

## ЭПИГЕНЕТИКА, ГЕНЕТИКА И БИОХИМИЯ СУИЦИДА

В.А. Козлов, А.В. Голенков, Ф.В. Орлов

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

### EPIGENETICS, GENETICS AND BIOCHEMISTRY OF SUICIDE

V.A. Kozlov, A.V. Golenkov, F.V. Orlov

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; ResearcherID: I-5709-2014; ORCID iD 0000-0001-7488-1240; Scopus Author ID: 56712299500). Место работы и должность: профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: Россия, г. Чебоксары, Московский проспект, 45. Телефон: +7 (903) 379-56-44, электронный адрес: pooh12@yandex.ru

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

Орлов Федор Витальевич – кандидат медицинских наук, доцент (SPIN-код: 5604-0041; ResearcherID: AAI-4508-2020; ORCID iD: 0000-0002-8772-4428). Место работы и должность: доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», БУ «Республиканская психиатрическая больница». Адрес: г. Чебоксары, ул. Пирогова, 6. Телефон: (903)358-01-06, электронная почта: orlovf@yandex.ru

#### Information about the authors:

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

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

Orlov Fedor Vitalievich – MD, PhD (SPIN-code: 5604-0041; ResearcherID: AAI-4508-2020; ORCID iD: 0000-0002-8772-4428). Place of work and position: assistant professor of the department of psychiatrics, medical psychology and neurology, I.N. Ulyanov Chuvash State University, Republican Psychiatric Hospital. Address: Cheboksary, 6 Pirogov Str. Tel.: +7 (903) 358-01-06, email: orlovf@yandex.ru

Развитие методов молекулярной биологии позволило выявить новые, ранее неизвестные механизмы формирования суицидального фенотипа и суицидального поведения. Специалистам в области суицидологии это позволило расценить суицидальный фенотип как самостоятельную полигенную и мультифакторную патологию, которая может сопутствовать психическим заболеваниям как коморбидное состояние. Цель публикации – систематизация известных данных литературы о стойких биохимических изменениях, ассоциируемых с суицидальным фенотипом. Рассмотрены эпигенетические, генетические и биохимические маркеры, ассоциированные с суицидальным поведением и суицидами лиц без предшествующих психических заболеваний, а также молекулярно-биологический анализ случаев суицида у больных с большим депрессивным расстройством. Анализ современной литературы – публикации прямых исследований биологического материала, полученных от лиц с суицидальным поведением и суицидентов, а также метаанализов – даёт основания считать базовой причиной суицидального фенотипа нейровоспаление и/или проникновение в ликворную жидкость через генуинно скомпроментированный гематоэнцефалический барьер воспалительных цитокинов, образующихся у лиц с длительно протекающими истощающими хроническими воспалительными заболеваниями (латентная инфекция *Toxoplasma gondii*, ревматоидные заболевания, атопический дерматит, бронхиальная астма). Нейровоспаление, формирующее суицидальный фенотип, реализуется в результате однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоцииро-

ванных с генами гомеобокса и иммунного ответа, таких как интерлейкины-2, -4, -6, фактор некроза опухоли. В то время как интерлейкин-8, возможно оказывает защитный эффект. Кроме того, суицидальный фенотип с большой долей вероятности связан с генетически обусловленным нарушением обмена триптофана, вызванным активацией кинуренинового пути с сопутствующим истощением пула серотонина и индуцированием нейровоспаления по кинурениновому типу. Хроническое нейровоспаление меняет психотип и поведение в сторону формирования суицидального фенотипа. В результате индивидум формирует вокруг себя социальную среду, способствующую отягчению нейровоспаления, и суициду как финалу заболевания. Сделан *вывод*, что суицидальный фенотип формируется нейровоспалением.

*Ключевые слова:* суицид, однонуклеотидные полиморфизмы, эпигенетика, генетика биохимия, нейровоспаление, кинуренин, *Toxoplasma gondii*, кетамин, соли лития, холекальциферол

«... Гены не управляют поведением в смысле непосредственного вмешательства в его исполнение.

Они управляют поведением лишь в смысле программирования машины перед работой».

«... Поведенческий паттерн может не быть дарвиновской адаптацией...»

Ричард Докинз Расширенный фенотип:  
Дальнее влияние гена

«... В болезнях есть нечто большее, чем то, что можно найти в генах...»

