

## БИОЛОГИЯ СУИЦИДАЛЬНОСТИ. БЛИЗНЕЦЫ И СУИЦИДЫ

В.А. Козлов, А.В. Голенков

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

### BIOLOGY OF SUICIDALITY. TWINS AND SUICIDES

V.A. Kozlov, A.V. Golenkov

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

#### Сведения об авторах:

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

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

#### Information about the authors:

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

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

Собраны и проанализированы находящиеся в свободном доступе сведения в базе данных PubMed о суицидальном поведении близнецов. В обзоре литературы данные стратифицированы в тематические разделы о сложностях определения наследуемости при оценке суицидальности близнецов, предикторах их суицидального поведения, анализ и сопоставление реестровых исследований суицидального поведения и его ассоциациях с генетическими факторами, половой стратификации суицидального поведения, суицидальном поведении у близнецов с психическими расстройствами, результатах исследований генных ассоциаций типа случай контроль и полногеномных исследований их суицидальности. Рассмотрены генетические и эпигенетические причины дискордантности монозиготных близнецов. Сформированный к настоящему времени пул исследований позволяет сделать вывод, что суицидальное поведение у близнецов наследуемо и рано проявляет себя комплексом вербальных поведенческих предикторов. Базовой основой формирования суицидального поведения является накопление в геноме однонуклеотидных полиморфизмов, экспрессия которых ассоциирована с формированием личности и таких её черт, как повышенная агрессивность, гиперактивность, расстройство внимания. Суицидальное поведение и явные психические расстройства (биполярная депрессия, шизофрения) коморбидны, но в целом не ассоциированы.

*Ключевые слова:* суицидальное поведение, психические расстройства, близнецы, монозиготы, dizygoty, наследственность, геном

Sublata causa, tollitur morbus

Sublata causa, tollitur morbus

Однояйцевые близнецы во многом эндемически похожи  
Эдвард Нортон

Identical twins are endemically similar in  
many ways  
Edward Norton

С гребня крутой горы Клара бросила близнецов, которых  
вскормила, и сказала: «Интересно, кто из них первым  
достигнет дна?» Гарри Грэм

From the crest of a steep mountain Clara  
threw the twins she had nursed and said:

Суицидальное поведение имеет тенденцию группироваться в семьях. Анализ региональных различий частот суицидов в Австрии выявил соответствие генетической структуре населения [1]. Семейный анамнез самоубийств связан с повышенным риском, как попыток самоубийства, так и завершённого суицида. При сравнении частот суицидов среди биологических и приёмных родственников усыновителей, совершивших самоубийство, и в контрольной группе живых усыновителей наблюдалось шестикратное увеличение частоты самоубийств среди биологических родственников усыновителей-самоубийц и отсутствие самоубийств среди приёмных родственников усыновителей-самоубийц по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о генетическом, а не средовом влиянии [2]. Аналогичный результат получили и другие авторы. У потомков лиц, совершавших попытки суицида, риск попыток суицида был в шесть раз выше, чем у потомков лиц, не совершавших суицидальных попыток. Семейная передача попытки самоубийства была более вероятной, если: 1) у пробандов в анамнезе было сексуальное насилие и 2) потомство было женского пола и имело расстройство настроения, расстройство, связанное со злоупотреблением психоактивными веществами, повышенную импульсивную агрессию и сексуальное насилие в анамнезе [3].

При изучении с помощью Каролинского опросника по истории суицида или истории болезни пациента 181 попытки самоубийства, совершённых близнецами мужского пола, мужчины-самоубийцы с положительным семейным анамнезом самоубийств совершали более серьёзные и хорошо спланированные попытки самоубийства и имели значительно более высокий риск суицида, чем мужчины без семейного анамнеза суицидов [4]. Исследования усыновления и близнецов показывают, что передача суицидального поведения в семьях из поколения в поколение частично может быть объяснена наследованием импульсивной агрессии или нейротизма и нейрокогнитивного дефицита. Однако эти врождённые и характерные для всей семьи черты личности окружающими могут восприниматься как жестокое обращение, вынудившее совершить суицид [5]. То есть, по крайней мере, в ряде случаев суицидов причина (наследуемое суицидальное поведение) и следствие (внешнее проявление генетически обусловленных и семейно-наследуемых личностных поведенческих паттернов) меняются местами. Риск совершения суицида близнецом, проживающим у усыновителей,

“I wonder which one of them will reach the bottom first?” *Harry Graham*

Suicidal behavior (SB) tends to cluster within families. Analysis of regional differences in suicide rates in Austria revealed a correspondence to the genetic structure of the population [1]. A family history of suicide is associated with an increased risk of both suicide attempts and completed suicide. When comparing suicide rates among biological and adoptive relatives of suicidal adoptive parents and a control group of living adoptive parents, there was a sixfold increase in suicide rates among biological relatives of suicidal adoptive parents and no suicide rates among adoptive relatives of suicidal adoptive parents compared with the control group, suggesting a genetic, and not environmental influence [2]. Other authors obtained similar results. Descendants of individuals who had attempted suicide had a six-fold higher risk of attempting suicide than offspring of individuals who had not attempted suicide. Familial transmission of suicide attempt was more likely if: 1) the probands had a history of sexual abuse and 2) the offspring were female and had a mood disorder, substance abuse disorder, increased impulsive aggression, and a history of sexual abuse [3].

In a study of 181 suicide attempts by male twins using the Carolina Suicide History Questionnaire or the Patient History Questionnaire, male suicidal individuals with a positive family history of suicide made more serious and well-planned suicide attempts and had a significantly higher risk of suicide than males who had no family history of suicide [4]. Adoption and twin studies suggest that the intergenerational transmission of SB in families may be partly explained by the inheritance of impulsive aggression or neuroticism and neurocognitive deficits. However, these innate and family-specific personality traits may be perceived by others as cruel treatment that forced them to commit suicide [5]. That is, at least in a number of cases of suicide, the cause (inherited SB) and the effect (external manifestation of genetically determined and family-inherited personal behavioral patterns) change places. The risk of suicide by

количественно близок к риску совершения суицида близнецом, проживающим у биологических, а не приёмных родственников [6].

Наиболее заметно это явление должно проявлять себя на близнецовых парах. Копенгагенское исследование историй раннего усыновления близнецов прямо предполагает наличие генетических факторов в реализации суицидального поведения в суицид [7]. Близнецы представляют собой естественно подобранные пары, в которых смешивающее воздействие большого количества внешних потенциально причинных факторов устраняется, поскольку они у близнецов общие [8] – конкордантные близнецы. А на противоположной стороне качелей находятся случаи разделённых дискордантных близнецов, не имеющих контакта друг с другом и проживающих в разных средовых условиях, когда внешние потенциально причинные факторы могут сильно различаться, и тогда сходство жизненных историй близнецов не может быть объяснено ничем иным, как их генетикой. Близнецовый метод изучения наследуемости признаков, позволяющий сравнить различия частот признака в группах моно-, дизиготных близнецов и в популяции в целом является одним из наиболее объективных методов оценки роли наследования и среды в патогенезе заболевания. Этот метод, разработанный Ф. Гальтоном и опубликованный им в 1885 г., позволил Т.Дж. Бушару в 1979 г. провести Миннесотское исследование близнецов, воспитанных порознь. Основным выводом его исследования было установление факта, что идентичный близнец, выросший вдали и от своего второго близнеца, и вне каких-либо контактов с ним, имеет примерно равные шансы быть похожим на своего второго близнеца с точки зрения личности, интересов и установок, как и тот, кто рос и развивался вместе со своим вторым близнецом [9]. Это сенсационное исследование показало, что географические, социальные и экономические средовые факторы не имеют решающего значения в постнатальном становлении личности, формировании его влечений, убеждений и пристрастий, психики в целом, которые, как оказалось, определяются генетическими причинами. Пожалуй, Миннесотское исследование близнецов, воспитанных порознь, является самой убедительной демонстрацией влияния генома на становление личности, её поведение, формирование психотипа и фенотипа.

Суицидальное поведение действительно агрегируется в семьях. Например, при регистровых исследованиях семейной кластеризации 83951 случая за-

a twin living with adoptive parents is quantitatively close to the risk of suicide by a twin living with biological rather than adoptive relatives [6].

Most noticeably this phenomenon should manifest itself in twin pairs. The Copenhagen study of stories of early adoption of twins directly suggests the presence of genetic factors in the developing of SB in suicide [7]. Twins are naturally matched pairs in which the confounding effects of a large number of external potentially causative factors are eliminated because they share them [8] – concordant twins. And on the opposite side of the swing there are cases of separated discordant twins who have no contact with each other and live in different environmental conditions, where external potentially causative factors can differ greatly, and then the similarity of the life histories of the twins cannot be explained by anything other than their genetics. The twin method of studying the heritability of traits, which allows one to compare differences in the frequencies of a trait in groups of mono- and dizygotic twins and in the population as a whole, is one of the most objective methods for assessing the role of inheritance and environment in the pathogenesis of the disease. This method, developed by F. Galton and published by him in 1885, allowed T.J. Bouchard to conduct in 1979 the Minnesota study of twins that were raised apart. The main conclusion of his research was the establishment of the fact that an identical twin who grew up away from and without any contact with their co-twin has approximately equal chances of being similar to their co-twin in terms of personality, interests and attitudes, as one who grew and developed together with his other twin [9]. This sensational study showed that geographical, social and economic environmental factors are not decisive in the postnatal development of the individual, the formation of his drives, beliefs and passions, the psyche as a whole, which, as it turned out, are determined by genetic reasons. Perhaps the Minnesota study of twins raised separately is the most convincing demonstration of the influence of the genome on the formation of personality, its behavior, the formation of psychotype and phenotype.

вершённых суицидов (Швеция) в сопоставлении с числом суицидов среди родственников контрольной группы риск среди полнородных братьев и сестёр (ОШ=3,1, 95% ДИ=2,8-3,5, генетическое сходство 50%) оказался выше, чем у единокровных братьев и сестёр по материнской линии (ОШ=1,7, 95% ДИ=1,1-2,7, генетическое сходство 25%), несмотря на аналогичное воздействие окружающей среды.Monozygotные близнецы имели более высокий риск совершения суицида, чем дизиготные близнецы, а двоюродные братья и сестры – более высокий риск суицида, чем контрольные группы. Сделан вывод, что семейная кластеризация риска самоубийства в первую очередь зависит от генетических, а также общих факторов окружающей среды [10]. Аналогично, анализ более чем 20 контролируемых семейных исследований выявил почти в пять раз больший относительный риск суицидальных действий среди родственников пациентов с суицидальным поведением по сравнению с родственниками из контрольной группы, не совершавшими суицидальных действий. Относительный риск был выше для завершённого самоубийства, чем для попыток совершения суицида. Обнаружена более высокая средняя согласованность суицидального поведения среди монозиготных близнецов (парность совершения суицидов близнецами), склонных к суициду, по сравнению с дизиготными близнецами или родственниками других субъектов, склонных к суициду [11]. Поэтому следует ожидать, что у близнецов, родившихся в семьях с анамнезом наследуемого накопления суицидов, суицидальное поведение должно себя проявлять парными суицидами. Действительно, исходя из данных близнецовых исследований, следует, что близнецы монозиготы имеют большее совпадение суицидального поведения, чем дизиготные близнецы [12]. Согласованность суицидального поведения близнецов является свидетельством генетической предрасположенности к суицидам, что заметно при исследовании этого параметра даже на малой группе, например, 4 из 13 пар близнецов монозигот были согласованы по суицидальному поведению по сравнению с 0 из 15 пар близнецов дизигот ( $p=0,035$ ) [13]. Это подтверждается реальными расчётными данными, что для монозиготных близнецов совпадение совершения суицида составляет около 13% против 0,7% у дизиготных. Авторы предполагают, что существует связь суицидального фенотипа с промежуточными фенотипами, такими как импульсивность и агрессия [14].

SB does aggregate in families. For example, in registry studies of family clustering, 83,951 cases of completed suicides (Sweden) compared with the number of suicides among relatives of the control group, the risk among full siblings (OR=3.1, 95% CI=2.8-3.5, genetic similarity 50%) was higher than that of maternal half-siblings (OR=1.7, 95% CI=1.1-2.7, genetic similarity 25%), despite similar environmental exposure. Monozygotic twins had a higher risk of suicide than dizygotic twins, and first cousins had a higher risk of suicide than controls. It is concluded that familial clustering of suicide risk is primarily dependent on genetic as well as shared environmental factors [10]. Similarly, an analysis of more than 20 controlled family studies found an almost fivefold greater relative risk of suicidal behavior among relatives of patients with SB compared with relatives of nonsuicidal controls. The relative risk was higher for completed suicide than for attempted suicide. A higher average concordance of SB was found among monozygotic twins (pairs of suicide by twins) who are suicidal compared with dizygotic twins or relatives of other suicidal subjects [11]. Therefore, it should be expected that in twins born in families with a history of inherited accumulation of suicides, SB should manifest itself through paired suicides. Indeed, based on data from twin studies, it follows that monozygotic twins have a greater coincidence of SB than dizygotic twins [12]. The concordance of the SB of twins is evidence of a genetic predisposition to suicide, which is noticeable when studying this parameter even in a small group, for example, 4 out of 13 pairs of monozygotic twins were matched for SB compared to 0 of 15 pairs of dizygotic twins ( $p=0.035$ ) [13]. This is confirmed by real calculated data that for monozygotic twins the coincidence of committing suicide is about 13% versus 0.7% for dizygotic twins. The authors suggest that there is a relationship between the suicidal phenotype and intermediate phenotypes such as impulsivity and aggression [14].

Another study compared the incidence of SB in twins from two groups of survivors: 1) one twin died due to suicide (47

В другом исследовании сравнивалась частота суицидального поведения у близнецов из двух групп выживших: 1) один близнец умер в результате суицида (47 монозиготных близнецов и 31 дизиготных), и 2) один близнец из пары погиб не в результате совершения суицида (347 близнецов монозигот и 170 дизигот). Частота попыток самоубийства среди оставшихся в живых после самоубийства близнеца была значительно выше у близнецов монозигот, чем у близнецов дизигот, в то время как частота попыток самоубийства среди оставшихся в живых близнецов монозигот и дизигот второй группы не отличалась. Авторы сделали вывод, что совпадение близнецовых попыток самоубийства, скорее всего, отражает генетическую предрасположенность, чем поведенческую реакцию на потерю ко-близнеца [15].

В результате проведения полуструктурированных телефонных интервью 10678 взрослых близнецов мужского и женского пола (средний возраст 32,76 года) из Австралийского популяционного реестра близнецов, была выявлена связь наличия суицидальных мыслей с генетическими факторами у 41% мужчин и 55% женщин. Остальная часть различий была объяснена влиянием окружающей среды и ошибками измерения [16].

По этой причине исследование биологических причин формирования суицидального фенотипа не может обойтись без сравнения пар моно- и дизиготных близнецов – суицидентов и сопоставления результатов исследования частот совершения суицидов близнецами и их генетических отличий от популяции в целом, а также родных братьев и сестёр, не являющихся близнецами. Суицидальное поведение близнецов, по крайней мере, проживающих совместно, характеризуется согласованностью суицидов, то есть, совершением парного (одновременного, согласованного) суицида. Совершение согласованного суицида близнецами, проживающими раздельно и не имеющих возможности поддерживать общение, может являться одним из доказательств генетической природы суицидов.

Таким образом, применение близнецового метода позволяет весьма убедительно выявить наличие генетических факторов, производящих суицидальное поведение и суицид, как прямое следствие реализации суицидального фенотипа. Приведённые выше факты демонстрируют высокую актуальность систематизации сведений о суицидальном поведении близнецов, поскольку позволяют с высокой долей объективности оценить вклад индивидуальных гене-

monozygotic twins and 31 dizygotic twins), and 2) one twin from the pair died not due to suicide (347 monozygotic twins and 170 dizygotic twins). The rate of suicide attempts among survivors of twin suicide was significantly higher in monozygotic twins than in dizygotic twins, while the rate of suicide attempts among survivors of monozygotic and dizygotic twins did not differ. The authors concluded that co-twin concordance of suicide attempts most likely reflects a genetic predisposition rather than a behavioral response to the loss of a co-twin [15].

Semi-structured telephone interviews with 10,678 adult male and female twins (mean age 32.76 years) from the Australian Population-Based Twin Registry found that suicidal ideation was associated with genetic factors in 41% of men and 55% of women. The rest of the differences were explained by environmental influences and measurement errors [16].

For this reason, the study of the biological causes of the formation of the suicidal phenotype cannot do without comparing pairs of mono- and dizygotic twins who are suicidal and comparing the results of studies of the frequency of suicide in twins and their genetic differences from the population as a whole, as well as non-twin siblings. SB of twins, at least those living together, is characterized by the consistency of suicides, that is, the commission of a paired (simultaneous, coordinated) suicide. Committing a consensual suicide by twins living separately and unable to maintain communication may be one of the proofs of the genetic nature of suicide.

Thus, the use of the twin method makes it possible to very convincingly identify the presence of genetic factors that produce SB and suicide, as a direct consequence of the implementation of the suicidal phenotype. The above facts demonstrate the high relevance of systematizing information about SB of twins, since they allow us to assess with a high degree of objectivity the contribution of individual genetic characteristics to the formation of SB of twins.

*The aim of the publication* is to summarize publicly available information about

тических особенностей в формирование суицидального поведения.

*Цель публикации* – обобщение находящихся в свободном доступе сведений о результатах исследования суицидального фенотипа с помощью близнецового метода.

*Сложности определения наследуемости при оценке суицидальности близнецов.* Напоминаем, что влияние наследственности (H) и среды (E) на формирование наследуемого признака количественно принято оценивать с помощью формулы Хольцингера:

$$H = \frac{C_{MB} - C_{DB}}{100 - C_{DB}} \times 100$$

где:

H – коэффициент наследуемости;

$C_{MB}$  – конкордантность в группе монозиготных близнецов, %;

$C_{DB}$  – конкордантность в группе дизиготных близнецов, %.

При  $H=1$  – признак полностью определяется наследственностью,  $H=0$  – признак определяется влиянием среды (E),  $H=0,5$  – признак определяется примерно одинаковым влиянием наследственности и среды. Влияние среды может быть определено с помощью формулы  $E=100-H$ .

Сложность использования формулы Хольцингера при изучении суицидальности связана с определением конкордантности поведения близнецов. Если с морфологическим признаком в целом всё понятно, он, либо есть с различной степенью экспрессивности, либо его нет. Также обстоит и с заболеваниями. Если болезнь наследуема, то рано или поздно – и скорее рано, чем поздно – она проявится и у второго близнеца, что определяется патогенезом заболевания, или не проявится совсем. Но в отношении наследования суицидального фенотипа все гораздо сложнее. Если суицид согласованный – конкордантность полная. Однако уже в одном из самых первых исследований суицидальности моно- и дизиготных близнецов было обращено внимание на то, что средняя продолжительность жизни не совершившего суицид близнеца после смерти его близнеца суицидента составляет в среднем 13 лет и 6 месяцев. В среднем лаг-период между совершением суицидов первым и вторым монозиготными близнецами близок к восьми годам и почти к 17 годам в дизиготной группе. А размах диапазона между суицидом первого и второго близнецов составляет от 1 до 11 лет у монозиготных близнецов и от 1 до 49 лет у дизиготных близнецов [17]. То есть для того, чтобы сделать вы-

the results of a study of the suicidal phenotype using the twin method.

