doi.org/10.32878/suiciderus.25-16-04(61)-56-74

УДК 616.89-008

ДЛИНА ТЕЛОМЕР КАК МАРКЕР СКЛОННОСТИ К СОВЕРШЕНИЮ СУИЦИДА

В.А. Козлов[1,2], А.В. Голенков[1,2], Е.С. Деомидов[1]

[1]ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия
[2]ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей», г. Чебоксары, Россия

TELOMERE LENGTH AS A SUICIDE PROBABILITY MARKER

V.A. Kozlov[1,2], A.V. Golenkov[1,2], E.S. Deomidov[1]

[1]I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia
[2]Postgraduate Doctors' Training Institute, Cheboksary, Russia

Сведения об авторах:

Козлов Вадим Авенирович – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (SPIN-код: 1915-5416; ResearcherID: 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; ведущий научный сотрудник ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики. Адрес: Россия, г. Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, 27. Телефон: +7 (903) 379-56-44, электронный адрес: pooh12@yandex.ru

Голенков Андрей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор (SPIN-код: 7936-1466; ResearcherID: C4806-2019; 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, Московский проспект, 45. Телефон: +7 (905) 197-35-25, электронная почта: golenkovav@inbox.ru

Деомидов Евгений Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент (SPIN-код: 9811-9509; Researcher ID: AAL-4537-2020; ORCID iD: 0000-0001-8107-3671). Место работы и должность: доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: Россия, г. Чебоксары, Московский проспект, 45. Телефон: +7 (927) 845-99-97, электронный адрес: neurokaf@yandex.ru

Укорочение теломер оказалось не только маркером клеточного старения, но и ряда патологических процессов и заболеваний, в том числе суицидального поведения и риска совершения завершённого суицида. *Цель работы* – обобщение сведений об ассоциации длины теломер и активности теломеразы с психическим нарушениями и склонностью к совершению суицида. *Методы.* Осуществлён целенаправленный поиск в базе PubMed полнотекстовых публикаций по сочетанию ключевых слов telomere length sucide, telomeres suicide, lithium telomeres suicide, depression telomeres suicide, schizophrenia telomeres suicide. *Результаты.* В результате анализа 65 полнотекстовых публикаций собраны убедительные доказательства наличия генетических различий между больными с шизофренией, большим депрессивным расстройством, биполярным расстройством, эпилепсией и психически здоровыми лицами не склонными к совершению суицидов и людьми из тех же клинических групп с суицидальным поведением, в том числе, закончившимся завершённым суицидом. Следует заметить, что значительное укорочение теломер, вызванное снижением активности каталитического компонента теломеразной обратной транскриптазы (hTERT) и/или ее РНК-компонентом (TERC), приводит к нарушению митохондриального дыхания с уменьшением наработки АТФ, активации зависимых от митохондрий процессов воспаления и патологически ускоренному апоптозу. Это единственный маркер, отличающий лиц с нарушениями психики со склонностью к совершению суицида от психически больных без суицидальных наклонностей, у которых теломеры имеют длину, сопоставимую со здоровыми лицами, либо укорочены незначительно. Наиболее эффективно длительное лечение Li^+ и в меньшей степени другими антипсихотическими препаратами, предупреждающими укорочение теломер. Приём Li^+ даже частично восстанавливает длину теломер, в том числе у здоровых людей с возрастным укорочением теломер. *Заключение.* У психически больных и здоровых людей, склонных к совершению суицида, теломеры статистически значимо короче, чем у не склонных к суициду здоровых людей и пациентов с психическими заболеваниями. Врождённое и приобретённое укорочение длины теломер может использоваться как ранний маркер потенциальной склонности к совершению самоубийства для формирования целевых групп с целью профилактики суицидов и доклинического выявления лиц с потенциальным риском развития нарушений психики. Длительный приём Li^+ предупреждает

укорочение теломер и уменьшает риск совершения суицида, восстанавливая сниженную теломеразную активность до значений, близких к физиологическим.

Ключевые слова: суицидальное поведение, суицид, теломеры, теломераза, профилактика самоубийств

Обнаружение мультифакторного наследования суицидального поведения (СП) и риска совершения самоубийства, ассоциированного с множественными полиморфными аллелями значительной группы генов, привело к идее, что раннее выявление носительства таких аллелей можно использовать для организации цифрового реестра потенциальных суицидентов с последующей организацией целевой профилактики суицидов [1]. В свою очередь это становит задачу обнаружения генных и геномных маркеров, однозначно ассоциируемых с СП и высоким риском совершения самоубийства. Основным требованием к подобным маркерам медицинской патологии является возможность проведения скрининговых исследований. Из чего следует, что маркер должен иметь высокую предективность, а его использование должно быть относительно дешёвым и простым. Одним из таких потенциальных маркеров может быть исследование длины теломер лейкоцитов периферической крови, основанное на подсчёте числа тандемных повторов TTAGGG, образующих теломеры, с помощью количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) в реальном масштабе времени.

Ассоциация укорочения длины теломер с увеличением риска совершения суицида впервые была описана V. Birkenæs и соавт. в 2001 г. [2], исследовавших длину теломер лейкоцитов у 248 пациентов с аффективными расстройствами, включая биполярные расстройства (БР) I типа (n=159), II типа (n=67), большое депрессивное расстройство (БДР, n=22), в сравнении с 401 здоровыми лицами контрольной группы. Диагноз, длительность заболевания и возраст начала авторы оценивали с помощью структурного клинического интервью для DSM-IV (SCID-I). Количество попыток суицида в течение жизни определяли на основе самоотчётов пациентов. В результате проведённого исследования было установлено, что теломеры у пациентов с аффективными расстройствами укорочены по сравнению со здоровыми людьми ($p=0,02$). Чем более у пациентов были укорочены теломеры, тем больше в их анамнезе было количество попыток суицида ($p<0,001$), в том числе с учётом возраста начала заболевания ($p=0,001$). Многократные парасуициды были связаны с сокращением длины теломер, сопоставимым с восьмилетней продолжительностью жизни, с поправкой на демографические и клинические характеристики [2]. Результат исследования V. Birkenæs и соавт. в 2001 г. кажется тем более парадоксальным, что теломеры, собственно, ничего не кодируют и не являются регуляторными элементами, связаны с почти 200 защитными белками, блокирующими возможность образования кольцевых хромосом и транслокацию хромосом, а также обеспечивающими защиту теломер от систем репарации, уничтожающих тандемные повторы. Поэтому данное исследование послужило отправной точкой для более подробного изучения ассоциации длины теломер и их структуры с СП и частотой суицидов.

Цель исследования – ретроспективный анализ известных сведений о структурных изменениях теломер с риском суицида и развитием аффективных психических нарушений.

Материал и методы

Осуществлён целенаправленный поиск в базе PubMed полнотекстовых публикаций по сочетанию ключевых слов telomere length sucide, telomeres suicide, lithium telomeres suicide, depression telomeres suicide, schizophrenia telomeres suicide. Для анализа использовали как полнотекстовые статьи, в которых были опубликованы материалы об исследовании случаев суицида у лиц без аффективных расстройств в анамнезе, так и пациентах с депрессией и шизофренией, совершавшие суициды, а также результат метаанализов по теме. Всего проанализировано статей 124, для анализа и цитирования отобрано 65 полнотекстовых публикаций.

Обзор результатов литературного анализа

Краткие базовые сведения о теломерах. Теломеры – это некодирующие нуклеопротеиновые структуры, маркирующие и защищающие естественные концы линейных эукариотических хромосом от слипания и отличающие их от обычных случайных разрывов ДНК. Теломеры человека состоят из тысяч тандемных повторов последовательности 5`-TTAGGG-3`, их длина обычно составляет *от 10 до 15 пар килобаз* [3]. Тем не менее, длина теломер не постоянна и может варьировать в широких пределах [4]. При каждом делении клетки теломеры уко-

рачиваются на 50–200 пар оснований [5]. Образование чрезвычайно коротких, дисфункциональных теломер, приводит к потере их защитного функционала и сопровождается нарушением клеточной пролиферации, преобладанию процессов апоптоза и старению [6].

Препятствует укорочению теломер субмолекулярный комплекс с обратной транскриптазной активностью, получивший название теломераза, который образован каталитическим компонентом теломеразной обратной транскриптазы (hTERT), РНК-компонентом (TERC) и несколькими видоспецифичными белками помощниками [7], такими как: дискерин (DKC1), ядерный белок семейства А, член 2 (NHP2), ядерный белок семейства А, член 3 (NOP10), понтин / рептин, TCAB1 и ядерный белок семейства А, член 1 (GAR1), участвующими в сборке, транспортировке, рекрутировании и поддержании стабильности теломер [8]. Таким образом, теломераза это рибонуклеопротеин с субъединицей РНК *TERC* и ферментативной субъединицей обратной транскриптазы TERT, удлинение теломер теломеразой осуществляется со стороны 3-конца [8]. В отличии от TERT, экспрессия которого очень низка в большинстве клеток взрослых людей, субъединица *TERC* экспрессируется в большинстве нормальных клеток человека. Поэтому было предположено, что *TERC* может иметь функции, не связанные с удлинением теломер [9], такие как ингибирование апоптоза в иммунных клетках, защиту нейронов от окислительного стресса и усиление клеточных воспалительных реакций [10, 11, 12].

Теломераза, тем не менее, восстанавливает длину теломер не полностью и со временем их длина всё равно уменьшается [13, 14]. К настоящему времени установлено 16 генов, ассоциированных с патологией теломер. Наследование может быть аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным или сцепленным с Х-хромосомой рецессивным [15]. Спектр заболеваний, связанных с полиморфизмами этих генов, широк (патология кожи, зубов, лёгких, красного костного мозга, онкопатология) и не всегда это связано с укорочением теломер. В частности, TERC регулирует гены LIN37 (регулятор генов клеточного цикла), TPRG1L (опухолевой белок, регулируемый p63, подобный белку 1), TYROBP (белок, связывающий тирозинкиназу) и USP16 (убиквитин-специфическая протеаза 16) демонстрируют стимуляцию активации пути NK-κB (транскрипционный ядерный фактор kB, контролирующий большую группу генов, ассоциированных с процессами воспаления, пролиферации клеток и апоптоза). Механистически TERC связывается с промоторной областью этих генов, образуя РНК-ДНК-триплексы, что усиливает их транскрипцию. *In vivo* экспрессия TERC и его генов-мишеней (TYROBP, TPRG1L, USP16) увеличивается у пациентов с заболеваниями, связанными с воспалением, такими как диабет II типа и рассеянный склероз [12].

Исходя из перечисленного выше следует, что субъединицы теломеразы, контролируют широкий спектр физиологических функций и патологических реакций, наибольший интерес среди которых для суицидологов представляет связь с воспалением, поскольку имеются достаточно убедительные основания предполагать, что СП реализуется как нарушение высший функций головного мозга, индуцированное вялотекущим хроническим нейровоспалением [16].

Длина теломер и нарушения психики. У 137 больных с БДР и 118 здоровых добровольцев после коррекции с учётом потенциальных сопутствующих факторов (p=0,79) длина теломер была статистически значимо отрицательно связана с возрастом (β= −0,007, p<0,001). Кроме того, логарифм концентрации фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) был достоверно отрицательно связан с длиной теломер (p=0,009) как у пациентов с БД (p=0,02), так и у ГК (p=0,05) [17]. Авторы сделали вывод, что укорочение длины теломер может быть связано с уровнем воспалительных цитокинов у пациентов с БР, который хорошо соотносится с разделяемой нами и рядом других авторов гипотезой о связи СП с хроническим вялотекущим нейровоспалением [16]. Процитированная публикация хорошо соотносится с результатами другого исследования, в котором у 36 пациентов с БДР I типа, 39 их братьев и сестёр и 44 здоровых человек контрольной группы были сравнены сывороточные концентрации нейротрофического фактора мозга (БДНФ), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10), ФНО-α, хемокина CC-мотив 11 (CCL11), хемокина CC-мотив 24 (CCL24) и 3-нитротирозина, а также активность глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы с длиной теломер, измеренной с помощью кПЦР. Авторы сообщили, что по сравнению со здоровыми людьми

контрольной группы теломеры оказались короче и у больных, и у их здоровых братьев и сестёр (p=0,041). Но, по сравнению лицами контрольной группы у больных было обнаружено увеличение концентраций IL-6 (p=0,005) и IL-610 (p=0,002), а также IL-6 (p=0,014) и CCL24 (p=0,016) по сравнению с их братьями и сёстрами. Концентрации CCL11 были повышены у братьев и сестёр по сравнению с лицами контрольной группой (p=0,015), и аналогичная тенденция была обнаружена у больных БДР по сравнению с контрольной группой (p=0,045). Активность глутатионпероксидазы была снижена у больных БДР по сравнению как с лицами контрольной группой (p=0,006), так и братьями и сёстрами (p=0,025). Статистически значимое укорочение длины теломер (p<0,001) по сравнению со здоровыми добровольцами (n=95) найдено и у пациентов с биполярным расстройством (БР, n=85). Длина теломер не зависела от подтипа БР [18].