*Дж. ван де Лемпут,  
Дж.Л. Хесс, С.Дж. Глатт, М.Т. Цуанг*  
(Генетика шизофрении: исторические данные и преобладающие свидетельства)

С точки зрения биологии, поведение есть конечный результат ряда визуально ненаблюдаемых последовательных регуляторных событий в центральной нервной системе, вызванных внутренними факторами организма и внешними факторами среды обитания, изменяющих гомеостаз и потому формирующих соответствующий индивидуальный поведенческий паттерн. Внешнее проявление поведения – двигательный паттерн как набор поступков, совершаемых в силу психических, личностных устремлений, совершаемых в условиях окружающей среды и требований социума. Рассматривая индивидум как сложную систему, неминуемо возникает вопрос о целеполагании (индивидуальном смысле жизни). Поскольку: «Цель – это идеальное по форме, предполагаемое, искомое состояние или свойство, почему-либо желательное, в направлении которого система изменяется под влиянием внешнего и внутреннего воздействия, причин и условий», – О.С. Разумовский [1], между геномом и двигательным паттерном должен находиться исполнительный механизм, преобразующий генетические задатки, определяющие психотип индивидума в его поведение – двигательную реакцию на своё внутреннее со-

“...Genes do not control behavior in the sense of directly interfering with its execution.

They control behavior only in the sense of programming the machine before operation.”

“...The behavioral pattern may not be a Darwinian adaptation...”

Richard Dawkins Extended Phenotype:  
The Long Range Influence of a Gene

“...There is more to disease than what can be found in genes...”

*J. van de Lemput, J.L. Hess,  
S.J. Glatt, M.T. Cuang*  
(Genetics of Schizophrenia: Historical Data and Preponderance of Evidence)

From a biological point of view, behavior is the end result of a series of visually unobservable sequential regulatory events in the central nervous system, caused by internal factors of the body and external factors of the environment, changing homeostasis and therefore forming the corresponding individual behavioral pattern. The external manifestation of behavior is a motor pattern as a set of actions performed due to mental, personal aspirations, performed in environmental conditions and the demands of society. Considering an individual as a complex system, the question of goal setting (individual meaning of life) inevitably arises. Since: “A goal is an ideal in form, expected, sought-after state or property, desirable for some reason, in the direction of which the system changes under the influence of external and internal influences, causes and conditions,” – O.S. Razumovsky [1], between the genome and the motor pattern there must be an actuator that transforms the genetic inclinations that determine the individual’s psychotype into his behavior – a motor reaction to his internal state, the state of the external world, the reflection of these states in his conscious-

стояние, состояние внешнего мира, отражение этих состояний в своём сознании и интерпретацию этого отражения самим сознанием. Это наше утверждение подтверждается, например, мнением Ричарда Докинза: «Ген «поведения X» – это ген каких-либо морфологических и физиологических состояний, способных вызвать это поведение» [2]. Но, движение живого существа всегда есть результат удовлетворения какой-либо ситуационной потребности – без жажды не будет действий, направленных на её удовлетворение, без голода не появится действий, позволяющих насытиться. Например, постулируется, что потребность, приобретая побудительную силу, становится мотивом преступления [3]. Таким образом, можно утверждать, что поведение – сложный двигательный паттерн, представляющий собой ежедневную деятельность живого существа, складывается из реализации ряда ситуационных потребностей, в свою очередь порождающих ряд других ситуационных потребностей. С этой точки зрения суицид можно рассматривать как финал аутоагрессивного поведенческого фенотипа, сформированного паттерном полиморфных генов, активность которых сопровождается комплексом нарушений регуляторного биохимизма головного мозга. Например, известно, что: «... некоторые малолетние преступники являются носителями определённой формы гена, вызывающего дефицит моноаминоксидазы, что (в сочетании с плохим питанием в детстве) сильно повышает вероятность антисоциального поведения у подростков» [4].

По оценкам генетических эпидемиологических исследований наследуемость самоубийств и попыток совершения суицида составляет от 17 до 55% [5] и не объясняется наследованием распространённых психических расстройств [6]. Другие авторы указывают, что наследуемость суицидального поведения составляет 30-50% в общей популяции и 30-55% у монозиготных близнецов [7, 8]. Очевидно, что деятельность одного единственного полиморфного гена не может сколь-либо существенно повлиять на поведение индивида, демонстрируемое им в течение всей жизни, если речь не идёт о таких тяжёлых моногенных заболеваниях, как фенилкетонурия, например. Суицидальное поведение, как сложный поведенческий паттерн, вероятно формируется паттерном полиморфных генов, возможно, образующих генную сеть или несколько генных сетей, работающих одновременно или сменяющих друг друга на протяжении жизни под воздействием психосоциальной и экономической среды, созданной носителем паттернов генов, фор-