*Difficulties in determining heritability when assessing suicidality in twins.* We remind you that the influence of heredity (H) and environment (E) on the formation of an inherited trait is usually quantitatively assessed using the Holzinger formula:

$$H = \frac{C_{MT} - C_{DT}}{100 - C_{DT}} \times 100,$$

Where:

H – heritability coefficient;

$C_{MT}$  – concordance in the group of monozygotic twins, %;

$C_{DT}$  – concordance in the group of dizygotic twins, %.

When  $H=1$  – the trait is completely determined by heredity,  $H=0$  – the trait is determined by the influence of the environment (E),  $H=0.5$  – the trait is determined by approximately the same influence of heredity and the environment. The influence of the environment can be determined using the formula  $E=100-H$ .

The complexity of using the Holzinger formula in the study of suicidality is associated with determining the concordance of twins' behavior. If everything is clear with a morphological characteristic as a whole, it either exists with varying degrees of expressiveness, or it does not exist. The same is true with diseases. If the disease is inherited, then sooner or later – and sooner rather than later – it will manifest itself in the second twin, which is determined by the pathogenesis of the disease, or it will not manifest itself at all. But with regard to the inheritance of the suicidal phenotype, everything is much more complicated. If the suicide is consensual, the concordance is complete. However, already in one of the very first studies of suicidality in mono- and dizygotic twins, attention was drawn to the fact that the average life expectancy of a non-suicidal twin after the death of their suicidal twin averages 13 years and 6 months. On average, the lag period between the first and second monozygotic twins committing suicide is close to eight years and almost 17 years in the dizygotic group. And the range between suicide of the first and second twins is from 1 to 11 years in monozygotic

вод о конкордантности конкретного случая несогласованного суицида у близнецов, особенно дизигот, может понадобиться выдержать очень длительную временную паузу – до 50 лет. Таким образом, убедительные выводы о наследуемости суицидального фенотипа при использовании близнецового метода можно делать только при ретроспективном исследовании регистров смертей за очень большие периоды времени. При этом необходим тщательный отбор первичных данных с учётом смертей от всех причин. Соответственно, результаты исследования суицидального поведения близнецов, проведённые на малых выборках за короткий период времени следует оценивать с очень большой долей осторожности.

Как ни странно, но исследование дискордантных пар близнецов имеет стратегическое преимущество дизайна, поскольку в согласованных регрессионных моделях дискордантных пар близнецов сопоставляется множество потенциальных неизмеренных факторов. К ним относятся генетика (100% для пар близнецов монозигот и в среднем 50% для пар близнецов дизигот), среда воспитания – 100% общая для пар близнецов монозигот и дизигот, выращенных вместе и, подчас трагически, сильно различная для проживающих раздельно [18]. Сюда же можно отнести экономические и др. аналогичные средовые факторы. Генетические причины дискордантности монозиготных близнецов рассмотрены ниже.

Поэтому убеждение Ф. Гальтона, что близнецы есть «средство различения последствий тенденций, полученных при рождении, и тех, которые были навязаны обстоятельствами их последующей жизни; другими словами, между последствиями природы и воспитания», – является заблуждением, вызванным его исторической ограниченностью знания. Кроме того, Ф. Гальтон проживал в то историческое время, когда внутрисемейные социальные отношения были очень тесными, а мобильность населения была очень низкой. С тех пор социум сильно изменился, как политически, так и экономически, технологически и т.д. и т.п. Соответственно, монозиготные близнецы при современном знании и понимании генетических процессов не могут однозначно считаться идентичными генетическими контролями, в которых окружающая среда является единственной отличающейся переменной [19, 20].

Ещё одна значительная сложность в изучении генетических (биологических) причин суицидальности заключается в убеждённости исследователей в примате социальных и средовых причин совершения

twins and from 1 to 49 years in dizygotic twins groups [17]. That is, in order to draw a conclusion about the concordance of a particular case of discordant suicide in twins, especially dizygotes, it may be necessary to withstand a very long time pause – up to 50 years. Thus, convincing conclusions about the heritability of the suicidal phenotype using the twin method can only be drawn from retrospective studies of death registries over very long periods of time. This requires careful selection of primary data, taking into account deaths from all causes. Accordingly, the results of studies of SB twins conducted on small samples over a short period of time should be assessed with a very great deal of caution.

Surprisingly, the study of discordant twin pairs has a strategic design advantage because many potential unmeasured factors are compared in matched regression models of discordant twin pairs. These include genetics (100% for pairs of monozygotic twins and on average 50% for pairs of dizygotic twins), the upbringing environment – 100% common for pairs of monozygotic and dizygotic twins raised together and, sometimes tragically, very different for those living separately [18]. This also includes economic and other similar environmental factors. The genetic causes of discordance in monozygotic twins are discussed below.

Therefore, F. Galton's belief that twins are "a means of distinguishing the consequences of tendencies received at birth, and those that were imposed by the circumstances of their subsequent life; in other words, between the effects of nature and nurture," is a fallacy caused by his historical limitations of knowledge. In addition, F. Galton lived at a historical time when intrafamily social relations were very close and population mobility was very low. Since then, society has changed a lot, both politically, economically, technologically, etc. Accordingly, monozygotic twins, with current knowledge and understanding of genetic processes, cannot clearly be considered identical genetic controls in which environment is the only different variable [19, 20].

суицидов. И только относительно недавние успехи в изучении генетики человека (возможность полного секвенирования генома, разработка и внедрение методики полимеразной цепной реакции, блоттинг) позволили найти аргументы в пользу биологической природы суицидов. В подтверждение этой мысли можно привести результат следующего исследования. Смертность без учёта зиготности 20632 близнецов женского и мужского пола в период с 1973 по 1996 гг. была сопоставлена с данными о безработице, социальных, поведенческих, медицинских и личностных характеристиках исследуемой когорты близнецов. Было установлено, что безработица связана с повышенным риском самоубийств и смерти от неопределённых причин. Но, в группе женщин с опытом краткосрочной или длительной безработицы минимум на 10% было больше лиц с начальным школьным образованием, курящих, употребляющих алкоголь, транквилизаторы, имевших сменную работу и личностные проблемы, болезни и низкий социально-экономический статус, чаще встречались случаи развода и употребления снотворных по сравнению с теми, у кого не было опыта безработицы. Безработные мужчины чаще не состояли в браке, не имели детей, курили, употребляли транквилизаторы, были интровертными личностями, имели длительные заболевания и низкий социально-экономический статус, чаще встречались случаи развода, употребления снотворных и сменной работы по сравнению с теми, у кого не было опыта безработицы. Анализ смертности в парах близнецов, где один близнец был безработным, а другой – нет, среди безработных женщин расчётный относительный риск смерти составил 1,5 (95% ДИ=0,7–3,1) и 1,4 (95% ДИ=1,0–2,0) для мужчин [21]. Возможно, что, если бы авторы исследования учли зиготность, они получили бы несколько иной результат, отличающийся в меньшую сторону для монозиготных близнецов и в большую – для дизиготных. Авторы этого исследования, делая вывод, что причиной увеличения в исследуемый период суицидальных попыток и суицидов была безработица, не учли, что безработное состояние у этих лиц было частью их фенотипа, поскольку учитываемые ими другие, перечисленные выше, предикторы, формирующие психопатологический социальный паттерн этих лиц, были их базовой личностной характеристикой, становление которой предшествовало периоду массовой безработицы, достигшего их во взрослом состоянии с уже в целом состоявшейся судьбой. Тогда как безработица оказалась только одномоментной причиной, термини-

Another significant difficulty in studying the genetic (biological) causes of suicidality lies in the conviction of researchers in the primacy of social and environmental causes of suicide. And only relatively recent advances in the study of human genetics (the possibility of complete genome sequencing, the development and implementation of the polymerase chain reaction technique, blotting) have made it possible to find arguments in favor of the biological nature of suicide. In support of this idea, we can cite the result of the following study. Mortality without taking into account zygosity of 20,632 female and male twins from 1973 to 1996. was compared with data on unemployment, social, behavioral, medical and personality characteristics of the study cohort of twins. Unemployment has been found to be associated with an increased risk of suicide and death from unknown causes. But, in the group of women with experience of short-term or long-term unemployment, there were at least 10% more people with primary school education, smoking, drinking alcohol, drinking tranquilizers, having shift work and personal problems, illness and low socio-economic status, cases of divorce and use of sleeping pills compared to those with no experience of unemployment. Unemployed men were more likely to be unmarried, to have no children, to smoke, to use tranquilizers, to be introverted, to have long-term illnesses and low socioeconomic status, to be more likely to be divorced, to use sleeping pills, and to work shift work compared to those who did not face unemployment. In an analysis of mortality in twin pairs where one twin was unemployed and the other was not, among unemployed women the estimated relative risk of death was 1.5 (95% CI=0.7–3.1) and 1.4 (95% CI=1.0–2.0) for men [21]. It is possible that if the authors of the study had taken into account zygosity, they would have obtained a slightly different result, differing less for monozygotic twins and more for dizygotic twins. The authors of this study when concluding that unemployment was the reason for the increase in suicide attempts and suicides during the study period, did not take into account that the unemployed state of these individuals was

рующей уже сложившийся суицидальный фенотип. Аналогичный эффект влияния безработицы на увеличение частоты суицидов, но без учёта близнецовости, также получен нами в недавнем исследовании [22].

Таким образом, есть достаточные основания считать, что монозиготные близнецы могут значительно различаться постнатальной организацией, ауторегуляцией генетических процессов и экспрессией отдельных генов, определяющих их поведение.

Следующей сложностью использования близнецового метода является понимание применимости самой формулы Хольцингера и интерпретация результата исследования. В том случае, если коэффициент наследуемости статистически значимо выше в группе монозиготных близнецов ( $N_{MB}$ ), чем в группе дизиготных ( $N_{DB}$ ) и в обеих группах близнецов он выше, чем в популяции в целом, интерпретация результата исследования не вызывает сложности – признак наследуем. Но что делать, если статистически значимо  $N_{MB} \gg N_{DB}$ , а частота встречаемости признака в исследуемых группах статистически значимо меньше, чем в популяции в целом? А такие результаты суицидального поведения в близнецовых исследованиях будут представлены ниже.

Наконец, о последней сложности организационного свойства. Большинство обнаруженных нами в свободном доступе исследований суицидального поведения близнецов являются лонгитюдными исследованиями, основанными на изучении материалов государственных реестров близнецов. В Российской Федерации при поддержке гранта Правительства Российской Федерации в 2012 г. был создан Российский школьный реестр близнецов (RSTR). Основной целью реестра его создателями обозначено способствование прогрессу в образовании посредством исследований генной среды (PROGRESS) [23]. То есть, создатели реестра не преследуют цели демографического и медико-социального характера. Реестр существует недавно, наполненность его незначительна и как база данных для лонгитюдных медицинских исследований он вряд ли может быть использован, по крайней мере, в настоящее время. Среди близнецовых регистров мира, служащих основой для биомедицинских исследований, можно назвать «Исследование раннего развития близнецов» (*Twins Early Development Study – TEDS*, Королевский колледж Лондона), Проект Вестерн Резерв по изучению навыков чтения (*The Western Reserve Reading Project*, Университет штата Иллинойс, США), Нидерландский близнецовый регистр (Свободный университет г. Ам-

part of their phenotype. Since the other predictors listed above formed the psychopathological social pattern of these individuals, they became their basic personal characteristics, the formation of which preceded the period of mass unemployment that overtook them in adulthood with a generally fulfilled destiny. Whereas unemployment turned out to be only a one-time cause that terminated an already established suicidal phenotype. A similar effect of unemployment on an increase in the frequency of suicides, but without taking into account twinning, was also obtained in a recent study [22].

Thus, there is sufficient reason to believe that monozygotic twins can differ significantly in postnatal organization, auto-regulation of genetic processes and the expression of individual genes that determine their behavior.

One more difficulty in using the twin method is actually understanding the applicability of the Holzinger formula itself and interpreting the research result. If the heritability coefficient is statistically significantly higher in the group of monozygotic twins ( $N_{MT}$ ) than in the group of dizygotic twins ( $N_{DT}$ ) and in both groups of twins it is higher than in the population as a whole, the interpretation of the study result is not difficult – the trait is inheritable. But what should one do if statistically significant  $N_{MT} \gg N_{DT}$ , and the frequency of occurrence of the trait in the studied groups is statistically less significant than in the population as a whole? And such results of SB in twin studies will be presented below.

Finally, about the last organizational complexity. Most of the freely available studies of SB of twins that we found were longitudinal studies based on the study of materials from state twin registries. In our country, with the support of a grant from the Government of the Russian Federation, the Russian School Twin Registry (RSTR) was created in 2012. The main goal of the registry was defined by its creators as promoting progress in education through research of the gene environment (PROGRESS) [23]. That is, the creators of the registry do not pursue demographic, medical and social goals. The register has only recently existed,

стердама, изначально создан для научно-исследовательских целей), Шведский реестр близнецов (Каролинский институт, Стокгольм, Швеция, содержит записи о каждом близнце, родившемся в Швеции с 1886 г.), Австралийский реестр близнецов (создан в конце 1970-х годов), Датский реестр близнецов (основан в 1954 г.).

*Генетические и эпигенетические причины дискордантности монозиготных близнецов.* Кажется невероятным, что геном монозиготных близнецов может быть не аутентичным. Однако это так, и наиболее ярким примером различий, по крайней мере, эпигенетического статуса геномов монозиготных близнецов является феномен шахматных близнецов. Это случаи, когда у родителей с ярко различным этническим фенотипом (один из родителей африканец, а второй европеец, например) рождаются близнецы с разным цветом кожи [24-26]. Что может являться причиной таких значительных различий фенотипа монозиготных близнецов, если у них аутентичные геномы? При изучении суицидального поведения этот вопрос становится особенно острым, если семейный суицидальный анамнез монозиготных близнецовотягощён. Есть основания полагать, что между монозиготными близнецами могут быть значительные эпигенетические различия [27]. Несмотря на то, что монозиготные близнецы имеют одинаковую или очень похожую последовательность нуклеотидов ДНК (то есть, не всегда абсолютно аутентичную по причине очень небольших ошибок репликации ДНК после стадии зиготы из четырёх–восьми клеток [28]), паттерны экспрессии генов и модификации ДНК могут существенно различаться [29]. Среди эпигенетических коррелятов, определяющих различия монозиготных близнецов на восприимчивость к биполярному расстройству и шизофрении, выявлено отсутствие тождественности метилирования ДНК [30]. При исследовании буккальных образцов, взятых в возрасте пять и 10 лет, у 1116 пар близнецов, наблюдались различия в сайт-специфическом метилировании ДНК в возрасте 10 лет между монозиготными близнецами, дискордантными по психотическим симптомам к возрасту 12 лет. Аналогичное сайт-специфическое метилирование ДНК не обнаружено в образцах этих пар, взятых в возрасте 5 лет. Самый высокий уровень гиперметилирования в возрасте от 5 до 10 лет у поражённых близнецов, по сравнению с их незатронутыми двойняшками, локализован в гене АНП1 (ген сайта интеграции хелперов Абельсона 1 кодирует белок, критично необходимый для правильного раз-

its content is insignificant, and it can hardly be used as a database for longitudinal medical research, at least at the present time. Among the world's twin registries that serve as a basis for biomedical research are *the Twins Early Development Study (TEDS, King's College London)*, *The Western Reserve Reading Project, University of Illinois, USA*, *Dutch Twin Registry* (Free University of Amsterdam, originally created for research purposes), *Swedish Twin Registry* (Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, contains records of every twin born in Sweden since 1886), *Australian Twin Registry* (established in the late 1970s), *Danish Twin Registry* (founded in 1954).

*Genetic and epigenetic causes of discordance among monozygotic twins.* It seems incredible that the genome of monozygotic twins could not be authentic. However, this is true, and the most striking example of differences in at least the epigenetic status of the genomes of monozygotic twins is the phenomenon of chess twins. These are cases when parents with distinctly different ethnic phenotypes (one parent is African and the other European, for example) give birth to twins with different skin colors [24-26]. What could be the reason for such significant differences in the phenotype of monozygotic twins if they have authentic genomes? When studying SB, this issue becomes especially acute if there is a family history of suicide in monozygotic twins. There is evidence to suggest that there may be significant epigenetic differences between monozygotic twins [27]. Although monozygotic twins have the same or very similar DNA nucleotide sequence (i.e., not always completely authentic due to very small errors in DNA replication after the four to eight cell zygote stage [28]), patterns of gene expression and DNA modification may vary significantly [29]. Among the epigenetic correlates that determine differences between monozygotic twins in susceptibility to bipolar disorder and schizophrenia, a lack of DNA methylation identity has been identified [30]. When examining buccal samples, taken at ages five and 10 years, from 1,116 pairs of twins, differences in site-specific DNA methylation at age of 10 were observed between monozy-

вития мозжечка и коры головного мозга [31]). Эти данные предварительно предполагают, что эпигенетические изменения в периферических тканях связаны с детскими психотическими симптомами и могут указывать на предрасположенность к шизофрении и другим проблемам психического здоровья [32].

Возможно, имеет значение искажённая X-инактивация посредством эпигенетических модификаций – когда в результате эпигенетической регуляции в виде тельца Барра одна из родительских X хромосом (чаще отца) выделяется селективно. При этом часть генов выделенной в тельце Барра X хромосомы может оставаться активной, то есть, экспрессируется [33]. Очень интересными являются сообщения о том, что эпигенетические различия монозиготных близнецов могут определяться тем, была ли у них общая или раздельная плацента. Удивительно, но более значительные эпигенетические различия были найдены в том случае, если плацента была одна на обоих монозиготных близнецов [34, 35, 36].

Наконец, ещё одной мало известной причиной не полной генетической схожести монозиготных близнецов являются прижизненные, в том числе зародышевые соматические мутации. Естественно, что у двух организмов не может быть в полной мере аутентичных соматических мутаций, что вызывает дискордантность [37]. Чем раньше произошли соматические мутации, отличающие близнецов монозигот друг от друга, тем менее конкордантными они будут в процесс своего онтогенеза.

*Предикторы суицидального поведения у близнецов.* Суицид часто воспринимается как неожиданность, когда на фоне видимого благополучия «внезапно» совершается самоубийство, окружающими это всегда воспринимается эмоционально. Воспитанное обществом отрицание суицида как формы предшествующего поведения не позволяет увидеть, что суицид, как правило, был результатом всей предшествующей сознательной жизни суицидента, а не результатом последнего события, явившегося непосредственным финальным триггером совершения суицида. А раз так, суицидальное поведение должно включать в свой поведенческий паттерн (суицидальный фенотип) устойчивые поведенческие предикторы, характерные мыслительные и психические конструкты, проявляющие себя вербально. Такие предикторы можно и должно выявлять в предиктивных целях для мотивированного участия возможного суицидента на пути профилактики суицида. Ряд исследований суицидального поведения близнецов

gotic twins discordant for psychotic symptoms at age of 12. Similar site-specific DNA methylation was not detected in samples from these pairs taken at 5 years of age. The highest level of hypermethylation between the ages of 5 and 10 in affected twins compared to their unaffected twins is located in the AHI1 gene (gene from the Abelson helper integration site 1 encodes a protein critically required for the proper development of the cerebellum and cerebral cortex [31]). These data tentatively suggest that epigenetic changes in peripheral tissues are associated with childhood psychotic symptoms and may indicate susceptibility to schizophrenia and other mental health problems [32].

