1]. Таким образом, самоубийства остаются серьёзной проблемой с огромными экономическими затратами. В то же время всё чаще признаётся, что самоубийство – это не столько социальное, сколько биологическое и медицинское явление. В связи с этим в пятом издании американского Диагностического статистического руководства по психическим расстройствам (*DSM-V*) суицидальное поведение (СП) рассматривается как отдельное психическое расстройство [2]. Считается, что патофизиологические процессы, приводящие к нейробиологической дисфункции и СП, опосредованы иммунной системой. Эти предположения привели к появлению большого количества литературы, в которой говорится о том, что воспаление периферической и центральной нервной системы связано с СП [3]. Однако роль воспалительных процессов в развитии СП и его трансформации в суицидальную попытку или завершённый суицид остаётся малоизученной областью для отечественных исследователей.

Suicide is one of the leading causes of death worldwide. An analysis of data on suicide deaths among young people aged 15-24 in countries with the highest human development index – Norway, Australia, Switzerland, Germany, Denmark, Singapore, the Netherlands, Ireland, Canada and the United States – showed that every suicide in this age cohort results in a loss of 58.8 years of life and costs \$800,057.87 in economic losses [1]. Thus, suicide remains a serious problem with enormous economic costs. At the same time, it is increasingly recognized that suicide is not much of a social rather a biological and medical phenomenon. In this regard, in the fifth edition of the Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders – *DSM-V* – suicidal behavior (SB) is considered as a separate mental disorder [2]. The pathophysiological processes leading to neurobiological dysfunction and SB are believed to be mediated by the immune system. These assumptions have led to a large body of literature suggesting that inflammation of the peripheral and central nervous system is associated with SB [3]. However, the role of inflammatory processes in the development of SB and its transformation into a suicide attempt or completed suicide remains a poorly studied area for domestic researchers.

Цель данной работы – систематизировать сведения о роли цитокинов и воспалительных хемокинов в процессах трансляции геномных дефектов в СП.

Успехи в области нейробиологии, генетики и протеомики последних десятилетий привели к аргументированному предположению, что, возможно, основной причиной психических нарушений вообще и СП в частности, является хроническое вялотекущее нейровоспаление, индуцированное накоплением в геноме большого однонуклеотидных полиморфизмов генов, являющихся структурными генами белков-цитокинов воспаления и/или регулирующих их трансляцию [4, 5], либо расставляющих в ДНК патологические эпигеномные метки [6, 7, 8], либо генами, экспрессия которых компрометирует гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [9, 10, 11, 12]. В настоящее время экспрессию провоспалительных цитокинов в макрофагоподобных клетках и микроглии в головном мозге прямо связывают с болезненным (дезадаптивным) поведением [13]. Первичный наследуемый дефект этих генов может инициироваться средовыми факторами, такими как: вирусные инфекции (чаще, по-видимому, внутриутробное, реже прижизненное, инфицирование вирусом гриппа, герпеса 1 и 2, цитомегаловируса, Эпштейна-Барр, ретровируса и вируса Борна [14, 15]), образование антител к *NMDA*-рецепторам [16], токсоплазмоз [17], кишечные инфекции [18], курение [19] и компоненты (бенз(а)пирен) табачного дыма [20], компоненты некоторых видов алкоголя (например, абсент) [21], дефицит лития в питьевой воде [22] и алиментарный дефицит холекальциферола [23], личные, генуинно-свойственные [24] и воспитанные (в том числе социальной средой) черты личности (избыточная эмоциональность, агрессивность поведения, ранние детские травмы, но не недавний стресс [25]), хронические истощающие заболевания (инфекционно-воспалительного генеза, терминальная онкопатология) и социально-экономическое неблагополучие [26]. Курение табака, по-видимому, может являться прямой причиной нейровоспаления [27]. Приобретенный аутоиммунный энцефалит, например, может приобретать черты, свойственные аутизму [28].

В частности, связь СП с воспалением можно продемонстрировать результатом мета-анализа S.P. Neupane и соавт. (2023), основанном на 36 исследованиях, включавших 2679 человек с СП и 6839 субъектов сравнения, у которых контролировали четыре биомаркера плазмы крови, связанных с иммуните-

The aim of this work is to systematize information about the role of cytokines and inflammatory chemokines in the processes of translation of genomic defects in SB.

Advances in neurobiology, genetics and proteomics in recent decades have led to reasonable speculation that perhaps the root cause mental disorders in general and SB in particular, is a *chronic sluggish neuroinflammation* induced by the accumulation in the patient's genome of single-nucleotide polymorphisms of genes that are structural genes of inflammatory cytokine proteins and/or regulate their translation [4, 5], or that place pathological epigenomic marks in DNA [6, 7, 8], or genes whose expression compromises the blood-brain barrier (BBB) [9, 10, 11, 12]. Currently, the expression of pro-inflammatory cytokines in macrophage-like cells and microglia in the brain has been directly linked to disease behavior [13]. The primary inherited defect of these genes can be initiated by environmental factors, such as: viral infections (more often, apparently, intrauterine, less often intravital, infection with influenza virus, herpes 1 and 2, cytomegalovirus, Epstein-Barr, retrovirus and Born virus [14, 15]), formation of antibodies to *NMDA* receptors [16], toxoplasmosis [17], intestinal infections [18], smoking [19] and components (benzo(a)pyrene) of tobacco smoke [20], components of some types of alcohol (for example, absinthe) [21], lithium deficiency in drinking water [22] and nutritional deficiency of cholecalciferol [23], personal, genetically characteristic [24] and nurtured (including by the social environment) personality traits (excessive emotionality, aggressive behavior, early childhood trauma, but not recent stress [25]), chronic debilitating diseases (infectious-inflammatory origin, terminal cancer pathology) and socio-economic disadvantage [26]. Tobacco smoking appears to be a direct cause of neuroinflammation [27]. Acquired autoimmune encephalitis, for example, can acquire features characteristic of autism [28].

In particular, the association of SB with inflammation can be demonstrated by the result of a meta-analysis of S.P. Neupane et al. (2023), based on 36 studies, including 2679 people with SB and 6839 comparison subjects, who monitored four plasma biomarkers associated with immuni-

том: С реактивный белок (СРБ), интерлейкины *IL-6* и *IL-1 β* , фактор некроза опухоли (*TNF- α*). СП было связано с более высоким уровнем СРБ в крови по сравнению с лицами здоровой контрольной группы (стандартизованные средние различия (ССР) =1,42, 95% ДИ=0,85-1,98); пациенты только с депрессией (ССР=1,23, 95% ДИ=0,20-2,26); и пациенты с любыми психическими расстройствами (ССР=0,39, 95% ДИ=0,22-0,55). Плазменные концентрации *IL-6* были выше у пациентов с СП по сравнению со здоровой контрольной группой (ССР=1,13, 95% ДИ=0,45-1,82) и по сравнению с психически больными без СП (ССР=0,22, 95% ДИ=0,11-0,33)]. При проведении мета-регрессионного анализа и анализа подгрупп было установлено, что повышенный уровень СРБ у пациентов с СП в первую очередь обусловлен недавней попыткой суицида [29]. Наличие связи между СП и плазменными концентрациями *IL-2*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF- α* и *VEGF* (эндотелиальный фактор роста сосудов) у больных с большим депрессивным психозом аргументировано в результате мета-анализа 42 полнотекстовых статей, выделенных из выборки в 125 публикаций [30]. *IL-6* ранее был идентифицирован как нейротрофический фактор [31]. *VEGF*, также известный как фактор проницаемости сосудов, увеличивает проницаемость ГЭБ [32]. Статистическое значимое уменьшение его концентрации в плазме крови в сочетании с низкими концентрациями в крови *IL-2* было обнаружено у суицидентов в сопоставлении с контрольными лицами [33]. Как информационный лиганд *TNF- α* работает в двух формах – растворимой (свободно присутствует в межклеточном пространстве) и трансмембранный (фиксированная форма клеточной мембраны) и имеет, как минимум, два рецептора (*TNF-R1* и *TNF-R2*, дифференциально экспрессируются и регулируются на разных типах клеток) и лигандная форма *TNF- α* . Такая регуляторная система создаёт «функциональную множественность» [34].

Таким образом, изменения статуса нейромедиаторных систем – нарушения обмена дофамина, изменение аффинитета дофаминовых и серотониновых рецепторов, активности моноаминоксидаз и катехолоксиметилтрансферазы – изучаемых в XX в. как базовые причины развития шизофрении, биполярного расстройства личности, суицидального и других видов девиантного поведения – оказались вторичными маркерами низкоуровневого нейровоспаления [35].

Использование в составном термине «нейровос-

ty: С reactive protein (CRP), interleukins *IL-6* and *IL-1 β* , tumor necrosis factor (*TNF- α*). SB was associated with higher blood levels of CRP compared with healthy controls (standardized mean differences (SMD) =1.42, 95% CI=0.85–1.98); patients with depression only (SMR=1.23, 95% CI=0.20–2.26); and patients with any mental disorder (SMR=0.39, 95% CI=0.22–0.55). Plasma concentrations of *IL-6* were higher in patients with SB compared with healthy controls (SRR=1.13, 95% CI=0.45–1.82) and compared with psychiatric patients without SB (SRR=0.22, 95% CI=0.11–0.33)]. Meta-regression and subgroup analyze found that elevated CRP levels in patients with SB were primarily driven by a recent suicide attempt [29]. The connection between suicidality and plasma concentrations of *IL-2*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF- α* and *VEGF* (vascular endothelial growth factor) in patients with major depressive psychosis was substantiated as a result of a meta-analysis of 42 full-text articles isolated from a sample of 125 publications [30]. *IL-6* was previously identified as a neurotrophic factor [31]. *VEGF*, also known as vascular permeability factor, increases the permeability of the BBB [32]. A statistically significant decrease in its concentration in the blood plasma in combination with low blood concentrations of *IL-2* was found in suicide victims compared with control individuals [33]. As an information ligand, *TNF- α* works in two forms – soluble (freely present in the intercellular space) and transmembrane (fixed form of the cell membrane) and has at least two receptors (*TNF-R1* and *TNF-R2*, differentially expressed and regulated on different cell types) and the ligand form of *TNF- α* . Such a regulatory system creates “functional multiplicity” [34].

Thus, changes in the status of neurotransmitter systems – disturbances in dopamine metabolism, changes in the affinity of dopamine and serotonin receptors, the activity of monoamine oxidases and catecholoxymethyltransferase – studied in the 20th century as the main causes of the development of schizophrenia, bipolar personality disorder, suicidal and other types of deviant behavior – turned out to be secondary markers of low-level neuroinflammation [35].

The use of the concept “inflammation” in the compound term “neuroinflammation” at present may cause confusion and misun-

паление» понятия «воспаление» в настоящее время у специалистов, не находящихся в теме, может вызвать недоумение и непонимание. Поэтому, прежде чем анализировать публикации, доказывающие роль нейровоспаления в генезе СП, необходимо понять, что нейровоспаление это особый вид воспалительного процесса, протекающего в нервной системе, отличающийся от известного всем классического воспаления, запускаемого активацией индуцибельных циклооксигеназ с последующим синтезом каскада аутокоидов воспаления – простагландинов, лейкотриенов, кининов и др., вызывающих острую воспалительную реакцию.

Первое, что необходимо понять, любое воспаление – это многокомпонентный процесс, протекающий во времени и трёхмерном пространстве органа, течение которого меняется в процессе реализации в результате взаимодействия здоровых клеток и межклеточного пространства с медиаторами воспаления и вызванного воспалением изменением трёхмерной структуры органа и его тканей вследствие изменения клеточного состава (гибель клеток вследствие некроза и местной активации апоптоза, активация пролиферации клеток предшественников, миграция макрофагов, фибробластов, отёка и т.п.) и структурной реорганизации соединительной ткани в очаге воспаления, что приводит к нарушению функции. В головном мозге влияние воспалительного процесса на его трёхмерную организацию приводит к нарушению процессов нейропластичности, деятельности коннектома¹ в целом, выделения, транспорта и удаления нейромедиаторов, изменению скорости их диффузии. Если воспалительное нарушение функции происходит в головном мозге, то это неминуемо должно приводить к изменению поведения вследствие нарушения мышления, адекватности сознания в целом, что приводит к неверным умозаключениям и изменению долгосрочных и ситуационных поведенческих актов, реализация которых в патологическом виде не была бы возможной при физиологическом функционировании головного мозга.

Нейровоспаление – определение. До 90-х гг. XX века под этим термином понимали обычное воспаление, протекающее в нервной системе. То есть, термин отражал морфологическую локализацию воспалительного процесса и не более. Однако, по мере изучения воспалительных процессов нервной системы стало ясно, что нейровоспаление отличается от

understanding among specialists who are not in the know. Therefore, before analyzing publications proving the role of neuroinflammation in the genesis of SB, it is necessary to understand that neuroinflammation is a special type of inflammatory process occurring in the nervous system, different from the well-known classical inflammation, triggered by the activation of inducible cyclooxygenases with the subsequent synthesis of a cascade of inflammatory autacoids – prostaglandins, leukotrienes, kinins, etc., causing an acute inflammatory reaction.

The first thing you need to understand is that any inflammation is a multicomponent process that occurs in time and three-dimensional space of the organ, the course of which changes during the process of implementation as a result of the interaction of healthy cells and intercellular space with inflammatory mediators and changes in the three-dimensional structure of the organ and its tissues caused by inflammation due to changes cellular composition (cell death due to necrosis and local activation of apoptosis, activation of proliferation of progenitor cells, migration of macrophages, fibroblasts, etc.) and structural reorganization of connective tissue at the site of inflammation, which leads to dysfunction. In the brain, the influence of the inflammatory process on its three-dimensional organization leads to disruption of the processes of neuroplasticity, the activity of the connectome¹ as a whole, the release, transport and removal of neurotransmitters, and changes in the rate of their diffusion. If an inflammatory dysfunction occurs in the brain, then this should inevitably lead to a change in behavior due to a violation of thinking, the adequacy of consciousness in general, which leads to incorrect conclusions and changes in long-term and momentary behavioral acts, the implementation of which in a pathological form would not be possible in a physiological functioning of the brain.

Neuroinflammation – definition. Until the 90s of the 20th century, this term was understood as a common inflammation occurring in the nervous system. That is, the term reflected the morphological localization of the inflammatory process and nothing more. However, as the inflammatory processes of the nervous system were studied, it

¹ Полная структура нейронных связей в нервной системе / The complete structure of neural connections in the nervous system.