Связь воспаления с длиной теломер и наличием психического расстройства (ПР) была также изучена в когортном исследовании, в которое вошли 40 пациентов с БР, 41 с шизофренией, 37 с БДР и 36 здоровых лиц контрольной когорты, по сравнению с которой теломеры оказались укорочены у больных шизофренией и БДР, тогда как у больных с БР теломеры были длиннее. На длину теломер не было никакого влияния различных классов психотропных препаратов, но длительность лечения стабилизаторами настроения была умеренно связана с более длинными теломерами (r=0,451; p=0,001). Концентрации С-реактивного белка плазмы (СРБ) были выше у больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами (p=0,027) и отрицательно слабо коррелировали с длиной теломер во всей выборке (r= –0,180; p=0,042). По сравнению с группой контроля, у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией длина теломер была более короткая (p=0,001), тогда как у пациентов с БДР наблюдались более высокие концентрации ФНОα по сравнению с контрольной группой (p=0,028). Сопутствующие кардиометаболические заболевания не влияли на статистическую значимость найденных различий длины теломер, СРБ и ФНОα между исследуемыми когортами. Авторы постулировали вывод, что у пациентов с тяжёлыми ПР наблюдается снижение длины теломер и активировано воспаление [19]. В другом исследовании была выявлена связь четырёх основных факторов, часто встречающихся у пациентов с БДР: воспаление / окислительный стресс, нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, метаболический дисбаланс, включая резистентность к инсулину, и снижение уровня нейротрофического фактора головного мозга, – которые регулярно выявляются у пациентов с БДР и связаны укорочением теломер [20].

В полногеномном ассоциативном исследовании (GWAS) на выборке из 472174 человек европейского происхождения, были обобщены полученные из UK Biobank данные о длине теломер лейкоцитов при БР (7647 случаев и 27303 контрольных) с помощью метода Менделевской рандомизации (вариант обратного взвешивания дисперсий), анализ чувствительности – методы MP-Эггера, максимального правдоподобия, MP-плейотропии с выбросами суммы остатков и MP-робастной скорректированной оценки профиля, подтверждение предполагаемой связи между воздействием и исходом – тест MP-Штайгера. В результате проведённого статистического анализа вторы сделали вывод, что укорочение длины теломер является причинным фактором риска развития БР [21].

Тем не менее, не все больные с БР имеют укороченные теломеры, что связано с возрастом. Так при измерении длины теломер у 542 больных с БР (средний возраст 33 года), в результате применения кластерного анализа статистически значимое укорочение теломер более чем в два раза было найдено у пациентов со средним возрастом 51,73 года (n =138) и средним возрастом 29,64 лет (n=265), но не у молодых пациентов со средним возрастом 29,02 года (n=139) [22]. Авторы утверждают, что последние две группы различались индексом массы тела (25,36±5,12 и 24,92±5,19, p=0,019?), что вероятно является ошибкой статистического анализа, а также корреляцией длины теломер (p=0,003) с наличием SNP в гене POT1 (ген белка защитника теломер, входящего в шелтериновый комплекс).

Наибольшее укорочение теломер у пациентов с БДР (n =10) по сравнению со здоровыми лицами (n =10) и пациентами с БР (n =10) или шизоаффективными расстройствами личности (n =10) обнаружено в гиппокампе даже после коррекции по возрасту [23].

Как это следует из ряда метаанализов, укорочение длины теломер наблюдается и при ши-

зофрении, с чем связывают укорочение средней продолжительности жизни больных шизофренией на 14,5 лет [24, 25, 26]. Аналогичный результат получен и при сравнении длины теломер у 301 пациента с шизофренией против 378 здоровых добровольцев [27]. Значимое укорочение длины теломер у больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами определяется в возрастном диапазоне до 50 лет, после которого различий нет [28]. Отсутствие различий длины теломер после 50 лет может быть связано с тем, что у здоровых лиц к этому возрасту произошло возрастное укорочение теломер, тогда как у больных шизофренией, по-видимому, рождающихся с уже укороченными теломерами, длина теломер поддерживается на исходном уровне и дальнейшего значительного укорочения теломер не происходит.

И больные шизофренией [29] и депрессивными расстройствами [30, 31] со значительно укороченными теломерами оказались резистентными к проводимому лекарственному лечению, в отличии от пациентов с нормальной длиной теломер. Примечательно, что у депрессивных больных, находящихся на электросудорожной терапии (ЭСТ), эффективность ЭСТ от длины теломер не зависела, хотя теломеры лимфоцитов у них и были значительно укорочены, по сравнению с лицами из группы сравнения [31, 32]. В частности, это является косвенным свидетельством того, что антидепрессивный эффект ЭСТ не связан с опосредованным влиянием на медиаторные системы мозга.

Тем не менее, метаанализ 22 исследований, в которых изучалась ассоциация длины теломер с шизофренией, выявила значительную неоднородность этих работ. На основании обнаружения факт неоднородности исследований и несмотря на то, что во всех 22 исследованиях с дизайном случай-контроль были найдены укороченные теломеры у больных шизофренией по сравнению со здоровым контролем, авторы метаанализа считают результаты этих исследований ошибкой статистического анализа и напоминают, что «шизофрения – это гетерогенное заболевание с несколькими подтипами» и отрицают различия длины теломер у больных шизофрений по сравнению со здоровыми лицами [33]. Кроме того, например, у 53 больных шизофренией по сравнению с их 31 здоровыми родственниками и 59 неродственными здоровым добровольцами было обнаружено статистически значимое снижение активности теломеразы, хотя и различия активности этого фермента значительно различались между больными [34].

Следует заметить, что результатом одного из Хельсинских когортных исследований, в котором изучалась зависимость длины теломер от наличия и лечения ПР, было обнаружено, что: «…у пациентов, госпитализированных по поводу каких-либо ПР или расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, теломеры были длиннее, чем у не госпитализированных участников контрольной группы ($p<0,042$). Более того, только у пациентов с любыми ПР, принимавших психотропные препараты, теломеры были длиннее, чем у не госпитализированных участников контрольной группы ($p=0,02$)» [35].

При метаанализе 19 статей, отобранных из 2133 публикаций, было выяснено, что длина теломер была короче и у 2003 пациентов с шизофренией (SMD=0,35, ДИ 95% 0,11-0,60, p=0,0001), и у 5427 больных с БР (SMD=0,18, ДИ 95% -0,04-0,39, p=0,0001), чем у 225883 здоровых лиц контрольной группы. Лечением литием (SMD=0,37, ДИ 95% 0,04-0,69, p=0,0001) или антипсихотическими препаратами (SMD=0,20, ДИ 95% 0,02-0,38, p=0,0001) в когортах из разных исследований не влияло на длину теломер [36].

Интересно, что у 48 больных с мезиальной височной эпилепсией (эпилептический очаг локализован в гиппокампе), резистентной к фармакотерапии, также наблюдалось значимое укорочение теломер по сравнению с 41 здоровым человеком контрольной группы [37]. Этот факт позволяет сделать обобщение – не зависимо от клинического варианта ПР укорочение теломер сопровождается резистентностью к фармакотерапии. В аналогичном по дизайну исследовании влияния вальпроевой кислоты и ламотриджина на длину теломер лейкоцитов у 64 больных эпилепсией по сравнению с 64 здоровым добровольцами (сопоставимые по возрасту 18-79 лет, 31 мужчина и 33 женщины в каждой группе) было обнаружено нарастающее укорочение теломер в ряду вальпроевая кислота > ламотриджин > вальпроевая кислота + ламотриджин. Также у больных эпилепсией по сравнению со здоровыми лицами было снижено число копий митохондриальной ДНК (mtDNAcn), но без связи с проводимой фармакотерапией [38].

Тем не менее, при анализе с помощью Менделевской рандомизации объединённой статистики полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) длины теломер и эпилепсии не было получено статистически значимого доказательства укорочения длины теломер у больных с эпилепсией. Однако, авторы этого исследования сообщили, что не смогли проанализировать данные подгрупп, поскольку они использовали данные сводной статистики, а не исходные [39]. Соответственно вывод из их исследования может быть ошибочным, поскольку, как известно, результат статистического исследования зависит от группировок. По-видимому, связь длины теломер с развитием эпилепсии до настоящего времени практически не изучалась, поскольку кроме процитированных публикаций с свободном доступе нам удалось найти только препринт ещё одной статьи, авторы которой также применили сочетание результатов GWAS и изучения длины теломер у больных эпилепсией

Предполагается, что связанное с возрастном ускоренное укорочение длины теломер и старение клеток связаны с различными хроническими заболеваниями, включая ПР. Считается, что у пациентов с ПР укорочение теломер является следствием пережитой аллостатической нагрузки на системы организма, обусловленной длительным воздействием тяжёлых заболеваний или хронических стрессов, вследствие истощения способности к адаптации. Большинство исследований длины теломер в психиатрии проведены у пациентов с БДР. Тем не менее, укорочение теломер лейкоцитов выявлено и у пациентов с БР [40]. В подтверждение этого наблюдения можно привести результат исследования 579 пациентов с БР, сравненных с 551 человек контрольной группы. У больных с БР длина теломер была значительно короче, чем у лиц контрольной группы. Более того, у лиц с БР наблюдалась зависимость длины теломер от длительности течения заболевания – у пациентов с БР на поздней стадии теломеры были значительно короче, чем у пациентов с БР на ранней стадии. Авторы сделали вывод, что полученные ими результаты подтверждают гипотезу об ускоренном старении у пациентов с БР [41]. Длина теломер, возможно, является наследуемым фактором. Так, при исследовании длины теломер и соотношения однокопийных генов (соотношение T/S) измеренные с помощью кПЦР в выборке из 143 родственников из 22 семей, из которых 60 человек страдали БР, длина теломер оказалась связана с суицидальными мыслями (p=0,02). Расчётная наследуемость длины теломер в этих семьях составила 0,68. Ковариаты, связанные с тяжестью заболевания, были ассоциированы с более короткими теломерами у пациентов с БР. Различий длины теломер между пациентами с БР и здоровыми родственниками не наблюдалось. Авторы этого исследования пришли к выводу, что субфенотипы, связанные со стрессом, возможно, ускоряют процесс старения клеток и коррелируют с тяжестью заболевания и суицидальными мыслями [42].

Ассоциация длины теломер с суицидами у лиц без клинически явных нарушений психики. К настоящему времени есть достаточно большое количество исследований, в которых обнаружена ассоциация длины теломер с риском гибели от самоубийства. Например, в посмертных образцах 528 субъектов с завершенным суицидом без тяжёлых соматических заболеваний (508 периферической крови; 20 образцов мозга) и 560 образцов, взятых у контрольных субъектов (периферическая кровь 535 здоровых людей; 25 посмертных образцов мозга) длина теломер и mtDNAcn были проанализированы с помощью кПЦР. В результате исследования были обнаружены зависящие от пола / возраста различия суицидентов с лицами контрольной группы – у женщин и молодых самоубийц найдено укорочение теломер лимфоцитов, у мужчин и пожилых самоубийц обнаружено более высокое количество mtDNAcn в периферической крови. По сравнению с контрольной группой, у лиц с завершённым суицидом в посмертной префронтальной коре, наблюдались более короткая общая длина теломер и более низкое количество mtDNAcn [43]. При сравнении длины теломер у 71 субъекта с завершённым суицидом и 117 здоровых лиц контрольной группы длина теломер была значительно короче у погибших от самоубийства. Более того, длина теломер была связана со значительным снижением риска завершённого суицида у лиц в возрасте 29 лет и младше (OR=0,11, ДИ 95% 0,03–0,37, p<0,001) и 30–49 лет (OR=0,54, ДИ 95% 0,34–0,84, p=0,006) [44]. Нам не удалось найти в свободном доступе других исследований, в которых длина теломер изучалась бы как маркер СП у психически здоровых лиц.