Perhaps the said X-inactivation through epigenetic modifications is also important – when, as a result of epigenetic regulation in the form of a Barr body, one of the parental X chromosomes (usually the father) is selectively isolated. In this case, part of the genes of the X chromosome isolated in the Barr body may remain active, that is, expressed [34]. Quite interesting are reports that epigenetic differences in monozygotic twins may be determined by whether they shared a common or separate placenta. Surprisingly, more significant epigenetic differences were found when both monozygotic twins shared the same placenta [34, 35, 36].

Finally, another little-known reason for the incomplete genetic similarity of monozygotic twins is lifetime, including germinal, somatic mutations. Naturally, two organisms cannot have fully authentic somatic mutations, which causes discordance [37]. The earlier somatic mutations occurred that distinguish monozygotic twins from each other, the less concordant they will be during their ontogenesis.

*Predictors of suicidal behavior in twins.* Suicide is often perceived as a surprise; when, despite apparent well-being, suicide is “suddenly” committed, it is always perceived emotionally by others. The socially fostered denial of suicide as a form of previous behavior does not allow us to see that suicide, as a rule, was the result of the entire previous conscious life of the suicidal person, and not the result of the last event that was the immediate final trigger

подтверждает наличие таких предикторов.

В проспективном популяционном исследовании близнецов (Швеция) родители заполнили «Список психиатрических проблем» (релевантный тест, содержащий вопросы о списке аутистических расстройств, синдроме дефицита внимания / гиперактивности и других сопутствующих заболеваний) их детей» находящихся на момент начала исследования в возрасте 9 или 12 лет (n=30444). В возрасте 18 лет 10269 подростков из этой группы заполнили анкеты самоотчёта, содержащего вопросы о попытках самоубийства и самоповреждения. Был сделан вывод, что предшествующая детская психопатология является статистически значимым предиктором подростковых попыток самоубийства. Сравнение этих анкет выявило сильные корреляции между наличием ранней детской психопатологии и последующим суицидальным поведением, которые были сильнее ассоциированы у монозигот, чем у дизигот, что авторы объяснили наличием частичной связи суицидального поведения с генетическими факторами [38].

Сочетание ретроспективного и лонгитюдного исследований суицидальности, проведённое в Финляндии (FinnTwin12), позволило выявить перекрёстные ассоциации субклинического психоза (положительные, отрицательные и дезорганизованные черты), о котором близнецы сообщили сами в возрасте 22 лет, с суицидальными мыслями. Всего участвовало 1213 респондентов, из которых 1104 ранее заполнили раздел о самоубийствах в интервью C-SSAGA-A<sup>1</sup> в возрасте 14 лет. Авторы сделали выводы, что исследуемые ими шизотипические особенности близнецов связаны с суицидальными мыслями. Авторы считают, что полученные доказательства связи между негативными чертами и суицидальными мыслями не объясняются семейными факторами. Их связь может быть причинно-следственной, но не исключена возможность смешения индивидуально-специфических факторов окружающей среды и обратной причинно-следственной связи. Взаимосвязь позитивных и дезорганизованных признаков субклинического психоза с суицидальными мыслями не может быть объяснена смешением факторов окружающей среды, общих для братьев и сестёр, но их ассоциации могут быть обусловлены общими генетическими факторами [39].

В другой работе была изучена ассоциация с риском возникновения суицидальных мыслей у под-

for committing suicide. And if so, the SB should include in its behavioral pattern (suicidal phenotype) stable behavioral predictors, characteristic thinking and mental constructs that manifest themselves verbally. Such predictors can and should be identified for predictive purposes for the motivated participation of a possible suicide in the path of suicide prevention. A number of studies of SB twins confirm the presence of such predictors.

In a prospective population-based study of twins (Sweden), parents completed the Psychiatric Problems Inventory (a relevant test containing questions about a list of autistic disorders, attention-deficit / hyperactivity disorder, and other comorbid conditions) of their children who were 9 or 12 years of age at study entry (n=30444). At the age of 18 years, 10,269 adolescents from this group completed a self-report questionnaire containing questions about suicide attempts and self-harm. It was concluded that prior childhood psychopathology was a statistically significant predictor of adolescent suicide attempts. A comparison of these questionnaires revealed strong correlations between the presence of early childhood psychopathology and subsequent SB, which were more strongly associated in monozygotes than in dizygotes, which the authors explained by the presence of a partial connection between SB and genetic factors [38].

A combination of retrospective and longitudinal studies of suicidality conducted in Finland (FinnTwin 12) identified cross-sectional associations of subclinical psychosis (positive, negative, and disorganized traits) self-reported in twins with suicidal ideation at the age of 22. A total of 1213 respondents participated, of whom 1104 had previously completed the suicide section of Interview C-SSAGA-A<sup>1</sup> at the age of 14. The authors concluded that schizotypal characteristics of the twins they studied were associated with suicidal ideation. The authors believe that the findings of evidence of an association between negative traits and suicidal ideation are not explained by family factors. Their relationship may be

<sup>1</sup> Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism – тест полуструктурированной оценки генетики алкоголизма / test semi - structured assessment and genetics of alcoholism.

ростков с такими лонгитюдными поведенческими предикторами подростковой суицидальности, как: сосредоточенность внимания, настойчивость и поведение при решении проблем в детстве. В исследовании участвовало 116 пар близнецов (32% монозиготы, и дизиготы – 23% однополых и 45% разнополых), 40 из которых подтвердили активные суицидальные мысли – пробанды, ко-близнецы пробандов (36 человек) и сопоставимая контрольная группа (40 человек, отобранная из полной продольной выборки близнецов  $n=1140$ ). Настойчивость, внимание и продолжительность работы при выполнении двух детских задач по решению проблем (распутывание пряжи и попытка решить неразрешимую головоломку) предсказывали снижение риска суицидальных мыслей в возрасте 14,4 года. Таким образом, было доказано, что поведение при решении проблем в детстве имеет значимую связь с риском возникновения суицидальных мыслей в среднем примерно через 7 лет [40].

Ещё одним предиктором суицидальности, исследованном на женщинах-близнецах, является нарушение пищевого поведения. Так при опросе с помощью диагностических интервью 1002 женщин-близнецов в возрасте 28-40 лет, зарегистрированных в Австралийском реестре близнецов, о каких-либо суицидальных мыслях сообщили 24% респондентов, но среди женщин-близнецов с расстройством пищевого поведения распространённость суицидальных действий в течение всей жизни была намного выше – 43%. Наличие диагноза «расстройство пищевого поведения» увеличивало вероятность совершения суицида более чем в два раза (ОШ = 2,32, 95% ДИ: 1,63-3,31). Женщины с анорексией и булимией имели наибольший риск суицидальности (ОШ = 2,03, 95% ДИ: 1,06-3,87; ОШ = 3,97, 95% ДИ: 2,01-7,85 соответственно). Монозиготные близнецы имели одинаково более высокие риски, чем дизиготные. С помощью трёхфакторной модели Холески выявлено общее генетическое влияние на фенотипы суицидальности и расстройства пищевого поведения (но не депрессии) и отсутствие влияния факторов внешней среды, что предполагает общий генетический путь развития суицидальности и расстройств пищевого поведения [41].

При проверке профиля контрольного списка поведения ребёнка (проблемы с вниманием, агрессия, и тревога / депрессия – ВАТД) методом полуструктурированного интервью на популяционной выборке 1346 близнецов, из которых ни один субъект не со-

cause-and-effect, but the possibility of confounding individual-specific environmental factors and reverse causation cannot be ruled out. The association of positive and disorganized features of subclinical psychosis with suicidal ideation cannot be explained by confounding from environmental factors shared among siblings, but their associations may be due to shared genetic factors [39].

Other work has examined the association of longitudinal behavioral predictors of adolescent suicidality, such as attention focus, persistence, and problem-solving behavior in childhood, with the risk of suicidal ideation in adolescents. The study involved 116 pairs of twins (32% monozygotic and dizygotic – 23% same-sex and 45% opposite-sex), 40 of whom confirmed active suicidal ideation – probands, co-twins of probands (36 people) and a matched control group (40 people, selected from the full longitudinal sample of twins  $n=1140$ ). Persistence, attention, and duration when doing two childhood problem-solving tasks (untangling yarn and attempting to solve an unsolvable puzzle) predicted decreased risk of suicidal ideation at the age of 14.4. Thus, problem-solving behavior in childhood has been shown to be significantly associated with the risk of suicidal ideation in approximately 7 years on average [40].

Another predictor of suicidality that has been studied in twin women is eating disorders. Thus, in a survey using diagnostic interviews of 1002 female twins aged 28-40 registered in the Australian Twin Registry, 24% of respondents reported some suicidal thoughts, but among female twins with an eating disorder, the prevalence of suicidal actions throughout life was much higher – 43%. Having an eating disorder diagnosis more than doubled the odds of committing suicide (OR=2.32, 95% CI: 1.63–3.31). Women with anorexia and bulimia had the greatest risk of suicidality (OR=2.03, 95% CI: 1.06-3.87; OR=3.97, 95% CI: 2.01-7.85, respectively). Monozygotic twins had uniformly higher risks than dizygotic twins. Using the Cholesky three-factor model, a common genetic influence on the phenotypes of suicidality and eating disorders (but not depression) and no influence of envi-

ответствовал критериям биполярного расстройства или других расстройств настроения. Но у близнецов с ВАТД чаще наблюдались оппозиционно-вызывающее расстройство, расстройство поведения и синдром дефицита внимания и гиперактивности. Эти близнецы чаще одобряли суицидальное поведение, а их профиль ВАТД был наследуемым и ассоциировался с количеством аллелей гена, кодирующего белок транспортёр дофамина, *DAT1* в 9-повторе 3'-нетранслируемой области [42]. Из результатов данного исследования также явно следует не сделанный авторами вывод, что суицидальный фенотип, по-видимому, существует генуинно, формируется окончательно в процессе жизни и не связан с классическими психическими расстройствами, например, такими как биполярное расстройство или другие расстройства настроения.

Ещё одним предиктором суицидального поведения может являться курение. Так, при опросе с помощью подробных вопросников о здоровье и курении в общей сложности 16282 пар близнецов, родившихся до 1958 г. в Финляндии и оставшихся в живых к 1974 г., было выявлено, что у продолжающих курить совокупная частота самоубийств была выше, чем у бывших курить или никогда не куривших. У заядлых курить риск самоубийства был значительно выше (ОШ=3,47, 95% ДИ 2,31-5,22), чем у лёгких курить (ОШ=2,30, 95% ДИ 1,61-3,23) ( $p=0,017$ ). По сравнению с никогда не курившими, у продолжающих, но не бывших, курить, риск суицида был повышен (ОШ=2,56, 95% ДИ 1,43-4,59) с поправкой на симптомы депрессии, употребление алкоголя и седативно-гипнотических средств, исключая тех, у кого развились серьёзные соматические или психические заболевания. В парах близнецов, дискордантных по курению и суициду, самоубийство было более вероятным у курить (ОШ = 6,0, 95% ДИ 2,06-23,8) [43]. Аналогично, после проведения полуструктурированных интервью с 1107 отцами-близнецами, их 199 детьми в возрасте от 12 до 32 лет и 1023 матерями был сделан вывод, что курение и никотиновая зависимость коррелируют с суицидальным поведением, а семейные факторы риска существенно не влияют на эту связь [44].

Казалось бы, где курение, там и алкоголь. Но анализ ассоциации раннего потребления алкоголя с суицидами у близнецов дал противоречивый и неоднозначный результат. Было проанализировано 6082 австралийских пар однополых близнецов (1732 мо-

ronmental factors was identified, which suggests a common genetic path for the development of suicidality and eating disorders [41].

In testing the Child Behavior Checklist profile (attention problems, aggression, and anxiety / depression – AAAD) using a semi-structured interview method on a population-based sample of 1346 twins, of whom no subjects met criteria for bipolar disorder or other mood disorders. But twins with AAAD were more likely to have oppositional defiant disorder, conduct disorder, and attention deficit hyperactivity disorder. These twins were more likely to endorse SB, and their AAAD profile was heritable and associated with the number of alleles of the gene encoding the dopamine transporter protein, *DAT1*, in the 9-repeat 3' untranslated region [42]. The results of this study also clearly imply a conclusion not drawn by the authors that the suicidal phenotype appears to exist genetically, is formed definitively during life, and is not associated with classical mental disorders, such as bipolar disorder or other mood disorders.

Another predictor of SB may be smoking. Thus, in a survey of a total of 16,282 pairs of twins born before 1958 in Finland and still alive by 1974, using detailed questionnaires on health and smoking, it was found that the cumulative incidence of suicide was higher among current smokers than in former smokers or never smokers. Heavy smokers had a significantly higher risk of suicide (OR=3.47, 95% CI 2.31–5.22) than light smokers (OR=2.30, 95% CI 1.61–3.23) ( $p=0.017$ ). Compared with never smokers, current but not former smokers had an increased risk of suicide (OR=2.56, 95% CI 1.43–4.59) adjusted for depressive symptoms, alcohol use, and sedative-hypnotic use. remedies, excluding those who have developed serious somatic or mental illnesses. In twin pairs discordant for smoking and suicide, smokers were more likely to commit suicide (OR=6.0, 95% CI 2.06–23.8) [43]. Similarly, after conducting semi-structured interviews with 1,107 twin fathers, their 199 children aged 12 to 32 years, and 1,023 mothers, it was concluded that smoking and nicotine dependence were correlated with SB, and family risk factors

нозиготных и 1309 дизиготных) в возрасте от 23 до 40 лет. Распространённость, как суицидальных попыток, так и суицидов была наиболее высокой среди пар близнецов, конкордантных по раннему употреблению алкоголя, и среди близнецов, сообщивших о раннем употреблении алкоголя в дискордантных парах близнецов. Результаты анализа дискордантных пар близнецов показали почти 4-кратное увеличение вероятности суицида для близнеца, подтвердившего раннее употребление алкоголя. Отношение шансов было одинаково для моно- и дизиготных близнецов. Кроме того, раннее употребление алкоголя было ассоциировано с повышенной вероятностью совершения попытки суицида (ОШ=7,62), но только для дизиготных близнецов в дискордантных парах [45]. По-видимому, если бы исследователи собрали контрольную группу из не близнецовых родственных пар братьев и сестёр, результат связи раннего употребления алкоголя с суицидами был бы сопоставим с результатом у близнецов. То есть, раннее употребление алкоголя, по-видимому, является предиктором совершения суицида, но не является частью суицидального фенотипа.

Объяснить связь курения и никотиновой зависимости с суицидальным поведением и отсутствие или сомнительность связи суицидального поведения с потреблением алкоголя (интересно, что социум абсолютно убеждён, что алкоголизм с суицидами связан) можно различием реакции моноаминоксидазы (MAO) на эти два фактора. Измерение активности MAO в тромбоцитах у 1551 субъекта, набранного из Австралийского реестра близнецов, предоставивших информацию об употреблении алкоголя и алкогольной зависимости, курении, расстройстве поведения, депрессии, попытке самоубийства, паническом расстройстве и социальной фобии позволило выявить, что текущее курение дозозависимо значительно снижало активность MAO в тромбоцитах. Употребление алкоголя и пожизненный анамнез алкогольной зависимости в критериях *DSM-III-R* не были связаны с активностью MAO, когда принималось во внимание курение [46]. Напоминаем, что активность MAO является одним из факторов, ассоциируемых с суицидами.

Ещё одним неожиданным предиктором повышенного риска суицидальных мыслей оказалась такая когнитивная личностная черта близнецов как «невнимательность», которая предсказывала значительно повышенную вероятность суицидальных мыслей при сравнении пробаанда с контрольной

did not significantly influence this association [44].

It would seem that wherever there is smoking, there is alcohol. But an analysis of the association of early alcohol consumption with suicide in twins gave contradictory and ambiguous results. 6082 Australian same-sex twin pairs (1732 monozygotic and 1309 dizygotic) aged 23 to 40 were analyzed. The prevalence of both suicide attempts and suicide was highest among twin pairs concordant for early alcohol use and among twins reporting early alcohol use in discordant twin pairs. Results from an analysis of discordant twin pairs showed an almost fourfold increase in the likelihood of suicide for the twin who confirmed early alcohol use. The odds ratios were similar for mono- and dizygotic twins. In addition, early alcohol use was associated with an increased likelihood of attempting suicide (OR=7.62), but only for dizygotic twins in discordant pairs [45]. Presumably, if the researchers had recruited a control group of non-twin sibling pairs, the result linking early alcohol use to suicide would be comparable to the result in twins. That is, early alcohol use appears to be a predictor of suicide, but is not part of the suicidal phenotype.

The connection between smoking and nicotine addiction with SB and the absence or dubiousness of the connection between suicidal behavior and alcohol consumption can be explained by the difference in the reaction of monoamine oxidase (MAO) to these two factors (it is interesting that society is absolutely convinced that alcoholism is associated with suicide, while Emile Durkheim denied this connection: “If we compare the French map of suicides with the map of prosecutions for alcohol abuse, we will see that there is almost no correspondence between them” [46]). Measurement of platelet MAO activity in 1551 subjects recruited from the Australian Twin Registry, who provided information on alcohol use and addiction, smoking, conduct disorder, depression, suicide attempt, panic disorder and social phobia, revealed that current smoking significantly reduced MAO activity in a dose-dependent manner in platelets. Alcohol use and lifetime history of alcohol addiction in DSM-

группой и пробанда с ко-близнецом [47].

Анализ процитированных работ позволяет сделать вывод, что предикторы формирования суицидального поведения могут быть выявлены уже в раннем детском возрасте. Повторные исследования целевых групп в молодом возрасте могут дать более точные сведения о суицидальных намерениях. Для этого могут быть использованы простые тесты (анкеты самоотчёта, кодифицированные интервью, контроль выполнения сложных для детского возраста задач), которые могут иметь хорошую предиктивность при раннем выявлении лиц, угрожаемых по развитию суицидального поведения.

*Результаты исследования реестров близнецов.* Близнецовые исследования позволяют получить объективное представление о доле наследуемых (внутренних, генетических) и ненаследуемых (внешних, средовых) факторов в формировании сложных поведенческих актов. Как это следует, например, из анализа результатов упоминавшегося выше Миннесотского исследования близнецов, воспитанных порознь [9]. Однако для проведения таких масштабных исследований требуется наличие длительно существующих полноценных регистров, учитывающих всех близнецов, рождающихся в стране, где создан такой реестр, либо дополнительно аккумулирующих данные о близнецах если не со всего мира, то хотя бы из многих стран. Такие реестры позволяют искусственно выделить близнецов в отдельную популяцию, поэтому на таком материале могут быть проведены популяционные исследования. С одной стороны, это позволяет получить более объективные данные и выделить популяционные эффекты, не наблюдаемые на малых группах. С другой стороны, сочетание близнецового и популяционного методов исследования наследуемости должно иметь аддитивный эффект.

Приведённые во введении факты о семейном накоплении суицидов, подтверждённые данными близнецовых исследований, можно подкрепить более ошеломляющими данными из исследования Австралийского близнецового реестра. В выборке из 5995 близнецов, при попытке совершить суицид одним из близнецов, риск попытки суицида для ко-близнеца увеличивался в 17,5 раза. Частота конкордантности серьёзного суицидального поведения была значительно выше среди близнецов монозигот, чем среди дизигот (23,1% против 0%). После учёта других факторов риска самоубийства, таких как расстройство настроения, злоупотребление психоактивными веще-

III-R criteria were not associated with MAO activity when smoking was taken into account [46]. We remind you that MAO activity is one of the factors associated with suicide.