классически понимаемого воспаления. По этой причине содержание термина стало меняться. В классическом понимании воспаление – это реакция тканей на любое повреждение с участием лейкоцитов и белков плазмы, поступающих в очаг повреждения и обеспечивающих репаративно-регенеративный процесс. То есть, это взаимодействие между системным и местным врожденным иммунитетом, охватывающим эпителиальные барьеры, тканевые фагоциты (макрофаги и нейтрофилы), циркулирующие дендритные клетки, цитолитические лимфоидные клетки и множество хемокинов, цитокинов и интерферонов (обычно – *TNF-α*, *IL-1β*, *IL-6*, интерферон-гамма *IFN-γ*) [36]. При нейровоспалении активируются собственные иммунные клетки головного мозга – микроглия и потому оно представляет собой особый вид аутоиммунного заболевания. Нейровоспаление, как аутоиммунная патология, в целом протекает без участия *T*-клеточного ответа и формирования клона *B*-лимфоцитов, продуцирующих антитела к клеткам головного мозга. С этим с успехом справляется микроглия, превращаясь при альтерации в колонию макрофагов [37, 38]. Поэтому в настоящее время под термином нейровоспаление понимают изменение нейроиммунного статуса нервной системы, вызванное активацией микроглии [39]. Но такая трактовка этого процесса не находит понимания у большинства специалистов, непосредственно не связанных с тематикой нейродегенеративных процессов. В связи с этим, некоторые авторы считают термин «нейровоспаление» скомпрометированным, поскольку исторически он сформировался, когда под нейровоспалением подразумевали просто воспалительный процесс в нервной системе, протекающий с участием циклоксигеназной системы и производных эйкозотетраеновой кислоты. Как известно, он реализуется при участии микроглии, а классические медиаторы воспаления, такие как простагландины, лейкотриены и медиаторы хемотаксиса макрофагов и фибробластов – не являются ведущими факторами нейровоспаления. Это отличает патогенез классически понимаемого воспалительного процесса от того, что наблюдается при альтерации нервной системы. Анализ микрочипов посмертной коры головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, пациентов с шизофренией и пациентов с воспалительными заболеваниями не выявил никаких связей между классическим воспалением и нейровоспалением [40]. Более того, формальное определение термина «нейровоспаление» и согласованные критерии его опре-

became clear that neuroinflammation differs from classically understood inflammation. For this reason, the content of the term began to change. In the classical sense, inflammation is a tissue reaction to any damage with the participation of leukocytes and plasma proteins entering the site of damage and providing a reparative and regenerative process. That is, it is an interaction between systemic and local innate immunity, involving epithelial barriers, tissue phagocytes (macrophages and neutrophils), circulating dendritic cells, cytolytic lymphoid cells and a variety of chemokines, cytokines and interferons (usually *TNF-α*, *IL-1β*, *IL-6*, interferon-gamma *IFN-γ*) [36]. Neuroinflammation activates the brain's own immune cells, microglia, and therefore represents a special type of autoimmune disease. Neuroinflammation, as an autoimmune pathology, generally occurs without the participation of a *T*-cell response and the formation of a clone of *B*-lymphocytes that produce antibodies to brain cells. Microglia successfully copes with this, turning into a colony of macrophages during alteration [37, 38]. Therefore, the term neuroinflammation is currently understood as a change in the neuroimmune status of the nervous system caused by activation of microglia [39]. But this interpretation of this process does not find understanding among most specialists who are not directly related to the topic of neurodegenerative processes, and therefore, some authors consider the term “neuroinflammation” to be compromised, since historically it was formed when neuroinflammation was simply meant as an inflammatory process in the nervous system, proceeding with the participation of the cyclooxygenase system and eicosotetraenoic acid derivatives, while it is realized with the participation of microglia, and classical mediators of inflammation, such as prostaglandins, leukotrienes and mediators of chemotaxis of macrophages and fibroblasts, are not leading factors of neuroinflammation, which distinguishes the pathogenesis of the classically understood inflammatory process from that, which is observed during alteration of the nervous system. Analysis of microarrays of postmortem cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, patients with schizophrenia and patients with inflammatory diseases did not reveal any links between classical inflammation and neuroinflammation [40]. Moreover, a formal

деления не сформулированы. То есть, границы термина и его содержание не определены. По этой причине, ряд авторов, сообщая о каких-то патофизиологических и клеточных эффектах нейровоспаления, имеют в виду классическое воспаление (альтерация, активирующая циклооксигеназную систему и T-клеточный ответ), а ряд других – нейроиммунный процесс (активация микроглии, продуцирующей цитокины воспаления – некоторые интерлейкины, фактор некроза опухоли, некоторые интерфероны и др.), но оба воспалительных процесса, реализуемые разными биологическими механизмами, протекают в нервной системе [41]. Следует заметить, что продукты циклооксигеназной системы (простагландины и лейкотриены), по-видимому, не влияют на процессы поведения и мышления, тогда как продуцируемые микроглией цитокины воспаления имеют ряд плеiotропных эффектов, в том числе, поведенческих. Например, в эксперименте *IL-6*¹ и *IL-1β* у мышей формировали депрессивноподобные фенотипы [42]. При расстройствах аутистического спектра обнаружены повышенные концентрации *TNF-α*, *IL-4*, *IL-21*, фактор активации B-лимфоцитов (*BAFF*) и индуцированное ими вялотекущее нейровоспаление [43, 44]. В связи с указанными выше причинами, термин «нейровоспаление» предлагается заменить новым термином – «глиопатии» [45].

В свою очередь термин глиопатия так же точно не определён и трактуется либо очень широко: «Любое состояние, затрагивающее главным образом глию, обычно понимаемое как доброкачественное» [46], – либо применяемое в очень узком смысле: «Термин глиопатия предложен для описания дисфункциональной и неадаптивной реакции глиальных клеток, в частности астроцитов и микроглии, на повреждение нервной системы, которое инициируется внезапным вызванным травмой повышением внеклеточной концентрации глутамата...», – конец цитаты [47]. Тогда как, исходя из изложенного выше, понятно, что нейроиммунное воспаление запускается не только одним глутаматом, как это считалось ранее, и глутаматное повреждение при этом процессе может иметь место, но это далеко не основополагающий процесс.

Такой подробный разбор терминологических нюансов необходим для понимания, что поиск гене-

definition of the term “neuroinflammation” and agreed criteria for its definition have not been formulated. That is, the boundaries of the term and its content are not defined. For this reason, a number of authors, reporting some pathophysiological and cellular effects of neuroinflammation, mean classical inflammation (an alteration that activates the cyclooxygenase system and T-cell response), and a number of others – a neuroimmune process (activation of microglia producing inflammatory cytokines – some interleukins, tumor necrosis factor, some interferons, etc.), but both inflammatory processes, realized by different biological mechanisms, occur in the nervous system [41]. It should be noted that the products of the cyclooxygenase system (prostaglandins and leukotrienes) apparently do not affect the processes of behavior and thinking, while inflammatory cytokines produced by microglia have a number of pleiotropic effects, including behavioral ones. For example, in an experiment, *IL-6*¹ and *IL-1β* formed depressive-like phenotypes in mice [42]. Increased concentrations found in autism spectrum disorders *TNF-α*, *IL-4*, *IL-21*, B-lymphocyte activating factor (*BAFF*) and low-grade neuroinflammation induced by them [43, 44]. In connection with the above reasons, the term “neuroinflammation” is proposed to be replaced by a new term – “gliopathies” [45].

In turn, the term gliopathy is also not precisely defined and is interpreted either very broadly: “Any condition affecting mainly glia, usually understood as benign” [46], or used in a very narrow sense: “The term gliopathy is proposed to describe dysfunctional and maladaptive response of glial cells, in particular astrocytes and microglia, to damage to the nervous system, which is initiated by a sudden injury-induced increase in extracellular glutamate concentrations...” – end of quote [47]. Whereas, based on the above, it is clear that neuro-immune inflammation is triggered not only by glutamate alone, as was previously thought, and glutamate damage may occur during this process, but this is far from the fundamental process.

Such a detailed analysis of terminological nuances is necessary to understand that the search for genetic correlates of any

¹ *IL-6* активирует сигнальный путь, включающий белки JAK/STAT и характеризующийся специфической петлёй отрицательной обратной связи, оказываемой цитоплазматическим белком-супрессором цитокиновой сигнализации-3 / *IL-6* activates a signaling pathway involving JAK/STAT proteins and characterized by a specific negative feedback loop exerted by cytoplasmic suppressor of cytokine signaling protein-3 (SOCS3) [48].

тических коррелятов каких-либо сложных поведенческих актов, таких как, например, СП и завершённые суициды требует однозначного понимания – с чем мы ищем ассоциативные связи. Поэтому если границы и содержание термина однозначно не определены, нет и не может быть обнаружения однозначных ассоциаций каких-либо генных полиморфизмов с СП. Тем не менее, отдельные известные звенья этого процесса, например, генетически обусловленная гиперреакция микроглии в виде перехода части клеток в патологическую форму макрофагов без явных внешних альтеративных стимулов с формированием вялотекущего воспаления, вполне может быть связана с большей частотой суицидов у носителей этих аллелей.

Ещё одна сложность понимания нейроиimmunно-го воспаления с участием микроглии состоит в том, что иммунная система и её цитокиновые, и хемотаксические белковые регуляторы в нервной системе являются элементом физиологического информационного обмена, то есть, присутствуют всегда и их обнаружение не свидетельствует о наличии патологического процесса. Патологический аутоиммунный процесс в нервной системе начинается тогда, когда количественные параметры белковых регуляторов выходят за пределы физиологических концентраций [49, 50, 51].

По-видимому под нейровоспалением (глиопатией) следует понимать процесс активации части клеток микроглии с их трансформацией в макрофаги и аутоиммунной реакцией в отношении не только патологически изменённых, но и нормальных нейронов, протекающий с выделением нейромедиаторов, иммунных и провоспалительных цитокинов в количествах, превышающих концентрации физиологического регулирования, в том числе таких как простагландин E, оксид азота и арахидоновая кислота [52], не завершающийся по мере истощения защитной необходимости, и потому протекающий в виде вялого, длительного воспаления без явной яркой клинической симптоматики. С позиций современного знания можно думать, что так себя ведёт клон клеток с изначально изменённым геномом.

Нейровоспаление может быть запущено и без участия патологических однонуклеотидных полиморфизмов – инфекциями, черепно-мозговыми травмами, воздействием токсинов, в том числе эндогенного биологического происхождения, индуцировавших классическое воспаление в других частях тела, особенно при скомпрометированном ГЭБ (генуинно

complex behavioral acts, such as, for example, SB and completed suicides, requires an unambiguous understanding of what we are looking for associative connections with. Therefore, if the boundaries and content of the term are not clearly defined, there is no and can be no detection of unambiguous associations of any gene polymorphisms with SB. However, certain known links in this process, for example, a genetically determined hyperreaction of microglia in the form of the transition of some cells into the pathological form of macrophages without obvious external alternative stimuli with the formation of low-grade inflammation, may well be associated with a higher frequency of suicides in carriers of these alleles.

Another difficulty in understanding neuroimmune inflammation with the participation of microglia is that the immune system and its cytokine and chemotactic protein regulators in the nervous system are an element of physiological information exchange, that is, they are always present and their detection does not indicate the presence of a pathological process. The pathological autoimmune process in the nervous system begins when the quantitative parameters of protein regulators go beyond physiological concentrations [49, 50, 51].

Apparently, neuroinflammation (gliopathy) should be understood as the process of activation of some microglial cells with their transformation into macrophages and an autoimmune reaction in relation to not only pathologically altered, but also normal neurons, occurring with the release of neurotransmitters, immune and proinflammatory cytokines in quantities exceeding physiological concentrations. regulation, including prostaglandin E, nitric oxide and arachidonic acid [52], which does not end when the protective need is exhausted, and therefore occurs in the form of sluggish, prolonged inflammation without obvious bright clinical symptoms. From the standpoint of modern knowledge, one can think that a clone of cells with an initially changed genome behaves this way.

Neuroinflammation can be triggered without the participation of pathological single nucleotide polymorphisms – by infections, traumatic brain injuries, exposure to toxins, including endogenous biological origin, which induced classical inflammation in other parts of the body, especially

или в результате внешних воздействий, как ранее предшествовавших, так и вызванных сиюминутно). Например, нейровоспаление играет решающую роль в развитии болезни Альцгеймера. Но при этом нейровоспаление при болезни Альцгеймера одновременно вовлекает периферическую иммунную систему, что может способствовать делению лейкоцитов и укорочению теломер [53]. То есть, между нейровоспалением и воспалительным процессом, протекающим на периферии, должен существовать некий регуляторный интерфейс, обеспечивающий динамическое взаимодействие этих двух типов воспаления. Авторами этого исследования обнаружено, что у больных с выраженными когнитивными нарушениями при деменции Альцгеймеровского типа были самые низкие уровни *IL-1 β* , обусловленные наличием аллеля C rs16944 *IL-1 β* [53]. Связь риска развития болезни Альцгеймера с клетками микроглии, видимо, обусловлена тем, что генетическим фактором, запускающим эту патологию, является экспрессируемый клетками миелоидной линии трансмембранный рецептор *CD33* [54, 55].

Если одним из классических признаков воспаления вообще является нарушение функции, то и нейровоспаление также должно сопровождаться нарушением функции. Но, поскольку континуумом этого воспаления является нервная система, то вызванное нейровоспалением нарушение функции имеет свои особенности. Это нарушение мышления в целом, ассоциаций, эмоций, принятия решений, действий. Поэтому у кого-то нейровоспаление будет проявлять себя расстройствами аутистического спектра, у кого-то – шизофренического [56], у кого-то депрессивного [57], у кого-то делинквентными нарушениями поведения [58], а у кого-то – СП, что очевидно зависит от исходного состояния генома, области преимущественного повреждения участка головного мозга, наличия внешних дополнительных факторов, в том числе в виде воспитанных социальных принципов. То есть, если мышление здорового мозга и формируемое им поведение носят в целом адаптивный характер, то при нейровоспалении мышление и поведение (как интегральное проявление повреждённых функций мозга) становятся дезадаптивными и трансформируются в патологические поведенческие и клинические фенотипы. При смешении форм нейровоспаления это должно проявлять себя большей частотой суицидов среди лиц с различными психическими нарушениями, чем в популяции, что и наблюдается в действительности.

when the BBB is compromised (genuinely or as a result of external influences, as previously preceding and caused immediately). For example, neuroinflammation plays a critical role in the development of Alzheimer's disease. But at the same time, neuroinflammation in Alzheimer's disease simultaneously involves the peripheral immune system, which can contribute to the division of leukocytes and shortening of telomeres [53]. That is, between neuroinflammation and the inflammatory process occurring in the periphery, there must be some regulatory interface that ensures the dynamic interaction of these two types of inflammation. The authors of this study found that patients with severe cognitive impairment in Alzheimer's type dementia had the lowest levels of *IL-1 β* due to the presence of the C allele rs16944 *IL-1 β* [53]. The association of the risk of developing Alzheimer's disease with microglial cells is apparently due to the fact that the genetic factor that triggers this pathology is the transmembrane receptor expressed by cells of the myeloid lineage *CD 33* [54, 55].

If one of the classic signs of inflammation in general is dysfunction, then neuroinflammation should also be accompanied by dysfunction. But since the continuum of this inflammation is the nervous system, the dysfunction caused by neuroinflammation has its own characteristics. This is a violation of thinking in general, associations, emotions, decision-making, and actions. Therefore, for some, neuroinflammation will manifest itself as autism spectrum disorders, for some – as schizophrenic [56], for some – as depressive [57], for some – as delinquent behavior disorders [58], and for some – as SB, which obviously depends on the initial state of the genome, the area of predominant damage to the brain region, and the presence of external additional factors, including in the form of educated social principles. That is, if the thinking of a healthy brain and the behavior formed by it are generally adaptive in nature, then with neuroinflammation, thinking and behavior (as an integral manifestation of damaged brain functions) become maladaptive and are transformed into pathological behavioral and clinical phenotypes. When the forms of neuroinflammation are mixed, this should manifest itself in a higher frequency of suicides among individuals with various mental disorders than in the population, which is

Основными компонентами нейровоспаления считают [59, 60]:

- 1) высвобождение медиаторов воспаления: *TNF- α* , *IL-1 β* и *IL-6* – компрометируют ГЭБ, что
- 2) увеличивает проницаемость сосудов, а это облегчает
- 3) лейкоцитарную инфильтрацию очага поражения, индуцирующую
- 4) активацию клеток нейроглии.