ness and the interpretation of this reflection by consciousness itself. This statement of ours is confirmed, for example, by the opinion of Richard Dawkins: “The gene for “behavior X” is a gene for any morphological and physiological conditions that can cause this behavior” [2]. But the movement of a living being is always the result of satisfying some situational need – without thirst there will be no actions aimed at satisfying it, without hunger there will be no actions that allow you to get enough. For example, it is postulated that a need that has acquired a driving force becomes the motive for a crime [3]. Thus, it can be argued that behavior – a complex motor pattern, which represents the daily activity of a living being, consists of the implementation of a number of situational needs, which in turn give rise to a number of other situational needs. From this point of view, suicide can be considered as the finale of an autoaggressive behavioral phenotype formed by a pattern of polymorphic genes, the activity of which is accompanied by a complex of disorders of the regulatory biochemistry of the brain. For example, it is known that: “... some juvenile delinquents are carriers of a certain form of the gene that causes monoamine oxidase deficiency, which (combined with poor nutrition in childhood) greatly increases the likelihood of antisocial behavior in adolescents” [4].

Genetic epidemiological studies estimate that the heritability of suicide and suicide attempts ranges from 17 to 55% [5] and is not explained by the inheritance of common mental disorders [6]. Other authors indicate that the heritability of suicidal behavior is 30–50 % in the general population and 30–55% in monozygotic twins [7, 8]. It is obvious that the activity of one single polymorphic gene cannot significantly affect the behavior of an individual demonstrated throughout his life, unless we are talking about such severe monogenic diseases as phenylketonuria, for example. Suicidal behavior, as a complex behavioral pattern, is likely formed by a pattern of polymorphic genes, possibly forming a gene network or several gene networks, operating simultaneously or replacing each other throughout life under the influence of the psychosocial and economic environment created by the carrier of the gene patterns that form the suicidal phenotype. Since sui-

мирующего суицидальный фенотип. Поскольку суицидальное поведение наследуемо, между индивидуальным геномом, полиморфизмы которого допустимо ассоциировать с суицидальным поведением и его конечным результатом – суицидом – должна существовать регуляторная цепь, приводящая индивидуума к реализации финальной ситуативной потребности, то есть – суициду. И эта регуляторная цепь представляет собой ни что иное, как ряд нарастающих и устойчивых изменений биохимического статуса, в первую очередь головного мозга, направленно меняющих поведение носителя паттерна генов, формирующего суицидальный фенотип. В подтверждение наших идей приводим предположение Y. Dwivedi и соавт., что: «... расстройства настроения / самоубийства являются результатом неспособности мозга вырабатывать соответствующие адаптивные реакции на стимулы окружающей среды в результате нарушения синаптической и структурной пластичности» [9].

Следует заметить, что в настоящее время сильно меняется представление (базовая парадигма) о роли биохимических процессов в организме, которые, с одной стороны, в связи со значительным прогрессом изучения генных механизмов регуляции потеснены на второй план, с другой стороны, в связи с развитием средств вычислительной техники и появлением знаний о программных техниках регуляции и исполнительных интерфейсах, биохимический регуляторный уровень часто интерпретируется как интерфейс между геномом, тканями, органами и поведением в целом. Поэтому необходимо некоторое переосмысление известных биохимических нарушений, ассоциируемых с суицидами. Свойственный прошлому мышлению поиск единственной причины таких сложных поведенческих паттернов, как поведение вообще, суицидальное поведение, суициды, депрессивные состояния и др. психические нарушения и девиации в виде изменения концентраций в плазме крови или церебральной жидкости каких-либо медиаторов оказался несостоятелен.

Таким образом, для каждого устойчивого во времени варианта поведения возможно как постулировать наличие своего эндотипа, так и определить генную сеть, формирующую этот эндотип, в том числе за счёт наличия полиморфных генов. Концепция генной сети биохимических путей фокусируется на регуляции на нескольких уровнях организации, а не только на регуляторных отношениях транскрипции белков и регуляторных РНК. Деятель-

цидальное поведение наследуемо, между индивидуальным геномом, полиморфизмы которого допустимо ассоциировать с суицидальным поведением и его конечным результатом – суицидом – должна существовать регуляторная цепь, приводящая индивидуума к реализации финальной ситуативной потребности, то есть – суициду. И эта регуляторная цепь представляет собой ни что иное, как ряд нарастающих и устойчивых изменений биохимического статуса, в первую очередь головного мозга, направленно меняющих поведение носителя паттерна генов, формирующего суицидальный фенотип. В подтверждение наших идей приводим предположение Y. Dwivedi et al. that: “...mood disorders/suicide are the result of the brain's inability to generate appropriate adaptive responses to environmental stimuli as a result of impaired synaptic and structural plasticity“ [9].