Another unexpected predictor of increased risk of suicidal ideation was the twin cognitive personality trait "inattention," which predicted a significantly increased likelihood of suicidal ideation when comparing the proband with the control group and the proband with the co-twin [47].

An analysis of the cited works allows us to conclude that predictors of the formation of SB can be identified already in early childhood. Repeated studies of targeted groups at young ages may provide more accurate information about suicidal ideation. For this purpose, simple tests can be used (self-report questionnaires, codified interviews, monitoring the performance of tasks that are difficult for children, including attentiveness), which can have good predictive value in the early identification of persons at risk of developing SB.

*Results from a twin registry study.* Twin studies make it possible to obtain an objective idea of the share of inherited (internal, genetic) and non-inherited (external, environmental) factors in the formation of complex behavioral acts. As follows, for example, from the analysis of the results of the above-mentioned Minnesota study of twins brought up separately [9]. However, to conduct such large-scale studies, it is necessary to have long-term, full-fledged registers that take into account all twins born in the country where such a register is created, or additionally accumulate data on twins, if not from all over the world, then at least from many countries. Such registries make it possible to artificially isolate twins into a separate population, so population-based studies can be conducted on such material. On the one hand, this allows us to obtain more objective data and highlight population effects that are not observed in small groups. On the other hand, the combination of twin and population methods of studying heritability should have an additive effect.

The evidence presented in the introduction about the familial accumulation of

ствами, травмы, личностные проблемы и жизненные события, семейный анамнез попытки самоубийства, – риск совершения суицида для ко-близнеца, близнец которого уже совершил попытку суицида, был выше в 3,8 раза [48]. Процитированные выше и последний результат – свидетельствуют не только о семейном накоплении суицидального поведения, но и о его генетической подоплёке.

Анализ литературы об изучении роли наследования суицидального поведения с помощью близнецового метода на очень больших выборках сразу же привёл к обнаружению парадоксального сообщения. На материале исследования 21653 пар близнецов в Дании, охватившем период в 51 год, установлено, что в когортах близнецов структура смертности была аналогична общей популяции, но у близнецов частота самоубийств оказалась значительно ниже, чем в популяции в целом – 211 зарегистрированных самоубийств против 292,8 ожидаемых. Частоты самоубийств были одинаковы у монозиготных и дизиготных близнецов, и не зависели от пола и возраста. При этом психические заболевания несколько чаще встречались среди близнецов [49]. Данные, полученные С. Томассини с коллегами, вообще-то свидетельствуют о возможном наличии у близнецов, особенно монозигот, защитных генов, экспрессия которых предупреждает суицид. К настоящему времени генные полиморфизмы, предупреждающие совершение суицида, идентифицированы, например, ассоциирован минорный аллель rs1800532 в *TPHI* (ген триптофан гидроксилазы 1), оказывающий защитное действие у мужчин моложе 35 лет и женщин старше 50 лет, тогда как для самых старых испытуемых мужского пола он, как правило, является фактором риска. Авторы также выявили значительное взаимодействие между возрастной группой и генотипом 5-HTTLPR<sup>1</sup> (с rs25531 и без него) у *SLC6A4*. Длинный аллель или аллель с высокой экспрессией, как правило, оказывает защитный эффект в средней возрастной группе [50].

Интересно, что С. Томассини с коллегами (2003) были сразу же подвергнуты резкой критике за «... демонстрацию неожиданной степени социальной наивности...», которая по мнению критика была вызвана «... чрезмерным вниманием, граничащим с теоретической патологией, к психологическим факторам, связанным с самоубийством, и соответству-

suicide, supported by data from twin studies, can be supported by more stunning data from the Australian Twin Registry study. In a sample of 5,995 twins, when one twin attempted suicide, the risk of a suicide attempt for the co-twin increased by 17.5 times. The concordance rate for severe SB was significantly higher among monozygotic than dizygotic twins (23.1% vs. 0%). After controlling for other risk factors for suicide, such as mood disorder, substance abuse, trauma, personality problems and life events, and family history of suicide attempt, the risk of committing suicide for a co-twin whose twin had already attempted suicide was 3.8 times higher [48]. The results cited above and the last result indicate not only the family accumulation of SB, but also its genetic background.

An analysis of the literature on studying the role of inheritance of SB using the twin method on very large samples immediately led to the discovery of a paradoxical message. Based on a study of 21,653 pairs of twins in Denmark, covering a period of 51 years, it was found that in twin cohorts the mortality structure was similar to the general population, but in twins the suicide rate was significantly lower than in the population as a whole – 211 registered suicides versus 292.8 expected (calculated). Suicide rates were similar in monozygotic and dizygotic twins and were independent of gender and age. However, mental disorders were somewhat more common among twins [49]. Data received by С. Tomassini et al., actually indicate the possible presence in twins, especially monozygotes, of protective genes, the expression of which prevents suicide. To date, gene polymorphisms that prevent suicide have been identified, for example, the minor allele rs1800532 in *TPHI* (tryptophan hydroxylase 1 gene) is associated, which has a protective effect in men under 35 years of age and women over 50 years of age, while for the oldest male subjects it, as a rule, is a risk factor. The authors also revealed a significant interaction between age group and 5-HTTLPR genotype<sup>1</sup> (with and without rs25531) in

<sup>1</sup> 5-HTTLPR – промоторная область, связанная с переносчиком серотонина, представляет собой вырожденный повтор (избыточность в генетическом коде) полиморфной области гена *SLC6A4* (переносчик серотонина) / the promoter region associated with the serotonin transporter is a degenerate repeat (redundancy in the genetic code) of the polymorphic region of the *SLC6A4* gene (serotonin transporter).

ющим игнорированием социологических факторов» [51] – конец цитаты. Реакция, характерная для специалистов, убеждённых в отсутствии биологических причин суицидов и считающих, что: «Достаточной причиной, по-видимому, являются социальные отношения, в которые вовлечены люди. Чем интенсивнее и шире спектр социальных связей, в которые вовлечён индивид, тем меньше вероятность того, что он или она почувствует себя «не у дел» или социально маргинальным, и, следовательно, вероятность свести счёты с жизнью. Близнецы воспитываются вместе и могут вести более интенсивную социальную жизнь, чем другие дети, и поэтому более низкая, чем ожидалось, частота самоубийств среди близнецов социологически объяснима» [51] – конец цитаты.

Но результат исследования С. Tomassini и соавт. (2003) получил косвенное подтверждение при анализе данных из Статистического регистра Швеции за период с 1960 по 1990 гг. о причинах смерти, общий объём выборки составил 1314990 случаев. Из них 21664 женщин и 21854 мужчины пытались покончить жизнь самоубийством, а 1048 женщин и 3109 мужчин покончили жизнь самоубийством. Удивительно, но более высокие показатели, как попыток самоубийства, так и завершённых суицидов, наблюдались в группе лиц, имеющие сводных братьев и сестёр, тогда как в группах близнецов или полнородных братьев и сестёр попыток самоубийств и завершённых суицидов было меньше. При этом обнаружена умеренная наследуемость попыток самоубийств и завершённых суицидов, как среди женщин (попытка: аддитивный компонент генетической дисперсии  $A=0,52$ ; смерть:  $A=0,45$ ), так и среди мужчин (попытка:  $A=0,41$ ; смерть:  $A=0,44$ ). Исходы существенно, но не полностью, генетически коррелировали (женщины:  $rA=0,67$ , мужчины:  $rA=0,74$ ). Наследуемость суицидальных попыток была сильнее у людей в возрасте 10-24 лет ( $A=0,55-0,62$ ), чем у лиц в возрасте 25 лет и старше ( $A=0,36-0,38$ ), а генетическая корреляция между попытками суицида в молодости и во взрослом возрасте оказалась сильнее у женщин ( $rA=0,79$ ), чем у мужчин ( $rA=0,39$ ) [52]. Авторами сделаны выводы, что:

1) этиология суицидальной попытки и суицидальной смерти не полностью перекрываются и, таким образом, могут представлять различные возможности для профилактики;

2) наследственность имеет более высокие корреляты с суицидальными попытками и завершёнными

*SLC6A4*. The long allele or the allele with high expression tends to have a protective effect in the middle age group [50].

Interestingly, C. Tomassini et al. (2003) were immediately criticized for "...demonstrating an unexpected degree of social naivety...", which according to the critic was caused by "...an excessive emphasis, bordering on theoretical pathology, on psychological factors associated with suicide and a corresponding disregard for sociological factors" [53]. A reaction typical of specialists who are convinced of the absence of biological causes of suicide and believe that: "A sufficient reason, apparently, is the social relationships in which people are involved. The more intense and broader the range of social connections in which an individual is involved, the less likely he or she is to feel left out or socially marginalized, and therefore less likely to commit suicide. Twins are raised together and may have a more intense social life than other children, and therefore the lower than expected rate of suicide among twins is sociologically understandable" [51].

But the result of the study C. Tomassini et al. (2003) received indirect confirmation when analyzing data from the Statistical Register of Sweden for the period from 1960 to 1990 on causes of death, the total sample included 1,314,990 cases. Of these, 21,664 women and 21,854 men attempted suicide, and 1,048 women and 3,109 men committed suicide. Surprisingly, higher rates of both suicide attempts and completed suicides were observed in the group of individuals with half-siblings, while in the groups of twins or full siblings there were fewer suicide attempts and completed suicides. At the same time, moderate heritability of suicide attempts and completed suicides was found, both among women (attempt: additive component of genetic variance  $A=0.52$ ; death:  $A=0.45$ ) and among men (attempt:  $A=0.41$ ; death:  $A=0.44$ ). Outcomes were significantly, but not completely, genetically correlated (women:  $rA=0.67$ , men:  $rA=0.74$ ). The heritability of suicide attempts was stronger in people aged 10-24 ( $A=0.55-0.62$ ) than in people aged 25 and older ( $A=0.36-0.38$ ), and the genetic correlation between suicide attempts in youth and adulthood was strong-

суицидами, чем факторы среды, такие как: доступность оружия, антисоциальное поведение взрослых и подверженность насильственным преступлениям, – но факторы внешней среды имели более высокую корреляцию с завершёнными суицидами, чем с суицидальными попытками;

3) наследуемость суицидальных попыток значительно выше среди молодых людей, особенно среди женщин, что авторы объясняют наследованием темперамента и/или психопатологии. Тогда как во взрослом возрасте более мощным фактором риска суицидальных попыток является неблагоприятный жизненный опыт, накладывающийся на врождённые генетические особенности.

Напоминаем, что в своём письме в редакцию G.D. Sack бездоказательно утверждал, что число суицидов у близнецов меньше потому, что они «имеют более интенсивную социальную жизнь». Но тогда получается, что у братьев и сестёр не близнецов, а также сводных братьев и сестёр социальная жизнь менее интенсивная, чем у близнецов. И где тому доказательства?

Метаанализ 32 исследований, основанных на изучении реестра близнецов, и всех сводных отчётов о случаях заболевания (19 отчётов, пять исследований, основанных на реестре близнецов, четыре популяционных эпидемиологических исследования, четыре исследования выживших двойняшек) позволил сделать вывод, что идентичные близнецы значительно чаще соглашаются на самоубийство, чем близнецы дизиготы. При этом эффекты неразделённой среды близнецов (личный жизненный опыт) вносят существенный вклад в риск суицидального поведения, в отличие от эффектов разделённой среды (семьи) близнецов. Авторы, исходя из популяционных эпидемиологических исследований, считают, что предполагаемая наследуемость суицидов составляет 30-55% и в значительной степени не зависит от наследования психических заболеваний. При этом расширенный фенотип суицидального поведения (суицидальные мысли, планы самоубийства, попытки самоубийства) в значительной степени совпадает для различных типов суицидального поведения и также в значительной степени независим от наследственности психических заболеваний. Кроме того, авторы этой публикации делают вывод, что объяснения большей согласованности суицидов у близнецов монозигот, чем у близнецов дизигот исключительно психосоциальными факторами могут быть исключены как неправдоподобные [53]. Вывод, поддержива-

er in women ( $r_A=0.79$ ) than in men ( $r_A=0.39$ ) [52]. The authors concluded that:

1) the etiology of suicide attempt and suicide death do not completely overlap and, thus, may represent different opportunities for prevention;

2) heredity had higher correlates with suicide attempts and completed suicides than environmental factors, such as gun availability, adult antisocial behavior, and exposure to violent crime, but environmental factors had higher correlations with completed suicides than with suicide attempts;

3) the heritability of suicide attempts is significantly higher among young people, especially among women, which the authors explain by the inherited temperament traits and/or psychopathology. Whereas in adulthood, a more powerful risk factor for suicide attempts is adverse life experiences, superimposed on congenital genetic characteristics.

We remind you that in his letter to the editor G. D. Sack claimed, without evidence, that suicide rates are lower in twins because they "have a more intense social life." But then it turns out that non-twin siblings and half-siblings have a less intense social life than twins. And where is the evidence for this?

A meta-analysis of 32 twin registry studies and all pooled case reports (19 case reports, five twin registry studies, four population-based epidemiological studies, four twin survivor studies) concluded that identical twins were significantly more likely to agree to suicide than dizygotic twins. Moreover, the effects of the twins' non-shared environment (personal life experience) make a significant contribution to the risk of SB, in contrast to the effects of the twins' shared environment (family). The authors, based on population-based epidemiological studies, believe that the estimated heritability of suicide is 30-55% and is largely independent of the inheritance of mental disorders. At the same time, the extended phenotype of SB (suicidal thoughts, suicide plans, suicide attempts) is largely the same for different types of SB and is also largely independent of the heredity of mental disorders. In addition, the authors of this publica-

ющий наше понимание формирования суицидального поведения. С нашей точки зрения преувеличение роли социальных факторов в этиологии суицидального поведения является тупиком, следование которому отрицает саму возможность профилактики суицидов. Поскольку мы рассматриваем суицид как завершение предшествующей мультифакторной патологии, приведшей к суициду, как к закономерному этапу этой патологии, то социальные факторы становятся лишь одной из групп внешних факторов, переводящих генетическую предрасположенность к суициду в суицидальное поведение и в конечном итоге к совершению суицида. А вот средовых факторов, запускающих суицидальное поведение, на самом деле много (безработица, алкоголизация населения, распространение наркотиков, дефициты лития в воде, витамина D и т.п.). С другой стороны, в неблагоприятной социальной среде находятся многие, а суициды совершают некоторые.

В подтверждение этих рассуждений можем привести сведения о том, что при сравнении путём перекрёстного опроса 277 пар однополых близнецов, диссоциирующих по поводу зависимости от каннабиса, и 311 пар, диссоциирующих по поводу раннего употребления каннабиса (до достижения возраста 17 лет) у близнецов, зависимых от каннабиса, вероятность суицидальных мыслей и попыток самоубийства была в 2,5-2,9 раза выше, чем у их близнецов, не зависимых от каннабиса. У тех, кто начал употреблять каннабис в возрасте до 17 лет, были более высокие показатели последующих попыток самоубийства. Авторы делают вывод, что связи между зависимостью от каннабиса и суицидальным поведением не могут быть полностью объяснены общими генетическими предрасполагающими факторами и/или общей предрасположенностью к окружающей среде [54]. То есть, если внешний фактор (в данном случае приём каннабиса) наслаивается на преморбидный фон с уже имеющейся предрасположенностью к суицидальному поведению (у не употребляющих каннабис близнецов суицидальные мысли и попытки суицида также были), он усугубляет суицидальное поведение, но не является его причиной.

Предположение, что суицидальное поведение является мультифакторной патологией, мы можем подтвердить сведениями о проведении однофакторного анализа результатов структурированного интервьюирования 2814 близнецов из Вирджинского исследования поведенческого развития подростков и последующего наблюдения за молодыми взрослыми.

tion conclude that explanations of greater suicide concordance in monozygotic twins than in dizygotic twins solely based on psychosocial factors can be excluded as implausible [53]. A finding that supports our understanding of SB formation. From our point of view, exaggerating the role of social factors in the etiology of SB is a dead end, the adherence to which denies the very possibility of suicide prevention. Since we consider suicide as the completion of a previous multifactorial pathology that led to suicide, as a natural stage of this pathology, social factors become only one of the groups of external factors that translate a genetic predisposition to suicide into suicide and, ultimately, to committing suicide. But there are actually many environmental factors that trigger SB (unemployment, alcoholization of the population, drug distribution, deficiency of lithium in water, vitamin D, etc.). On the other hand, many people find themselves in an unfavorable social environment, and some commit suicide.

In support of these arguments, we can cite information that when comparing, through a cross-sectional survey, 277 pairs of same-sex twins who were discordant on addiction to cannabis, and 311 pairs who were discordant on early use of cannabis (before reaching the age of 17) in twins who were addicted to cannabis, the odds of suicidal ideation and attempted suicide were 2.5 to 2.9 times higher than their non-cannabis addicted counterparts. Those who began using cannabis before the age of 17 had higher rates of subsequent suicide attempts. The authors conclude that the associations between cannabis addiction and SB cannot be fully explained by shared genetic predisposing factors and/or shared environmental susceptibility [54]. That is, if an external factor (in this case, cannabis use) is layered on a premorbid background with an already existing predisposition to SB (the twins who did not use cannabis also had suicidal thoughts and suicide attempts), it aggravates SB, but is not its cause.

We can prove the assumption that SB is a multifactorial pathology with information from a univariate analysis of the results of structured interviews of 2814 twins from the Virginia Study of Adolescent

В результате выявлено, что семейное накопление суицидального поведения вызывается сочетанием аддитивных генетических факторов и общих воздействий окружающей среды. Суицидальные мысли в подростковом возрасте частично объяснялись генетическими влияниями, но в основном – факторами окружающей среды. Многофакторный анализ этих данных позволил установить, что существуют генетические и общие воздействия окружающей среды, общие для суицидальных мыслей, депрессии и расстройства поведения. Связь между суицидальными мыслями подростков и суицидами была обусловлена одними и теми же генетическими факторами риска депрессии и факторами окружающей среды [55].

Слабая роль внешних факторов среды при формировании суицидального поведения показана и при изучении 14401 пар близнецов. В Реестре ветеранов вьетнамцев, участников вьетнамской войны, зарегистрировано 147 случаев самоубийств. Наличие посттравматического синдрома, вызванного участием в боевых действиях, сопровождалось одинаковым увеличением риска совершения суицида, как в близнецовых парах, так и у ветеранов, не имевших близнецов, поэтому был сделан вывод, что служба во вьетнамском театре военных действий оказалась не связанной с повышенным риском самоубийства [56]. Изучение ассоциации суицидальных мыслей и поведения у 3372 пар близнецов мужского пола из реестра близнецов эпохи Вьетнама позволило установить, что близнецы монозиготы более склонны к суицидальным попыткам, чем близнецы дизиготы, даже после поправки на психические расстройства, историю боевых действий и социально-демографические переменные и составили 36,0% и 17,4% соответственно. Нескорректированная наследуемость суицидальных мыслей и попыток у близнецов моно- и дизигот составила 43% и 30% соответственно [57].