Ассоциация длины теломер с суицидами у лиц с нарушениями психики. Обсуждая меха-

низмы генетического контроля СП, мы неоднократно утверждали, что любая группа больных с ПР, равно как и здоровые лица, находящиеся в одинаковых географических, биогеохимических, политических, социальных, материальных и конфессиональных условиях, может быть подразделена на лиц не склонных к совершению самоубийства и лиц, совершающих парасуициды и/или суицид [45]. То есть, между эти группами должны быть явные геномные отличия. Похоже, что одним из таких отличий является длина теломер. Например, коллективом авторов из Российской Федерации впервые выявлено, что 47 больных шизофренией с СП, отличались от 47 больных шизофренией без аутодеструктивных состояний и 47 добровольцев группы здорового контроля укорочением теломер и уменьшением количества копий митохондриальной ДНК (мтДНК) в лейкоцитах периферической крови. Количество теломерных повторов у пациентов с шизофренией и суицидальными попытками составило 225±28,4 пкг/мкг ДНК (ДИ 95% 190-250), с шизофренией без попыток суицида – 243±21 (ДИ 95% 228-260), здоровые лица контрольной группы – 255±17,9 пкг/мкг ДНК (ДИ 95% 242-266]), p<0,001 в тесте попарного сравнения. Аналогичная тенденция наблюдалась и для числа копий мтДНК: 257±101,5 (ДИ 95% 194-297), 262,3±59,3 (ДИ 95% 217-312), 272±79,9 (ДИ 95% 213-304) соответственно, но без существенных различий [46]. Авторы заявляют, что феномен укорочения теломер у больных шизофренией с суицидальным риском ими обнаружен первыми.

У подростков с БДР в возрасте 16-19 лет со склонностью к совершению самоубийства (19 пациентов – попытки суицида и суицидальные мысли в анамнезе), 14 пациентов с БДР без склонности к совершению суицида и 20 здоровых подростков контрольной группы длина теломер была значительно ниже, а mtDNAcn было значительно выше в группе общего БДР, чем в группе СК. Длина теломер была значительно меньше, а mtDNAcn было значительно больше, чем в контрольной группе СК. В группах с большим депрессивным расстройством длина теломер отрицательно коррелировала с тяжестью как депрессии, так и тревожности, в то время как mtDNAcn положительно коррелировало с тяжестью перенесенного эмоционального насилия. Авторы сделали вывод, что клеточное старение более выражено у подростков с депрессией и суицидальными мыслями, и что эмоциональное насилие в детстве может быть частью этого процесса [47].

При суицидальных наклонностях наблюдается сниженная экспрессия гена TINF2[1], являющегося ключевым компонентом шелтеринового комплекса, что может приводить к укорочению теломер [48]. Интенсивность экспрессии TINF2 предсказывала высокий уровень суицидальной активности у женщин в когорте независимого тестирования (AUC[2] 72%, *p*=0,005) с использованием продольного анализа. Он также предсказывала будущие госпитализации с СП у женщин в течение первого года (AUC 67%, *p*=0,03) и умеренно предсказывала госпитализации у всех женщин в последующие годы (OR=1,2, *p*=0,005) [49], снижение памяти и галлюцинации [50], что указывает на нейропатологический компонент, связанный с укорочением теломер.

Литий и длина теломер. В свете изложенного выше возникает вопрос – влияет ли антидепрессивная терапия на длину теломер? Антидепрессанты действительно профилактируют укорочение теломер [51]. Но, видимо более выраженный эффект наблюдается у солей лития. Согласно данным метаанализа литературы за период с апреля 1968 г. по август 2014 г. в базе данных PubMed, длительное лечение Li снижает число попыток самоубийства примерно на 10%, а число смертей от самоубийства – примерно на 20% [52]. Кроме того, у больных, длительно лечившихся литием, как правило, теломеры на 35% длиннее, чем у не получавших лечение, и по длине сопоставимы со здоровыми людьми [51, 53]. Этот же эффект лития был выявлен и в ряде других исследований. Ретроспективное исследование (дизайном случай-контроль и случай-случай) длины теломер методом кПЦР у 256 пациентов с БР 1 или 2 типа, в процессе амбулаторного лечения литием позволило установить, что пациенты с БР, получавшие как монотерапию литием, так и литий в комплексной терапии, имели на 35% более длинные теломеры по сравнению со 139 здоровыми лицами контрольной группы (p<0,0005). Длина теломер положительно коррелировала с продолжительностью лечения литием более 30 месяцев (p=0,03) и была отрицательно связана с увеличением числа депрес-

[1]Ассоциирован с TERF1-взаимодействующим ядерным фактором 2 (Фактор связывания теломерного повтора 1).
[2]Площадь под кривой ROC.

сивных эпизодов (p<0,007). Пациенты с БР, хорошо ответившие на лечение литием, имели более длинные теломеры, чем те, у кого эффект был незначительный. Авторы сделали вывод, что литий оказывает защитное действие против укорочения теломер и предположили, что литий увеличивает активность теломеразы [51].

Пациенты с БР (45 человек), получавшие лечение литием в анамнезе, имели более длинные теломеры по сравнению с пациентами с БР (86 человек), никогда не получавшими лечение (p = 0,015), и аналогичную длину теломер по сравнению с контрольной группой (336). У пациентов, никогда не получавших лечение литием по сравнению с контрольной группой теломеры были укорочены (p=0,029) [53]. Некоторые авторы БР прямо называют болезнью ускоренного старения, а соли лития, используемые при маниакальной фазе – омолаживающими (антивозрастными) средствами [54]. Это мнение связанно с тем, что продолжительность жизни пациентов с БР на 8,5-9 лет меньше, чем средняя продолжительность жизни здоровых лиц [55].

Литий регулирует активность теломеразы и функции митохондрий. Увеличение длины теломер в результате приема лития было подтверждено в эксперименте на крысах линий Flinders Sensitive Line, используемой как модель депрессивного расстройства и Flinders Resistant Line, используемой как парная модель сравнения [56]. У крыс линии Flinders Sensitive Line, по сравнению с контрольными крысами Flinders Resistant Line, в нейронах гиппокампа длина теломер была короче, экспрессия TERT и концентрация нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), активность теломеразы были понижены. Лечение литием в течение 42 дней крыс Flinders Sensitive Line нормализовало экспрессию Tert и активность теломеразы и увеличило количество β-катенина[1], но не влияло на экспрессию BDNF [57].

Увеличение длины теломер может происходить единственным способом – вследствие увеличения активности теломеразы, что было впервые установлено в другом исследовании на выборке из 200 пациентов с БР, длительно лечившихся литием, в котором для сравнения способов измерения длина теломер исследовалась двумя различными методами: 1) кПЦР, и 2) количественной флуоресцентной гибридизации in situ (Q-FISH). Было установлено, что длина отрицательно коррелировал с возрастом (p=0,0002) и не зависела от пола, диагноза, возраста начала СП, количества эпизодов ухудшения настроения, ответа на литий и использования других психотропных препаратов. После коррекции на возраст длина теломер положительно коррелировала с продолжительностью лечения литием у пациентов, получавших лечение более двух лет (p=0,037), как при использовании кПЦР, так и Q-FISH (p=0,012). Лечение литием увеличивало экспрессию теломеразы (TERT) в клетках-предшественниках нейронов, хотя этот эффект не был статистически значимым [59].

В когортах преимущественно здоровых взрослых людей обнаружен SNP гена TERT rs2736100, связанный с укорочением длины теломер [60]. При исследовании внеклеточной ДНК слюны у людей с депрессией из лонгитюдной шведской когорты взрослых (PART) в возрасте 55 лет и младше, возраст был обратно связан с длиной теломер в контрольной группе (r= −0,11, p=0,031). Кроме того, полиморфизм rs2736100 был генотипирован у 436 пациентов с БДР, 1590 человек из контрольной группы и 368 пациентов с БР I типа. Авторы считают, что минорный аллель rs2736100 связан с депрессией у лиц, не переживших невзгоды в детстве, и с количеством депрессивных эпизодов у пациентов с БР I типа, хорошо реагирующих на литий [61].

Длина теломер, экспрессия TERT и генотипирование трёх однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированных с длиной теломер: 1) rs7726159, SNP в гене *TERT*, кодирующем обратную транскриптазу теломеразы; 2) rs1317082, SNP вблизи гена *TERC*[2], кодирующего матрицу РНК теломеразы, и 3) rs2487999, SNP вблизи гена *OBFC1*[3], участвующего в комплексе CST, регуляторе теломеразы были изучены у 100 пациентов с БР I и 100 здоровых лиц контрольной группы. Экспрессия TERT была значительно повышена у пациентов с БР I, получавших лечение литием и сильно положительно коррелировала с продолжительностью лечения литием у пациентов, лечившихся в течение 24 месяцев или более. Тем не

[1]β-Катенин – белок, участвующий в клеточной адгезии и регуляции экспрессии генов. У человека кодируется геном CTNNB1 [58].

[2]РНК компонент теломеразы.

[3]Белок 1, содержащий OB-фолд (OBFC1), человеческий гомолог дрожжевого белка Stn1, ассоциируется с TPP1 (трипептидил пептидаза I) и участвует в регуляции длины теломер.

менее, значимого влияния лечения литием на длину теломер авторы не обнаружили, в связи с чем предположили, что положительный эффект длительного лечения литием связан с индуцированным литием увеличения экспрессии TERT. В свою очередь, увеличение образования TERT улучшает функцию митохондрий и снижает окислительный стресс [62].

Интересно, что каталитическая субъединица теломеразы TERT кроме эффекта в виде удлинения теломер, выполняет ряд дополнительных функций в клеточном ядре и других субклеточных структурах, таких как цитоплазма и митохондрии. В частности, TERT перемещается из клеточного ядра в митохондрии при увеличение клеточного окислительного стресса выше физиологического уровня. Локализованная в митохондриях TERT связывается с митохондриальной ДНК, увеличивает мембранный потенциал митохондрий и взаимодействует с митохондриальными тРНК, улучшает функцию митохондрий, подавляет генерацию активных форм кислорода и потому снижает окислительный стресс, оптимизирует кислородное дыхание, как следствие, уменьшает повреждение митохондриальной и ядерной ДНК и предотвращает апоптоз [63]. Эти неканонические функции TERT могут иметь ключевое значение для энергетического метаболизма мозга, а в конечном итоге – регуляции мышления и формирования поведения.

При определении экспрессии TERT и длины теломер у 100 пациентов с БР I и 100 здоровых лиц контрольной группы, экспрессия TERT была значительно повышена у пациентов с БР I получавших лечение литием и сильно положительно коррелировала с длительностью лечения у пациентов, получавших терапию литием в течение 24 месяцев или более. Тем не менее, в отличие от других исследований не было обнаружено влияния лития на длину теломер. Авторы предположили, что длительное лечение литием связано с повышением экспрессии TERT, которое в свою очередь способствует стабилизации настроения и нейропротекторным свойствам лития за счёт улучшения функции митохондрий и снижения окислительного стресса [62]. Эффект увеличения экспрессии теломеразы и длины теломер в отчет на лечение БР литием зависим от длительности лечения. Так при лечении пациентов с БР литием в течение шести недель активность теломеразы лейкоцитов отрицательно коррелировала с клиническим эффектом, а изменения длины теломер, соответственно, не было зарегистрировано [64]. В частности, это может быть реальным объяснением необходимости длительного лечения литием и антидепрессантами для получения стойкого клинического эффекта.

Как оказалось, литий увеличивает как активность комплексов I, II и III цепи переноса электронов в посмертной фронтальной коре лиц с БДР [65], так и комплекса I в периферических лейкоцитах [66]. Литий ингибирует гликогенсинтазу киназы 3 бета и инозитолмонофосфатазу, что увеличивает продукцию нейротрофического фактора мозга, антиапоптотических белков и блокирует кальций-индуцированный апоптоз. Ещё одним возможным механизмом нейропротекторного действия лития является регуляция аутофагии. Кроме того, приём лития уменьшает накопление таких патологических белков как фосфорилированный тау и β-амилоид. Предполагается, что литий увеличивает длину теломер индуцируя активность теломеразы, возможно путем активации гена TERT [62].

Отражением апоптоза и избыточного разрушения митохондрий является увеличение концентрации свободной внеклеточной ДНК в плазме крови, которое, как правило, связано либо с индуцированным апоптозом, вызванными различными хроническим воспалительными процессами, либо онкопатологией, либо/и вирусной или бактериальной инфекцией [67]. Так у 50 больных с БДР по сравнению с 55 здоровыми лицами было обнаружено значительное увеличение количества внеклеточной митохондриальной ДНК в крови ($p=0,00002$), тогда как число копий митохондриальной ДНК не различалось [68].

Между митохондриями, теломерами и субъединицами теломеразы существует тесная связь. Дисфункции митохондрий вызывают укорочение теломер, а повреждение теломер приводит к перепрограммированию митохондриального биосинтеза и митохондриальным дисфункциям, что имеет важные последствия для старения и развития заболеваний [69].