Очевидно, что независимо от остроты процесса в любом случае при наличии соответствующих изменений генома нейровоспаление может вести к формированию суицидального фенотипа с соответствующим финалом.

Трансформация микроглии в макрофаги. Микроглия – клетки мезодермального происхождения, изначально представляющие собой макрофаги желточного мешка. В физиологических условиях сформировавшегося головного мозга выполняют функцию резидентных макрофагов [61, 62], а их число составляет 10-15% всех клеток головного мозга [63]. Их обычной функцией является модификация и устранение синаптических структур [64], а также ремоделирование нейронных сетей [65]. Эти клетки на ранних этапах эмбрионального развития появляются у всех видов позвоночных и необходимы на ранних этапах развития головного мозга [66]. Их количество зависит от концентрации в тканях головного мозга интерлейкина *IL-34* [66]. Популяция клеток микроглии здорового мозга гетерогенна, но этот вопрос находится в начальной стадии изучения. Считается, что в неповреждённом мозге микроглия находится в состоянии *M2* клеток (разветвлённые клетки), осуществляющих функцию нейропротекции. Любая альтерация вызывает трансформацию в макрофагальную *M1* форму (амёбоидные клетки), реализующую процесс нейровоспаления [67, 68]. Изменение *M1/M2* фенотипа микроглии является взаимнообратимым и перетекаемым процессом, но может смещаться в пользу преобладания одной из форм [69]. Процесс трансформации *M2>M1* может запускаться и управляться нейронами [70, 71]. Трансформация микроглии в фенотип *M1* вызывается интерферонами альфа (*IFN- α*) и *TNF- α* , а в фенотип *M2* – интерлейкинами *IL-4*, *IL-13* и *IL-25* [72, 73, 74]. При этом *M1* форма становится амёбоидной и получает способность активно перемещаться в межнейронных пространствах [75].

Таким образом, микроглия – это родственные миелоидному ростку клетки с врождённой функцией

actually observed.

The main components of neuroinflammation are considered [59, 60]:

- 1) release of inflammatory mediators: *TNF- α* , *IL-1 β* and *IL-6* – compromise the BBB, which
- 2) increases vascular permeability, which makes it easier for
- 3) leukocyte infiltration of the lesion, inducing
- 4) activation of neuroglial cells.

It is obvious that, regardless of the severity of the process, in any case, in the presence of corresponding changes in the genome, neuroinflammation can lead to the formation of a suicidal phenotype with a corresponding ending.

Transformation of microglia into macrophages. Microglia are cells of mesodermal origin, initially representing macrophages of the yolk sac. Under physiological conditions of the formed brain, they perform the function of resident macrophages [61, 62], and their number makes up 10-15% of all brain cells [63]. Their usual function is the modification and elimination of synaptic structures [64], as well as the remodeling of neural networks [65]. These cells appear in all vertebrate species at early stages of embryonic development and are essential in the early stages of brain development [66]. Their number depends on the concentration of interleukin *IL-34* in brain tissue [66]. The population of microglial cells in the healthy brain is heterogeneous, but this issue is in the early stages of study. It is believed that in the intact brain, microglia are in the state of *M2 cells* (branched cells), which perform the function of neuroprotection. Any alteration causes transformation into the macrophage *M1* form (amoeboid cells), which implements the process of neuroinflammation [67, 68]. The change in the *M1/M2* phenotype of microglia is a reciprocal and fluid process, but can shift in favor of the predominance of one of the forms [69]. The process of transformation *M2* \rightarrow *M1* can be triggered and controlled by neurons [70, 71]. The transformation of microglia into the *M1 phenotype* is caused by interferon-alpha (*IFN- α*) and *TNF- α* , and into the *M2 phenotype* by interleukins *IL-4*, *IL-13* and *IL-25* [72, 73, 74]. In this case, the *M1* form becomes amoeboid and gains the ability to actively move in the interneuron spaces [75].

макрофагов, находящиеся в резидентном состоянии в условиях физиологического состояния и переходящие в форму подвижных макрофагов при этиологически любой альтерации головного мозга. Этот процесс в том числе управляем нейронами, следовательно нейроны, имеющие генетические дефекты, могут запускать трансформацию $M2 > M1$ без дополнительных внешних травмирующих стимулах. Функция $M1$ микроглии, как и у всяких макрофагов, – уничтожение чужеродных (инфекционные тела) и собственных повреждённых клеток (нейронов). Как и любая другая саногенная реакция, трансформация $M2 > M1$ может быть избыточной, то есть, формировать стойкое хроническое аутоиммунное воспаление.

Суициды и нейровоспаление. Связь суицидов с нейровоспалением в настоящее время исследована достаточно широко. Так, при сравнении 24 подростков-жертв самоубийств и 24 соотносимых по полу и возрасту нормальных контрольных субъектов установлено, что у жертв суицида по сравнению с нормальными контрольными субъектами в зоне Бродмана 10 (префронтальная кора) была значительно повышена экспрессия мРНК, *TNF- α* и интерлейкинов *IL-1 β* , *IL-6* [76]. В результате мета-анализа 187 полнотекстовых статей выявлена связь между суицидами и провоспалительными цитокинами в орбитофронтальной коре, области мозга, участвующей в суицидальной уязвимости, как это считают авторы мета-анализа. Также выявлена связь между суицидами, микроглиозом и активацией моноцитарно-макрофагальной системы [77]. Провоспалительные цитокины могут влиять на функции мозга и поведение, взаимодействуя с 1) гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью и 2) индоламин-2,3-диоксигеназой. В первом случае цитокины неблагоприятно меняют концентрацию кортизола, что оказывает пагубное воздействие на нейроны. Во втором – активация или ингибирование индоламин-2,3-диоксигеназы меняет метаболизма серотонина и выработку нейроактивных веществ [78]. Большинство исследований ассоциаций микроглии с суицидами обнаружило связь между СП и уровнями *IL-2*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF- α* и *VEGF* [79]. По крайней мере в отношении *IL-8* показано, что генетический полиморфизм в промоторной области *IL8 A251T*, предшествующий стартовому кодону, чаще встречался у женщин, пытавшихся совершить суицид, а женщины носители аллеля *T*, имели более высокую степень тревожности [80].

Thus, microglia are cells related to the myeloid lineage with the innate function of macrophages, which are in a resident state under physiological conditions and transform into the form of motile macrophages during etiologically any alteration of the brain. This process is also controlled by neurons. Therefore neurons with genetic defects can trigger the transformation $M2 > M1$ without additional external traumatic stimuli. The function of *M1 microglia*, like that of any macrophages, is the destruction of foreign cells (infectious bodies) and their own damaged cells (neurons). Like any other sanogenic reaction, the transformation $M2 > M1$ can be excessive, that is, it can form persistent chronic autoimmune inflammation.

Suicide and neuroinflammation. The relationship between suicide and neuroinflammation has now been studied quite widely. Thus, when comparing 24 adolescent suicide victims and 24 sex- and age-matched normal control subjects, it was found that in suicide victims, compared with normal control subjects, the expression of mRNA, *TNF- α* and interleukins was significantly increased in Brodmann area 10 (prefrontal cortex). *IL-1 β* , *IL-6* [76]. A meta-analysis of 187 full-text articles found an association between suicide and proinflammatory cytokines in the orbitofrontal cortex, a brain region implicated in suicidal vulnerability, according to the authors of the meta-analysis. A connection has also been identified between suicide, microgliosis and activation of the monocyte-macrophage system [77]. Proinflammatory cytokines can influence brain function and behavior by interacting with 1) the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and 2) indoleamine 2,3-dioxygenase. In the first case, cytokines adversely change cortisol concentrations, which has a detrimental effect on neurons. In the second, activation or inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase changes the metabolism of serotonin and the production of neuroactive substances [78]. Most studies of microglial associations with suicide have found associations between suicidality and levels of *IL-2*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF- α* and *VEGF* (vascular endothelial growth factor A) [79]. At least for *IL-8*, it has been shown that genetic polymorphisms in the *IL-8 promoter region A 251 T*, preceding the start codon, was more common in women who attempted suicide, and women are carriers of the allele *T* had a higher degree of anxiety [80].

Отдалённые морфологические последствия активации микроглии в виде выраженного глиоза наблюдаются у жертв суицида в дорсолатеральной префронтальной коре, передней поясной извилине и медиадорсальном таламусе [81].

Приведённых выше фактов достаточно для того, чтобы сделать вывод, что процесс активации нейровоспаления, формирующего СП, имеет многопетлевой характер. В доказательство этого можно привести ещё ряд обнаруженных фактов. Например, исследование в височной доле самоубийц экспрессии *NPAS4*¹, ключевого регулятора воспаления и нейропротекции, выявило значительное снижение экспрессии этого гена у суицидентов. При этом была выявлена значительная связь между метилированием гена *NPAS4* и экспрессией *NPAS4* в контрольной группе, чего не наблюдалось у лиц с завершённым суицидом. Авторы посчитали, что отсутствие корреляции между метилированием ДНК и экспрессией *NPAS4* является доказательством нарушения регуляции нейропротекции, осуществляемой *NPAS4*. Кроме того, у погибших суицидентов авторы обнаружили две группы генов, ключевым регулятором которых является *NPAS4*, которые в результате метилирования были: 1) экспрессированы: *ARPC2*², *CX3CL1*³, *PSMB2*⁴, *RNF41*⁵, *RSF1*⁶, *SPN*⁷ и *USP14*⁸ – ассоциированы с воспалением и иммунным ответом; 2) репрессированы: *GRIK2*⁹, *NDRG4*¹⁰,

Long-term morphological consequences of microglial activation in the form of pronounced gliosis are observed in suicide victims in the dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate cortex and mediadorsal thalamus [81].

The above facts are sufficient to conclude that the process of activation of neuroinflammation that forms SB is multi-loop in nature. A number of other discovered facts can be cited as proof of this. For example, a study of the expression of *NPAS4*¹, a key regulator of inflammation and neuroprotection, in the temporal lobe of suicide victims, revealed a significant decrease in the expression of this gene in suicide victims. At the same time, a significant relationship was identified between *methylation of the NPAS4* gene and *NPAS4* expression in the control group, which was not observed in individuals with completed suicide. The authors considered the lack of correlation between DNA methylation and *NPAS4* expression to be evidence of dysregulated neuroprotection exerted by *NPAS4*. In addition, in deceased suicide victims. The authors found two groups of genes, the key regulator of which is *NPAS4*, which, as a result of methylation, were: 1) expressed: *ARPC2*², *CX3CL1*³, *PSMB2*⁴, *RNF41*⁵, *RSF1*⁶, *SPN*⁷ and *USP14*⁸ – associated with inflammation and immune response; 2) repressed: *GRIK2*⁹, *NDRG4*¹⁰,

¹ *NPAS4* – белок 4 нейронального домена PAS (англ. Per-Arnt-Sim домен), фактор транскрипции PAS – мотив из 270 аминокислот, опосредующий взаимодействие различных факторов транскрипции из семейства PAS / neuronal PAS domain protein 4 (eng. Per – Arnt – Sim domain), PAS transcription factor – motif from 270 amino acids mediating interaction various factors transcriptions from families P.A.S.

² *ARPC2* – ген комплексной субъединицы 2/3 белка, связанной с актином, участвует в полимеризации актина / the gene for the complex subunit 2/3 of the actin-associated protein is involved in actin polymerization.

³ *CX3CL1* – ген фракталкина, также известного как хемокин (мотив C-X3-C) лиганд 1, обеспечивает миграцию клеток микроглии / fractalkine gene, also known as chemokine (C-X3-C motif) ligand 1, mediates microglial cell migration.

⁴ *PSMB2* – ген субъединицы протеасомы бета 2-го типа, расщепляет пептиды в АТФ/убиквитинзависимом процессе по нелизосомальному пути / is a type 2 proteasome subunit gene that degrades peptides in an ATP/ubiquitin-dependent process via the non-lysosomal pathway.

⁵ *RNF41* – ген убиквитин-протеинлигазы E3 NRDP1, функция не определена / gene E3 ubiquitin protein ligase NRDP1, function undetermined.

⁶ *RSF1* – ген фактора ремоделирования и интернализации 1, участвует в репрессии транскрипции / remodeling and internalization factor 1 gene, is involved in transcriptional repression.

⁷ *SPN* – ген сиалофорина (или лейкозиалин, или CD43), основной сиалогликопротеин на поверхности Т-лимфоцитов человека, моноцитов, гранулоцитов и некоторых В-лимфоцитов / sialoprotein gene (or leukosialin, or CD 43), the main sialoglycoprotein on the surface of human T-lymphocytes, monocytes, granulocytes and some B lymphocytes.

⁸ *USP14* – ген убиквитинспецифической протеазы 14, расщепляет убиквитиновую часть слитых с убиквитином предшественников / is a ubiquitin-specific protease 14 gene that cleaves the ubiquitin moiety of ubiquitin-fused precursors.

⁹ *GRIK2* – ген субъединицы 2-го типа каинатного ионотропного рецептора глутамата, участвует в механизме синаптической пластичности / is a gene for the type 2 subunit of the kainate ionotropic glutamate receptor, involved in the mechanism of synaptic plasticity.

¹⁰ *NDRG4* – ген одноименного белка из семейства α/β гидролаз, необходим для прогрессирования клеточного цикла, в частности, участвует в выживании первичных астроцитов / a gene of the same name for a protein from the α/β hydrolase family, is necessary for the progression of the cell cycle, in particular, it is involved in the survival of primary astrocytes.

*PPARD*¹ и *ZNF24*² – участвуют в нейроразвитии и передаче нервных импульсов [82].

Даже поверхностный анализ функций этих генов позволяет сделать вывод, что изменение их активности должны приводить к значительным изменениям как взаимоотношений микроглии и нейронов, так и нарушать их нормальное функционирование и морфологию. Кроме того, из результатов этого исследования следует, что кроме полиморфизмов, ассоциируемых с индукцией нейровоспаления генов, чаще происходящих в промоторной области, избыточная экспрессия продуктов этих генов может быть вызвана эпигенетическими регуляторами, такими как метилирование ДНК. Эпигенетические метки могут как наследоваться в череде нескольких поколений (геномный импринтинг), так и появляться вновь (или впервые) в течении жизни. Возможно, что такой механизм может формировать суицидальный фенотип у лиц, подвергавшихся систематическому жестокому обращению, особенно в детстве, либо у лиц с выученной беспомощностью.

Метилирование гена *SKA2* в зонде *Illumina HM450 cg13989295* оценивали на предмет связи с показателями СП и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) в 421 образце крови и 61 образце слюны у пациентов из когорты *Grady Trauma Project (GTP)*. Данные дексаметазонового супрессивного теста были оценены для подгруппы из 209 испытуемых с ГТР. Как оказалось, метилирование *SKA2*³ коррелирует с результатами опросника детской травмы для прогнозирования попыток самоубийства в течение жизни и опосредует уязвимость к СП и ПТСР через нарушение регуляции оси гипоталамус - гипофиз - надпочечник в ответ на стресс [86]. Это исследование было продолжено авторами, показавшими, что метилирование *SKA2*, оцениваемое как в материале из крови, так и слюны, оказалось связано с иммунным статусом, поскольку коррелировало с пропорциями клеток миелоидного ряда и концентрациями *IL-6* в когорте пациенток с послеродовой депрессией. Авторы постулируют, что метилирование *SKA2* является хорошим биомаркером, улучшающим прогноз суицида, и может отражать биологи-

*PPARD*¹ and *ZNF24*² – are involved in neurodevelopment and transmission of nerve impulses [82].