*Половая стратификация исследования суицидальности у близнецов.* Одним из признаков болезней с семейным накоплением является более высокий риск развития этого заболевания среди родственников первой степени родства лиц, принадлежащих к более редко затрагиваемому полу [58]. Это эмпирическое правило оказалось справедливо и для близнецовых исследований. Например, у единокровных братьев и сестёр по материнской линии был более высокий риск совершения суицидов, чем у единокровных братьев и сестёр по отцовской линии (оба на 50% генетически идентичны, но у первых более общая среда обитания). Хотя сравнения близнецов и

Behavioral Development and Follow-up of Young Adults. The results revealed that familial accumulation of SB is caused by a combination of additive genetic factors and common environmental influences. Suicidal ideation in adolescence was partly explained by genetic influences, but mainly by environmental factors. Multivariate analyses of these data revealed that there are genetic and shared environmental influences common to suicidal ideation, depression, and conduct disorder. The association between adolescent suicidal ideation and suicide was mediated by the same genetic and environmental risk factors for depression [55].

The weak role of external environmental factors in the formation of SB was also shown in a study of 14,401 pairs of twins. The Registry of Vietnam Veterans who participated in the Vietnam War recorded 147 cases of suicide. The presence of combat-related PTSD was associated with a similar increase in the risk of suicide in both twin pairs and veterans without twins, leading to the conclusion that service in the Vietnam theater was not associated with an increased risk of suicide [56]. A study of the association of suicidal ideation and behavior in 3,372 pairs of male twins from the Vietnam-era twin registry found that monozygotic twins were more likely to attempt suicide than dizygotic twins, even after adjusting for psychiatric disorders, combat history, and sociodemographic variables 36.0% and 17.4% respectively. The unadjusted heritability of suicidal ideation and attempts in mono- and dizygotic twins was 43% and 30%, respectively [57].

*Sex stratification of a twin study of suicidality.* One of the hallmarks of diseases with familial accumulation is the higher risk of developing the disease among first-degree relatives of individuals belonging to the more rarely affected sex [58]. This rule of thumb also holds true for twin studies. For example, maternal half-siblings had a higher risk of suicide than paternal half-siblings (both are 50% genetically identical, but the former share a more common environment). Although twin and half-sibling comparisons had overlapping confidence intervals, they were supported by sensitivity

единокровных братьев и сестёр имели перекрывающиеся доверительные интервалы, они были подтверждены анализом чувствительности, также включающим попытки самоубийства [59].

Гендерные различия суицидальности близнецов США были выявлены в Национальном лонгитюдном исследовании здоровья подростков при опросе 1448 подростков близнецов, темой которого было изучение совпадения суицидальных мыслей и попыток среди монозиготных и дизиготных близнецов. Тенденция к более высокому совпадению суицидальных мыслей и попыток была обнаружена у близнецов монозигот, чем дизигот, но различия не были статистически значимы. Тем не менее, процент дисперсии, объясняемый наследуемостью, был выше среди близнецов женского пола в отношении депрессии, агрессии и количества выкуриваемых сигарет по сравнению с оценками наследуемости для близнецов мужского пола. Однако предполагаемая наследуемость была выше среди близнецов мужского пола, чем женского, в отношении употребления алкоголя и пьянства. Авторы сделали вывод, что факторы риска суицидального поведения среди подростков могут передаваться по наследству. Гендерные различия, обнаруженные в наследуемости некоторых факторов риска самоубийств, предполагают, что эти генетические вклады являются гендерно специфичными [60]. Аналогичные или близкие результаты были и в ряде других исследований с похожим дизайном [61].

При оценке наличия активных и пассивных суицидальных мыслей у 3906 пар близнецов Шри-Ланки, взятых из популяционного реестра близнецов, и 2016 человек в сопоставимой контрольной выборке без близнецов, распространённость любых суицидальных мыслей в течение жизни составила 13,0% (11,7-14,3%) у мужчин; 21,8% (20,3-23,2%) у женщин, без существенной разницы между близнецами и не близнецами. Выявленными предикторами суицидальных мыслей были женский пол, прекращение супружеских отношений, низкий уровень образования, городское проживание, потеря родителя в молодости, низкий уровень жизни и стрессовые жизненные события в предыдущие 12 месяцев. Был выявлен существенный вклад генетических факторов (57%; 95% ДИ=47-66) и неразделяемых факторов окружающей среды (43%; 95% ДИ=34-53) как у мужчин, так и у женщин. Но у женщин генетический компонент был в значительной степени опосредован депрессией, а у мужчин наследственный компонент суицидальных мыслей не зависел от наличия или

analyzes also including suicide attempts [59].

Gender differences in suicidality among US twins were identified in the National Longitudinal Study of Adolescent Health in a survey of 1,448 adolescent twins examining the overlap of suicidal ideation and attempts among monozygotic and dizygotic twins. A trend towards higher concordance of suicidal ideation and attempts was found in monozygotic than dizygotic twins, but the differences were not statistically significant. However, the percentage of variance explained by heritability was higher among female twins for depression, aggression, and number of cigarettes smoked compared with heritability estimates for male twins. However, estimated heritability was higher among male than female twins for alcohol use and binge drinking. The authors concluded that risk factors for SB among adolescents may be hereditary. Gender differences found in the heritability of some suicide risk factors suggest that these genetic contributions are gender specific [60]. Similar or similar results were found in a number of other studies with a similar design [61].

When assessing the presence of active and passive suicidal ideation in 3906 Sri Lankan twin pairs drawn from a population-based twin registry and 2016 individuals in a matched non-twin control sample, the lifetime prevalence of any suicidal ideation was 13.0% (11.7–14.3%) in men; 21.8% (20.3–23.2%) in women, with no significant difference between twins and non-twins. Identified predictors of suicidal ideation were female gender, marital dissolution, low level of education, urban residence, loss of a parent when young, low standard of living, and stressful life events in the previous 12 months. There was a significant contribution of genetic factors (57%; 95% CI=47-66) and nonshared environmental factors (43%; 95% CI=34-53) in both men and women. But in women, the genetic component was significantly mediated by depression, and in men, the genetic component of suicidal ideation was independent of the presence or absence of depression [62]. This work is another confirmation of the well-known truth that women more often think about suicide than commit it. It also

отсутствия депрессии [62]. Данная работа является очередным подтверждением известной истины, что женщины чаще думают о суициде, чем его совершают. Также здесь подтверждается, что депрессия не является причиной суицидальных мыслей, по крайней мере, у мужчин.

При опросе 3416 близнецов девочек–подростков (штат Миссури, США, средний возраст 15,5 лет) 4,2% ( $n=143$ ) респондентов сообщили, по крайней мере, об одной попытке самоубийства в жизни; 16,1% ( $n=548$ ) – о суицидальных мыслях; 6,8% ( $n=232$ ) – постоянных суицидальных мыслях, длящихся целый день или более; 5% ( $n=170$ ) – составлении конкретного плана самоубийства, и 4,7% ( $n=160$ ) – членовредительстве, отличном от попытки самоубийства, причём 20% испытуемых из этой последней категории также сообщили о попытке самоубийства. Обращает на себя внимание, что средний возраст первой попытки самоубийства составил 13,6 года и 14,5 года с поправкой на возраст на момент опроса, а попытки самоубийства предшествовали началу регулярного употребления алкоголя в среднем на 1,4 года для респонденток с последующей алкогольной зависимостью и на 1,8 года для респонденток без алкогольной зависимости. Статистика согласия на совершение двойного суицида для близнецов монозигот по сравнению с близнецами дизиготами статистически не отличалась. Тем не менее, пробандное соответствие для попыток самоубийства в течение всей жизни составило 25% для близнецов монозигот и 12,8% для близнецов дизигот. Авторы сообщают, что риск попыток самоубийства был семейным, генетические факторы и общее влияние окружающей среды вместе составляли от 35 до 75% разницы риска [63]. К сожалению, аналогичное исследование среди близнецов мальчиков, по видимому, не проводилось. Но, зная ситуацию с так называемым гендерным парадоксом суицидов [64], можно уверенно предположить, что мальчики этого возраста редко задумываются о суициде. Очень осторожно можем предположить, что такой высокий процент девочек, имеющих мысли о суициде, в возрастном диапазоне 13,6-14,5 года может быть связан с так называемым приёмом «женской социальной роли» [65].

Неожиданным и озадачивающим является обнаружение связи между частотой суицидов матерей и числом рождающихся близнецов. При исследовании в Швеции установлено, что частота послеродовых суицидов матерей изменяется обратно пропорцио-

confirms that depression is not a cause of suicidal ideation, at least in men.

In a survey of 3416 twin adolescent girls (Missouri, USA, mean age 15.5), 4.2% ( $n=143$ ) reported at least one suicide attempt in their lifetime; 16.1% ( $n=548$ ) – about suicidal thoughts; 6.8% ( $n=232$ ) – persistent suicidal thoughts lasting a whole day or more; 5% ( $n=170$ ) for making a specific suicide plan, and 4.7% ( $n=160$ ) for self-harm other than a suicide attempt, with 20% of subjects in this latter category also reporting a suicide attempt. It is noteworthy that the average age of the first suicide attempt was 13.6 years and 14.5 years adjusted for age at the time of the survey, and suicide attempts preceded the onset of regular alcohol use by an average of 1.4 years for respondents with subsequent alcohol addiction and by 1.8 years for respondents without alcohol addiction. Consent rates for double suicide were not statistically different for monozygotic twins compared to dizygotic twins. However, proband concordance for lifetime suicide attempts was 25% for monozygotic twins and 12.8% for dizygotic twins. The authors reported that the risk of suicide attempts was familial, with genetic factors and shared environmental influences together accounting for 35 to 75% of the risk difference [63]. Unfortunately, a similar study among boy twins does not appear to have been conducted. But, knowing the situation with the so-called gender paradox of suicide [64], we can confidently assume that boys of this age rarely think about suicide. We can very cautiously assume that such a high percentage of girls having thoughts of suicide in the age range of 13.6-14.5 may be associated with the so-called “female social role” [65].

Unexpected and puzzling is the discovery of a connection between the incidence of maternal suicide and the number of twins born. A study in Sweden found that the frequency of postpartum maternal suicides varies inversely with the ratio of twins to singleton births, that is, the fewer postpartum suicides there are, the more twins are born [66]. Comparing the result of this study with the works cited above by C. Tomassini et al. (2003), H. N. Buttenschøn et al. (2013) and A. C. Edwards et al. (2021),

нально соотношению рождений близнецов и одноплодных мальчиков, то есть, послеродовых суицидов тем меньше, чем больше рождается близнецов [66]. Сопоставляя результат этого исследования с процитированными выше работами С. Tomassini и соавт. (2003), Н.Н. Buttenschøn и соавт. (2013) и А.С. Edwards и соавт. (2021), показавших, что частота суицидов среди близнецов меньше, чем в популяции, и что некоторые генные полиморфизмы могут быть факторами, защищающими от совершения суицида, невольно формируется убежденность, что близнецовость как таковая предупреждает совершение суицида. Как моно-, так и дизиготная близнецовость – это также семейно-наследуемое явление, характерное не только для людей как вида [67, 68]. Соответственно, причина семейного наследования склонности к более частому рождению близнецов должны быть связана с какими-то генетическими механизмами. Так при исследовании геномов 1115 матерей близнецов дизигот из Австралии и Новой Зеландии и Нидерландов, было выявлено четыре пика сцепления на крайнем теломерном конце хромосомы 6 с  $ОШ=2,813$  ( $p=0,0002$ ), ассоциированных с семейным наследованием многоплодной беременности. Поскольку частота дизиготной двойни резко возрастает с возрастом матери независимо от генетических эффектов, в исследование включали только семьи, где, по крайней мере, одна мать родила свою первую пару близнецов в возрасте до 30 лет. Анализ ассоциаций были также проведен в двух крупных семей близнецов дизигот из США, в одной из которых было найдено два потенциальных гена-кандидата на хромосоме 2. Кроме того, выявлен потенциально функциональный вариант в 5'-нетранслируемой области гена *FSHR* (ген фолликулостимулирующего гормона) [69]. Кроме гена *FSHR* с семейным наследованием многоплодной беременности оказался связан ген *SMAD3*<sup>1</sup> (но не его однонуклеотидный полиморфизм). А также авторами был выявлен новый генетический полиморфизм, связанный с многоплодием, rs428022 в 15q23 ( $p=2,84 \times 10^{-8}$ ), близкий к двум генам: *PIAS1*<sup>2</sup> и *SKOR1*<sup>1</sup> [70].

who showed that the frequency of suicide among twins is lower than in the population, and that some gene polymorphisms may be factors that protect against suicide, the belief is involuntarily formed that twinning as such prevents suicide. Both mono- and dizygotic twinning are also a family-inherited phenomenon, characteristic not only of humans as a species [67, 68]. Accordingly, the reason for the family inheritance of the tendency to have twins more often must be associated with some genetic mechanisms. Thus, in a study of the genomes of 1115 mothers of dizygotic twins from Australia and New Zealand and the Netherlands, four linkage peaks were identified at the extreme telomeric end of chromosome 6 with  $OR = 2.813$  ( $p=0.0002$ ), associated with familial inheritance of multiple pregnancies. Because the incidence of dizygotic twins increases sharply with maternal age regardless of genetic effects, the study included only families where at least one mother gave birth to her first set of twins before the age of 30. Association analyzes were also conducted in two large studies of dizygotic twin families from the United States, one of which found two potential candidate genes on chromosome 2. In addition, a potentially functional variant was identified in the 5' untranslated region of the *FSHR* gene (follicle-stimulating hormone gene) [69]. In addition to the *FSHR* gene, the *SMAD 3* gene<sup>1</sup> (but not its single nucleotide polymorphism) was associated with familial inheritance of multiple pregnancies. The authors also identified a new genetic polymorphism associated with multiple pregnancy, rs428022 in 15q23 ( $p=2.84 \times 10^{-8}$ ), close to two genes: *PIAS1*<sup>2</sup> and *SKOR1*<sup>1</sup> [70].

One might think that the differences in outcomes between multiple and singleton pregnancies described above may be associated with differences in the mental status

<sup>1</sup> SMAD – Single Mothers Against Decapentaplegic, семейство структурно сходных белков, являющихся основными внутриклеточными передатчиками сигналов для рецепторов суперсемейства, трансформирующего факторы роста бета. Белок SMAD3 передаёт сигналы от внешней стороны клеточной мембраны к ядру, регулируя активность генов и клеточную пролиферацию / a family of structurally similar proteins that are the major intracellular signal transducers for the transforming growth factor beta superfamily of receptors. The SMAD 3 protein transmits signals from the outside of the cell membrane to the nucleus, regulating gene activity and cell proliferation.

<sup>2</sup> PIAS1 – белковый ингибитор активированного STAT1. Белки семейства STAT – скрытые цитоплазматические факторы транскрипции / is a protein inhibitor of the activated STAT1 gene. Proteins of the STAT family are hidden cytoplasmic transcription factors.

Можно бы думать, что описанные выше различия исходов много- и моноплодных беременностей могут быть связаны с различиями психического статуса этих двух групп женщин. Но при исследовании в общей сложности 17365 женщин, у которых родились живые близнецы, и 1058880 женщин, родивших одного живого ребёнка в течение 1 года после родов с диагнозом психиатрической патологии были госпитализированы в стационар 1,6% женщин, родивших близнецов (n=270), и 1,6% женщин, родивших единственного ребёнка (n=17236), скорректированное ОШ = 1,00; 95% ДИ = 0,88-1,14 [71]. То есть, в обеих группах послеродовые психические нарушения, в основном послеродовая депрессия, встречались с одинаковой частотой. Таким образом, генетические причины многоплодности начинают выявляться. Остаётся выяснить, какие из них осуществляют защиту от суицида не только близнецов, но и их матерей.

*Суициды у близнецов с психическими расстройствами.* У монозиготных близнецов с одновременным бредом, бред имеет тенденцию прогрессировать с течением времени, причём каждый близнец усиливает бред у второго [72]. Возможно, что это явление взаимной индукции может быть причиной парных суицидов у близнецов. Суициды и психические нарушения коморбидны. В качестве доказательства этого утверждения можно привести результат метаанализа 20 статей, объединяющих 13 уникальных исследований. Согласно этому метаанализу, совокупный коэффициент частоты суицидов составил при психотических расстройствах 13,2 (95% ДИ=8,6-20,3), расстройствах настроения 12,3 (95% ДИ=8,9-17,1), расстройствах личности 8,1 (95% ДИ=4,6-14,2), расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ 4,4 (95% ДИ=2,9-6,8), тревожных расстройствах 4,1 (95% ДИ=2,4-6,9). Суммарный совокупный коэффициент частоты суицидов для этих психических расстройств составил 7,5 (95% ДИ=6,6-8,6) [73].

Из данных Национального исследования коморбидности *Replication*, общенационального репрезентативного обследования домохозяйств, в котором приняли участие 9282 взрослых американца, следует, что примерно 80% лиц, совершивших попытку самоубийства в США, имели предшествующее попытке

of these two groups of women. But in a study of a total of 17,365 women who gave birth to live twins, and 1,058,880 women who gave birth to one live child within 1 year after birth, 1.6% of women who gave birth to twins (n=270) were hospitalized with a diagnosis of mental pathology and 1.6% of women who gave birth to an only child (n=17236), adjusted OR=1.00; 95% CI=0.88–1.14 [71]. That is, in both groups, postpartum mental disorders, mainly postpartum depression, occurred with the same frequency. Thus, the genetic causes of multiple births are beginning to be identified. It remains to be seen which of them provide protection against suicide not only for twins, but also for their mothers.

*Suicide in twins with mental disorders.* In monozygotic twins with concurrent delusions, the delusions tend to progress over time, with each twin increasing the delusions of the other [72]. It is possible that this phenomenon of mutual induction may be the cause of paired suicides in twins. Suicide and mental disorders are comorbid. To prove of this statement, we can cite the result of a meta-analysis of 20 articles combining 13 unique studies. According to this meta-analysis, the pooled suicide rate ratio for psychotic disorders was 13.2 (95% CI=8.6-20.3), mood disorders 12.3 (95% CI=8.9-17.1), personality disorders 8.1 (95% CI=4.6-14.2), substance use disorders 4.4 (95% CI=2.9-6.8), anxiety disorders 4.1 (95% CI=2.4-6.9). The overall pooled suicide rate ratio for these mental disorders was 7.5 (95% CI=6.6–8.6) [73].

Data from the National Comorbidity Study Replication, a nationally representative household survey of 9,282 American adults, indicate that approximately 80% of suicide attempters in the United States had a preexisting mental disorder. Disturbances related to anxiety, mood, impulse control, and substance use significantly predicted subsequent suicide attempts in bivariate analyzes (OR=2.7–6.7). However, these

<sup>1</sup> SKOR1 – транскрипционный корепрессор семейства SKOR. Белок SKOR1 сильно экспрессируется в центральной нервной системе и участвует в развитии нервной системы и путях метаболизма железа. В мейозе SKOR1 необходим для перехода из профазы I в метафазу I. Он локализуется на синапсных осях хромосом и вытесняет белки HORMAD (играют ключевую роль в мейотической прогрессии), поддерживая конъюгацию хромосом как в мужском, так и в женском мейозе / is a transcriptional corepressor of the SKOR family. The SKOR1 protein is highly expressed in the central nervous system and is involved in nervous system development and iron metabolic pathways. In meiosis, SKOR1 is required for the transition from prophase I to metaphase I. It localizes to chromosome synapses and displaces HORMAD proteins (play a key role in meiotic progression), supporting chromosome conjugation in both male and female meiosis.