Увеличение количества свободных радикалов в результате повреждения митохондрий приводит к повреждению и укорочения теломер, что активирует экспрессию TERT, которая в комплексе с TERC восстанавливает длину теломер. Но при гиперэкспрессии TERT образуется и повышенное количество TERC, которая повреждает митохондрии и вызывает комплекс воспалительных реакций.

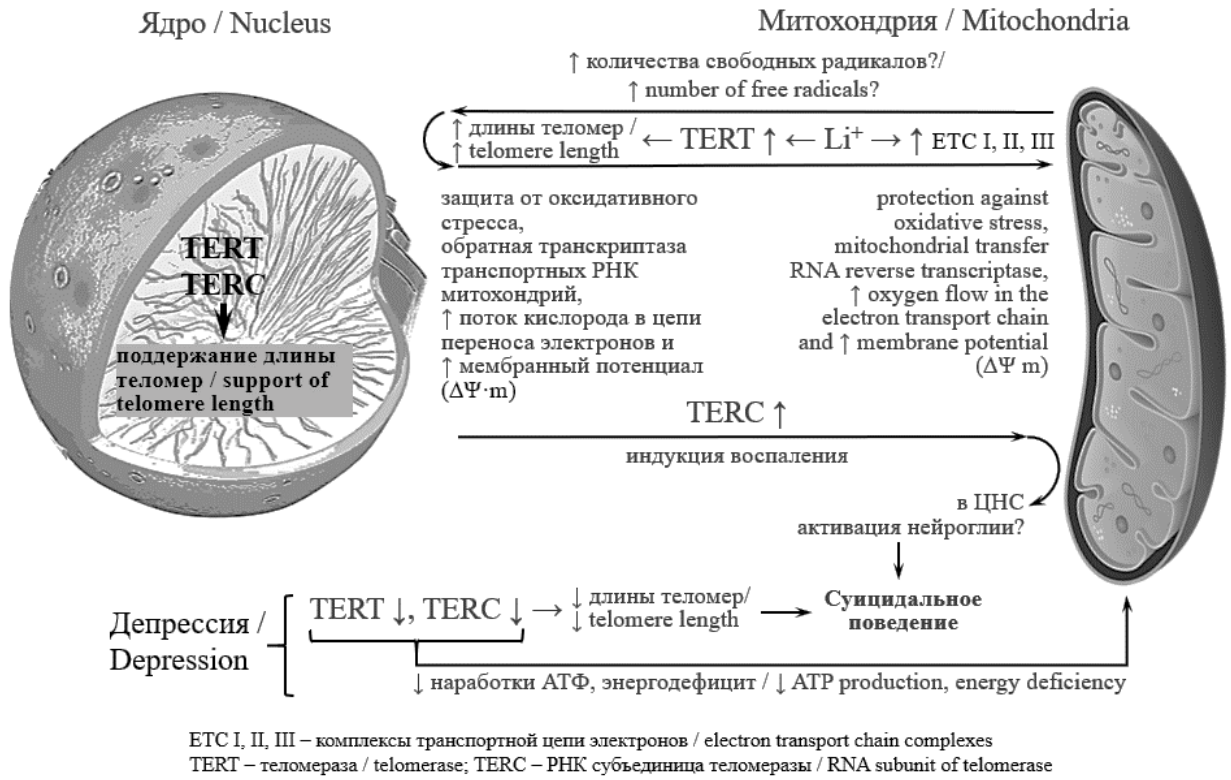

Рис. / Fig. 1. Возможные взаимоотношения между клеточным ядром, митохондриями и влияние Li^+ на митохондриальный статус / Possible relationships between the cell nucleus, mitochondria and the effect of Li+ on mitochondrial status.

В центральной нервной системе это может приводить к активации нейроглии и запуском вялотекущего хронического бессимптомного воспаления, течение которого нарушает базовые функции головного мозга с развитием аддиктивного поведения, которое в конечном итоге приводит к СП и суициду.

Заключение

Ранее Э. Дюркгеймом [70] было высказано разделяемое нами предположение, что у каждого суицидента существует свой возраст дожития до совершения суицида, что определяет различия частот суицидов в возрастных когортах [71]. Связь величины риска совершения самоубийства с укорочением теломер, длина которых может значительно различаться еще при рождении, и предположительная связь возрастного укорочения теломер с продолжительностью жизни хорошо подтверждает это предположение. Более того, это в свою очередь позволяет сформулировать ещё одно предположение – поскольку длина теломер, вероятно, всё-таки как-то связана с процессами старения и запуска процесса возрастной смерти, который, несмотря на кажущуюся очевидность одномоментности, развёрнут во времени, то значительное укорочение теломер до длины, когда должна произойти возрастная смерть у практически здорового организма без значительных возрастных изменений органов, может быть реализована только через суицид. С этой точки зрения суицид является одним из биомеханизмов умирания, когда оно не может быть осуществлено по естественным причинам.

Таким образом, длина теломер маркер, а не причина суицида, поскольку повреждение, вероятно, связано с нарушением митохондриального дыхания, опосредованно зависимого от активности теломеразы. Но маркер – хорошо наблюдаемый средствами современной диагностики (кПЦР и Q-FISH). На момент создания нашей публикации стоимость определения длины теломер в зависимости от географии лаборатории колеблется в пределах от 7600 руб. (анализ венозной крови, срок выполнения 8 суток, *Helix Express*, Санкт-Петербург) до 10285 руб. (анализ венозной крови, *«ИНВИТРО»,* Москва). Поэтому возможен скрининговый контроль длины теломер у населения, особенно с депрессивными расстройствами, с целью своевременного выявления потенциальных суицидентов и проведения в созданных целевых группах профилактической работы по предупреждению суицидов.

TELOMERE LENGTH AS A SUICIDE PROBABILITY MARKER

V.A. Kozlov[1,2], A.V. Golenkov[1,2], E.S. Deomidov[1]

[1]I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia
[2]Postgraduate Doctors' Training Institute, Cheboksary, Russia

Abstract:

Telomere shortening has been shown to be a marker not only of cellular aging but also of a number of pathological processes and diseases, including suicidal behavior and the risk of completed suicide. *The aim of this study* was to summarize the association between telomere length and telomerase activity with mental disorders and suicidal tendencies. *Methods.* A targeted search of full-text publications in the PubMed database was carried out using the keyword combination: telomere length suicide, telomeres suicide, lithium telomeres suicide, depression telomeres suicide, schizophrenia telomeres. *Results*. An analysis of 65 full-text publications yielded compelling evidence of genetic differences between patients with schizophrenia, major depressive disorder, bipolar disorder, epilepsy, and mentally healthy individuals not prone to suicide, and individuals from the same clinical groups with suicidal behavior, including those resulting in completed suicide. It should be noted that significant telomere shortening caused by decreased activity of the catalytic component of *telomerase* reverse transcriptase (hTERT) and/or its RNA component (TERC) leads to impaired mitochondrial respiration with reduced ATP production, activation of mitochondria-dependent inflammatory processes, and pathologically accelerated apoptosis. This is the only marker that distinguishes individuals with mental disorders and suicidal tendencies from mentally ill individuals without suicidal tendencies, whose telomeres are comparable in length to those of healthy individuals or are slightly shortened. Long-term treatment with Li^+ and, to a lesser extent, other antipsychotic drugs that prevent telomere shortening is most effective. Li^+ even partially restores telomere length, including in healthy individuals with age-related telomere shortening. *Conclusion.* Telomeres in mentally ill individuals and healthy individuals prone to suicide are statistically significantly shorter than those in healthy individuals who are not prone to suicide and in patients with mental illness. Congenital and acquired telomere shortening can be used as an early marker of potential suicidal tendencies for the formation of target groups for suicide prevention and preclinical identification of individuals at potential risk for developing mental disorders. Long-term intake of Li^+ prevents telomere shortening and reduces the risk of suicide by restoring reduced telomerase activity to values close to physiological ones.

Keywords: suicidal behavior, suicide, telomeres, telomerase, suicide prevention

The discovery of multifactorial inheritance of suicidal behavior (SB) and the risk of suicide associated with multiple polymorphic alleles of a significant group of genes has led to the idea that early detection of the carriage of such alleles can be used to organize a digital registry of potential suicide attempters with subsequent targeted suicide prevention [1]. This, in turn, raises the challenge of identifying genetic and genomic markers that are clearly associated with SB and a high risk of suicide. The main requirement for such markers of medical pathology is the possibility of conducting screening studies. It follows that the marker should have high predictivity, and its use should be relatively cheap and simple. One such potential marker could be a study of the telomere length of peripheral blood leukocytes, based on counting the number of tandem TTAGGG repeats that form telomeres, using quantitative polymerase chain reaction (qPCR) in real time.

The association of telomere shortening with an increased risk of suicide was first described by V. Birkenæs et al. in 2001 [2], who examined the telomere length of leukocytes in 248 patients with affective disorders, including bipolar disorder (BD) type I (n=159), type II (n=67), major depressive disorder (MDD, n=22), in comparison with 401 healthy control individuals. The authors assessed diagnosis, duration of the disease and age of onset using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I). The number of suicide attempts during life was determined on the basis of self-reports by patients. The study found that telomeres in patients with affective disorders are shortened compared to healthy individuals (p=0.02). The more shortened telomeres were in patients, the greater the number of suicide attempts in their anamnesis ($p< 0.001$), including taking into account the age of onset of the disease (p=0.001). Multiple parasuicides were associated with a reduction in telomere length comparable to an eight-year life expectancy, adjusted for demographic and clinical characteristics [2]. The result of the study by V. Birkenæs et al. in 2001 seems even more paradoxical because telomeres, in fact, do not encode anything and are not regulatory elements, are associated with almost 200 protective proteins that block the possibility of forming ring chromosomes and chromosome translocation, and also provide protection of telomeres from repair systems that destroy tandem repeats. Therefore, this study served as a starting point for a more detailed study of the association of telomere length and their structure with SB and the frequency of suicides.

The aim of the study is a retrospective analysis of known data on structural changes in telomeres with the risk of suicide and the development of affective mental disorders.

Material and methods

A targeted search of full-text publications in the PubMed database was carried out using the keyword combination telomere length suicide, telomeres suicide, lithium telomeres suicide, depression telomeres suicide, schizophrenia telomeres suicide. The analysis utilized both full-text articles that published materials on studies of suicide cases in individuals without a history of affective disorders and in patients with depression and schizophrenia who had committed suicide, as well as the results of meta-analyses on the topic. A total of 124

articles were analyzed, of which 65 full-text publications were selected for analysis and citation.

Review of the results of literary analysis

A brief overview of telomeres. Telomeres are noncoding nucleoprotein structures that mark and protect the natural ends of linear eukaryotic chromosomes from sticking together and distinguish them from normal random DNA breaks. Human telomeres consist of thousands of tandem repeats of the sequence 5`-TTAGGG-3`, typically 10 to 15 kilobase pairs in length [3]. However, telomere length is not constant and can vary widely [4]. With each cell division, telomeres shorten by 50–200 base pairs [5]. The formation of extremely short, dysfunctional telomeres leads to the loss of their protective functionality and is accompanied by impaired cell proliferation, the predominance of apoptotic processes, and aging [6].

Telomere shortening is prevented by a submolecular complex with reverse transcriptase activity, called telomerase, which is formed by the catalytic component of telomerase reverse transcriptase (hTERT), an RNA component (TERC) and several species-specific helper proteins [7], such as dyskerin (DKC-1), nuclear protein family A member 2 (NHP-2), nuclear protein family A member 3 (NOP-10), pontin/reptin, TCAB-1 and nuclear protein family A member 1 (GAR-1), which are involved in the assembly, transport, recruitment and maintenance of telomere stability [8]. Thus, telomerase is a ribonucleoprotein with an RNA subunit *TERC* and the enzymatic subunit of reverse transcriptase TERT, in which telomere lengthening by telomerase is carried out from the 3-end [8]. Unlike TERT, the expression of which is very low in most cells of adult humans, the subunit *TERC* is expressed in most normal human cells. Therefore, it has been suggested that *TERC* may have functions unrelated to telomere elongation [9], such as inhibition of apoptosis in immune cells, protection of neurons from oxidative stress, and enhancement of cellular inflammatory responses [10, 11, 12].