Even a superficial analysis of the functions of these genes allows us to conclude that changes in their activity should lead to significant changes in both the relationships between microglia and neurons and disrupt their normal functioning and morphology. In addition, the results of this study suggest that, in addition to polymorphisms associated with the induction of neuroinflammation of genes that often occur in the promoter region, overexpression of these gene products may be caused by epigenetic regulators such as DNA methylation. Epigenetic marks can either be inherited over several generations (genomic imprinting) or appear again (or for the first time) during lifetime. It is possible that such a mechanism may shape the suicidal phenotype in individuals who have been systematically abused, especially in childhood, or in individuals with learned helplessness.

It was established that methylation of the *SKA2* gene in the *Illumina HM450 probe cg13989295* was assessed for association with measures of suicidal behavior and post-traumatic suicidal disorder (PTSD) in 421 blood samples and 61 saliva samples from patients in the *Grady Trauma Project (GTP)* cohort. Data from the dexamethasone suppression test were assessed in a subgroup of 209 subjects with GTP. *SKA2*³ methylation correlates with childhood trauma questionnaire scores to predict lifetime suicide attempts and mediates vulnerability to SB and PTSD through dysregulation of the hypothalamic-pituitary – adrenal axis in response to stress [86]. This study was followed up by the authors showing that *SKA2* methylation, assessed in both blood and saliva, was associated with immune status as it correlated with the proportions of myeloid cells and *IL-6* concentrations in a cohort of patients with postpartum depression. The authors postulate that *SKA2* methylation is a good biomarker that improves the

¹ *PPARD* – ген рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (*PPARδ*), является фактором транскрипции / The peroxisome proliferator-activated receptor (*PPAR δ*) gene is a transcription factor.

² *ZNF24* – ген белка 24 цинкового пальца, фактор транскрипции / zinc finger protein 24 gene, transcription factor.

³ Ген белка, связанного с веретеном и кинетохорами 2 (хромосомное положение 17q22). Единственный известный однонуклеотидный полиморфизм этого гена rs7208505, расположенный в 3'-нетранслируемой области, коррелирует с суицидальными наклонностями и посттравматическим стрессом / Spindle and kinetochore associated protein gene 2 (chromosomal position 17q22). The only known single nucleotide polymorphism of this gene, rs7208505, located in the 3' untranslated region, correlates with suicidality and post-traumatic stress [83, 84, 85].

ческое состояние модуляции иммунной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, опосредующей СП [87]. Повышенное метилирование *SKA2* было достоверно связано со снижением стрессовой реактивности кортизола у 85 здоровых людей, прошедших социальный стресс-тест Триера ($p=0,023$). А снижение метилирования *SKA2* ассоциировано с появлением симптомов ПТСР у представителей голландской военной когорты ($p=3,66 \times 10^{-4}$). Тогда как воздействие травматического стресса само по себе не увеличивало метилирование *SKA2* ($p=6,98 \times 10^{-5}$) [88].

В выборке из 260 суицидентов у 43 лиц, совершивших попытку самоубийства без предшествующих депрессивных нарушений, и не имевших предшествующих попыток суицида плазменные концентрации глиального фибриллярного кислого белка и нейроспецифической эналазы были значительно увеличены по сравнению с не совершавшими суицида лицами контрольной группы. Тогда как концентрации фактора роста нервов оставались неизменными. Авторы считают, что плазменные концентрации глиального фибриллярного кислого белка и нейроспецифической эналазы у суицидентов без предшествующей суициду депрессии являются маркерами вялотекущего нейровоспаления [89].

Интересно, что при резистентной к лечению депрессии проведение электросудорожной терапии (ЭСТ) снижало повышенные до ЭСТ плазменные концентрации астроцитарных маркеров *GFAP*¹ и *S100 β* ², а также *CD81*³ параллельно со значительным снижением уровней *IFN- γ* и *IL-4*. Более того, более высокие уровни *GFAP*, *S100 β* , *CD81* и воспалительных цитокинов были связаны с более тяжёлыми симптомами депрессии и ухудшением когнитивных функций [90]. Авторы сделали вывод, что ЭСТ может оказывать противовоспалительное действие за счёт изменения активности астроцитов (рис. 1). В другом исследовании применение ЭСТ у 19 больных с большим депрессивным расстройством значительно снижало плазменные концентрации триптофана в плазме крови ($p<0,05$), кинуренина ($p<0,01$) и хино-

prognosis of suicide, and may reflect the biological state of modulation of the immune system and the hypothalamic – pituitary – adrenal axis mediating SB [87]. Increased *SKA2* methylation was significantly associated with decreased cortisol stress reactivity in 85 healthy individuals who completed the Trier Social Stress Test ($p=0.023$). And a decrease in *SKA2* methylation is associated with the onset of PTSD symptoms in representatives of a Dutch military cohort ($p=3.66 \times 10^{-4}$). While exposure to traumatic stress itself did not increase *SKA2 methylation* ($p=6.98 \times 10^{-5}$) [88].

In a sample of 260 suicide victims, 43 suicide attempters without previous depressive disorders and no previous suicide attempts had significantly increased plasma concentrations of glial fibrillary acidic protein and neurospecific enolase compared with nonsuicidal controls. While nerve growth factor concentrations remained unchanged. The authors believe that plasma concentrations of glial fibrillary acidic protein and neurospecific enolase in suicide victims without pre-suicide depression are markers of low-grade neuroinflammation [89].

Interestingly, in treatment-resistant depression, electroconvulsive therapy (ECT) reduced elevated ECT plasma concentrations of the astrocytic markers *GFAP*¹ and *S100 β* ², as well as *CD81*³, paralleled a significant decrease in the levels of *IFN- γ* and *IL-4*. Moreover, higher levels of *GFAP*, *S100 β* , *CD81* and inflammatory cytokines were associated with more severe depressive symptoms and worse cognitive function [90]. The authors concluded that ECT may have an anti-inflammatory effect by altering astrocyte activity (Figure 1). In another study, the use of ECT in 19 patients with major depressive disorder significantly reduced plasma concentrations of tryptophan ($p<0.05$), kynurenine ($p<0.01$), and quinolinic acid ($p<0.001$), whereas kynuren-

¹ Глиальный фибриллярный кислый белок, обеспечивает клеточную коммуникацию, взаимодействие астроцитов с нейронами и функционирование гематоэнцефалического барьера. Обеспечивает митотическое деление / Glial fibrillary acidic protein ensures cellular communication, interaction of astrocytes with neurons and the functioning of the blood-brain barrier. Provides mitotic division.

² Белок из группы кальций-связывающих белков S100, продуцируемый клетками глии, преимущественно астроцитами / Protein from the group of calcium-binding proteins S100, produced by glial cells, mainly astrocytes.

³ Белок семейства тетраспанинов – белки клеточной поверхности, опосредующие передачу сигнала и участвующих в регуляции развития, активации, роста и подвижности клеток / Protein of the tetraspanin family – cell surface proteins that mediate signal transmission and are involved in the regulation of development, activation, growth and motility of cells.

линовой кислоты ($p < 0,001$), тогда как уровни кинурениновой кислоты в плазме крови не изменились. Было обнаружено, что соотношение хинолиновая кислота / кинурениновая кислота статистически значимо снижалось у пациентов, получавших ЭСТ ($p < 0,05$). Кроме того, наблюдалась значительная обратная корреляция между тяжестью симптомов и плазменными концентрациями кинуренина на исходном уровне ($r = -0,67$, $p = 0,002$) [91].

Несмотря на то, что приём ингибиторов циклооксигеназы никогда не использовался для лечения депрессивных состояний, анализ данных FDA о побочных эффектах лекарственных средств с помощью онлайн-инструмента *OpenVigil 2.1* позволил выявить, что у пациентов, получавших ибупрофен, напроксен, целекоксиб или аспирин, – наблюдалось значительно меньшее количество суицидальных мыслей, по сравнению с принимавшими ацетаминофен. Кроме того, значительно меньшие проявления депрессии наблюдались у пациентов, получавших напроксен или аспирин, по сравнению с принимавшими ацетаминофен, но значительно большие – у пациентов, получавших целекоксиб, по сравнению с принимавшими ацетаминофен. Применение ибупрофена у женщин, но не у мужчин, было связано со значительно меньшим количеством случаев депрессии [92]. Низкую антидепрессивную и антисуицидальную активность НПВС вообще авторы этого исследования связывают с их низким проникновением через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, данные об эффективности ЭСТ и перечисленных НПВС в отношении формирования СП и его связи с нейровоспалением хорошо дополняют друг друга и доказывают необходимость и перспективность поиска противовоспалительных средств, способных блокировать нейровоспаление.

Кроме упомянутых цитокинов в реализации нейровоспаления участвуют хемокины. Например, в дорсолатеральной префронтальной коре экспрессия мРНК хемокинов *CXCL1*, *CXCL2*, *CXCL3* и *CCL2* была значительно снижена у депрессивных пациентов с СП по сравнению с субъектами контрольной группы [93]. Эти данные подтверждены позднее при анализе экспрессии генов хемокинов в префронтальной коре 16 суицидентов и 23 лиц контрольной группы, у которых были обнаружены значительно более низкие уровни экспрессии *CCL1*, *CCL8*, *CCL13*, *CCL15*, *CCL17*, *CCL19*, *CCL20*, *CXCL11* и *IL-10*, но значительно более высокие уровни *IL-16* у самоубийц по сравнению с контрольной группой

ic acid levels in blood plasma did not change. The quinolinic acid/kynurenic acid ratio was found to be statistically significantly decreased in patients receiving ECT ($p < 0.05$). In addition, there was a significant inverse correlation between symptom severity and plasma kynurenine concentrations at baseline ($r = -0.67$, $p = 0.002$) [91].

Although cyclooxygenase inhibitors have never been used to treat depression, an analysis of FDA drug adverse event data using the *OpenVigil 2.1* online tool found that patients treated with ibuprofen, naproxen, celecoxib, or aspirin: There were significantly fewer suicidal thoughts compared to acetaminophen. In addition, significantly less depression was observed in patients receiving naproxen or aspirin compared with acetaminophen, but significantly greater in patients receiving celecoxib compared with acetaminophen. Ibuprofen use in women, but not men, was associated with significantly lower incidence of depression [92]. The authors of this study attribute the low antidepressant and anti-suicidal activity of NSAIDs in general to their low penetration through the blood-brain barrier. Thus, data on the effectiveness of ECT and the listed NSAIDs in relation to the formation of SB and its connection with neuroinflammation complement each other well and prove the need and promise of searching for anti-inflammatory drugs that can block neuroinflammation.

In addition to the mentioned cytokines, chemokines are involved in the implementation of neuroinflammation. For example, in the dorsolateral prefrontal cortex, the mRNA expression of the chemokines *CXCL1*, *CXCL2*, *CXCL3* and *CCL2* was significantly reduced in depressed SB patients compared to control subjects [93]. These data were confirmed later by analyzing the expression of chemokine genes in the prefrontal cortex of 16 suicide victims and 23 controls, in whom significantly lower expression levels of *CCL1*, *CCL8*, *CCL13*, *CCL15*, *CCL17*, *CCL19*, *CCL20*, *CXCL11* and *IL-10* were found, but significantly higher levels of *IL-16* in suicide victims compared to controls [94].

The pathways by which neuroinflammation is activated can be very unexpected. For example, there is a body of publications that describe increased expression of cyto-

[94].

Пути активации нейровоспаления могут быть очень неожиданными. Например, есть массив публикаций, в которых описывается повышенная экспрессия цитокинов в префронтальной коре у жертв самоубийств и экспериментальных животных, сенсibilизированных и подвергавшихся воздействию пыльцы деревьев [95]. Интересно, что 1,17% жертв суицида по сравнению с 0,79% аналогичной контрольной группы имели в анамнезе обращения в больницу по поводу аллергии и что наличие аллергии в анамнезе предсказывало повышенный риск завершённого суицида. Но, этот эффект был ограничен аллергией, которая привела к стационарному лечению. Авторы отмечают, что аллергия повышала риск самоубийства только у лиц без расстройств настроения в анамнезе, тогда как она устраняла риск самоубийства у лиц с расстройствами настроения в анамнезе [96]. Другие авторы сообщают, что эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что сезонные весенние пики аэроаллергенов связаны с сезонными весенними пиками суицидов. Это послужило для авторов стимулом для проведения экспериментального исследования на бурых норвежских крысах, сенсibilизированных к аэроаллергенам. В результате у крыс было индуцировано тревожное и агрессивное поведение, а также экспрессия гена хелперных Т-клеток 2-го типа (*Th2*) в префронтальной коре головного мозга [97, 98]. Кроме того, этот же коллектив обнаружил опосредованную аллергией экспрессию цитокинов *Th2* в орбитофронтальной коре у жертв самоубийств, а именно: у женщин-самоубийц была обнаружена повышенная экспрессия *IL-4*, тогда как у мужчин-самоубийц обнаружена повышенная экспрессия *IL-13*. Повышенная, но не значительная экспрессия цитокинов и *TNF-α* наблюдалась также у женщин-самоубийц [99].

Нейровоспаление и кинурениновый путь метаболизма триптофана. Кинурениновый путь метаболизма триптофана как метаболический интерфейс, обеспечивающий ассоциацию между нейровоспалением и СП, впервые обозначен М.Е. Sublette и соавт. (2011). Авторы исследовали в плазме крови концентрации кинуренина, триптофана и неоптерина (пуриновый нуклеотид, синтез которого макрофагами и моноцитами индуцирует γ -интерферон, маркер активации цитокинов) у 1) здоровых добровольцев (n=31), 2) пациентов с большим депрессивным расстройством, имевших попытки суицида в анамнезе (n=14) и 3) не имевших таковых (n=16). Плазменные

kinines in the prefrontal cortex of suicide victims and experimental animals sensitized and exposed to tree pollen [95]. Interestingly, 1.17% of suicide victims, compared with 0.79% of matched controls, had a history of allergy-related hospital visits and that a history of allergies predicted an increased risk of completed suicide. But, this effect was limited by allergies, which led to hospital treatment. The authors noted that allergy increased the risk of suicide only in individuals without a history of mood disorders, whereas it eliminated the risk of suicide in individuals with a history of mood disorders [96]. Other authors have reported that epidemiological evidence suggests that seasonal spring peaks in aeroallergens are associated with seasonal spring peaks in suicide. This served as an incentive for the authors to conduct an experimental study on brown Norway rats sensitized to aeroallergens. As a result, anxious and aggressive behavior was induced in rats, as well as the expression of the type 2 helper T cell gene (*Th2*) in the prefrontal cortex of the brain [97, 98]. In addition, the same team found allergy-mediated expression of *Th2 cytokines* in the orbitofrontal cortex of suicide victims, namely that female suicide victims showed increased expression of *IL-4*, whereas male suicide victims showed increased expression of *IL-13*. Increased but not significant cytokine expression was also observed for *TNF-α* in female suicide victims [99].