суицида психическое расстройство. Нарушения, связанные с тревогой, настроением, импульсивным контролем и употреблением психоактивных веществ, – достоверно предсказали последующие попытки самоубийства в двумерных анализах (ОШ=2,7-6,7). Тем не менее, эти ассоциации существенно уменьшались в многофакторных анализах, контролирующей коморбидность (ОШ=1,5-2,3), но оставались статистически значимыми [74]. Столь высокий процент психических нарушений в группе суицидентов, указываемый в исследовании *Replication* явно связан с более широким толкованием того, что есть психическое расстройство, поскольку в этот круг включён широкий спектр состояний, не сопровождающихся бредом, галлюцинациями и нарушением критики, как это наблюдается при шизофрении биполярном и монополярном расстройствах, или сумеречным состоянием сознания при эпилепсии. Тем не менее, коморбидность наблюдается, но полной связи частот суицидов с расстройствами психики нет.

При лонгитюдном наблюдении 862 близнецов (Квебек) от рождения до 20 лет проводились повторные измерения импульсивной агрессии в возрасте 6 лет, 12 и 20 лет, оцениваемые учителями. Результатом этого наблюдения является установление генетической корреляции между склонностью к импульсивной агрессии и суицидальностью ( $r=0,60$ ,  $p=0,027$ ) [75].

В результате анализа выборки из Шведского регистра лонгитюдного исследования всех близнецов, родившихся июля 1992 г., были сформированы две группы близнецов – 18 и 24 лет. В обеих возрастных группах близнецы заполнили контрольный список симптомов из 15 пунктов Краткой шкалы обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР) и пункты, касающиеся суицидальности. В возрасте 18 лет родители, либо опекуны, также сообщали о суицидальности у своего ребёнка. На момент проведения анализа были доступны данные об ОКР и суицидальности для 9162 участников 18 лет и 3466 участников 24 лет. Подвыборка из 2226 участников имела данные об ОКР и суицидальности в обоих возрастах. По сравнению с теми, у кого были данные только по возрасту 18 лет, участники подвыборки с большей вероятностью были женщинами (57,2% против 52,9% соответственно) и сообщали о большей депрессивной симптоматике (8,67 против 8,43 соответственно) и меньшей тревожности (2,50 против 2,58 соответственно) в возрасте 18 лет. При анализе общего числа близнецов с ОКР и попытками суицида в возрасте 18 лет насле-

associations were significantly attenuated in multivariate analyzes controlling for comorbidity (OR=1.5–2.3), but remained statistically significant [74]. Such a high percentage of mental disorders in the group of suicide victims indicated in the *Replication* study is clearly associated with a broader interpretation of what a mental disorder is, since this circle includes a wide range of conditions that are not accompanied by delusions, hallucinations and impaired criticism, as is observed in bipolar schizophrenia and unipolar disorders, or a twilight state of consciousness in epilepsy. However, comorbidity is observed, but there is no complete connection between suicide rates and mental disorders.

A longitudinal follow-up of 862 Quebec twins from birth to age 20 included repeated teacher-rated measures of impulsive aggression at the ages of 6, 12, and 20. The result of this observation is the establishment of a genetic correlation between the tendency to impulsive aggression and suicidality ( $r=0.60$ ,  $p=0.027$ ) [75].

By sampling from the Swedish Longitudinal Study Register of all twins born in July 1992, two groups of twins were formed – 18 and 24 years old. In both age groups, twins completed the 15-item Brief Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) Symptom Checklist and items related to suicidality. At age 18, parents or guardians also reported suicidality in their child. At the time of analysis, data on OCD and suicidality were available for 9162 participants aged 18 years and 3466 participants aged 24 years. A subsample of 2226 participants had data on OCD and suicidality at both ages. Compared to those with only age 18 data, participants in the subsample were more likely to be female (57.2% vs. 52.9%, respectively) and report more depressive symptomatology (8.67 vs. 8.43, respectively) and less anxiety (2.50 versus 2.58, respectively) at the age of 18. When analyzing the total number of twins with OCD and suicide attempts at 18, heritability was 37% and 61%, respectively, with the remaining 63% and 39% of the variance accounted for by nonshared environmental factors, respectively. Genetic factors accounted for 63.7% of the unique phenotypic association between OCD at 18 years of age and suicidality at the age of 24,

дуюемость составила 37% и 61% соответственно, при этом остальные 63% и 39% дисперсии пришлось на неразделяемые факторы окружающей среды соответственно. Генетические факторы обусловили 63,7% уникальной фенотипической ассоциации между ОКР в возрасте 18 лет и суицидальностью в возрасте 24 лет, а остальные 36,3% были связаны с общими факторами окружающей среды. Исходя из собственных данных, авторы уверены, что ОКР в возрасте 18 лет проспективно предсказывает суицидальность в течение шестилетнего периода, даже при контроле исходных попыток самоубийства. И считают, что ОКР является фактором риска суицидальности в молодости [76]. Из этих данных явно следует вывод, что суицидальность, с одной стороны, связана с ОКР личности, но с другой стороны явно представляет собой мультифакторную патологию, коморбидную ОКР личности.

При исследовании, проведённом в Швеции, связи суицидов среди 4871 пар близнецов в возрасте 18-65 лет, дискордантных по признаку отсутствия работы по болезни (ОРБ) и пенсии по инвалидности (ПИ) с конкретными общими психическими расстройствами (ОПР) в период 2005-2010 гг. выявлено, что наличие ОРБ/ПИ, обусловленные ОПР, связаны с увеличением риска суицидальных попыток. Риск суицидальных попыток был в пять раз выше среди мужчин и в три раза выше среди женщин по сравнению с сородичами, не имеющими ОРБ/ПИ проблем. Авторы делают вывод, что стратифицированный анализ по зиготности выявил генетическое влияние на ассоциации между ОРБ/ПИ вследствие ОПР и суицидальными попытками, особенно среди женщин и среди тех, у кого ОПР обусловлены депрессивными расстройствами, но не среди мужчин дискордантных близнецов с проблемами ОРБ/ПИ вследствие ОПР [77]. То есть, у близнецов, дискордантных по безработице по причине психического расстройства, и/или отсутствию пенсии наблюдается дискордантность и по числу суицидов. Следует заметить, что в нашем исследовании связи продаж алкоголя с девиантным поведением также были выявлены сильные положительные корреляционные связи частот суицидов с процентом безработных ( $r=0,87$ ,  $p<0,01$ ), продажами водки ( $r=0,95$ ,  $p<0,01$ ) и коньяка ( $r=0,91$ ,  $p<0,01$ ). Поэтому нами был сделан вывод, что одним из основных внешних средовых факторов, влияющих на частоты суицидов, является безработица, которая влечёт за собой увеличение потребления крепких алкогольных напитков, что усугубляет суицидогенное влияние безработицы [22]. Очевидно, что безра-

and the remaining 36.3% was due to non-shared environmental factors. Based on their own data, the authors believe that OCD at the age of 18 prospectively predicts suicidality over a six-year period, even when controlling for baseline suicide attempts, and suggest that OCD is a risk factor for suicidality in youth [76]. From these data it clearly follows that suicidality, on the one hand, is associated with personality OCD, but on the other hand, it clearly represents a multifactorial pathology, comorbid with personality OCD.

In a study conducted in Sweden, the association of suicide among 4871 pairs of twins aged 18-65, discordant on the unemployment due to sickness (US) and disability pension (DP) with specific common mental disorders (CMD) in the period 2005-2010. It was revealed that the presence of US/DP caused by CMD is associated with an increased risk of suicide attempts. The risk of suicide attempts was five times higher among men and three times higher among women compared with peers without US/DP problems. The authors conclude that stratified analyzes by zygosity revealed a genetic influence on the association between US/DP due to CMD and suicide attempts, particularly among women and among those with CMD due to depressive disorders, but not among male discordant twins with US/DP problems due to CMD [77]. That is, in twins who are discordant on unemployment due to a mental disorder and/or lack of a pension, there is also a discordance in the number of suicides. It should be noted that our study of the relationship between alcohol sales and deviant behavior also revealed strong positive correlations between suicide rates and the percentage of unemployed ( $r=0.87$ ,  $p<0.01$ ), vodka sales ( $r=0.95$ ,  $p<0.01$ ) and cognac ( $r=0.91$ ,  $p<0.01$ ). Therefore, we concluded that one of the main external environmental factors influencing the incidence of suicide is unemployment, which entails an increase in the consumption of strong alcoholic beverages, which aggravates the suicidal effect of unemployment [22]. It is obvious that unemployment, as a suicidal environmental factor, has an equally strong impact on SB and twins and persons without a co-twin.

*Results from case-control gene associ-*

ботица, как суицидогенный фактор внешней среды оказывает одинаково сильное воздействие на суицидальное поведение и близнецов, и лиц, не имеющих ко-близнеца.

*Результаты исследований генных ассоциаций типа случай контроль и полногеномные исследования суицидальности близнецов.* До появления возможности проведения полногеномных исследований ассоциаций генных полиморфизмов с какими-либо заболеваниями широко использовались методы типа случай / контроль. При этом наибольшее внимание уделяли исследованию однонуклеотидных полиморфизмов генов серотониновой, дофаминовой, катехоламиновой нейромедиаторных систем, например, у 24 выживших близнецов монозигот шведов, монозиготные ко-близнецы которых совершили суицид, были сравнены со 158 демографически отобранными контрольными группами общей популяции Швеции по аллелям триптофан гидроксилазы 1. У выживших ко-близнецов монозигот частота аллеля *TPH 17 779C* (в настоящее время этот полиморфизм обозначается как *A779C*, rs1799913) была значительно выше, чем в контроле. Для аллелей переносчиков серотонина существенных различий не наблюдалось [78]. Что в суицидальное поведение вовлечён ген *TPH1* указывали и другие авторы [79]. Тем не менее, в результате проведения метаанализа 22 работ в настоящее время установлено, что полиморфизм rs1799913 вообще является маркером суицидального фенотипа, завершающегося суицидом вне связи с близнецовостью [80, 81]. Также в процитированной работе в качестве полиморфизмов маркеров возможного суицида названы полиморфизмы триптофан гидроксилазы 1 *A218C* (rs1800532) и *A-6526G* (rs4537731) [80].

Подтверждена роль в формировании суицидального поведения серотониновых рецепторов (*5-HT1A*, *5-HT1B* и *5-HT2A*) и переносчика серотонина (*SERT*). Так, Ген *5-HT1A* вовлечён в реализацию агрессии [82-84]. Один и тот же ген – *5HT2A* – в зависимости от его полиморфизма может быть вовлечён как в реализацию суицидального поведения, гнева и агрессии (rs6311), так и в реализацию защиты от суицидального поведения (rs643627, rs594242, rs6311, rs594242, rs6311) [85]. Видимо по этой причине метаанализ 26 публикаций о связи серотониновых рецепторов с суицидальным поведением не выявил ассоциации гена *5HT2A* рецептора с суицидами. Тем не менее, ассоциация с суицидальным поведением *5-HTT* промотора (метаанализ объединил 2539 обследованных субъектов) оказалась значимой (взвешенное ОШ Мантеля–Хензеля=1,17, 95% ДИ: 1,04–

*ation studies and genome-wide twin suicidality studies.* Before it became possible to conduct genome-wide studies of associations of gene polymorphisms with any diseases, case/control methods were widely used. At the same time, the greatest attention was paid to the study of single-nucleotide polymorphisms of the genes of the serotonin, dopamine, and catecholamine neurotransmitter systems, for example, in 24 surviving twins of monozygotic Swedes whose monozygotic co-twins committed suicide, they were compared with 158 demographically selected control groups of the general population of Sweden for alleles of tryptophan hydroxylase 1. In surviving monozygotic co-twins, the frequency of the *TPH 17 779C* allele (currently this polymorphism is designated as *A779C*, rs1799913) was significantly higher than in the control. No significant differences were observed for serotonin transporter alleles [78]. Other authors also indicated that the *TPH 1* gene is involved in SB [79]. However, as a result of a meta-analysis of 22 studies, it has now been established that the rs1799913 polymorphism is generally a marker of a suicidal phenotype that ends in suicide without connection with twinning [82, 83]. Also in the cited work, *A218C* (rs1800532) and *A-6526 G* (rs 4537731) – polymorphisms of tryptophan hydroxylase 1 were named as polymorphisms of markers of possible suicide [80].

The role of serotonin receptors (*5-HT1A*, *5-HT1B* and *5-HT2A*) and the serotonin transporter (*SERT*) in the formation of SB has been confirmed. Thus, the *5-HT1A* gene is involved in the implementation of aggression [82-84]. The same gene – *5-HT2A* – depending on its polymorphism, can be involved both in the implementation of SB, anger and aggression (rs 6311), and in the implementation of protection against SB (rs 643627, rs 594242, rs 6311, rs 594242, rs 6311) [85]. Apparently for this reason, a meta-analysis of 26 publications on the connection between serotonin receptors and SB did not reveal an association of the *5-HT2A* gene receptor with suicide. However, the association of SB with *5-HTT* promoter (meta-analysis of 2539 subjects studied) turned out to be significant (weighted Mantel–Haenszel OR=1.17, 95%

1,32,  $p=0,009$ ) [86]. Полиморфизм промотора MAO-A (*u-VNTR* – variable repeat (*VNTR*) in the 5'-flanking region, вариабельный повтор в 5'-фланкирующей области) X-хромосомы способствует индивидуальным различиям как чувствительности ЦНС к серотонину, так и в чертах личности, связанных с контролем импульсов и антагонистическим поведением [87].

Таким образом, роль генетических нарушений работы биоаминных нейромедиаторных систем в формировании психических нарушений в целом и суицидального фенотипа и совершения суицидов в частности, была подтверждена. Тем не менее, к различиям между близнецами суицидентами и не совершающими суицид эти исследования в целом отношения не имеют.

Кроме того, Американским фондом предотвращения самоубийств, кафедрой психиатрии Колумбийского университета и Национальным институтом психического здоровья был проведён семинар, целью которого являлось выделение потенциальных целевых эндофенотипов для генетических исследований суицидального поведения, среди которых были выделены агрессия / импульсивность, большая депрессия с ранним началом, нейрокогнитивные функции и реакция кортизола на социальный стресс. Результатом работы семинара оказалось выделение в качестве перспективных эндофенотипов агрессии и импульсивности, большой депрессии с ранним началом, эндофенотип нейрокогнитивных функций и эндофенотип реакции кортизола на социальный стресс. В отношении таких эндофенотипов, как серотонинергическая нейротрансмиссия, системы вторичных посредников и черты пограничного расстройства личности, – было принято решение, что они требуют дальнейшего изучения [88].

С развитием молекулярных методов анализа геномов стало возможным выявлять ассоциации генных полиморфизмов, не связанные с медиаторным обеспечением. Исследование 77 тройняшек (пытавшихся совершить самоубийство и обоих их родителей) выявило варианты гены потенциалзависимого натриевого канала, входящей в его состав в качестве субъединицы альфа-полипептида, кодируемого геном *SCN8A*, связанного с везикулами мембранного белка 4 – ген *VAMP4*, избыточное наследование которых ассоциировалось с суицидами. Сделан вывод, что генетические полиморфизмы генов *SCN8A* и *VAMP4* ассоциированы с увеличением риска самоубийства, возможно, вследствие изменений нервной проводимости, регулируемой потенциалзависимым натриевым каналом [89].

CI: 1.04–1.32,  $p=0.009$ ) [88]. MAO promoter polymorphism – A (*u-VNTR* – variable repeat (*VNTR*) in the 5'-flanking region) X chromosomes contributes to individual differences in both CNS sensitivity to serotonin and personality traits associated with impulse control and antagonistic behavior [87].

Thus, the role of genetic disorders of the bioamine neurotransmitter systems in the formation of mental disorders in general and the suicidal phenotype and suicide in particular has been confirmed. However, these studies are generally not relevant to differences between suicidal and non-suicidal twins.

In addition, a workshop was held by the American Foundation for Suicide Prevention, the Department of Psychiatry at Columbia University, and the National Institute of Mental Health to identify potential target endophenotypes for genetic studies of SB, including aggression/impulsivity, early-onset major depression, neurocognitive function, and cortisol response to social stress. The workshop resulted in the identification of promising endophenotypes of aggression and impulsivity, early onset of major depression, an endophenotype of neurocognitive functions, and an endophenotype of the cortisol response to social stress. Endophenotypes such as serotonergic neurotransmission, secondary intermediary systems and borderline personality disorder traits were considered to require further study [88].

With the development of molecular methods for analyzing genomes, it has become possible to identify associations of gene polymorphisms that are not associated with mediator support. A study of 77 triplets (attempted suicide and both their parents) identified variant genes for the voltage-gated sodium channel, which is part of it as a subunit of the alpha polypeptide encoded by the *SCN8A* gene, vesicle-associated membrane protein 4 – *VAMP4* gene, the excess inheritance of which was associated with suicide. It was concluded that genetic polymorphisms of the *SCN8A* and *VAMP4* genes are associated with an increased risk of suicide, possibly due to changes in nerve conduction regulated by the voltage-gated sodium channel [89].

Нами было обнаружено очень небольшое количество доступных исследований, в которых суицидальность близнецов изучалась методом полногеномного исследования, что очевидно связано с относительно недавним появлением самой возможности таких исследований. Основной проблемой полногеномного исследования суицидального поведения близнецов является отсутствие согласованного определения суицидального фенотипа. Вторая причина – коморбидность суицидального поведения с основными психическими заболеваниями, в особенности с биполярной депрессией и другими депрессивными состояниями [90]. Ещё одна сложность заключается в убеждённости, что фенотипический признак обязательно реализуется геном или группой генов. Между тем, результатом одного из полногеномных исследований суицидального поведения при биполярной депрессии явилось обнаружение ассоциации с суицидами полиморфизма rs1466846, расположенного в регионе без идентифицированных генов [91, 92]. Тем не менее, оказалось возможным ассоциировать с суицидами полиморфизмы rs1387381, rs8054845 гена кадгерина – *CDH13*, rs3811966 гена рецептора С натрийуретического пептида – *NPR3*, rs10512596 гена антигеноподобного семейства – *CD300LB*, rs373655 гена подавителя контрольных точек *FOXN3*, rs1073179 гена, нарушенного при шизофрении – *DISC1*, rs936306 гена семейства цитохрома P450 – *CYP19A1*, rs1999240 гена миозина III – *MYO3A*, rs3767206 гена фактора сплайсинга, богатого серином / аргинином – *SFRS11*, rs10511351 гена мембранного белка, ассоциированного с лимбической системой – *LSAMP*, rs1790695 гена десмоколлина 2 – *DSC2*, rs1970121 гена длинноцепочечной базовой субъединицы серинпальмитоилтрансферазы – *SPTLC1*, rs63953 гена субъединицы 2 кислотночувствительного ионного канала – *ACCNI*, rs4771992, rs4441122 гена-представителя консервативного семейства РНК-связывающих белков – *MBNL2*, rs1467558 гена антигена *CD44*, rs9324313 гена тубулин- $\gamma$ -комплекс-ассоциированного белка 3 – *TUBGCP3*, rs6462430, rs2392147 гена белка 2, содержащего повтор Кельха и домен *BTB* – *KBTD2*, rs6469916 гена коллагена XIV типа – *COL14A1*, rs1039959 гена связанного с мембраной кольцевого белка 1 – *MARCH1*, rs10515470 гена гипотетического белка – *FLJ23312* (существование белка не доказано) [93] – работа, не связанная с проблемой суицидов у близнецов, основанная на полногеномном исследовании генетического материала 68 суицидентов, сопоставленного с таковым 31 обследованного.