Telomerase, however, does not completely restore telomere length and their length still decreases over time [13, 14]. To date, 16 genes associated with telomere pathology have been identified. Inheritance can be autosomal dominant, autosomal recessive or X-linked recessive [15]. The spectrum of diseases associated with polymorphisms of these genes is wide (pathology of the skin, teeth, lungs, red bone marrow, oncopathology) and this is not always associated with telomere shortening. In particular, TERC regulates the genes LIN37 (regulator of cell cycle genes), TPRG1L (tumor protein, p63-regulated protein-like protein 1), TYROBP (tyrosine kinase binding protein) and USP16 (ubiquitin-specific protease 16) demonstrate stimulation of NK-κB (nuclear transcription factor kB, which controls a large group of genes associated with inflammation, cell proliferation and apoptosis processes) pathway activation. Mechanistically, TERC binds to the promoter region of these genes, forming RNA-DNA triplexes, which enhances their transcription. *In vivo,* the expression of TERC and its target genes (TYROBP, TPRG1L, USP16) is increased in patients with inflammation-related diseases, such as type II diabetes and multiple sclerosis [12].

Based on the above, it follows that telomerase subunits control a wide range of physiological functions and pathological reactions, of which the greatest interest for suicidologists is the connection with inflammation, since there are sufficiently convincing grounds to assume that SB is realized as a violation of higher functions of the brain, induced by sluggish chronic neuroinflammation [16].

Telomere length and mental disorders. In 137 patients with MDD and 118 healthy volunteers, after adjustment for potential confounders (p=0.79), telomere length was significantly negatively associated with age (β= −0.007, p<0.001). Furthermore, the logarithm of tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) concentration was significantly negatively associated with telomere length (p=0.009) in both patients with DD (p=0.02) and GC (p=0.05) [17]. The authors concluded that telomere shortening may be associated with the level of inflammatory cytokines in patients with BD, which is consistent with our and other authors' hypothesis about the association of BD with chronic low-grade neuroinflammation [16]. The cited publication correlates well with the results of another study in which serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), TNF-α, CC-motif chemokine 11 (CCL11), CC-motif chemokine 24 (CCL24), and 3-nitrotyrosine, as well as the activities of glutathione peroxidase, glutathione reductase, and glutathione S-transferase, were compared with telomere length measured by qPCR in 36 patients with MDD type 1, 39 of their siblings, and 44 healthy controls. The authors reported that, compared with healthy controls, telomeres were shorter in both patients and their healthy siblings (p=0.041). However, compared with controls, patients had increased concentrations of IL-6 (p=0.005) and IL-610 (p=0.002), as well as IL-6 (p=0.014) and CCL24 (p=0.016) compared with their siblings. CCL11 concentrations were elevated in siblings compared to controls (p = 0.015), and a similar trend was found in patients with MDD compared to controls (p=0.045). Glutathione peroxidase activity was reduced in patients with MDD compared to both controls (p=0.006) and siblings (p=0.025). A statistically significant shortening of telomere length (p<0.001) compared to healthy volunteers (n=95) was also found in patients with bipolar disorder (BD, n=85). Telomere length did not depend on the BD subtype [18].

The association of inflammation with telomere length and the presence of a mental disorder (MD) was also examined in a cohort study including 40 patients with BD, 41 with schizophrenia, 37 with MDD, and 36 healthy controls. Telomeres were shortened in patients with schizophrenia and MDD, while telomeres were longer in patients with BD. Telomere length was not affected by different classes of psychotropic medications, but the duration of treatment with mood stabilizers was moderately associated with longer telomeres (r=0.451; p=0.001). Plasma C-reactive protein (CRP) concentrations were higher in patients with schizophrenia compared with healthy controls (p=0.027) and were weakly negatively correlated with telomere length in the entire sample (r= –0.180; p=0.042). Compared with the

control group, patients with treatment-resistant schizophrenia had shorter telomere length (p=0.001), whereas patients with MDD had higher TNFα concentrations compared with the control group (p=0.028). Comorbid cardiometabolic diseases did not affect the statistical significance of the found differences in telomere length, CRP and TNFα between the studied cohorts. The authors postulated the conclusion that patients with severe MD have reduced telomere length and activated inflammation [19]. Another study found an association between four main factors commonly found in patients with MDD: inflammation/oxidative stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation, metabolic imbalances including insulin resistance, and decreased brain-derived neurotrophic factor levels, which are regularly detected in patients with MDD and are associated with telomere shortening [20].

In a genome-wide association study (GWAS) on a sample of 472,174 individuals of European descent, data on leukocyte telomere length in BD (7,647 cases and 27,303 controls) obtained from the UK Biobank were summarized using the Mendelian randomization method (inverse variance weighting variant), sensitivity analysis – the MR-Egger method, maximum likelihood, MR-pleiotropy with residual sum outliers and MR-robust adjusted profile estimation methods, confirmation of the putative association between exposure and outcome – the MR-Steiger test. As a result of the statistical analysis, the authors concluded that shortened telomere length is a causal risk factor for the development of BD [21].

However, not all patients with BD have shortened telomeres, which is associated with age. Thus, when measuring telomere length in 542 patients with BD (mean age 33 years), as a result of applying cluster analysis, a statistically significant shortening of telomeres by more than two times was found in patients with a mean age of 51.73 years (n=138) and a mean age of 29.64 years (n = 265), but not in young patients with a mean age of 29.02 years (n=139) [22]. The authors claim that the latter two groups differed in body mass index (25.36±5.12 and 24.92±5.19, p=0.019?), which is probably an error in the statistical analysis, as well as a correlation of telomere length (p=0.003) with the presence of SNP in the POT 1 gene (the gene for the telomere protector protein, which is part of the shelterin complex).

The greatest telomere shortening in patients with MDD (n=10) compared with healthy individuals (n = 10) and patients with BD (n=10) or schizoaffective personality disorders (n=10) was found in the hippocampus even after age adjustment [23].

As follows from a number of meta-analyses, shortening of telomere length is also observed in schizophrenia, which is associated with a shortening of the average life expectancy of patients with schizophrenia by 14.5 years [24, 25, 26]. A similar result was obtained when comparing telomere length in 301 patients with schizophrenia versus 378 healthy volunteers [27]. A significant shortening of telomere length in patients with schizophrenia compared to healthy individuals is determined in the age range up to 50 years, after which there are no differences [28]. The absence of differences in telomere length after 50 years may be due to the fact that in healthy individuals, age-related shortening of telomeres has occurred by this age, whereas in patients with schizophrenia, apparently born with already shortened telomeres, telomere length is maintained at the initial level and further significant shortening of telomeres does not occur.

Both schizophrenia [29] and depressive disorder [30, 31] patients with significantly shortened telomeres were resistant to drug treatment, unlike patients with normal telomere length. It is noteworthy that in depressive patients undergoing electroconvulsive therapy (ECT), the effectiveness of ECT did not depend on telomere length, although their lymphocyte telomeres were significantly shortened compared to individuals in the comparison group [31, 32]. In particular, this is indirect evidence that the antidepressant effect of ECT is not associated with an indirect effect on the brain's mediator systems.

However, a meta-analysis of 22 studies that examined the association of telomere length with schizophrenia revealed significant heterogeneity in these studies. Based on the discovery of heterogeneity across studies and despite the fact that all 22 case-control studies found shortened telomeres in patients with schizophrenia compared to healthy controls, the authors of the meta-analysis consider the results of these studies to be a statistical error and remind that "schizophrenia is a heterogeneous disease with several subtypes" and deny differences in telomere length in patients with schizophrenia compared to healthy individuals [33]. In addition, for example, a statistically significant decrease in telomerase activity was found in 53 patients with schizophrenia compared to their 31 healthy relatives and 59 unrelated healthy volunteers, although the differences in the activity of this enzyme varied significantly between patients [34].

It should be noted that the results of one of the Helsinki cohort studies, which examined the relationship between telomere length and the presence and treatment of MD, found that: "…in patients hospitalized for any MD or substance use disorders, telomeres were longer than in non-hospitalized control participants (p<0.042). Moreover, only in patients with any MD who were taking psychotropic medications, telomeres were longer than in non-hospitalized control participants (p=0.02)" [35].

In a meta-analysis of 19 articles selected from 2133 publications, it was found that telomere length was shorter in 2003 patients with schizophrenia (SMD=0.35, 95% CI 0.11–0.60, p=0.0001) and 5427 patients with BD (SMD=0.18, 95% CI -0.04–0.39, p=0.0001) than in 225883 healthy controls. Treatment with lithium (SMD=0.37, 95% CI 0.04–0.69, p=0.0001) or antipsychotic drugs (SMD=0.20, 95% CI 0.02–0.38, p=0.0001) did not affect telomere length in cohorts from different studies [36].

Interestingly, 48 patients with mesial temporal lobe epilepsy (the epileptic focus is localized in the hippocampus) resistant to drug therapy also showed significant telomere shortening compared to 41 healthy individuals in the control group [37]. This fact allows us to generalize: regardless of the clinical variant of MD, telomere

shortening is accompanied by resistance to drug therapy. In a similarly designed study of the effect of valproic acid and lamotrigine on the telomere length of leukocytes in 64 patients with epilepsy compared to 64 healthy volunteers (matched for age 18-79 years, 31 men and 33 women in each group), an increasing shortening of telomeres was found in the series valproic acid > lamotrigine > valproic acid + lamotrigine. Also, in patients with epilepsy, compared to healthy individuals, the number of copies of mitochondrial DNA (mtDNAcn) was reduced, but without any connection with the drug therapy [38].

However, when analyzing the pooled statistics of genome-wide association studies (GWAS) of telomere length and epilepsy using Mendelian randomization, no statistically significant evidence of shorter telomeres was found in patients with epilepsy. However, the authors of this study reported that they were unable to analyze the subgroup data because they used pooled statistics rather than raw data [39]. Accordingly, the conclusion of their study may be erroneous, since the result of a statistical study is known to depend on the groupings. Apparently, the association of telomere length with the development of epilepsy has not been studied much to date, since in addition to the cited publicly available publications, we were only able to find a preprint of one other article, the authors of which also used a combination of GWAS results and a study of telomere length in patients with epilepsy

Age-related accelerated shortening of telomeres and cellular senescence are believed to be associated with various chronic diseases, including MD. In patients with MD, telomere shortening is believed to be a consequence of the experienced allostatic load on the body's systems caused by long-term exposure to severe diseases or chronic stress, due to the depletion of the adaptive capacity. Most studies of telomere length in psychiatry have been conducted in patients with MDD. However, shortening of leukocyte telomeres has also been detected in patients with BD [40]. This observation is supported by the results of a study of 579 patients with BD compared with 551 controls. In patients with BD, telomere length was significantly shorter than in controls. Moreover, in individuals with BD, a dependence of telomere length on the duration of the disease was observed: in patients with late-stage BD, telomeres were significantly shorter than in patients with early-stage BD. The authors concluded that their results support the hypothesis of accelerated aging in patients with BD [41]. Telomere length may be a heritable factor. Thus, in a study of telomere length and the ratio of single-copy genes (T/S ratio) measured using qPCR in a sample of 143 relatives from 22 families, of which 60 people suffered from BD, telomere length was associated with suicidal ideation ($p = 0.02$). The estimated heritability of telomere length in these families was 0.68. Covariates associated with disease severity were associated with shorter telomeres in patients with BD. No differences in telomere length were observed between patients with BD and healthy relatives. The authors of this study concluded that stress-related subphenotypes may accelerate the cellular aging process and correlate with disease severity and suicidal ideation [42].

Association of Telomere Length with Suicide in Individuals Without Clinically Obvious Mental Disorders. A significant number of studies have now found an association between telomere length and the risk of death by suicide. For example, telomere length and mtDNAcn were analyzed using qPCR in postmortem samples from 528 individuals who completed suicide without severe somatic diseases (508 peripheral blood; 20 brain samples) and 560 samples taken from control subjects (peripheral blood from 535 healthy individuals; 25 postmortem brain samples). The study revealed sex/age-dependent differences between suicide attempters and controls: women and young suicide attempters were found to have shortened lymphocyte telomeres, while men and older suicides were found to have higher mtDNAcn levels in the peripheral blood. Compared with controls, completed suicide subjects had shorter total telomere length and lower mtDNAcn counts in the postmortem prefrontal cortex [43]. When telomere length was compared in 71 completed suicide subjects and 117 healthy controls, telomere length was significantly shorter in those who died by suicide. Moreover, telomere length was associated with a significantly reduced risk of completed suicide in subjects aged 29 years and younger (OR=0.11, 95% CI 0.03–0.37, $p<0.001$) and 30–49 years (OR=0.54, 95% CI 0.34–0.84, $p=0.006$) [44]. We were unable to find other publicly available studies that examined telomere length as a marker of SB in mentally healthy individuals.