Neuroinflammation and the kynurenine pathway of tryptophan metabolism. The kynurenine pathway of tryptophan metabolism as a metabolic interface mediating the association between neuroinflammation and SB was first designated by M.E. Sublette and colleagues (2011). The authors examined the blood plasma concentrations of kynurenine, tryptophan and neopterin (purine nucleotide, the synthesis of which is induced by macrophages and monocytes γ -interferon, a marker of cytokine activation) in 1) healthy volunteers (n=31), 2) patients with major depressive disorder who had attempted suicide in the anamnesis (n=14) and 3) without any (n=16). Plasma concentrations of kynurenine compared to the control group ($1.33 \pm 0.36 \mu\text{mol/l}$) were higher in the subgroup of patients who attempted suicide ($1.64 \pm 0.33 \mu\text{mol/l}$) compared to

концентрации кинуренина по сравнению с контрольной группой лиц ($1,33 \pm 0,36$ мкмоль/л) оказались выше в подгруппе пациентов, пытавшихся совершить суицид ($1,64 \pm 0,33$ мкмоль/л), по сравнению с пациентами, не предпринимавшими попыток суицида ($1,37 \pm 0,36$ мкмоль/л). Только у лиц, пытающихся совершить суицид, была выявлена положительная корреляция неоптерина с коэффициентом кинуренин / триптофан, в связи с чем авторы сделали вывод, что у лиц, пытающихся совершить самоубийство, на выработку кинуренина могут влиять воспалительные процессы [100]. Аналогичный результат был получен при исследовании плазменных концентраций кинуренина и триптофана у депрессивных подростков, совершавших и не совершавших суицидальных попыток. У подростков суицидентов ($n=20$) концентрации триптофана были сильно понижены, в отличие от контрольной группы (в 1,6 раза, $n=22$) и депрессивных подростков (в 1,8 раза, $n=30$), не совершавших суицидальных попыток. Снижение концентрации кинуренина у суицидентов по сравнению с контрольной группой и депрессивными подростками не совершавших суицида отличались только в 1,25 раза. Как и М.Е. Sublette и соавт. (2011), авторы этого исследования сделали вывод, что большее значение имеет коэффициент кинуренин / триптофан, чем непосредственные концентрации кинуренина [101]. Предполагают, что СП может быть связано с изменением активности ферментов кинуренинового пути [102].

Кинурениновый путь, по-видимому, также участвует в механизме развития депрессии у беременных и послеродовой депрессии. Авторы пронаблюдали, что повышение плазменных концентраций *IL-6* и *IL-8* и снижение концентраций серотонина, *IL-2* и хинолиновой кислоты связаны с тяжестью симптомов депрессии и увеличивают риск послеродовой депрессии. Более того, женщины с более низкими концентрациями серотонина подвергались повышенному риску СП, даже с поправкой на тяжесть депрессии, психосоциальные факторы, возрастной индекс массы тела и медикаментозное лечение [103].

Связь кинуренинового пути метаболизма триптофана с нейровоспалением через изменение активности *NMDA*-рецепторов показана на рис. 1: провоспалительные цитокины индуцируют увеличение активности индоламин-2,3-диоксигеназы, это приводит к увеличению выработки кинуренина, снижение концентраций триптофана и серотонина. Кинуренин в зависимости от состояния клеток центральной

patients who did not attempt suicide. suicide attempts (1.37 ± 0.36 $\mu\text{mol/l}$). Only in suicide attempters was there a positive correlation of neopterin with the kynurenine / tryptophan ratio, leading the authors to conclude that inflammatory processes may influence kynurenine production in suicide attempters [100]. A similar result was obtained when studying plasma concentrations of kynurenine and tryptophan in depressed adolescents who did and did not commit suicide attempts. In suicidal adolescents ($n=20$), tryptophan concentrations were greatly reduced, in contrast to the control group (1.6 times, $n=22$) and depressed adolescents (1.8 times, $n=30$) who did not commit suicide attempts. The decrease in kynurenine concentration in suicide victims compared to the control group and depressed adolescents who did not commit suicide differed only by 1.25 times. Like M. E. Sublette et al (2011) and the co-authors of this study concluded that the kynurenine/tryptophan ratio is more important than direct kynurenine concentrations [101]. It is assumed that SB may be associated with changes in the activity of enzymes of the kynurenine pathway [102].

The kynurenine pathway also appears to be involved in the development of depression in pregnancy and postpartum depression. The authors observed that increased plasma concentrations of *IL-6* and *IL-8* and decreased concentrations of serotonin, *IL-2*, and quinolinic acid were associated with the severity of depressive symptoms and increased the risk of postpartum depression. Moreover, women with lower serotonin concentrations were at increased risk of SB, even after adjusting for depression severity, psychosocial factors, age-specific body mass index, and drug treatment [103].

The connection between the kynurenine pathway of tryptophan metabolism and neuroinflammation through changes in the activity of *NMDA* receptors is shown in Fig. 1: proinflammatory cytokines induce an increase in the activity of indoleamine 2,3-dioxygenase, this leads to an increase in the production of kynurenine, a decrease in the concentrations of tryptophan and serotonin. Kynurenine, depending on the state of the cells of the central nervous system and its own amount, can activate

нервной системы и собственного количества может активировать как нейротрофический, так и нейротоксический путь. В первом случае образуется кинурениновая кислота – антагонист *NMDA*-рецепторов. Во втором – через синтез промежуточных метаболитов (3-гидроксикинуренин и 3-гидроксиантараниловая кислота) образуется хинолиновая кислота, увеличивающая активность *NMDA*-рецепторов. Гиперактивность последних запускает процесс гибели клеток.

Роль нейровоспаления, индуцированного гиперактивацией *NMDA*-рецепторов, в формировании СП изучена китайскими исследователями. Были идентифицированы все пациенты с окончательным диагнозом энцефалита, вызванного гиперактивацией *NMDA*-рецепторов, получавшими лечение в больнице Западного Китая в период с июня 2012 г. по февраль 2017 г. У 17 из 133 человек (13%) были выявлены проявления СП: у семи (5%) – суицидальные мысли; восемь (6%) – пытались покончить жизнь самоубийством; и два (1,5%) – погибли. Использование антидепрессантов ($p < 0,001$) и рецидивы энцефалита ($p = 0,020$) встречались чаще у людей с СП, чем у тех, у кого СП не наблюдалось [104].

При изучении антисуицидального эффекта малых доз антагониста *NMDA*-рецепторов кетамина у 64 лиц, пытавшихся покончить жизнь самоубийством и не принимавших лекарственных средств, по сравнению с 36 лицами контрольной группы, было выявлено незначительное нейровоспаление, сильно увеличивавшее выработку хинолиновой, но не кинуреновой кислоты. Увеличение концентраций хинолиновой кислоты оказалось связано с более высокими концентрациями *IL-6* в ликворе. Концентрации хинолиновой кислоты коррелировали с общими баллами по шкале суицидальных намерений. У выживших суицидентов при повторных люмбальных пункциях в течение шести месяцев после попытки самоубийства наблюдалось значительное снижение концентраций хинолиновой кислоты в ликворе. Авторы считают, что корреляция между концентрациями хинолиновой кислоты и шкалой суицидальных намерений указывает на то, что изменения активности *NMDA*-нейротрансмиссии, вызывающее вялотекущее нейровоспаление, блокируемое кетамином, могут быть специфически связаны с СП [105].

Роль липидов в развитии нейровоспаления и большого депрессивного синдрома. В эксперименте на переживающих срезах головного мозга мышей эндотоксин липополисахаридной природы вызывал

both the neurotrophic and neurotoxic pathways. In the first case, kynurenic acid is formed, an antagonist of *NMDA* receptors. In the second, through the synthesis of intermediate metabolites (3-hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid), quinolinic acid is formed, which increases the activity of *NMDA* receptors. The hyperactivity of the latter triggers the process of cell death.

The role of hyperactivation-induced neuroinflammation *NMDA* receptors in the formation of SB have been studied by Chinese researchers. All patients with a final diagnosis of hyperactivation encephalitis were identified. *NMDA* receptors treated at West China Hospital between June 2012 and February 2017. 17 of 133 people (13%) showed symptoms of suicidality: 7 (5%) had suicidal ideation; 8 (6%) attempted suicide; and 2 (1.5%) died. Antidepressant use ($p < 0.001$) and relapse of encephalitis ($p = 0.020$) were higher in people with SB than in those without [104].

In a study of the antisuicidal effect of low doses of the *NMDA* receptor antagonist ketamine in 64 drug-free suicide attempters compared with 36 controls, mild neuroinflammation was found that strongly increased the production of quinolinic acid, but not kynurenic acid. Increased concentrations of quinolinic acid were associated with higher concentrations *IL-6* in cerebrospinal fluid. Quinolinic acid concentrations were correlated with total scores on the Suicidal Intent Scale. In suicide survivors with repeated lumbar punctures within 6 months after the suicide attempt, a significant decrease in quinolinic acid concentrations in the cerebrospinal fluid was observed. The authors believe that the correlation between quinolinic acid concentrations and the suicidal ideation scale indicates that changes in *NMDA* neurotransmission activity, causing low-grade neuroinflammation blocked by ketamine, may be specifically associated with suicidality [105].

The role of lipids in the development of neuroinflammation and major depressive syndrome. In an experiment on surviving mouse brain slices, endotoxin of a lipopolysaccharide nature caused primary activation of microglia, which in response to this released at least two pro-inflammatory cytokines – *IL-1 β* and *TNF- α* – which caused damage to astrocytes and neurons with the

первичную активацию микроглии, которая в ответ на это высвобождала как минимум два провоспалительных цитокина – *IL-1β* и *TNF-α* – вызывавших поражение астроцитов и нейронов с последующим развитием нейровоспаления. Липополисахарид индуцировал открытие астроглиальных гемиканалов в гиппокампе, что было вызвано активацией полуканалов, образованных белком-коннексином *Cx43*, что увеличивало проницаемость клеточных мембран. В свою очередь, увеличение проницаемости мембран повышало содержание кальция в астроцитах и усиленное высвобождение глутамата [107].

Одним из механизмов запуска нейровоспаления предполагают стойкое снижение в плазме крови концентраций холестерина, триглицеридов, липопротеинов и высокой, и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП). Более низкие концентрации липидов плазмы наблюдались у пациентов с депрессивными расстройствами (шизоаффективное расстройство, тяжёлый депрессивный эпизод, большое депрессивное расстройство), совершившими попытку суицида, чем у больных с такими же проблемами психики, но без покушений на самоубийство – мета-анализ 65 исследований с общим участием 510392 человек.

У пациентов с низкими концентрациями липидов плазмы риск попытки суицида был увеличен на 123% и на 85% увеличен риск завершённого суицида [108]. Аналогичный результат в виде значительного снижения концентрации холестерина, но не триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП, – в плазме крови обнаружен у суицидентов с депрессией по сравнению с депрессивными пациентами без СП ($p < 0,001$) [109]. Низкие уровни общего сывороточного холестерина, ЛПНП и С-реактивного белка (СРБ) были достоверно связаны с повторными попытками суицида у лиц с биполярным аффективным расстройством. Концентрации холестерина у лиц с высокой суицидальностью составили $3,91 \pm 1,06$ ммоль/л по сравнению с $4,77 \pm 1,11$ у лиц с низкой суицидальностью и $4,90 \pm 0,88$ ммоль/л у лиц, не совершавших суицидальных попыток, концентрации ЛПНП $2,59 \pm 0,86$ ммоль/л, против $3,08 \pm 0,98$ и $3,26 \pm 0,83$ ммоль/л ($p < 0,001$), а также более высокие концентрации СРБ в сыворотке крови $24,18 \pm 38,69$ мг/л против $8,78 \pm 19,66$ и $4,37 \pm 5,61$ мг/л ($p < 0,001$), соответственно [110]. Между низкими плазменными концентрациями холестерина, триглицеридов и склонностью к суицидам обнаружена положительная корреляционная связь, особенно выраженная у лиц младше 40 лет, как это следует из результатов мета-анализа 32 исследований, с общим участием 7068 человек [111].

subsequent development of neuroinflammation. Lipopolysaccharide induced the opening of astroglial hemichannels in the hippocampus, which was caused by the activation of hemichannels formed by the protein-connexin *Cx43*, which increased the permeability of cell membranes. In turn, an increase in membrane permeability increased the calcium content in astrocytes and increased glutamate release [107].

One of the mechanisms for triggering neuroinflammation is a persistent decrease in the blood plasma concentrations of cholesterol, triglycerides, and high- and low-density lipoproteins. Lower plasma lipid concentrations were observed in patients with depressive disorders (depression, schizoaffective depression, major depressive episodes, and major depressive disorder) who attempted suicide than in patients with the same mental problems but without suicide attempts – a meta-analysis of 65 studies with total participation of 510,392 people. Patients with low plasma lipid concentrations had a 123% increased risk of attempted suicide and an 85% increased risk of completed suicide [108]. A similar result in the form of a significant decrease in the concentration of cholesterol, but not triglycerides, HDL and LDL, in the blood plasma was found in patients with suicidal depression compared with depressed patients without SB ($p < 0.001$) [109]. Low levels of total serum cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), and C-reactive protein (CRP) were significantly associated with relapse in individuals with bipolar disorder. Cholesterol concentrations in individuals with high suicidality were 3.91 ± 1.06 mmol/L compared with 4.77 ± 1.11 in individuals with low suicidality and 4.90 ± 0.88 mmol/L in individuals without attempted, LDL concentrations were 2.59 ± 0.86 mmol/l, versus 3.08 ± 0.98 and 3.26 ± 0.83 mmol/l ($p < 0.001$), as well as higher concentrations of CRP in the blood serum 24.18 ± 38.69 mg/l versus 8.78 ± 19.66 and 4.37 ± 5.61 mg/l ($p < 0.001$), respectively [110]. A positive correlation was found between low plasma concentrations of cholesterol, triglycerides and suicidal tendencies, especially pronounced in people under 40 years of age, as follows from the results of a meta-analysis of 32 studies, with a total of 7068 participants [111].