We found a very small number of available studies in which suicidality in twins was studied using a genome-wide study, which is obviously due to the relatively recent emergence of the very possibility of such studies. A major challenge to genome-wide studies of SB twins is the lack of a consensus definition of the suicidal phenotype. The second reason is the comorbidity of SB with major mental disorders, especially bipolar depression and other depressive conditions [90]. Another difficulty lies in the conviction that a phenotypic trait is necessarily realized by a gene or group of genes. Meanwhile, the result of one of the genome-wide studies of SB in bipolar depression was the discovery of an association with suicide of the rs1466846 polymorphism, located in a region without identified genes [91, 92]. However, it turned out to be possible to associate with suicide polymorphisms rs1387381, rs8054845 of the cadherin gene – *CDH13*, rs3811966 of the natriuretic peptide receptor gene – *NPR3*, rs10512596 of the antigen-like family gene – *CD 300 LB*, rs373655 of the suppressor gene *FOXN3* checkpoints, rs1073179 gene disrupted in schizophrenia – *DISC1*, rs936306 gene of the cytochrome P450 family – *CYP19A1*, rs1999240 gene of myosin III – *MYO3A*, rs3767206 gene of splicing factor rich in serine/arginine – *SFRS11*, rs10511351 membrane protein gene associated with the limbic system – *LSAMP*, rs1790695 desmocollin 2 gene – *DSC2*, rs1970121 long-chain basic serine palmitoyltransferase subunit gene – *SPTLC1*, rs63953 acid-sensitive ion channel subunit 2 gene – *ACCNI*, rs4771992, rs4441122 gene – a representative of the conservative family of RNA-binding proteins – *MBNL2*, rs1467558 of the *CD44* antigen gene, rs9324313 of the tubulin- $\gamma$ complex-associated protein 3 gene – *TUBGCP3*, rs6462430, rs2392147 of the protein 2 gene containing the Kelch repeat and the BTB domain – *KBTD2*, rs6469916 type XIV collagen gene – *COL14A1*, rs1039959 membrane-associated ring protein 1 gene – *MARCH1*, rs10515470 hypothetical protein gene – *FLJ23312* (existence of the protein has not been proven) [93] – unrelated work with the problem of suicide in twins, based on a genome-wide study of the genetic ma-

двух контрольной группы.

В другом полногеномном исследовании при поиске ассоциаций однонуклеотидных замен с суицидами у близнецов, сопоставленных с братьями и сёстрами, не имеющими близнецов 210 (включая депрессию, попытку самоубийства и депрессию + попытку самоубийства) и 249 контрольных случаев – с суицидальным поведением и суицидами оказались связаны полиморфизмы генов: интерлейкина IL7 (rs10448044), гомолога *RAS*, обогащённого в мозге *RHEB* (rs1109089) – ген ассоциирован с белками семейства *MTOR*,  $\alpha$ 3 катенина *CTNN3* (rs10997044), белка 4, взаимодействующего с калиевым каналом *KCNIP4* (rs358592), фактором обмена гуаниновых нуклеотидов *ARFGEF3* (rs203136) [94]. Видимо полногеномные исследования ассоциаций генов и их полиморфизмов с суицидальностью ещё очень далеки от исчерпывающего состояния.

#### Заключение

Итак, применение близнецового метода позволило получить достаточно убедительные прямые доказательства семейного наследования суицидального поведения. Анализ процитированных нами публикаций позволяет прийти к убеждению, что объяснение суицидального поведения только и исключительно психосоциальными факторами является попытками решения тяжёлых проблем простыми средствами. Этот подход на протяжении десятилетий показал свою несостоятельность, поскольку применяется десятилетиями, а проблема не решается. При этом анализ близнецовых исследований предикторов и генетики суицидального поведения явно показывает, что суицидальное поведение наследуемо, проявляет себя рано комплексом поведенческих предикторов, выявляемых вербально. Это может служить основой формирования целевых групп потенциальных суицидентов для проведения направленной работы по профилактике суицидов уже в раннем подростковом возрасте. Очевидно, что наследственной основой формирования суицидального поведения является накопление в геноме однонуклеотидных полиморфизмов, экспрессия которых ассоциирована с формированием личности и таких её черт, как: повышенная агрессивность, гиперактивность, расстройство внимания, – вызванные индуцированными однонуклеотидными заменами в этих генах изменений экспрессии генов. Завершающий этап суицидального поведения в виде суицидально попытки или завершённого суицида осуществляется в результате взаимодействия внутренних (вызванные экспрессией полиморфных генов изменения биохимии головного

териал of 68 suicide victims, compared with that of 31 subjects in the control group.

In another genome-wide study, when searching for associations of single nucleotide substitutions with suicide in twins matched to non-twin siblings, 210 (including depression, suicide attempt and depression + suicide attempt) and 249 control cases found that gene polymorphisms were associated with SB and suicide: interleukin IL7 (rs10448044), RAS homolog, *enriched in the brain* RHEB (rs1109089) – the gene is associated with proteins of the *MTOR* family,  $\alpha$ catenin 3 *CTNN3* (rs10997044), potassium channel interacting protein 4 *KCNIP4* (rs358592), guanine nucleotide exchange factor *ARFGEF3* (rs203136) [94]. Apparently, genome-wide studies of associations of genes and their polymorphisms with suicidality are still very far from exhaustive.

#### Conclusion

So, the use of the twin method made it possible to obtain fairly convincing direct evidence of the family inheritance of SB. An analysis of the publications we cited allows us to come to the conclusion that the explanation of SB solely and exclusively by psychosocial factors is an attempt to solve difficult problems using simple means. This approach has shown its inconsistency for a long time, since it has been used for decades, and the problem has not been solved. At the same time, analysis of twin studies of predictors and genetics of SB clearly shows that SB is heritable and manifests itself early as a complex of behavioral predictors, identified verbally. This can serve as the basis for the formation of target groups of potential suicides to carry out targeted work on suicide prevention already in early adolescence. It is obvious that the hereditary basis for the formation of SB is the accumulation in the genome of single nucleotide polymorphisms, the expression of which is associated with the formation of personality and its traits such as: increased aggressiveness, hyperactivity, attention disorder – changes in gene expression caused by induced single nucleotide substitutions in these genes. The final stage of SB in the form of a suicide attempt or completed suicide occurs as a result of the interaction of internal (caused by the expression of polymorphic genes changes in brain biochemis-

мозга и поведенческих реакций как на фоне обычного психического статуса, так и на фоне явных психических расстройств) и внешних триггерных (средовых) факторов. Суицидальное поведение и явные психические расстройства (биполярная депрессия, шизофрения) коморбидны, но в целом не ассоциированы. Схематически это можно изобразить следующим образом – Рис. 1.

Наши *выводы* поддерживают ранее предложенную трёхэтапную модель развития суицидальности обоснованную тем, что сходящиеся данные семейных, близнецовых, усыновительских, биохимических и генно-биологических исследований позволяют предположить, что:

- 1) уязвимость к самоубийству может быть обусловлена генетически;
- 2) предрасположенность к суициду остаётся латентной, пока не активизируется в период полового созревания;
- 3) чтобы произошла попытка самоубийства, активированная предрасположенность должна быть вызвана стрессовым фактором.

Авторы уверены, что эта трёхступенчатая модель развития согласуется с некоторыми основными демографическими, эпидемиологическими и другими коррелятами суицида [95]. Надеемся, что данный обзор позволит заменить мнение о примате социально-экономических причин в формировании суицидального поведения и его финальной реализации в виде суицида в пользу формирования знания о биологической и генетической подоплёке суицидов, что, безусловно, должно сориентировать заинтересованных исследователей на разработку методов и средств профилактики суицидов.

try and behavioral reactions both against the background of normal mental status and against the background of severe mental disorders) and external trigger (environmental) factors. SB and overt mental disorders (bipolar depression, schizophrenia) are comorbid, but generally not associated. This can be represented schematically as follows – Fig. 1.

Our *findings* support the previously proposed three-stage model of the development of suicidality, based on the fact that converging data from familial, twin, adoptive, biochemical and molecular biological studies suggest that:

- 1) vulnerability to suicide may be genetically determined;
- 2) predisposition to suicide remains latent until it becomes active during puberty;
- 3) for a suicide attempt to occur, the activated predisposition must be caused by a stress factor.

The authors believe that this three-stage developmental model is consistent with some of the major demographic, epidemiological, and other correlates of suicide [95]. We hope that this review will allow us to replace the opinion about the primacy of socio-economic reasons in the formation of SB and its final implementation in the form of suicide in favor of developing knowledge about the biological and genetic background of suicides, which, of course, should guide interested researchers towards the development of methods and means of suicide prevention.

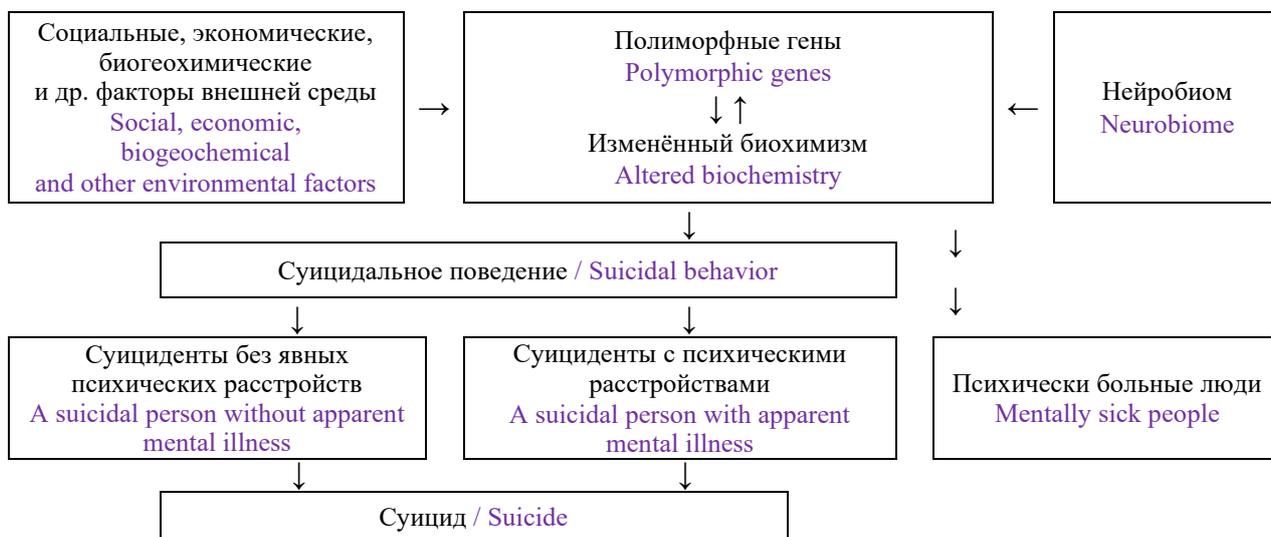


Рис. / Fig. 1

## Литература / References:

1. Voracek M., Sonneck G. Surname study of suicide in Austria: differences in regional suicide rates correspond to the genetic structure of the population. *Wien Klin Wochenschr.* 2007; 119 (11-12): 355-360. DOI: 10.1007/s00508-007-0787-2
2. Schulsinger F., Kety S.S., Rosenthal D., Wender P.H. A family study of suicide. In: Schou M, Stromgren E, editors. *Origin, prevention and treatment of affective disorders.* London: Academic Press. 1979. P. 277-287.
3. Brent D.A., Oquendo M., Birmaher B., Greenhill L., Kolko D., Stanley B., Zelazny J., Brodsky B., Bridge J., Ellis S., Salazar J.O., Mann J.J. Familial pathways to early-onset suicide attempt: risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59 (9): 801-807. DOI: 10.1001/archpsyc.59.9.801
4. Rajalin M., Hirvikoski T., Jokinen J. Family history of suicide and exposure to interpersonal violence in childhood predict suicide in male suicide attempters. *J Affect Disord.* 2013; 148 (1): 92-97. DOI: 10.1016/j.jad.2012.11.055
5. Brent D.A., Melhem N. Familial transmission of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am.* 2008; 31 (2): 157-177. DOI: 10.1016/j.psc.2008.02.001
6. Voracek M. Genetic factors in suicide: reassessment of adoption studies and individuals' beliefs about adoption study findings. *Psychiatr Danub.* 2007; 19 (3): 139-153.
7. Abbar M., Courtet P., Malafosse A., Castelnaud D. Génétique épidémiologique et moléculaire des conduites suicidaires [Epidemiologic and molecular genetic of suicidal behavior]. *Encephale.* 1996; 22 Spec № 4 (1): 9-24.
8. Carlin J.B., Gurrin L.C., Sterne J.A., Morley R., Dwyer T. Regression models for twin studies: a critical review. *Int J Epidemiol.* 2005; 34 (5): 1089-1099. DOI: 10.1093/ije/dyi153
9. Bouchard T.J.Jr., Lykken D.T., McGue M., Segal N.L., Tellegen A. Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science.* 1990; 250 (4978): 223-228. DOI: 10.1126/science.2218526
10. Tidemalm D., Runeson B., Waern M., Frisell T., Carlström E., Lichtenstein P., Långström N. Familial clustering of suicide risk: a total population study of 11.4 million individuals. *Psychol Med.* 2011; 41 (12): 2527-2434. DOI: 10.1017/S0033291711000833
11. Baldessarini R.J., Hennen J. Genetics of suicide: an overview. *Harv Rev Psychiatry.* 2004; 12 (1): 1-13. DOI: 10.1080/10673220490425915
12. Roy A., Rylander G., Sarchiapone M. Genetic studies of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am.* 1997; 20 (3): 595-611. DOI: 10.1016/s0193-953x(05)70332-4
13. Roy A., Segal N.L. Suicidal behavior in twins: a replication. *J Affect Disord.* 2001; 66 (1): 71-74. DOI: 10.1016/s0165-0327(00)00275-5
14. Zalsman G., Frisch A., Apter A., Weizman A. Genetics of suicidal behavior: candidate association genetic approach. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2002; 39 (4): 252-261.
15. Segal N.L. Suicidal behaviors in surviving monozygotic and dizygotic co-twins: is the nature of the co-twin's cause of death a factor? *Suicide Life Threat Behav.* 2009; 39 (6): 569-575. DOI: 10.1521/suli.2009.39.6.569
16. Maciejewski D.F., Creemers H.E., Lynskey M.T., Madden P.A., Heath A.C., Statham D.J., Martin N.G., Verweij K.J. Overlapping genetic and environmental influences on non-suicidal self-injury and suicidal ideation: different outcomes, same etiology? *JAMA Psychiatry.* 2014; 71 (6): 699-705. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.89
17. Kallmann F.J., De Porte J., De Porte E., Feingold L. Suicide in twins and only children. *Am J Hum Genet.* 1949; 1 (2): 113-126.
18. Carlin J.B., Gurrin L.C., Sterne J.A., Morley R., Dwyer T. Regression models for twin studies: a critical review. *Int J Epidemiol.* 2005; 34 (5): 1089-1099. DOI: 10.1093/ije/dyi153
19. Cardno A.G., Gottesman I.I. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet.* 2000; 97 (1): 12-17.
20. Haque F.N., Gottesman I.I., Wong A.H. Not really identical: epigenetic differences in monozygotic twins and implications for twin studies in psychiatry. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009; 151 C (2): 136-141. DOI: 10.1002/ajmg.c.30206
21. Voss M., Nylén L., Floderus B., Diderichsen F., Terry P.D. Unemployment and early cause-specific mortality: a study based on the Swedish twin registry. *Am J Public Health.* 2004; 94 (12): 2155-2161. DOI: 10.2105/ajph.94.12.2155
22. Козлов В.А., Голенков А.В. Связь продаж алкоголя с девиантным поведением в Чувашии. *Научный форум. Сибирь.* 2023; 9 (2): 33-36. [Kozlov V.A., Golenkov A.V. Connection of alcohol sales with deviant behavior in Chuvashia. *Scientific forum. Siberia = Nauchnyj forum. Sibir'.* 2023; 9 (2): 33-36.] (In Russ)
23. Kovas Y., Galajinsky E.V., Boivin M., Harold G.T., Jones A., Lemelin J.P., Luo Y., Petrill S.A., Plomin R., Tikhomirova T., Zhou X., Malykh S. The Russian School Twin Registry (RSTR): project PROGRESS. *Twin Res Hum Genet.* 2013; 16 (1): 126-133. DOI: 10.1017/thg.2012.133
24. Laing L. Black and white twins [Digital]. Mail online. 2006. <https://www.dailymail.co.uk/news/article-377839/Black-white-twins.html> Дата обращения: 12.11.2013
25. Moohread J. Different but the same: a story of black and white twins [Digital]. The Guardian. 2001/ <https://www.theguardian.com/lifeandstyle/2011/sep/24/twins-black-white> Дата последнего обращения 12.11.2013
26. Shammass J. Black and white twins: Meet the sisters who "couldn't look more different if they tried" [Digital]. Mirror. 2015. Дата последнего обращения 12.11.2023
27. Li C.T., Zhao S.M., Li L. Epigenetics and its new progress in monozygotic twins. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2009; 25 (3): 212-216. Chinese.
28. Wong A.H., Gottesman I.I., Petronis A. Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective. *Hum Mol Genet.* 2005; 14 Spec № 1: 11-18. DOI: 10.1093/hmg/ddi116
29. Huang K. Not identical: twins studies to reveal epigenetic differences. *Clin Genet.* 2010; 77 (3): 228-130. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2009.01321.x
30. Petronis A. Epigenetics and twins: three variations on the theme. *Trends Genet.* 2006; 22 (7): 347-350. DOI: 10.1016/j.tig.2006.04.010
31. Dixon-Salazar T., Silhavy J.L., Marsh S.E., Louie C.M., Scott L.C., Gururaj A., Al-Gazali L., Al-Tawari A.A., Kayserili H., Sztriha L., Gleeson J.G. Mutations in the AHI1 gene, encoding joubertin, cause Joubert syndrome with cortical polymicrogyria. *Am J Hum Genet.* 2004; 75 (6): 979-987. DOI: 10.1086/425985
32. Fisher H.L., Murphy T.M., Arseneault L., Caspi A., Moffitt T.E., Viana J., Hannon E., Pidsley R., Burrage J., Dempster E.L., Wong C.C., Pariante C.M., Mill J. Methyloomic analysis of monozygotic twins discordant for