Association of Telomere Length with Suicide in Individuals with Mental Disorders. In discussing the mechanisms of genetic control of SB, we have repeatedly argued that any group of patients with mental disorders, as well as healthy individuals in similar geographic, biogeochemical, political, social, material, and religious conditions, can be subdivided into individuals not prone to suicide and individuals who commit parasuicide and/or suicide [45]. That is, there should be clear genomic differences between these groups. It appears that one of these differences is telomere length. For example, a group of authors from the Russian Federation was the first to find that 47 patients with schizophrenia with SB differed from 47 patients with schizophrenia without self-destructive states and 47 healthy control volunteers in having shortened telomeres and a reduced number of mitochondrial DNA (mtDNA) copies in peripheral blood leukocytes. The number of telomeric repeats in patients with schizophrenia and suicide attempts was 225±28.4 pg /μg DNA (CI 95% 190-250), with schizophrenia without suicide attempts – 243±21 (CI 95% 228-260), healthy individuals in the control group – 255±17.9 pg /μg DNA (CI 95% 242-266), $p<0.001$ in the pairwise comparison test. A similar trend was observed for the number of mtDNA copies: 257±101.5 (CI 95% 194-297), 262.3±59.3 (CI 95% 217-312), 272±79.9 (CI 95% 213-304), respectively, but without significant differences [46]. The authors state that they were the first to discover the phenomenon of telomere shortening in patients with schizophrenia and suicidal risk.

In adolescents with MDD aged 16–19 with suicidal tendencies (19 patients with a history of suicide attempts and suicidal ideation), 14 patients with MDD

without suicidal tendencies, and 20 healthy adolescents in the control group, telomere length was significantly lower and mtDNAcn was significantly higher in the general MDD group than in the control group. Telomere length was significantly shorter and mtDNAcn was significantly higher than in the control group. In the MDD groups, telomere length was negatively correlated with the severity of both depression and anxiety, while mtDNAcn was positively correlated with the severity of emotional abuse. The authors concluded that cellular aging is more pronounced in adolescents with depression and suicidal ideation, and that emotional abuse in childhood may be part of this process [47].

In suicidal tendencies, decreased expression of the TINF2 gene[1], a key component of the shelterin complex, is observed, which may lead to telomere shortening [48]. The intensity of TINF2 expression predicted high levels of suicidal activity in women in an independent testing cohort (AUC [2]72%, p=0.005) using longitudinal analysis. It also predicted future hospitalizations with SB in women during the first year (AUC 67%, p=0.03) and moderately predicted hospitalizations in all women in subsequent years (OR=1.2, p=0.005) [49], memory loss and hallucinations [50], suggesting a neuropathological component associated with telomere shortening.

Lithium and Telomere Length. In light of the above, the question arises: does antidepressant therapy affect telomere length? Antidepressants do prevent telomere shortening [51]. However, lithium salts apparently have a more pronounced effect. According to a meta-analysis of the literature for the period from April 1968 to August 2014 in the PubMed database, long-term treatment with Li reduces the number of suicide attempts by approximately 10% and the number of deaths from suicide by approximately 20% [52]. In addition, patients treated with lithium for a long time tend to have telomeres that are 35% longer than those who did not receive treatment and are comparable in length to healthy individuals [51, 53]. The same effect of lithium has been found in a number of other studies. A retrospective study (case-control and case-case design) of telomere length using qPCR in 256 patients with BD types 1 or 2 during outpatient lithium treatment revealed that BD patients receiving both lithium monotherapy and lithium in combination therapy had 35% longer telomeres compared with 139 healthy control individuals (p<0.0005). Telomere length was positively correlated with the duration of lithium treatment over 30 months (p=0.03) and was negatively associated with an increase in the number of depressive episodes (p< 0.007). BD patients who responded well to lithium treatment had longer telomeres than those who showed little effect. The authors concluded that lithium exerts a protective effect against telomere shortening and suggested that lithium increases telomerase activity [51].

Patients with BD (45 individuals) who had received lithium treatment in their medical history had longer telomeres compared to patients with BD (86 individuals) who had never received treatment (p = 0.015), and similar telomere length compared to the control group (336). In patients who had never received lithium treatment, telomeres were shortened compared to the control group (p=0.029) [53]. Some authors directly call BD a disease of accelerated aging, and lithium salts used during the manic phase - rejuvenating (anti-aging) agents [54]. This opinion is related to the fact that the life expectancy of patients with BD is 8.5-9 years less than the average life expectancy of healthy individuals [55].

Lithium regulates telomerase activity and mitochondrial function. An increase in telomere length as a result of lithium administration was confirmed in an experiment on Flinders rats. Sensitive Line, used as a model of depressive disorder, and Flinders Resistant Line, used as a paired comparison model [56Flinders rats Sensitive Line, compared with control Flinders rats, telomere length in hippocampal neurons was shorter, TERT expression and concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), telomerase activity were reduced. Lithium treatment for 42 days in Flinders rats Sensitive Line normalized Tert expression and telomerase activity and increased β-catenin levels[3], but did not affect BDNF expression [57].

The only way that telomere length can increase is through increased telomerase activity, which was first established in another study on a sample of 200 patients with BD who were long-term treated with lithium, in which, to compare the measurement methods, telomere length was examined using two different methods: 1) qPCR, and 2) quantitative fluorescence hybridization in situ (Q-FISH). Telomere length was found to be negatively correlated with age (p=0.0002) and was independent of gender, diagnosis, age of onset of PD, number of mood episodes, response to lithium, and use of other psychotropic medications. After adjustment for age, telomere length was positively correlated with duration of lithium treatment in patients treated for more than two years (p=0.037), using both qPCR and Q-FISH (p=0.012). Lithium treatment increased telomerase (TERT) expression in neuronal progenitor cells, although this effect was not statistically significant [59].

In cohorts of predominantly healthy adults, the TERT gene SNP rs2736100, associated with shortened telomere length, was found [60]. In a study of salivary cell-free DNA in individuals with depression from the Swedish Adult Longitudinal Cohort (PART) aged 55 and younger, age was inversely associated with telomere length in the control group (r= −0.11, p=0.031). In addition, the rs2736100 polymorphism was genotyped in 436 patients with MDD, 1,590 controls, and 368 patients with BD type 1. The authors suggest that the minor allele of rs2736100 is associated with depression in individuals who did not experience childhood adversity and with the number of depressive episodes in patients with BD type 1 who respond well to lithium [61].

[1]Associated with TERF1-interacting nuclear factor 2 (Telomeric repeat binding factor 1).

[2]Area under the ROC curve.

[3]β-Catenin is a protein involved in cell adhesion and regulation of gene expression. In humans, it is encoded by the CTNNB 1 gene [58].

Telomere length, TERT expression, and genotyping of three single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with telomere length: 1) rs7726159, an SNP in the *TERT gene* encoding telomerase reverse transcriptase; 2) rs1317082, an SNP near the *TERC gene* [1]encoding the telomerase RNA template; and 3) rs2487999, an SNP near the *OBFC1 gene* [2]involved in the CST complex, a telomerase regulator, were studied in 100 patients with BD I and 100 healthy controls. TERT expression was significantly elevated in patients with BD I treated with lithium and was strongly positively correlated with the duration of lithium treatment in patients treated for 24 months or more. However, the authors did not find a significant effect of lithium treatment on telomere length, leading them to suggest that the beneficial effect of long-term lithium treatment is associated with lithium-induced increases in TERT expression. In turn, increased TERT formation improves mitochondrial function and reduces oxidative stress [62].

Interestingly, the catalytic subunit of telomerase, TERT, in addition to its telomere-lengthening effect, performs a number of additional functions in the cell nucleus and other subcellular structures, such as the cytoplasm and mitochondria. Specifically, TERT translocates from the cell nucleus to the mitochondria when cellular oxidative stress increases above physiological levels. Mitochondrial-localized TERT binds to mitochondrial DNA, increases mitochondrial membrane potential, and interacts with mitochondrial tRNAs, improving mitochondrial function, suppressing the generation of reactive oxygen species and thereby reducing oxidative stress, optimizing oxygen respiration, and consequently reducing damage to mitochondrial and nuclear DNA and preventing apoptosis [63]. These noncanonical functions of TERT may be key to brain energy metabolism and, ultimately, the regulation of thinking and behavior.

When determining TERT expression and telomere length in 100 patients with BD I and 100 healthy controls, TERT expression was significantly elevated in patients with BD I treated with lithium and strongly positively correlated with the duration of treatment in patients receiving lithium therapy for 24 months or more. However, in contrast to other studies, no effect of lithium on telomere length was found. The authors suggested that long-term lithium treatment is associated with increased TERT expression, which in turn contributes to the mood stabilization and neuroprotective properties of lithium by improving mitochondrial function and reducing oxidative stress [62]. The effect of increasing telomerase expression and telomere length in the report on lithium treatment of BD depends on the duration of treatment. Thus, when treating patients with BD with lithium for six weeks, leukocyte telomerase activity negatively correlated with the clinical effect, and accordingly, no changes in telomere length were recorded [64]. In particular, this may be a real explanation for the need for long-term treatment with lithium and antidepressants to achieve a lasting clinical effect.

Lithium was found to increase the activity of complexes I, II, and III of the electron transport chain in the postmortem frontal cortex of individuals with MDD [65], as well as complex I in peripheral leukocytes [66]. Lithium inhibits glycogen synthase kinase 3 beta and inositol monophosphatase, which increases the production of brain-derived neurotrophic factor, anti-apoptotic proteins, and blocks calcium-induced apoptosis. Another possible mechanism of lithium's neuroprotective effect is the regulation of autophagy. In addition, lithium administration reduces the accumulation of pathological proteins such as phosphorylated tau and β-amyloid. It is suggested that lithium increases telomere length by inducing telomerase activity, possibly through activation of the TERT gene [62].

A reflection of apoptosis and excessive destruction of mitochondria is an increase in the concentration of free extracellular DNA in the blood plasma, which is usually associated with either induced apoptosis caused by various chronic inflammatory processes, or oncopathology, or/and viral or bacterial infection [67]. Thus, in 50 patients with MDD, compared with 55 healthy individuals, a significant increase in the amount of extracellular mitochondrial DNA in the blood was found ($p=0.00002$), while the number of mitochondrial DNA copies did not differ [68].

There is a close relationship between mitochondria, telomeres, and telomerase subunits. Mitochondrial dysfunction causes telomere shortening, and telomere damage leads to reprogramming of mitochondrial biosynthesis and mitochondrial dysfunction, which has important implications for aging and disease development [69]. (Fig. 1 – pp. 65).

An increase in free radicals as a result of mitochondrial damage leads to damage and shortening of telomeres, which activates the expression of TERT, which, in combination with TERC, restores telomere length. However, with overexpression TERT is produced and increased levels of TERC are produced, which damage mitochondria and trigger a complex inflammatory response. In the central nervous system, this can lead to neuroglial activation and the initiation of low-grade, chronic, asymptomatic inflammation, which disrupts basic brain function and leads to addictive behavior, ultimately leading to heart failure and suicide.

Conclusion

Previously, E. Durkheim [70] put forward a hypothesis, which we share, that each suicide attempter has their own age at which they come to commit suicide, which determines the differences in the frequency of suicides in age cohorts [71]. The relationship between the risk of committing suicide and the shortening of telomeres, the length of which can vary significantly even at birth, and the supposed relationship between age-related shortening of telomeres and life expectancy well confirm this hypothesis. Moreover, this in turn allows us to formulate another hypothesis: since the length of telomeres is probably somehow connected with the processes of aging and the initiation of the

[1]RNA component of telomerase.

[2]OB – fold- containing protein 1 (OBFC 1), a human homologue of the yeast protein Stn 1, associates with TPP 1 (tripeptidyl peptidase I) and is involved in the regulation of telomere length.

process of age-related death, which, despite the apparent obviousness of its simultaneity, is unfolded over time, then a significant shortening of telomeres to a length at which age-related death should occur in a practically healthy organism without significant age-related changes in organs, can only be realized through suicide. From this point of view, suicide is one of the biomechanisms of dying when it cannot be carried out for natural reasons.

Thus, telomere length is a marker, not a cause of suicide, as damage is likely related to impaired mitochondrial respiration, which is indirectly dependent on telomerase activity. However, the marker is easily detectable by modern diagnostic tools (qPCR and Q-FISH). At the time of publication, the cost of telomere length testing, depending on the laboratory's location, ranges from 7,600 rubles. (venous blood test, 8 days, *Helix Express*, St. Petersburg) up to 10,285 rubles (venous blood test, *INVITRO,* Moscow). Therefore, screening of telomere length in the population, particularly those with depressive disorders, is possible for the purpose of timely identification of potential suicide risk factors and conducting suicide prevention activities in established target groups.