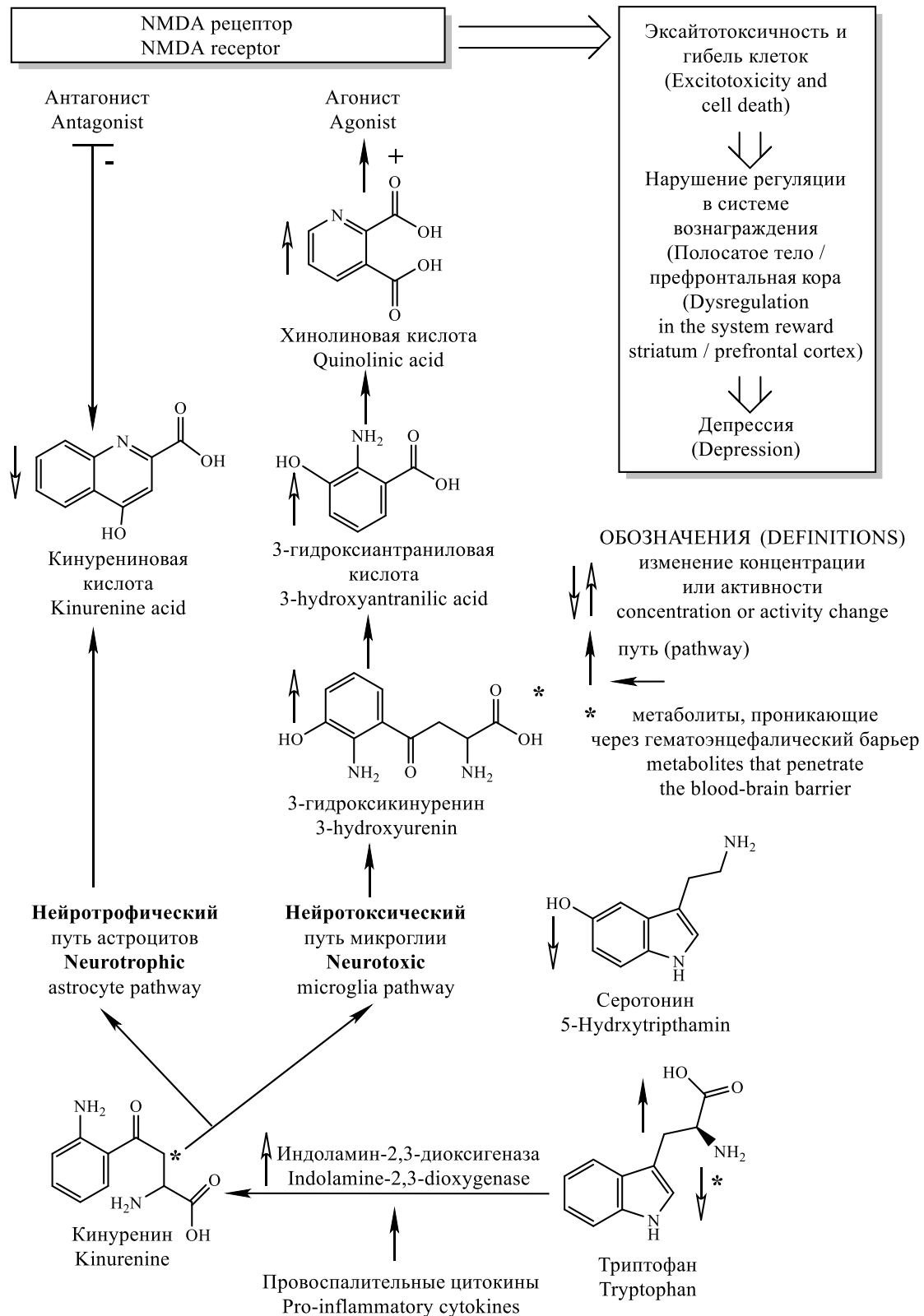


Рис / Fig. 1. Связь кинуренинового пути метаболизма триптофана с нейровоспалением / Relation of the tryptophan metabolism kynurenine pathway to neuroinflammation (по E.Y. Bryleva, L. Brundin, 2017 [106])

Связь стойкого уменьшения плазменных концентраций холестерина и др. липидов с нейровоспа-

The connection between a persistent decrease in plasma concentrations of cho-

лением и суицидами объясняют тем, что истощение липидного пула плазмы в конечном итоге приводит к уменьшению площади рафтовых площадок¹ в клеточных мембранах. Это сопровождается снижением аффинитета серотониновых рецепторов, увеличением выработки *IL-6* и, как следствие, активацией нейроглии [112]. Кроме того, предполагают, что низкие уровни холестерина в ЦНС непосредственно связаны со снижением синаптической функции нейронов [113].

Тем не менее, не все исследователи нашли связь между СП и низкими концентрациями липидов плазмы крови. Например, такой связи не было установлено в мета-анализе 11 исследований, охватившем 288 суицидентов с биполярным расстройством и 754 человек группы контроля [114]. Аналогично, связь между концентрациями липидов плазмы и СП не получили S. Park и соавт.: объём исследования – 82 пациента с шизофренией, 23 с биполярным аффективным расстройством и 67 с большим депрессивным расстройством, и 200 пациентов с шизофренией, 49 с биполярным аффективным расстройством и 175 пациентов с большим депрессивным расстройством – контрольная группа лиц, не совершавших самоубийств [115]. Таким образом, вопрос о роли стойких изменений концентраций и соотношений липидов плазмы в развитии нейровоспаления и СП остаётся дискуссионным и требует дополнительных исследований.

Заключение

Осуществлённый нами анализ данных литературы можно резюмировать следующим образом. Увеличение концентраций *IL-6*, наряду со снижением концентраций *IL-2*, а также увеличение концентраций *IFN-γ*, *TNF-α* как в головном мозге, так и в плазме крови уверенно ассоциируется с формированием хронического вялотекущего нейровоспаления, вызванного им СП (завершённых суицидов) лицами без предшествующих суициду психических нарушений. Изменение концентраций обозначенных цитокинов может быть индуцировано несколькими путями, а именно: 1) полиморфизмом промоторных областей генов *IL-6* и *TNF-α*, что увеличивает трансляцию этих цитокинов, и соответственно их концен-

lesterol and other lipids with neuroinflammation and suicide is explained by the fact that depletion of the plasma lipid pool ultimately leads to a decrease in the area of raft sites in cell membranes. This is accompanied by a decrease in the affinity of serotonin receptors, an increase in the production of *IL-6* and, as a consequence, activation of neuroglia [112]. In addition, it has been suggested that low cholesterol levels in the central nervous system are directly related to decreased synaptic function [113].

However, not all researchers have found an association between suicidality and low plasma lipid concentrations. For example, no such association was found in a meta-analysis of 11 studies involving 288 suicidal individuals with bipolar disorder and 754 controls [114]. Similarly, the relationship between plasma lipid concentrations and suicidality was not found by S. Park and colleagues: the study size was 82 patients with schizophrenia, 23 with bipolar affective disorder and 67 with major depressive disorder, and 200 patients with schizophrenia, 49 with bipolar affective disorder and 175 patients with major depressive disorder – a control group of people who did not commit suicide [115].

Conclusions

Our analysis of the literature data can be summarised as follows. Increased levels of *IL-6*, together with decreased levels of *IL-2*, as well as increased levels of *IFN-γ*, *TNF-α* both in the brain and in the blood plasma, are strongly associated with the development of chronic inert neuroinflammation caused by SP and suicide in individuals without a history of suicidal mental disorders. Changes in the concentrations of these cytokines can be induced in several ways, namely 1) polymorphism of the promoter regions of the *IL-6* and *TNF-α* genes, which increases the translation of these cytokines and, consequently, their concentrations in the brain above the level of physiological regulation; 2) changes in the activity

¹ Рафт (англ. raft – плот) – более упорядоченный и плотно упакованный микродомен, чем окружающий бислоем плазматической мембраны, образованный гликофинголипидами и холестерином. Рафты служат организующими центрами для сборки мембранных рецепторов и ионных каналов, регулируют перемещение мембранных белков, рецепторов и нейротрансмиссию / Raft is a more ordered and densely packed microdomain than the surrounding bilayer of the plasma membrane, formed by glycosphingolipids and cholesterol. Rafts serve as organizing centers for the assembly of membrane receptors and ion channels and regulate the movement of membrane proteins, receptors, and neurotransmission.

трации в головном мозге выше уровня физиологического регулирования; 2) изменением активности индоламин-2,3-диоксигеназы, с истощением количества триптофана и, соответственно, серотонина, увеличением наработки кинуренина и хинолиновой кислоты, что ведёт к гиперактивации *NMDA*-рецепторов, запуску процесса эксайтотоксичности и острого или хронического нейровоспаления; 3) нарушением экспрессии белка-коннексина *Cx43*, в сочетании со сниженной экспрессией нейротрофического фактора мозга, что нарушает деятельность глутаматных нейронов с увеличением высвобождения АТФ и глутамата, непосредственно вызывающих гибель нейронов; 4) снижением плазменных концентраций холестерина, триглицеридов, липопротеинов и высокой и низкой плотности, что индуцирует увеличение концентраций *IL-6* и запускает нейровоспаление; 5) низкие уровни экспрессии ряда хемокинов *CCL1*, *CCL8*, *CCL13*, *CCL15*, *CCL17*, *CCL19*, *CCL20*, *CXCL11* и *IL-10*, сочетанные с более высокой экспрессией *IL-16*; 6) гиперэкспрессией ряда генов, вовлечённых в процессы активации транскрипции белков иммунной системы и митотической активности сателлитных клеток предшественников нейронов – *JUN*, *FOS*, *ATF3*, *MYC*, *EGR1*, *FOSB*, *DUSP1*, *NFKBIA*, *TLR2*, *NR4A1*; 7) скомпрометированным гематоэнцефалическим барьером, через который в головной мозг начинают проникать периферические цитокины воспаления и/или др. патогены, инициирующие переход микроглии в макрофагальную форму. Нейровоспаление может быть индуцировано как внутренними врождёнными (одиночные полиморфизмы ряда генов и патологическое метилирование этих же генов), так и внешними (хронические инфекции и острые нейроинфекции, травмы, стресс) причинами. Причём внешние (средовые) причины могут реализовываться как на фоне патологически изменённого генома, так и без врождённых генных поломок, меняя эпигеномные метки. Все обозначенные процессы по отдельности или в различных сочетаниях индуцируют переход клеток микроглии в состояние макрофагов, атакующих как повреждённые, так и не повреждённые нейроны, что в сочетании с активацией *NMDA*-рецепторов уменьшает количество нейронов, глиальных клеток, нарушает высшие психические функции и формирует дезадаптивные формы поведения, идентифицированные ранее как суицидальные эндофенотипы [116, 117]. Это позволяет с высокой долей вероятности рассматривать суицидальное поведение (завершённые суициды) как

of indolamine-2,3-dioxygenase, with depletion of tryptophan and, consequently, serotonin, increased production of kynurenine and quinolinic acid, leading to hyperactivation of NMDA receptors, initiating the process of excitotoxicity and acute or chronic neuroinflammation; 3) impaired expression of the connexin protein *Cx43*, combined with reduced expression of brain-derived neurotrophic factor, which disrupts the activity of glutamatergic neurons with increased release of ATP and glutamate, leading directly to neuronal death; 4) decreased plasma concentrations of cholesterol, triglycerides, high and low density lipoproteins, which induces increased concentrations of *IL-6* and triggers neuroinflammation; 5) low expression levels of a number of chemokines *CCL1*, *CCL8*, *CCL13*, *CCL15*, *CCL17*, *CCL19*, *CCL20*, *CXCL11* and *IL-10*, combined with higher expression of *IL-16*; 6) hyperexpression of a number of genes involved in the processes of activation of transcription of immune system proteins and mitotic activity of satellite cells of neuronal precursors – *JUN*, *FOS*, *ATF3*, *MYC*, *EGR1*, *FOSB*, *DUSP1*, *NFKBIA*, *TLR2*, *NR4A1*; 7) compromised blood-brain barrier through which peripheral inflammatory cytokines and/or other pathogens begin to enter the brain. pathogens that induce the transition from microglia to macrophages. Neuroinflammation can be induced by both internal congenital (single polymorphisms of a number of genes and pathological methylation of the same genes) and external (chronic infections and acute neuroinfections, trauma, stress) causes. In addition, external (environmental) causes can occur both in the presence of a pathologically altered genome and in the absence of degenerated gene breaks, altering epigenomic labelling. All of the above processes, individually or in various combinations, induce the transition of microglial cells into the state of macrophages that attack both damaged and undamaged neurons, which, in combination with NMDA receptor activation, reduces the number of both neurons and glial cells, impairs higher mental functions, and forms maladaptive behaviours previously identified as suicidal endophenotypes [116, 117]. This allows us to consider suicidal behaviour and suicides as a biological phenomenon – a multifactorial genetic

биологическое явление – мультифакторную генетическую патологию.

Выводы:

1. Нейровоспаление меняет адаптивный поведенческий паттерн человека на дезадаптивный (девиантный, делинквентный, суицидальный, патологический в виде каких-либо явных психических нарушений) в силу того, что воспаление всегда нарушает функцию.

2. Обнаружение связи нейровоспаления с СП является одним из вероятных доказательств биологической природы суицидов.

3. Раскрытие роли хронического вялотекущего нейровоспаления в процессах формирования дезадаптивного поведенческого паттерна может формировать инновационный подход для разработки более эффективных методов профилактики и лечения как суицидального поведения (завершённых суицидов), так и психических (личностных, аддиктивных и др.) нарушений.

Литература / References:

- Doran C.M., Kinchin I. Economic and epidemiological impact of youth suicide in countries with the highest human development index. *PLoS One*. 2020; 15 (5): e0232940. DOI: 10.1371/journal.pone.0232940
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013. 947 p.
- Donegan J.J., Nemeroff C.B. Suicide and Inflammation. *Adv Exp Med Biol*. 2023; 1411: 379-404. DOI: 10.1007/978-981-19-7376-5_17
- Mikhailitskaya E.V., Vyalova N.M., Ermakov E.A., Levchuk L.A., Simutkin G.G., Bokhan N.A., Ivanova S.A. Association of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes with depression, schizophrenia and bipolar disorder. *Genes (Basel)*. 2023; 14 (7): 1460. DOI: 10.3390/genes14071460
- Shkundin A., Halaris A. Associations of BDNF / BDNF-AS SNPs with Depression, Schizophrenia, and Bipolar Disorder. *J Pers Med*. 2023; 13 (9): 1395. DOI: 10.3390/jpm13091395
- Bahado-Singh R.O., Vishweswaraiah S., Aydas B., Mishra N.K., Yilmaz A., Guda C., Radhakrishna U. Artificial intelligence analysis of newborn leucocyte epigenomic markers for the prediction of autism. *Brain Res*. 2019; 1724: 146457. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146457
- Lozupone M., D'Urso F., Piccininni C., Montagna M., Sardone R., Resta E., Dibello V., Daniele A., Giannelli G., Bellomo A., Panza F. The relationship between epigenetics and microbiota in neuropsychiatric diseases. *Epigenomics*. 2020; 12 (17): 1559-1568. DOI: 10.2217/epi-2020-0053
- Ivanets N.N., Svistunov A.A., Chubarev V.N., Kinkulkina M.A., Tikhonova Y.G., Syzrantsev N.S., Sologova S.S., Ignatyeva N.V., Mutig K., Tarasov V.V. Can molecular biology propose reliable biomarkers for diagnosing major depression? *Curr Pharm Des*. 2021; 27 (2): 305-318. DOI: 10.2174/1381612826666201124110437
- Schnieder T.P., Trencavska I., Rosoklija G., Stankov A., Mann J.J., Smiley J., Dwork A.J. Microglia of prefrontal white matter in suicide. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014; 73 (9): 880-890. DOI: 10.1097/NEN.000000000000107
- Enache D., Pariante C.M., Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun*. 2019; 81: 24-40. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.06.015
- Lai J., Jiang J., Zhang P., Xi C., Wu L., Gao X., Fu Y., Zhang D., Chen Y., Huang H., Zhu Y., Hu S. Impaired blood-brain barrier in the microbiota-gut-brain axis: Potential role of bipolar susceptibility gene TRANK1. *J Cell Mol Med*. 2021; 25 (14): 6463-6469. DOI: 10.1111/jcmm.16611
- Hayley S., Hakim A.M., Albert P.J.R. Depression, dementia and immune dysregulation. *Brain*. 2021; 144 (3): 746-760. DOI: 10.1093/brain/awaa405
- Konsman J.P., Parnet P., Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci*. 2002; 25 (3): 154-159. DOI: 10.1016/s0166-2236(00)02088-9
- Ng Y.P., Yip T.F., Peiris J.S.M., Ip N.Y., Lee S.M.Y. Avian influenza A H7N9 virus infects human astrocytes and neuronal cells and induces inflammatory immune responses. *J Neurovirol*. 2018; 24 (6): 752-760. DOI: 10.1007/s13365-018-0659-8
- Kotsiri I., Resta P., Spyrtantis A., Panotopoulos C., Chaniotis D., Beloukas A., Magiorkinis E. Viral Infections and Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Viruses*. 2023; 15 (6): 1345. DOI: 10.3390/v15061345
- Hammer C., Stepniak B., Schneider A., Papiol S., Tantra M., Begemann M., Sirén A.L., Pardo L.A., Sperling S., Mohd J.S., Gurvich A., Jensen N., Ostmeier K., Lühder F., pathology.