- childhood psychotic symptoms. *Epigenetics*. 2015; 10 (11): 1014-1023. DOI: 10.1080/15592294.2015.1099797
33. Csankovszki G., Nagy A., Jaenisch R. Synergism of Xist RNA, DNA methylation, and histone hypoacetylation in maintaining X chromosome inactivation. *J Cell Biol.* 2001; 153 (4): 773–784. DOI: 10.1083/jcb.153.4.773
  34. Heisler L.E., Torti D., Boutros P.C., Watson J., Chan C., Winegarden N., Takahashi M., Yau P., Huang T.H., Farnham P.J., Jurisica I., Woodgett J.R., Bremner R., Penn L.Z., Der S.D. CpG Island microarray probe sequences derived from a physical library are representative of CpG Islands annotated on the human genome. *Nucleic Acids Res.* 2005; 33 (9): 2952–2961. DOI: 10.1093/nar/gki582
  35. Kaminsky Z.A., Tang T., Wang S.C., Ptak C., Oh G.H., Wong A.H., Feldcamp L.A., Virtanen C., Halfvarson J., Tysk C., McRae A.F., Visscher P.M., Montgomery G.W., Gottesman I.I., Martin N.G., Petronis A. DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat Genet.* 2009; 41 (2): 240–245. DOI: 10.1038/ng.286
  36. Ollikainen M., Smith K.R., Joo E.J., Ng H.K., Andronikos R., Novakovic B., Abdul Aziz N.K., Carlin J.B., Morley R., Saffery R., Craig J.M. DNA methylation analysis of multiple tissues from newborn twins reveals both genetic and intrauterine components to variation in the human neonatal epigenome. *Hum Mol Genet.* 2010; 19 (21): 4176–4188. DOI: 10.1093/hmg/ddq336
  37. Rolf B., Krawczak M. The germlines of male monozygotic (MZ) twins: Very similar, but not identical. *Forensic Sci Int Genet.* 2021; 50: 102408. DOI: 10.1016/j.fsigen.2020.102408
  38. O'Reilly L.M., Pettersson E., Quinn P.D., Klonsky E.D., Lundström S., Larsson H., Lichtenstein P., D'Onofrio B.M. The association between general childhood psychopathology and adolescent suicide attempt and self-harm: A prospective, population-based twin study. *J Abnorm Psychol.* 2020; 129 (4): 364–375. DOI: 10.1037/abn0000512
  39. O'Hare K.J.M., Korhonen T., Latvala A., Kaprio J., Linscott R.J. Association of subclinical psychosis with suicidal ideation: A twin study. *Schizophr Res.* 2020; 223: 173–178. DOI: 10.1016/j.schres.2020.07.010
  40. Sarkisian K., Van Hulle C., Goldsmith H.H. Persistence during childhood problem-solving as a predictor of active suicidal ideation during adolescence. *Res Child Adolesc Psychopathol.* 2021; 49 (4): 533–543. DOI: 10.1007/s10802-020-00726-4
  41. Wade T.D., Fairweather-Schmidt A.K., Zhu G., Martin N.G. Does shared genetic risk contribute to the occurrence of eating disorders and suicidality? *Int J Eat Disord.* 2015; 48 (6): 684-691. DOI: 10.1002/eat.22421
  42. Volk H.E., Todd R.D. Does the Child Behavior Checklist juvenile bipolar disorder phenotype identify bipolar disorder? *Biol Psychiatry.* 2007; 62 (2): 115-120. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.05.036
  43. Evins A.E., Korhonen T., Kinnunen T.H., Kaprio J. Prospective association between tobacco smoking and death by suicide: a competing risks hazard analysis in a large twin cohort with 35-year follow-up. *Psychol Med.* 2017; 47 (12): 2143-2154. DOI: 10.1017/S0033291717000587
  44. Scherrer J.F., Grant J.D., Agrawal A., et al. Suicidal behavior, smoking, and familial vulnerability. *Nicotine Tob Res.* 2012; 14 (4): 415-424. DOI: 10.1093/ntr/ntr230
  45. Few L.R., Werner K.B., Sartor C.E., et al. Early onset alcohol use and self-harm: a discordant twin analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015; 39 (11): 2134-2142. DOI: 10.1111/acer.12889
  46. Whitfield J.B., Pang D., Bucholz K.K., Madden P.A., Heath A.C., Statham D.J., Martin N.G. Monoamine oxidase: associations with alcohol dependence, smoking and other measures of psychopathology. *Psychol Med.* 2000; 30 (2): 443-454. DOI: 10.1017/s0033291799001798
  47. Sarkisian K.L., Van Hulle C.A., Hill Goldsmith H. Brooding, inattention, and impulsivity as predictors of adolescent suicidal ideation. *J Abnorm Child Psychol.* 2019; 47 (2): 333-344. DOI: 10.1007/s10802-018-0435-5
  48. Statham D.J., Heath A.C., Madden P.A., Bucholz K.K., Bierut L., Dinwiddie S.H., Slutske W.S., Dunne M.P., Martin N.G. Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychol Med.* 1998; 28 (4): 839-855. DOI: 10.1017/s0033291798006916
  49. Tomassini C., Juel K., Holm N.V., Skytthe A., Christensen K. Risk of suicide in twins: 51 year follow up study. *BMJ.* 2003; 327 (7411): 373–374. DOI: 10.1136/bmj.327.7411.373
  50. Buttenschön H.N., Flint T.J., Foldager L., Qin P., Christoffersen S., Hansen N.F., Kristensen I.B., Mortensen P.B., Børglum A.D., Mors O. An association study of suicide and candidate genes in the serotonergic system. *J Affect Disord.* 2013; 148 (2–3): 291–298. DOI: 10.1016/j.jad.2012.12.011
  51. Sack G.D. Risk of suicide in twins: suicide has social side. *BMJ.* 2003; 327 (7424): 1168–11689; author reply 1169. DOI: 10.1136/bmj.327.7424.1168-c
  52. Edwards A.C., Ohlsson H., Mościcki E., Crump C., Sundquist J., Lichtenstein P., Kendler K.S., Sundquist K. On the genetic and environmental relationship between suicide attempt and death by suicide. *Am J Psychiatry.* 2021; 178 (11): 1060–1069. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20121705
  53. Voracek M., Loibl L.M. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien Klin Wochenschr.* 2007; 119 (15-16): 463–475. DOI: 10.1007/s00508-007-0823-2
  54. Lynskey M.T., Glowinski A.L., Todorov A.A., Bucholz K.K., Madden P.A., Nelson E.C., Statham D.J., Martin N.G., Heath A.C. Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61 (10): 1026–1032. DOI: 10.1001/archpsyc.61.10.1026
  55. Linker J., Gillespie N.A., Maes H., Eaves L., Silberg J.L. Suicidal ideation, depression, and conduct disorder in a sample of adolescent and young adult twins. *Suicide Life Threat Behav.* 2012; 42 (4): 426–436. DOI: 10.1111/j.1943-278X.2012.00101.x
  56. Forsberg C.W., Estrada S.A., Baraff A., et al. Risk factors for suicide in the Vietnam – era twin registry. *Suicide Life Threat Behav.* 2022; 52 (4): 631–641. DOI: 10.1111/sltb.12848
  57. Fu Q., Heath A.C., Bucholz K.K., et al. A twin study of genetic and environmental influences on suicidality in men. *Psychol Med.* 2002; 32 (1): 11-24. DOI: 10.1017/s0033291701004846
  58. Lobo I. Multifactorial inheritance and genetic disease. *Nature Education.* 2008; 1 (1): 5.
  59. Tidemalm D., Runeson B., Waern M., et al. Familial clustering of suicide risk: a total population study of 11.4 million individuals. *Psychol Med.* 2011; 41 (12): 2527–2434. DOI: 10.1017/S0033291711000833
  60. Cho H., Guo G., Iritani B.J., Hallfors D.D. Genetic contribution to suicidal behaviors and associated risk factors among adolescents in the U.S. *Prev Sci.* 2006; 7 (3): 303-311. DOI: 10.1007/s11121-006-0042-5
  61. DiBlasi E., Kang J., Docherty A.R. Genetic contributions to suicidal thoughts and behaviors. *Psychol Med.* 2021; 51 (13): 2148-2155. DOI: 10.1017/S0033291721001720

62. Dutta R., Ball H.A., Siribaddana S.H., Sumathipala A., Samaraweera S., McGuffin P., Hotopf M. Genetic and other risk factors for suicidal ideation and the relationship with depression. *Psychol Med*. 2017; 47 (14): 2438–2449. DOI: 10.1017/S0033291717000940
63. Glowinski A.L., Bucholz K.K., Nelson E.C., Fu Q., Madden P.A., Reich W., Heath A.C. Suicide attempts in an adolescent female twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40 (11): 1300–1307. DOI: 10.1097/00004583-200111000-00010
64. Козлов В.А., Зотов П.Б., Голенков А.В. Суицид: генетика и патоморфоз. Монография. Тюмень: Вектор Бук, 2023. 200 с. [Kozlov V.A., Zotov P.B., Golenkov A.V. Suicide: genetics and pathomorphosis. Monography. Tyumen: Vector Book, 2023. 200 с.] (In Russ)
65. Козлов В.А., Тавинова Н.А., Голенков А.В. Склонность к отклоняющемуся поведению у студентов медицинского колледжа. *Девуантология*. 2022; 6 (1): 30–35. [Kozlov V.A., Tavinova N.A., Golenkov A.V. Predisposition to addictive behavior in students of medical college. *Deviant Behavior (Russia)*. 2022; 6 (1): 30–35.] (In Russ) DOI: 10.32878/devi.22-6-01(10)-30-35
66. Catalano R.A., Goldman-Mellor S., Karasek D.A., et al. Collective optimism and selection against male twins in utero. *Twin Res Hum Genet*. 2020; 23 (1): 45–50. DOI: 10.1017/thg.2020.2
67. Gilfillan C.P., Robertson D.M., Burger H.G., Leoni M.A., Hurley V.A., Martin N.G. The control of ovulation in mothers of dizygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81 (4): 1557–1562. DOI: 10.1210/jcem.81.4.8636367
68. Duffy D.L., Montgomery G.W., Hall J., Mayne C., Healey S.C., Brown J., Boomsma D.I., Martin N.G. Human twinning is not linked to the region of chromosome 4 syntenic with the sheep twinning gene FecB. *Am J Med Genet*. 2001; 100 (3): 182–186. DOI: 10.1002/ajmg.1255
69. Painter J.N., Willemsen G., Nyholt D., Hoekstra C., Duffy D.L., Henders A.K., Wallace L., Healey S., Cannon-Albright L.A., Skolnick M., Martin N.G., Boomsma D.I., Montgomery G.W. A genome wide linkage scan for dizygotic twinning in 525 families of mothers of dizygotic twins. *Hum Reprod*. 2010; 25 (6): 1569–1580. DOI: 10.1093/humrep/deq084
70. Mbarek H., van de Weijer M.P., van der Zee M.D., Ip H.F., Beck J.J., Abdellaoui A., Ehli E.A., Davies G.E., Baselmans B.M.L., Nivard M.G., Bartels M., de Geus E.J., Boomsma D.I. Biological insights into multiple birth: genetic findings from UK Biobank. *Eur J Hum Genet*. 2019; 27 (6): 970–979. DOI: 10.1038/s41431-019-0355-z
71. Lewkowitz A.K., López J.D., Keller M., Rosenbloom J.I., Macones G.A., Olsen M.A., Cahill A.G. Association between delivering live-born twins and acute psychiatric illness within 1 year of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 224 (3): 302.e1–302.e23. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.005
72. White T.G. Folie simultanée in monozygotic twins. *Can J Psychiatry*. 1995; 40 (7): 418–420. DOI: 10.1177/070674379504000710
73. Too L.S., Spittal M.J., Bugeja L., Reifels L., Butterworth P., Pirkis J. The association between mental disorders and suicide: A systematic review and meta-analysis of record linkage studies. *J Affect Disord*. 2019; 259: 302–313. DOI: 10.1016/j.jad.2019.08.054
74. Nock M.K., Hwang I., Sampson N.A., Kessler R.C. Mental disorders, comorbidity and suicidal behavior: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010; 15 (8): 868–876. DOI: 10.1038/mp.2009.29
75. Orri M., Geoffroy M.C., Turecki G., et al. Contribution of genes and environment to the longitudinal association between childhood impulsive-aggression and suicidality in adolescence. *J Child Psychol Psychiatry*. 2020; 61 (6): 711–720. DOI: 10.1111/jcpp.13163
76. Krebs G., Mataix-Cols D., Rijdsdijk F., et al. Concurrent and prospective associations of obsessive-compulsive symptoms with suicidality in young adults: A genetically-informative study. *J Affect Disord*. 2021; 281: 422–430. DOI: 10.1016/j.jad.2020.10.065
77. Wang M., Mather L., Svedberg P., Mittendorfer-Rutz E. Suicide attempt following sickness absence and disability pension due to common mental disorders: a prospective Swedish twin study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2020; 55 (8): 1053–1060. DOI: 10.1007/s00127-019-01803-w
78. Roy A., Rylander G., Forslund K., Asberg M., Mazzanti C.M., Goldman D., Nielsen D.A. Excess tryptophan hydroxylase 17 779C allele in surviving cotwins of monozygotic twin suicide victims. *Neuropsychobiology*. 2001; 43 (4): 233–236. DOI: 10.1159/000054895
79. Brezo J., Klempan T., Turecki G. The genetics of suicide: a critical review of molecular studies. *Psychiatr Clin North Am*. 2008; 31 (2): 179–203. DOI: 10.1016/j.psc.2008.01.008
80. Li D., He L. Further clarification of the contribution of the tryptophan hydroxylase (TPH) gene to suicidal behavior using systematic allelic and genotypic meta-analyses. *Hum Genet*. 2006; 119 (3): 233–240. DOI: 10.1007/s00439-005-0113-x
81. Courtet P., Jollant F., Castelnaud D., Buresi C., Malafosse A. Suicidal behavior: relationship between phenotype and serotonergic genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005; 133C (1): 25–33. DOI: 10.1002/ajmg.c.30043
82. Souery D., Oswald P., Linkowski P., Mendlewicz J. Molecular genetics in the analysis of suicide. *Ann Med*. 2003; 35 (3): 191–196. DOI: 10.1080/07853890310008242
83. Zouk H., McGirr A., Lebel V., Benkelfat C., Rouleau G., Turecki G. The effect of genetic variation of the serotonin 1B receptor gene on impulsive aggressive behavior and suicide. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007; 144B (8): 996–1002. DOI: 10.1002/ajmg.b.30521
84. Ozalp E. Intihar Davranışının Genetiği [The genetics of suicidal behavior]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2009 Spring; 20 (1): 85–93. (In Turkish)
85. Giegling I., Hartmann A.M., Möller H.J., Rujescu D. Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. *J Affect Disord*. 2006; 96 (1-2): 75–81. DOI: 10.1016/j.jad.2006.05.016
86. Anguelova M., Benkelfat C., Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol Psychiatry*. 2003; 8 (7): 646–653. DOI: 10.1038/sj.mp.4001336
87. Manuck S.B., Flory J.D., Ferrell R.E., Mann J.J., Muldoon M.F. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Res*. 2000 Jul 24; 95 (1): 9–23. DOI: 10.1016/s0165-1781(00)00162-1
88. Mann J.J., Arango V.A., Avenevoli S., Brent D.A., Champagne F.A., Clayton P., Currier D., Dougherty D.M., Haghghi F., Hodge S.E., Kleinman J., Lehner T., McMahon F., Mościcki E.K., Oquendo M.A., Pandey G.N., Pearson J., Stanley B., Terwilliger J., Wenzel A. Candidate endophenotypes for genetic studies of suicidal behavior. *Biol Psychiatry*. 2009; 65 (7): 556–563. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.11.021

89. Wasserman D., Geijer T., Rozanov V., Wasserman J. Suicide attempt and basic mechanisms in neural conduction: relationships to the SCN8A and VAMP4 genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005; 133B (1): 116-119. DOI: 10.1002/ajmg.b.30128
90. Tsai S.J., Hong C.J., Liou Y.J. Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35 (4): 809-817. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.10.014
91. Perlis R.H., Huang J., Purcell S., Fava M., Rush A.J., Sullivan P.F., Hamilton S.P., McMahon F.J., Schulze T.G., Potash J.B., Zandi P.P., Willour V.L., Penninx B.W., Boomsma D.I., Vogelzangs N., Middeldorp C.M., Rietschel M., Nöthen M., Cichon S., Gurling H., Bass N., McQuillin A., Hamshere M. Wellcome Trust Case Control Consortium Bipolar Disorder Group; Craddock N., Sklar P., Smoller J.W. Genome-wide association study of suicide attempts in mood disorder patients. *Am J Psychiatry.* 2010; 167 (12): 1499-1507. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.10040541. Erratum in: *Am J Psychiatry.* 2011; 168 (1): 100.
92. Schulze T., Thomas G., Galfalvy H., Zalsman G., Huang Y.Y., Murphy L., Rosoklija G., Dwork A.J., Haghghi F., Arango V., Mann J.J. A pilot genome wide association and gene expression array study of suicide with and without major depression. *World J Biol Psychiatry.* 2013; 14 (8): 574-582. DOI: 10.3109/15622975.2011.597875
93. Galfalvy H., Zalsman G., Huang Y.Y., Murphy L., Rosoklija G., Dwork A.J., Haghghi F., Arango V., Mann J.J. A pilot genome wide association and gene expression array study of suicide with and without major depression. *World J Biol Psychiatry.* 2013; 14 (8): 574-582. DOI: 10.3109/15622975.2011.597875
94. Gupta G., Deval R., Mishra A., Upadhyay S., Singh P.K., Rao V.R. Re-testing reported significant SNPs related to suicide in a historical high-risk isolated population from north east India. *Hereditas.* 2020; 157 (1): 31. DOI: 10.1186/s41065-020-00144-y
95. Verberne T.J. A developmental model of vulnerability to suicide: consistency with some recurrent findings. *Psychol Rep.* 2001; 89 (2): 217-226. DOI: 10.2466/pr0.2001.89.2.217

## BIOLOGY OF SUICIDALITY. TWINS AND SUICIDES

V.A. Kozlov, A.V. Golenkov

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

### Abstract:

Freely available information in the PubMed database on suicidal behavior of twins was collected and analyzed. In the literature review, data are stratified into thematic sections on the difficulties of determining heritability when assessing the suicidality of twins, predictors of their suicidal behavior, analysis and comparison of registry studies of suicidal behavior and its associations with genetic factors, gender stratification of suicidal behavior, suicidal behavior in twins with mental disorders, results case-control gene association studies and genome-wide studies of their suicidality. The genetic and epigenetic causes of discordance in monozygotic twins are considered. The pool of studies that has been formed to date allows us to conclude that suicidal behavior in twins is heritable and early manifests itself as a complex of verbal behavioral predictors. The basis for the formation of suicidal behavior is the accumulation of single nucleotide polymorphisms in the genome, the expression of which is associated with the formation of personality and its traits such as increased aggressiveness, hyperactivity, and attention disorder. Suicidal behavior and severe mental disorders (bipolar depression, schizophrenia) are comorbid, but generally not associated.

*Keyword:* suicidal behavior, mental disorders, twins, monozygotes, dizygotes, heredity, genome

### Вклад авторов:

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

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

### Authors' contributions:

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

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

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: 03.10.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 19.11.2023.

Для цитирования: Козлов В.А., Голеньков А.В. Биология суицидальности. Близнецы и суициды. *Суицидология.* 2023; 14 (4): 3-38. doi.org/10.32878/suiciderus.23-14-04(53)-3-38

For citation: Kozlov V.A., Golenkov A.V. Biology of suicidality. Twins and suicides. *Suicidology.* 2023; 14 (4): 3-38. (In Russ / Engl) doi.org/10.32878/suiciderus.23-14-04(53)-3-38