Литература / References:

1. Козлов В.А., Зотов П.Б., Голенков А.В. Генетика суицида. Тюмень: Вектор Бук, 2025. 354 с. [Kozlov VA, Zotov PB, Golenkov AV. Genetics of Suicide. Tyumen: Vector Book, 2025. 354 p.] (In Russ)
2. Birkenæs V, Elvsåshagen T, Westlye LT, Høegh MC, Haram M, Werner MCF, Quintana DS, Lunding SH, Martin-Ruiz C, Agartz I, Djurovic S, Steen NE, Andreassen OA, Aas M. Telomeres are shorter and associated with number of suicide attempts in affective disorders. *J Affect Disord*. 2021; 295: 1032-1039. DOI: 10.1016/j.jad.2021.08.135. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34706411.
3. Roka K, Solomou EE, Kattamis A. Telomere biology: from disorders to hematological diseases. *Front Oncol*. 2023; 13: 1167848. DOI: 10.3389/fonc.2023.1167848
4. McNally EJ, Luncsford PJ, Armanios M. Long telomeres and cancer risk: the price of cellular immortality. *J Clin Invest*. 2019; 129 (9): 3474-3481. DOI: 10.1172/JCI120851
5. Nogueira BMD, Machado CB, Montenegro RC, DE Moraes MEA, Moreira-Nunes CA. Telomere length and hematological disorders: a review. I*n Vivo.* 2020; 34(6): 3093-3101. DOI: 10.21873/invivo.12142
6. Bourgeron T., Xu Z., Doumic M., Teixeira M.T. The asymmetry of telomere replication contributes to replicative senescence heterogeneity. *Sci Rep*. 2015; 5: 15326. DOI: 10.1038/srep15326
7. Laberthonnière C, Magdinier F, Robin JD. Bring it to an end: does telomeres size matter? *Cells*. 2019; 8 (1): 30. DOI: 10.3390/cells8010030. Wyatt HD, West SC, Beattie TL. InTERTpreting telomerase structure and function. *Nucleic Acids Res*. 2010; 38 (17): 5609-5622. DOI: 10.1093/nar/gkq370
8. Shay JW, Wright WE. Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nat Rev Genet*. 2019; 20 (5): 299-309. DOI: 10.1038/s41576-019-0099-1
9. Feng J, Funk WD, Wang SS, Weinrich SL, Avilion AA, Chiu CP, Adams RR, Chang E, Allsopp RC, Yu J, Le S, West MD, Harley CB, Andrews WH, Greider CW, Villeponteau B. The RNA component of human telomerase. *Science*. 1995; 269 (5228): 1236-1241. DOI: 10.1126/science.7544491
10. Gazzaniga FS, Blackburn EH. An antiapoptotic role for telomerase RNA in human immune cells independent of telomere integrity or telomerase enzymatic activity. *Blood.* 2014; 124 (25): 3675-3684. DOI: 10.1182/blood-2014-06-582254
11. Eitan E, Tamar A, Yossi G, et al. Expression of functional alternative telomerase RNA component gene in mouse brain and in motor neurons cells protects from oxidative stress. *Oncotarget*. 2016; 7 (48): 78297-78309. DOI: 10.18632/oncotarget.13049
12. Liu H, Yang Y, Ge Y, Liu J, Zhao Y. TERC promotes cellular inflammatory response independent of telomerase. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47 (15): 8084-8095. DOI: 10.1093/nar/gkz584
13. Allegra A, Innao V, Penna G, Gerace D, Allegra AG, Musolino C. Telomerase and telomere biology in hematological diseases: A new therapeutic target. *Leuk Res*. 2017; 56: 60-74. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.02.002
14. Armando RG, Mengual Gomez DL, Maggio J, Sanmartin MC, Gomez DE. Telomeropathies: Etiology, diagnosis, treatment and follow-up. Ethical and legal considerations. *Clin Genet*. 2019; 96 (1): 3-16. DOI: 10.1111/cge.13526
15. Byrjalsen A, Bygum A, Lautrup CK, Frederiksen AL, Fialla AD, Raaschou-Jensen K, Bendstrup E, Madsen TN, Klarskov M, Jelsig AM. [Telomere biology disorders]. *Ugeskr Laeger.* 2022; 184 (28): V03220220.
16. Козлов В.А., Зотов П.Б., Голенков А.В. Генетика суицида (электронное издание). Москва: изд-во Гэотар-Мед, 2025. 304 с. [Kozlov VA, Zotov PB, Golenkov AV. Genetics of Suicide (electronic edition). Moscow: Geotar-Med Publishing House, 2025. 304 p.] (In Russ)
17. Wang SM, Chang HH, Chang YH, Tsai TY, Chen PS, Lu RB, Wang TY. Shortening of telomere length may be associated with inflammatory cytokine levels in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2024; 365: 155-161. DOI: 10.1016/j.jad.2024.08.084.]
18. Lima IM, Barros A, Rosa DV, Albuquerque M, Malloy-Diniz L, Neves FS, Romano-Silva MA, de Miranda DM. Analysis of telomere attrition in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2015; 172: 43-47. DOI: 10.1016/j.jad.2014.09.043
19. Squassina A, Manchia M, Pisanu C, Ardau R, Arzedi C, Bocchetta A, Caria P, Cocco C, Congiu D, Cossu E, Dettori T, Frau DV, Garzilli M, Manca E, Meloni A, Montis MA, Mura A, Nieddu M, Noli B, Paribello P, Pinna F, Robledo R, Severino G, Sogos V, Del Zompo M, Ferri GL, Chillotti C, Vanni R, Carpiniello B. Telomere attrition and inflammatory load in severe psychiatric disorders and in response to psychotropic medications. *Neuropsychopharmacology*. 2020; 45 (13): 2229-2238. DOI: 10.1038/s41386-020-00844-z
20. Manoliu A, Bosch OG, Brakowski J, Brühl AB, Seifritz E. The potential impact of biochemical mediators on telomere attrition in major depressive disorder and implications for future study designs: A narrative review. *J Affect Disord*. 2018; 225: 630-646. DOI: 10.1016/j.jad.2017.08.022
21. Lu L, Zeng H, Wan B, Sun M. Leukocyte telomere length and bipolar disorder risk: evidence from Mendelian randomization analysis. *Peer J*. 2023; 11: e15129. DOI: 10.7717/peerj.15129
22. Spano L, Marie-Claire C, Godin O, et al. Fondamental Advanced Centers Of Expertise In Bipolar Disorders (Face-Bd) Collaborators; Bellivier F., Etain B. Decreased telomere length in a subgroup of young individuals with bipolar disorders: replication in the FACE-BD cohort and association with the shelterin component POT1. *Transl Psychiatry*. 2024; 14 (1): 131. DOI: 10.1038/s41398-024-02824-z
23. Mamdani F, Rollins B, Morgan L, Myers RM, Barchas JD, Schatzberg AF, Watson SJ, Akil H, Potkin SG, Bunney WE, Vawter MP, Sequeira PA. Variable telomere length across postmortem human brain regions and specific reduction in the hippocampus of major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2015; 5(9): e636. DOI: 10.1038/tp.2015.134
24. Polho GB, De-Paula VJ, Cardillo G, dos Santos B, Kerr DS. Leukocyte telomere length in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2015; 165 (2-3): 195-200. DOI: 10.1016/j.schres.2015.04.025
25. Rao S, Kota LN, Li Z, Yao Y, Tang J, Mao C, Jain S, Xu Y, Xu Q. Accelerated leukocyte telomere erosion in schizophrenia: Evidence from the present study and a meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2016; 79: 50-56. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.04.010
26. Corfdir C, Pignon B, Szöke A, Schürhoff F. Érosion prématurée des télomères et schizophrénies: synthèse et hypothèses [Accelerated telomere erosion in schizophrenia: A literature review]. *Encephale*. 2021; 47 (4): 369-375. (In French) DOI: 10.1016/j.encep.2020.12.001
27. Ormerod MBEG, Ueland T, Aas M, Hjell G, Rødevand L, Sæther LS, Lunding SH, Johansen IT, Mlakar V, Andreou D, Ueland T, Lagerberg TV, Melle I, Djurovic S, Andreassen OA, Steen NE. Limited evidence of association between dysregulated immune