Conclusions:

1. Neuroinflammation changes a person's adaptive behaviour pattern into a maladaptive one (deviant, delirious, suicidal, pathological in the form of any obvious mental disorder) because inflammation always disrupts function.

2. The discovery of a link between neuroinflammation and SP is evidence of the biological nature of suicidality.

3. The revelation of the role of chronic inert neuroinflammation in the development of maladaptive behaviours is a new research front for the development of new methods of prevention and treatment of both SP and suicide, as well as mental disorders, deviant and delinquent behaviour.

- Probst C., Martens H., Gillis M., Saher G., Assogna F., Spalletta G., Stöcker W., Schulz T.F., Nave K.A., Ehrenreich H. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Mol Psychiatry*. 2014; 19 (10): 1143-1149. DOI: 10.1038/mp.2013.110
17. Laing C., Blanchard N., McConkey G.A. Noradrenergic Signaling and Neuroinflammation Crosstalk Regulate Toxoplasma gondii-Induced Behavioral Changes. *Trends Immunol*. 2020; 41 (12): 1072-1082. DOI: 10.1016/j.it.2020.10.001
18. Lozupone M., D'Urso F., Piccininni C., Montagna M., Sardone R., Resta E., Dibello V., Daniele A., Giannelli G., Bellomo A., Panza F. The relationship between epigenetics and microbiota in neuropsychiatric diseases. *Epigenomics*. 2020; 12 (17): 1559-1568. DOI: 10.2217/epi-2020-0053
19. Evins A.E., Korhonen T., Kinnunen T.H., Kaprio J. Prospective association between tobacco smoking and death by suicide: a competing risks hazard analysis in a large twin cohort with 35-year follow-up. *Psychol Med*. 2017; 47 (12): 2143-2154. DOI: 10.1017/S0033291717000587
20. Kumar A., Sinha N., Kodidela S., Zhou L., Singh U.P., Kumar S. Effect of benzo(a)pyrene on oxidative stress and inflammatory mediators in astrocytes and HIV-infected macrophages. *PLoS One*. 2022; 17 (10): e0275874. DOI: 10.1371/journal.pone.0275874
21. Козлов В.А., Голенков А.В., Сапожников С.П. Абсент и туйон (невываемый чернобыль). *Наркология*. 2013; 12 (144): 55-60. [Kozlov VA, Golenkov AV, Sapozhnikov SP. Absinthe and thujone (undrinkable chernoby). *Narcologia*. 2013; 12 (144): 55-60] (In Russ)
22. De Berardis D., Vellante F., Pettorusso M., Lucidi L., Tambelli A., Di Muzio I., Gianfelice G., Ventriglio A., Fornaro M., Serafini G., Pompili M., Perna G., Fraticelli S., Martinotti G., di Giannantonio M. Suicide and genetic biomarkers: toward personalized tailored-treatment with lithium and Clozapine. *Curr Pharm Des*. 2021; 27 (30): 3293-3304. DOI: 10.2174/1381612827666210603143353
23. Wei Y.X., Liu B.P., Qiu H.M., Zhang J.Y., Wang X.T., Jia C.X. Effects of vitamin D-related gene polymorphisms on attempted suicide. *Psychiatr Genet*. 2021; 31 (6): 230-238. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000295
24. Pistis G., Vázquez-Bourgon J., Fournier M., Jenni R., Cleusix M., Papiol S., Smart S.E., Pardiñas A.F., Walters J.T.R., MacCabe J.H., Kutalik Z., Conus P., Crespo-Facorro B., Q Do K. Gene set enrichment analysis of pathophysiological pathways highlights oxidative stress in psychosis. *Mol Psychiatry*. 2022; 27 (12): 5135-5143. DOI: 10.1038/s41380-022-01779-1
25. Kristof Z., Gal Z., Torok D., Eszlari N., Sutori S., Erdelyi-Hamza B., Petschner P., Sperlagh B., Anderson I.M., Deakin J.F.W., Bagdy G., Juhasz G., Gonda X. Variation along P2RX7 interacts with early traumas on severity of anxiety suggesting a role for neuroinflammation. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 7757. DOI: 10.1038/s41598-023-34781-w
26. Mckee A.C., Daneshvar D.H. The neuropathology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol*. 2015; 127: 45-66. DOI: 10.1016/B978-0-444-52892-6.00004-0
27. Brisch R., Wojtylak S., Saniotis A., Steiner J., Gos T., Kumaratilake J., Henneberg M., Wolf R. The role of microglia in neuropsychiatric disorders and suicide. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022; 272 (6): 929-945. DOI: 10.1007/s00406-021-01334-z
28. Whiteley P., Marlow B., Kapoor R.R., Blagojevic-Stokic N., Sala R. Autoimmune encephalitis and autism spectrum disorder. *Front Psychiatry*. 2021; 12: 775017. DOI: 10.3389/fpsy.2021.775017
29. Neupane S.P., Daray F.M., Ballard E.D., Galfalvy H., Itzhaky L., Segev A., Shelef A., Tene O., Rizk M.M., Mann J.J., Zalsman G. Immune-related biomarkers and suicidal behaviors: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023; 75: 15-30. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2023.05.009
30. Serafini G., Pompili M., Elena Seretti M., Stefani H., Palermo M., Coryell W., Girardi P. The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013; 23 (12): 1672-1686. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.06.002
31. Erta M., Quintana A., Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012; 8 (9): 1254-1266. DOI: 10.7150/ijbs.4679
32. Mayhan W.G. VEGF increases permeability of the blood-brain barrier via a nitric oxide synthase/cGMP-dependent pathway. *Am J Physiol*. 1999; 276 (5): C1148-1153. DOI: 10.1152/ajpcell.1999.276.5.C1148
33. Isung J., Mobarrez F., Nordström P., Asberg M., Jokinen J. Low plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with completed suicide. *World J Biol Psychiatry*. 2012; 13 (6): 468-473. DOI: 10.3109/15622975.2011.624549
34. Probert L. TNF- and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience*. 2015; 302: 2-22. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.038
35. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull*. 2018; 44 (5): 973-982. DOI: 10.1093/schbul/sby024
36. Baker D.L. / Edit. in Abbas, Abul K., Lichtman, Andrew H., Pillai, Shiv, *Cellular and molecular immunology*. 2022. Philadelphia: Saunders Elsevier. 560 p.
37. Wolf S.A., Boddeke H.W., Kettenmann H. Microglia in physiology and disease. *Annu Rev Physiol*. 2017; 79: 619-643. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034406
38. Wang Q., Lu M., Zhu X., Gu X., Zhang T., Xia C., Yang L., Xu Y., Zhou M. The role of microglia immunometabolism in neurodegeneration: Focus on molecular determinants and metabolic intermediates of metabolic reprogramming. *Biomed Pharmacother*. 2022; 153: 113412. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113412
39. Woodburn S.C., Bollinger J.L., Wohleb E.S. The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. *J Neuroinflammation*. 2021; 18 (1): 258. DOI: 10.1186/s12974-021-02309-6
40. Filiou M.D., Arefin A.S., Moscato P., Graeber M.B. 'Neuroinflammation' differs categorically from inflammation: transcriptomes of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, schizophrenia and inflammatory diseases compared. *Neurogenetics*. 2014; 15 (3): 201-212. DOI: 10.1007/s10048-014-0409-x
41. Paolicelli R.C., Sierra A., Stevens B., Tremblay M.E., Aguzzi A., Ajami B. et al. Microglia states and nomenclature: A field at its crossroads. *Neuron*. 2022; 110 (21): 3458-3483. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.10.020

42. Sukoff Rizzo S.J., Neal S.J., Hughes Z.A., Beyna M., Rosenzweig-Lipson S., Moss S.J., Brandon N.J. Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes. *Transl Psychiatry*. 2012; 2 (12): e199. DOI: 10.1038/tp.2012.120
43. Than U.T.T., Nguyen L.T., Nguyen P.H., Nguyen X.H., Trinh D.P., Hoang D.H., Nguyen P.A.T., Dang V.D. Inflammatory mediators drive neuroinflammation in autism spectrum disorder and cerebral palsy. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 22587. DOI: 10.1038/s41598-023-49902-8
44. Dang V.D. Inflammatory mediators drive neuroinflammation in autism spectrum disorder and cerebral palsy. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 22587. DOI: 10.1038/s41598-023-49902-8
45. Galea E., Graeber M.B. Neuroinflammation: The Abused Concept. *ASN Neuro*. 2023; 15: 17590914231197523. DOI: 10.1177/17590914231197523
46. The free dictionary by Farlex. Gliopathy <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/gliopathy>
47. Perrini J. What is Gliopathy? <https://studybuff.com/what-is-gliopathy/>
48. Rossetti A.C., Paladini M.S., Brüning C.A., Spero V., Cattaneo M.G., Racagni G., Papp M., Riva M.A., Molteni R. Involvement of the IL-6 Signaling Pathway in the Anti-Anhedonic Effect of the Antidepressant Agomelatine in the Chronic Mild Stress Model of Depression. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (20): 12453. DOI: 10.3390/ijms232012453
49. Nguyen P.T., Dorman L.C., Pan S., Vainchtein I.D., Han R.T., Nakao-Inoue H., Taloma S.E., Barron J.J., Molofsky A.B., Kheirbek M.A., Molofsky A.V. Microglial remodeling of the extracellular matrix promotes synapse plasticity. *Cell*. 2020; 182 (2): 388-403.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.050
50. Woodburn S.C., Bollinger J.L., Wohleb E.S. The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. *J Neuroinflammation*. 2021; 18 (1): 258. DOI: 10.1186/s12974-021-02309-6
51. Mirabella F., Desiato G., Mancinelli S., Fossati G., Rasile M., Morini R., Markicevic M., Grimm C., Amegandjin C., Termanini A., Peano C., Kunderfranco P., di Cristo G., Zerbi V., Menna E., Lodato S., Matteoli M., Pozzi D. Prenatal interleukin 6 elevation increases glutamatergic synapse density and disrupts hippocampal connectivity in offspring. *Immunity*. 2021; 54 (11): 2611-2631. e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.10.006
52. Iadecola C., Nedergaard M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci*. 2007; 10 (11): 1369-1376. DOI: 10.1038/nn2003
53. Scarabino D., Peconi M., Broggio E., Gambina G., Maggi E., Armeli F., Mantuano E., Morello M., Corbo R.M., Businaro R. Relationship between proinflammatory cytokines (IL-1beta, IL-18) and leukocyte telomere length in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2020; 136: 110945. DOI: 10.1016/j.exger.2020.110945.
54. Rendina A., Drongitis D., Donizetti A., Fucci L, Milan G., Tripodi F., Giustezza F., Postiglione A., Pappatà S., Ferrari R., Bossù P., Angiolillo A., di Costanzo A., Caiazzo M., Vitale E. CD33 and SIGLECL1 Immunoglobulin Superfamily Involved in Dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2020; 79 (8): 891-901. DOI: 10.1093/jnen/nlaa055
55. Šerý O., Zeman T., Sheardová K., Vyhánek M., Marková H., Laczó J., Lochman J., Kralik P., Vrzalová K., Dziejinska R., Balcar V.J., Hort J. Six genetically linked mutations in the CD36 gene significantly delay the onset of Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 10994. DOI: 10.1038/s41598-022-15299-z
56. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull*. 2018; 44 (5): 973-982. DOI: 10.1093/schbul/sby024
57. Benedetti F., Aggio V., Pratesi M.L., Greco G., Furlan R. Neuroinflammation in Bipolar Depression. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 71. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00071
58. Wu W., Shao J., Lu H., Xu J., Zhu A., Fang W., Hui G. Guard of delinquency? A role of microglia in inflammatory neurodegenerative diseases of the CNS. *Cell Biochem Biophys*. 2014; 70 (1): 1-8. DOI: 10.1007/s12013-014-9872-0
59. Ji R.R., Xu Z.Z., Gao Y.J. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2014; 13 (7): 533-548. DOI: 10.1038/nrd4334
60. Denes A., Thornton P., Rothwell N.J., Allan S.M. Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation. *Brain Behav Immun*. 2010; 24 (5): 708-723. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.09.010
61. Ginhoux F., Prinz M. Origin of microglia: current concepts and past controversies. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015; 7 (8): a020537. DOI: 10.1101/cshperspect.a020537
62. Mosser C.A., Baptista S., Arnoux I., Audinat E. Microglia in CNS development: Shaping the brain for the future. *Prog Neurobiol*. 2017; 149-150: 1-20. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.01.002
63. Saitgareeva A.R., Bulygin K.V., Gareev I.F., Beylerli O.A., Akhmadeeva L.R. The role of microglia in the development of neurodegeneration. *Neuro Sci*. 2020; 41 (12): 3609-3615. DOI: 10.1007/s10072-020-04468-5
64. Bialas A.R., Stevens B. TGF- β signaling regulates neuronal C1q expression and developmental synaptic refinement. *Nat Neurosci*. 2013; 16 (12): 1773-1782. DOI: 10.1038/nn.3560. Retraction in: *Nat Neurosci*. 2022; 25 (2): 265.
65. Schafer D.P., Lehrman E.K., Kautzman A.G., Koyama R., Mardinly A.R., Yamasaki R., Ransohoff R.M., Greenberg M.E., Barres B.A., Stevens B. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*. 2012; 74 (4): 691-705. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.03.026
66. Swinnen N., Smolders S., Avila A., Notelaers K., Paesen R., Ameloot M., Brône B., Legendre P., Rigo J.M. Complex invasion pattern of the cerebral cortex by microglial cells during development of the mouse embryo. *Glia*. 2013; 61 (2): 150-163. DOI: 10.1002/glia.22421
67. Tang Y., Le W. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol*. 2016; 53 (2): 1181-1194. DOI: 10.1007/s12035-014-9070-5
68. Yuan Y., Wu C., Ling E.A. Heterogeneity of Microglia Phenotypes: Developmental, Functional and Some Therapeutic Considerations. *Curr Pharm Des*. 2019; 25 (21): 2375-2393. DOI: 10.2174/1381612825666190722114248
69. Zhong Y., Gu L., Ye Y., Zhu H., Pu B., Wang J., Li Y., Qiu S., Xiong X., Jian X. JAK2/STAT3 Axis Intermediates Microglia / Macrophage Polarization During Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury. *Neuroscience*. 2022; 496: 119-128. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2022.05.016

70. Hu X., Li P., Guo Y., Wang H., Leak R.K., Chen S., Gao Y., Chen J. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2012; 43 (11): 3063-3070. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.659656
71. Saitgareeva A.R., Bulygin K.V., Gareev I.F., Beylerli O.A., Akhmadeeva L.R. The role of microglia in the development of neurodegeneration. *Neurol Sci*. 2020; 41 (12): 3609-3615. DOI: 10.1007/s10072-020-04468-5
72. Lenz K.M., McCarthy M.M. A starring role for microglia in brain sex differences. *Neuroscientist*. 2015; 21 (3): 306-321. DOI: 10.1177/1073858414536468
73. Orihuela R., McPherson C.A., Harry G.J. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *Br J Pharmacol*. 2016; 173 (4): 649-665. DOI: 10.1111/bph.13139
74. Howes O.D., McCutcheon R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. *Transl Psychiatry*. 2017; 7 (2): e1024. DOI: 10.1038/tp.2016.278
75. Tam W.Y., Ma C.H. Bipolar/rod-shaped microglia are proliferating microglia with distinct M1/M2 phenotypes. *Sci Rep*. 2014; 4: 7279. DOI: 10.1038/srep07279
76. Pandey G.N., Rizavi H.S., Ren X., Fareed J., Hoppensteadt D.A., Roberts R.C., Conley R.R., Dwivedi Y. Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims. *J Psychiatr Res*. 2012; 46 (1): 57-63. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2011.08.006
77. Courtet P., Giner L., Seneque M., Guillaume S., Olie E., Ducasse D. Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model. *World J Biol Psychiatry*. 2016; 17 (8): 564-586. DOI: 10.3109/15622975.2015.1054879
78. Hsu P.C., Groer M., Beckie T. New findings: depression, suicide, and *Toxoplasma gondii* infection. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2014; 26 (11): 629-637. DOI: 10.1002/2327-6924.12129
79. Serafini G., Pompili M., Elena Seretti M., Stefani H., Palermo M., Coryell W., Girardi P. The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013; 23 (12): 1672-1686. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.06.002
80. Tonelli L.H. Neuroinflammation in suicide: too little may be just as bad as too much. *Acta Psychiatr Scand*. 2015; 131 (4): 242-243. DOI: 10.1111/acps.12340
81. Steiner J., Biela H., Brisch R., Danos P., Ullrich O., Mawrin C., Bernstein H.G., Bogerts B. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res*. 2008; 42 (2): 151-157. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2006.10.013
82. Sha Q., Fu Z., Escobar Galvis M.L., Madaj Z., Underwood M.D., Steiner J.A., Dwork A., Simpson N., Galfalvy H., Rozoklija G., Achtyes E.D., Mann J.J., Brunlin L. Integrative transcriptome- and DNA methylation analysis of brain tissue from the temporal pole in suicide decedents and their controls. *Digital. Mol Psychiatry*. 2023. DOI: 10.1038/s41380-023-02311-9
83. 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
84. 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
85. Козлов В.А., Зотов П.Б., Голенков А.В. Суицид: генетика и патоморфоз. Монография. Тюмень: Вектор Бук, 2023. 200 с. [Kozlov VA, Zotov PB, Golenkov AV. Suicide: genetics and pathomorphosis. Monography. Tyumen: Vector Book, 2023. 200 с.] (In Russ)
86. Kaminsky Z., Wilcox H.C., Eaton W.W., Van Eck K., Kilaru V., Jovanovic T., Klengel T., Bradley B., Binder E.B., Ressler K.J., Smith A.K. 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
87. Clive M.L., Boks M.P., Vinkers C.H., Osborne L.M., Payne J.L., Ressler K.J., Smith A.K., Wilcox H.C., Kaminsky Z. Discovery and replication of a peripheral tissue DNA methylation biosignature to augment a suicide prediction model. *Clin Epigenetics*. 2016; 8: 113. DOI: 10.1186/s13148-016-0279-1
88. Boks M.P., Rutten B.P., Geuze E., Houtepen L.C., Vermetten E., Kaminsky Z., Vinkers C.H. SKA2 methylation is involved in cortisol stress reactivity and predicts the development of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) after military deployment. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41 (5): 1350-1356. DOI: 10.1038/npp.2015.286
89. Bagheri M., Ghaneialvar H., Oshnokhah M., Salari S. GFAP and Neuron Specific Enolase (NSE) in the Serum of Suicide Attempters. *Med J Islam Repub Iran*. 2022; 36: 103. DOI: 10.47176/mjiri.36.103
90. Xu S.X., Xie X.H., Yao L., Wang W., Zhang H., Chen M.M., Sun S., Nie Z.W., Nagy C., Liu Z. Human in vivo evidence of reduced astrocyte activation and neuroinflammation in patients with treatment-resistant depression following electroconvulsive therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023; 77 (12): 653-664. DOI: 10.1111/pcn.13596
91. Schwieler L., Samuelsson M., Frye M.A., Bhat M., Schuppe-Koistinen I., Jungholm O., Johansson A.G., Landén M., Sellgren C.M., Erhardt S. Electroconvulsive therapy suppresses the neurotoxic branch of the kynurenine pathway in treatment-resistant depressed patients. *J Neuroinflammation*. 2016; 13 (1): 51. DOI: 10.1186/s12974-016-0517-7
92. Lehrer S., Rheinstein P.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) reduce suicidal ideation and depression. *Discov Med*. 2019; 28 (154): 205-212.
93. Pandey G.N., Rizavi H.S., Bhaumik R., Zhang H. Chemokines gene expression in the prefrontal cortex of depressed suicide victims and normal control subjects. *Brain Behav Immun*. 2021; 94: 266-273. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.01.033
94. Shinko Y., Otsuka I., Okazaki S., Horai T., Boku S., Takahashi M., Ueno Y., Sora I., Hishimoto A. Chemokine alterations in the postmortem brains of suicide completers. *J Psychiatr Res*. 2020; 120: 29-33. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.10.008
95. Postolache T.T., Lapidus M., Sander E.R., Langenberg P., Hamilton R.G., Soriano J.J., McDonald J.S., Furst N., Bai J., Scrandis D.A., Cabassa J.A., Stiller J.W., Balis T., Guzman A., Togiag A., Tonelli L.H. Changes in allergy symptoms and depression scores are positively correlated in patients with recurrent mood disorders exposed to sea-

- sonal peaks in aeroallergens. *Scientific World Journal*. 2007; 7: 1968-1977. DOI: 10.1100/tsw.2007.286
96. Qin P., Mortensen P.B., Waltoft B.L., Postolache T.T. Allergy is associated with suicide completion with a possible mediating role of mood disorder – a population-based study. *Allergy*. 2011; 66 (5): 658-664. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02523.x
 97. Postolache T.T., Komarow H., Tonelli L.H. Allergy: a risk factor for suicide? *Curr Treat Options Neurol*. 2008; 10 (5): 363-376. DOI: 10.1007/s11940-008-0039-4
 98. Tonelli L.H., Hoshino A., Katz M., Postolache T.T. Acute stress promotes aggressive-like behavior in rats made allergic to tree pollen. *Int J Child Health Hum Dev*. 2008; 1 (3): 305-312.
 99. Tonelli L.H., Stiller J., Rujescu D., Giegling I., Schneider B., Maurer K., Schnabel A., Möller H.J., Chen H.H., Postolache T.T. Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. *Acta Psychiatr Scand*. 2008; 117 (3): 198-206. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2007.01128.x
 100. Sublette M.E., Galfalvy H.C., Fuchs D., Lapidus M., Grunebaum M.F., Oquendo M.A., Mann J.J., Postolache T.T. Plasma kynurenine levels are elevated in suicide attempters with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2011; 25 (6): 1272-1278. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.05.002
 101. Bradley K.A., Case J.A., Khan O., Ricart T., Hanna A., Alonso C.M., Gabbay V. The role of the kynurenine pathway in suicidality in adolescent major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2015; 227 (2-3): 206-212. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.03.031
 102. Bryleva E.Y., Brundin L. Suicidality and activation of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017; 31: 269-284. DOI: 10.1007/7854_2016_5
 103. Achtyes E., Keaton S.A., Smart L., Burmeister A.R., Heilman P.L., Krzyzanowski S., Nagalla M., Guillemin G.J., Escobar Galvis M.L., Lim C.K., Muzik M., Postolache T.T., Leach R., Brundin L. Inflammation and kynurenine pathway dysregulation in post-partum women with severe and suicidal depression. *Brain Behav Immun*. 2020; 83: 239-247. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.10.017
 104. Zhang L., Sander J.W., Zhang L., Jiang X.Y., Wang W., Shuang K., Abdulaziz A.T.A., Wu M.Q., Chi X.S., Li J.M., Zhou D. Suicidality is a common and serious feature of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol*. 2017; 264 (12): 2378-2386. DOI: 10.1007/s00415-017-8626-5
 105. Erhardt S., Lim C.K., Linderholm K.R., Janelidze S., Lindqvist D., Samuelsson M., Lundberg K., Postolache T.T., Träskman-Bendz L., Guillemin G.J., Brundin L. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38 (5): 743-752. DOI: 10.1038/npp.2012.248
 106. Bryleva E.Y., Brundin L. Kynurenine pathway metabolites and suicidality. *Neuropharmacology*. 2017; 112 (Pt B): 324-330. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.01.034
 107. Abudara V., Roux L., Dallérac G., Matias I., Dulong J., Mothet J.P., Rouach N., Giaume C. Activated microglia impairs neuroglial interaction by opening Cx43 hemichannels in hippocampal astrocytes. *Glia*. 2015; 63 (5): 795-811. DOI: 10.1002/glia.22785
 108. Wu S., Ding Y., Wu F., Xie G., Hou J., Mao P. Serum lipid levels and suicidality: a meta-analysis of 65 epidemiological studies. *J Psychiatry Neurosci*. 2016; 41 (1): 56-69. DOI: 10.1503/jpn.150079
 109. Messaoud A., Mensi R., Mrad A., Mhalla A., Azizi I., Amemou B., Trabelsi I., Grissa M.H., Salem N.H., Chadly A., Douki W., Najjar M.F., Gaha L. Is low total cholesterol levels associated with suicide attempt in depressive patients? *Ann Gen Psychiatry*. 2017; 16: 20. DOI: 10.1186/s12991-017-0144-4
 110. Aguglia A., Solano P., Giacomini G., Caprino M., Conigliaro C., Romano M., Aguglia E., Serafini G., Amore M. The Association Between Dyslipidemia and Lethality of Suicide Attempts: A Case-Control Study. *Front Psychiatry*. 2019; 10: 70. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00070
 111. Li H., Zhang X., Sun Q., Zou R., Li Z., Liu S. Association between serum lipid concentrations and attempted suicide in patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15 (12): e0243847. DOI: 10.1371/journal.pone.0243847
 112. Daray F.M., Mann J.J., Sublette M.E. How lipids may affect risk for suicidal behavior. *J Psychiatr Res*. 2018; 104: 16-23. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.06.007
 113. Troisi A. Cholesterol in coronary heart disease and psychiatric disorders: same or opposite effects on morbidity risk? *Neurosci Biobehav Rev*. 2009; 33 (2): 125-132. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.09.003
 114. Bartoli F., Di Brita C., Crocarno C., Clerici M., Carrà G. Lipid profile and suicide attempt in bipolar disorder: A meta-analysis of published and unpublished data. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017; 79 (Pt B): 90-95. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.008
 115. Park S., Yi K.K., Na R., Lim A., Hong J.P. No association between serum cholesterol and death by suicide in patients with schizophrenia, bipolar affective disorder, or major depressive disorder. *Behav Brain Funct*. 2013; 9: 45. DOI: 10.1186/1744-9081-9-45
 116. Mann J.J., Arango V.A., Avenevoli S., Brent D.A., Champagne F.A., Clayton P., Currier D., Dougherty D.M., Haghighi F., Hodge S.E., Kleinman J., Lehner T., McMahon F., Mościcki E.K., Oquendo M.A., Pandey G.N., Pearson J., Stanley B., Terwilliger J., Wenzel A. Candidate endophenotypes for genetic studies of suicidal behavior. *Biol Psychiatry*. 2009; 65 (7): 556-563. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.11.021
 117. Chistiakov D.A., Kekelidze Z.I., Chekhonin V.P. Endophenotypes as a measure of suicidality. *J Appl Genet*. 2012; 53 (4): 389-413. DOI: 10.1007/s13353-012-0113-1

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

V.A. Kozlov, A.V. Golenkov,
P.B. Zotov, I.E. Bulygina

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

Abstract:

A large body of literature has been accumulated, which proves that suicidal behavior (completed suicides) is induced by inflammation of the peripheral and central nervous system, which is realized as a result of congenital gene polymorphisms and/or changes in epigenomic marks. *The purpose* of the work is to systematize information about the role of cytokines and inflammatory chemokines in the processes of translation of genomic defects into suicidal behavior in mentally healthy people. The work examines the pathophysiology of neuroinflammation, provides molecular and cytological information that forms a natural scientific understanding of the differences between neuroinflammation with the participation of microglia, cyto- and chemokines and classical inflammation with the activation of peripheral macrophages, T-cells, and eicosotetraenoic acid products. The role of the kynurenine pathway and NMDA receptors in the formation of neuroinflammation and suicidal behavior is discussed. Shows how peripheral inflammation can induce neuroinflammation. The pathophysiology of the formation of suicidal behavior is considered using examples of the connection between neuroinflammation and its manifestations (suicidal thoughts, suicide attempts and completed suicides) in individuals without mental disorders. *Conclusions:* 1. Neuroinflammation changes a person's adaptive behavioral pattern to a maladaptive one (deviant, delinquent, suicidal, pathological in the form of any obvious mental disorders) due to the fact that inflammation always disrupts function. 2. The discovery of a connection between neuroinflammation and suicidal behavior is one of the probable evidence of the biological nature of suicide. 3. Discovering the role of chronic low-grade neuroinflammation in the processes of formation of a maladaptive behavioral pattern can form an innovative approach for the development of more effective methods for the prevention and treatment of both suicidal behavior (completed suicides) and mental (personality, addictive) disorders.

Keywords: neuroinflammation, microglia, cytokines, chemokines, suicidal behavior (completed suicide), single nucleotide polymorphisms, kynurenine, tryptophan, NMDA

Вклад авторов:

V.A. Kozlov: разработка концепции статьи, сбор материала, дизайн иллюстративного материала, написание и редактирование текста рукописи;

A.V. Golenkov: уточнение концепции статьи, сбор материала и редактирование текста рукописи;

P.B. Zotov: написание и редактирование текста рукописи;

I.E. Bulygina: написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions:

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

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

P.B. Zotov: writing and editing of the text of the manuscript;

I.E. Bulygina: 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: 13.12.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 19.01.2024.

Для цитирования: Козлов В.А., Голеньков А.В., Зотов П.Б., Булыгина И.Е. Дискуссионные аспекты суицидологии: связь нейровоспаления с суицидальным поведением у психически здоровых людей. Сообщение I. *Суицидология*. 2024; 15 (1): 3-30. doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01(54)-3-30

For citation: Kozlov V.A., Golenkov A.V., Zotov P.B., Bulygina I.E. Debate aspects of suicidology: the relationship of neuroinflammatory with suicidal behavior in mentally healthy people. Part I. *Suicidology*. 2024; 15 (1): 3-30. (In Russ / Engl) doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01(54)-3-30