marker levels and telomere length in severe mental disorders. *Acta Neuropsychiatr*. 2025; 37: e4. DOI: 10.1017/neu.2024.62
28. Russo P, Prinzi G, Proietti S, Lamonaca P, Frustaci A, Boccia S, Amore R, Lorenzi M, Onder G, Marzetti E, Valdiglesias V, Guadagni F, Valente MG, Cascio GL, Fraietta S, Ducci G, Bonassi S. Shorter telomere length in schizophrenia: Evidence from a real-world population and meta-analysis of most recent literature. *Schizophr Res*. 2018; 202: 37-45. DOI: 10.1016/j.schres.2018.07.015
29. Yu WY, Chang HW, Lin CH, Cho CL. Short telomeres in patients with chronic schizophrenia who show a poor response to treatment. *J Psychiatry Neurosci*. 2008 May; 33 (3): 244-247. Erratum in: J Psychiatry Neurosci. 2008; 33 (4): 343.
30. Rasgon N, Lin KW, Lin J, Epel E, Blackburn E. Telomere length as a predictor of response to Pioglitazone in patients with unremitted depression: a preliminary study. *Transl Psychiatry*. 2016; 6 (1): e709. DOI: 10.1038/tp.2015.187
31. Squassina A, Pisanu C, Menesello V, Meloni A, Congiu D, Manchia M, Paribello P, Abate M, Bortolomasi M, Baune BT, Gennarelli M, Minelli A. Leukocyte Telomere Length and Mitochondrial DNA Copy Number in Treatment-Resistant Depression and Response to Electroconvulsive Therapy: *A Pilot Longitudinal Study*. *J ECT.* 2025; 41 (2): 93-100. DOI: 10.1097/YCT.0000000000001060
32. Pisanu C, Vitali E, Meloni A, Congiu D, Severino G, Ardau R, Chillotti C, Trabucchi L, Bortolomasi M, Gennarelli M, Minelli A, Squassina A. Investigating the role of leukocyte telomere length in treatment-resistant depression and in response to electroconvulsive therapy. *J Pers Med*. 2021; 11 (11): 1100. DOI: 10.3390/jpm11111100
33. Omidpanah N, Darvishi FZ, Saadat M. No alteration in leukocyte telomere length in schizophrenia; evidence from a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2019; 208: 447-448. DOI: 10.1016/j.schres.2019.04.004
34. Porton B, Delisi LE, Bertisch HC, Ji F, Gordon D, Li P, Benedict MM, Greenberg WM, Kao HT. Telomerase levels in schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Res*. 2008; 106 (2-3): 242-247. DOI: 10.1016/j.schres.2008.08.028
35. Savolainen K, Räikkönen K, Kananen L, Kajantie E, Hovatta I, Lahti M, Lahti J, Pesonen AK, Heinonen K, Eriksson JG. History of mental disorders and leukocyte telomere length in late adulthood: the Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). *J Psychiatr Res*. 2012; 46 (10): 1346-1353. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.07.005
36. Sánchez-González JL, Sánchez-Gil A, Vicente-Muñoz E, Navarro-López V, Martín-Vallejo J, Perez J. Pharmacological interventions and telomere length in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2025; 186: 33-49. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2025.04.001
37. Miranda DM, Rosa DV, Costa BS, Nicolau NF, Magno LAV, de Paula JJ, Romano-Silva MA. Telomere shortening in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2020; 166: 106427. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106427
38. Sánchez-Badajos S, Ortega-Vázquez A, López-López M, Monroy-Jaramillo N. Valproic Acid and Lamotrigine Differentially Modulate the Telomere Length in Epilepsy Patients. *J Clin Med*. 2025; 14 (1): 255. DOI: 10.3390/jcm14010255
39. Luo X, Ruan Z, Liu L. Causal relationship between telomere length and epilepsy: A bidirectional Mendelian randomization study. *Epilepsia Open.* 2023; 8 (4): 1432-1439. DOI: 10.1002/epi4.12817
40. Squassina A, Pisanu C, Corbett N, Alda M. Telomere length in bipolar disorder and lithium response. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017; 27 (6): 560-567. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.10.008
41. Huang YC, Wang LJ, Tseng PT, Hung CF, Lin PY. Leukocyte telomere length in patients with bipolar disorder: An updated meta-analysis and subgroup analysis by mood status. *Psychiatry Res*. 2018; 270: 41-49. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.09.035
42. Martinez D, Lavebratt C, Millischer V, de Jesus R de Paula V, Pires T, Michelon L, Camilo C, Esteban N, Pereira A, Schalling M, Vallada H. Shorter telomere length and suicidal ideation in familial bipolar disorder. *PLoS One.* 2022; 17 (12): e0275999. DOI: 10.1371/journal.pone.0275999
43. Otsuka I, Izumi T, Boku S, Kimura A, Zhang Y, Mouri K, Okazaki S, Shiroiwa K, Takahashi M, Ueno Y, Shirakawa O, Sora I, Hishimoto A. Aberrant telomere length and mitochondrial DNA copy number in suicide completers. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 3176. DOI: 10.1038/s41598-017-03599-8
44. Kim H, Cho SJ, Yoo SH, Kim SH, Ahn YM. Association between telomere length and completed suicide observed in 71 suicide victims – Preliminary findings. *J Psychosom Res.* 2019; 120: 8-11. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2019.02.008
45. Козлов В.А., Зотов П.Б., Голенков А.В. Суицид: генетика и патоморфоз. Тюмень: Вектор Бук, 2023. 200 с. [Kozlov VA, Zotov PB, Golenkov AV. Suicide: Genetics and Pathomorphosis. Tyumen: Vector Book, 2023. 200 p.] (In Russ)
46. Zakharova N, Bravve L, Mamedova G, Kaydan M, Ershova E, Martynov A, Veiko N, Kostyuk S. Telomere Length as a Marker of Suicidal Risk in Schizophrenia. *Consort Psychiat*r. 2022; 3 (2): 37-47. DOI: 10.17816/CP171
47. Ochi S, Roy B, Prall K, Shelton RC, Dwivedi Y. Strong associations of telomere length and mitochondrial copy number with suicidality and abuse history in adolescent depressed individuals. *Mol Psychiatry*. 2023; 28 (9): 3920-3929. DOI: 10.1038/s41380-023-02263-0
48. Bhagar R, Gill SS, Le-Niculescu H, Yin C, Roseberry K, Mullen J, Schmitz M, Paul E, Cooke J, Tracy C, Tracy Z, Gettelfinger AS, Battles D, Yard M, Sandusky G, Shekhar A, Kurian SM, Bogdan P, Niculescu AB. Next-generation precision medicine for suicidality prevention. *Transl Psychiatry*. 2024; 14 (1): 362. DOI: 10.1038/s41398-024-03071-y
49. Le-Niculescu H, Roseberry K, Levey DF, Rogers J, Kosary K, Prabha S, Jones T, Judd S, McCormick MA, Wessel AR, Williams A, Phalen PL, Mamdani F, Sequeira A, Kurian SM, Niculescu AB. Towards precision medicine for stress disorders: diagnostic biomarkers and targeted drugs. *Mol Psychiatry*. 2020; 25 (5): 918-938. DOI: 10.1038/s41380-019-0370-z
50. Niculescu AB, Le-Niculescu H, Roseberry K, Wang S, Hart J, Kaur A, Robertson H, Jones T, Strasburger A, Williams A, Kurian SM, Lamb B, Shekhar A, Lahiri DK, Saykin AJ. Blood biomarkers for memory: toward early detection of risk for Alzheimer disease, pharmacogenomics, and repurposed drugs. *Mol Psychiatry*. 2020; 25 (8): 1651-1672. DOI: 10.1038/s41380-019-0602-2
51. Martinsson L, Wei Y, Xu D, Melas PA, Mathé AA, Schalling M, Lavebratt C, Backlund L. Long-term lithium treatment in bipolar disorder is associated with longer leukocyte telomeres. *Transl Psychiatry*. 2013; 3 (5): e261. DOI: 10.1038/tp.2013.37
52. Benard V, Vaiva G, Masson M, Geoffroy PA. Lithium and suicide prevention in bipolar disorder. *Encephale.* 2016; 42 (3): 234-241. DOI: 10.1016/j.encep.2016.02.006
53. Pisanu C, Congiu D, Manchia M, Caria P, Cocco C, Dettori T, Frau DV, Manca E, Meloni A, Nieddu M, Noli B, Pinna F, Robledo R, Sogos V, Ferri GL, Carpiniello B, Vanni R, Bocchetta A, Severino G, Ardau R, Chillotti C, Zompo MD, Squassina A. Differences in telomere length between patients with bipolar disorder and controls are influenced by lithium treatment. *Pharmacogenomics*. 2020; 21 (8): 533-540. DOI: 10.2217/pgs-2020-0028
54. Salarda EM, Zhao NO, Lima CNNC, Fries GR. Mini-review: The anti-aging effects of lithium in bipolar disorder. *Neurosci Lett*. 2021; 759: 136051. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136051
55. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70 (9): 931-939. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1394
56. Overstreet DH. The Flinders sensitive line rats: a genetic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 1993; 17 (1): 51-68. DOI: 10.1016/s0149-7634(05)80230-1
57. Wei YB, Backlund L, Wegener G, Mathé AA, Lavebratt C. Telomerase dysregulation in the hippocampus of a rat model of depression: normalization by lithium. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015; 18 (7): pyv002. DOI: 10.1093/ijnp/pyv002.
58. Liu J, Xiao Q, Xiao J, Niu C, Li Y, Zhang X, Zhou Z, Shu G, Yin G. Wnt/β-catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7 (1): 3. DOI: 10.1038/s41392-021-00762-6
59. Squassina A, Pisanu C, Congiu D, Caria P, Frau D, Niola P, Melis C, Baggiani G, Lopez JP, Cruceanu C, Turecki G, Severino G, Bocchetta A, Vanni R, Chillotti C, Del Zompo M. Leukocyte telomere length positively correlates with duration of lithium treatment in bipolar disorder patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016; 26 (7): 1241-1247. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.03.020
60. Codd V, Nelson CP, Albrecht E, Mangino M, Deelen J, Buxton JL, Hottenga JJ, Fischer K, Esko T, Surakka I, Broer L, Nyholt

DR, Mateo Leach I, Salo P, Hägg S, Matthews MK, Palmen J, Norata GD, O'Reilly PF, Saleheen D, Amin N, Balmforth AJ, Beekman M, de Boer RA, Böhringer S, Braund PS, Burton PR, de Craen AJ, Denniff M, Dong Y, Douroudis K, Dubinina E, Eriksson JG, Garlaschelli K, Guo D, Hartikainen AL, Henders AK, Houwing-Duistermaat JJ, Kananen L, Karssen LC, Kettunen J, Klopp N, Lagou V, van Leeuwen EM, Madden PA, Mägi R, Magnusson PK, Männistö S, McCarthy MI, Medland SE, Mihailov E, Montgomery GW, Oostra BA, Palotie A, Peters A, Pollard H, Pouta A, Prokopenko I, Ripatti S, Salomaa V, Suchiman HE, Valdes AM, Verweij N, Viñuela A, Wang X, Wichmann HE, Widen E, Willemsen G, Wright MJ, Xia K, Xiao X, van Veldhuisen DJ, Catapano AL, Tobin MD, Hall AS, Blakemore AI, van Gilst WH, Zhu H. CARDIoGRAM consortium; Erdmann J, Reilly MP, Kathiresan S, Schunkert H, Talmud PJ, Pedersen NL, Perola M, Ouwehand W, Kaprio J, Martin NG, van Duijn CM, Hovatta I, Gieger C, Metspalu A, Boomsma DI, Jarvelin MR, Slagboom PE, Thompson JR, Spector TD, van der Harst P, Samani NJ. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat Genet*. 2013; 45 (4): 422-427, 427 e1-2. DOI: 10.1038/ng.2528

61. Wei YB, Martinsson L, Liu JJ, Forsell Y, Schalling M, Backlund L, Lavebratt C. hTERT genetic variation in depression. *J Affect Disord*. 2016; 189: 62-69. DOI: 10.1016/j.jad.2015.09.025
62. Lundberg M, Biernacka JM, Lavebratt C, Druliner B, Ryu E, Geske J, Colby C, Boardman L, Frye M, Schalling M. Expression of telomerase reverse transcriptase positively correlates with duration of lithium treatment in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2020; 286: 112865. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112865
63. Saretzki G. Extra-telomeric functions of human telomerase: cancer, mitochondria and oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2014; 20 (41): 6386-403. DOI: 10.2174/13816128206661406300956O6
64. Soeiro-de-Souza MG, Teixeira AL, Mateo EC, Zanetti MV, Rodrigues FG, de Paula VJ, Bezerra JF, Moreno RA, Gattaz WF, Machado-Vieira R. Leukocyte telomerase activity and antidepressant efficacy in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014; 24 (7): 1139-1143. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.03.005
65. Maurer IC, Schippel P, Volz HP. Lithium-induced enhancement of mitochondrial oxidative phosphorylation in human brain tissue. *Bipolar Disord*. 2009; 11 (5): 515-522. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2009.00729.x
66. de Sousa RT, Streck EL, Zanetti MV, Ferreira GK, Diniz BS, Brunoni AR, Busatto GF, Gattaz WF, Machado-Vieira R. Lithium increases leukocyte mitochondrial complex I activity in bipolar disorder during depressive episodes. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015; 232 (1): 245-250. DOI: 10.1007/s00213-014-3655-6
67. Козлов В.А. Свободная внеклеточная ДНК в норме и при патологии. *Медицинская иммунология*. 2013; 15 (5): 399-412. [Kozlov VA. Free extracellular DNA in normal and pathological conditions. *Medical Immunology*. 2013; 15 (5): 399-412.] (In Russ) DOI: 10.15789/1563-0625-2013-5-399-412
68. Lindqvist D, Wolkowitz OM, Picard M, Ohlsson L, Bersani FS, Fernström J, Westrin Å, Hough CM, Lin J, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Circulating cell-free mitochondrial DNA, but not leukocyte mitochondrial DNA copy number, is elevated in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2018; 43 (7): 1557-1564. DOI: 10.1038/s41386-017-0001-9
69. Zheng Q, Huang J, Wang G. Mitochondria, Telomeres and Telomerase Subunits. *Front Cell Dev Biol*. 20196; 7: 274. DOI: 10.3389/fcell.2019.00274
70. Дюркгейм Э. Самоубийство: Социологический этюд. Пер. с фр. с сокр. Под ред. В.А. Базарова. М.: Мысль, 1994; 399 с. [Durkheim, E. Suicide: A Sociological Study. Translated from the French by V.A. Bazarov. Moscow: Mysl, 1994; 399 p.] (In Russ)
71. Сапожников С.П., Козлов В.А., Карышев П.Б., Голенков А.В. Возрастная динамика суицидов. *Академический журнал Западной Сибири*. 2021; 17 (1): 3-4. [Sapozhnikov SP, Kozlov VA, Karyshev PB, Golenkov AV. Age Dynamics of Suicides. *Academic Journal of West Siberia.* 2021; 17 (1): 3-4.] (In Russ)

Вклад авторов:

В.А. Козлов: разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста рукописи;
А.В. Голенков: написание и редактирование текста рукописи;
Е.С. Деомидов: написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions:

V.A. Kozlov: study design development, writing and editing the text of the manuscript;
A.V. Golenkov: writing and editing the text of the manuscript;
E.S. Deomidov: writing and editing the text of the manuscript.

Information about the authors:

Kozlov Vadim A. – MD, PhD, Professor (ResearcherID: 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"; Leading Researcher, Postgraduate Doctors' Training Institute Address: 45 Moskovsky pr., Cheboksary, Russia. Phone: +7 (903) 379-56-44, email: pooh12@yandex.ru

Golenkov Andrei V. – MD, PhD, Professor (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. Ulianov Chuvash State University. Address: 6 Pirogov Str, Cheboksary, Russia. Email: golenkovav@inbox.ru

Deomidov Evgeni S. – MD, PhD (SPIN-code: 9811-9509; Researcher ID: AAL-4537-2020; ORCID ID: 0000- 0001-8107-3671). Place of work and position: Assistant Professor of the Department of Psychiatrics, Medical Psychology and Neurology, I.N. Ulianov Chuvash State University. Address: 6 Pirogov Str, Cheboksary, Russia. Email: neurokaf@yandex.ru

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: 13.10.2025. Принята к публикации / Accepted for publication: 29.11.2025.

Для цитирования: Козлов В.А., Голенков А.В., Деомидов Е.С. Длина теломер как маркер склонности к совершению суицида. *Суицидология.* 2025; 16 (4): 56-74. doi.org/10.32878/suiciderus.25-16-04(61)-56-74

For citation: Kozlov VA, Golenkov AV., Deomidov E.S. Telomere length as a suicide probability marker. *Suicidology.* 2025; 16 (4): 56-74. (In Russ / Engl) doi.org/10.32878/suiciderus.25-16-04(61)-56-74