It should be noted that currently the idea (basic paradigm) of the role of biochemical processes in the body is changing greatly, which, on the one hand, due to significant progress in the study of gene regulation mechanisms, has been relegated to the background, on the other hand, due to the development of means computer technology and the emergence of knowledge about software control techniques and executive interfaces, the biochemical regulatory level is often interpreted as the interface between the genome, tissues, organs and behavior as a whole. Therefore, some rethinking of the known biochemical abnormalities associated with suicide is necessary. The search for the sole cause of such complex behavioral patterns as behavior in general, suicidal behavior, suicides, depressive states, and other mental disorders and deviations in the form of changes in the concentrations of any mediators in the blood plasma or cerebral fluid turned out to be untenable.

Thus, for each behavior that is stable over time, it is possible to both postulate the presence of its own endophenotype and determine the gene network that forms this endophenotype, including due to the presence of polymorphic genes. The gene network concept of biochemical pathways focuses on regulation at multiple levels of organization, not just the regulatory relationships of protein transcription and regulatory RNAs. The activity of the endophenotype at the biochemical level should manifest itself as stable changes in homeostasis

ность эндотипа на биохимическом уровне должна проявлять себя устойчивыми изменениями гомеостаза с появлением как патологических продуктов обмена, так и количественными изменениями регуляторных веществ (гормонов, медиаторов, аутокоидов).

*Цель публикации* – систематизация известных данных литературы о стойких биохимических изменениях, ассоциируемых с суицидальным фенотипом.

Исследование биохимических причин суицидального поведения и совершения суицидов является достаточно сложной проблемой. Биохимический патогенез суицидального поведения широкого исследовался в XX веке, видимо в связи с неудовлетворительными результатами исследования медиаторных систем головного мозга, не повлекшими за собой высокоэффективного практического применения. Интерес к этим исследованиям несколько угас, и в настоящее время в качестве биохимических механизмов патогенеза суицидального поведения используются методики протеомного анализа и изучения некодирующих РНК. Для примера можно привести работу М. Asberg и соавт. (1976), исследовавших концентрации 5-гидроксииндолуксусной кислоты в спинномозговой жидкости у 68 пациентов с депрессией. Авторы обнаружили, что пациенты с концентрацией 5-гидроксииндолуксусной кислоты ниже 15 нг/мл совершали попытки суицидов чаще, чем больные с концентрацией выше 20 нг/мл [10]. Эта работа послужила основой для поиска связи между концентрацией 5-гидроксииндолуксусной кислоты в спинномозговой жидкости и совершением суицидов. Итогом этих поисков является вывод, что: «Кажущаяся «надёжной» связь низкой концентрации 5-гидроксииндолуксусной кислоты в ликворе с «суицидальностью» и «агрессией» на самом деле довольно слабая. Сообщения об ассоциациях подгрупп суицидального поведения (например, попыток насильственного самоубийства) с низкими концентрациями 5-гидроксииндолуксусной кислоты в ликворе, вероятно, представляют собой несколько преждевременный перевод результатов исследований, которые имеют недостатки в методологии» [11]. Такие ошибки, по-видимому, были связаны с убеждённостию, что суицидальное поведение и суициды обязательно связаны с каким-либо психическим заболеванием. Тогда как в настоящее время приходит понимание, что суицидальное поведение и суициды являются самостоятельной полигенной патологией, как это следует из процитированного выше полногеномного

with the appearance of both pathological metabolic products and quantitative changes in regulatory substances (hormones, mediators, autacoids).

*The aim of the publication* is to systematize the known literature data on persistent biochemical changes associated with the suicidal phenotype.

The study of the biochemical causes of suicidal behavior and suicide is a rather complex problem. The biochemical pathogenesis of suicidal behavior was widely studied in the 20th century, apparently due to the inconclusive results of research on the neurotransmitter systems of the brain, which did not lead to highly effective practical application. Interest in these studies has somewhat faded, and currently, methods of proteomic analysis and the study of non-coding RNAs are used as biochemical mechanisms of the pathogenesis of suicidal behavior. As an example, we can cite the work of M. Asberg et al. (1976), who studied the concentrations of 5-hydroxyindoleacetic acid in the cerebrospinal fluid of 68 patients with depression. The authors found that patients with 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations below 15 ng/ml attempted suicide more often than patients with concentrations above 20 ng/ml [10]. This work served as the basis for searching for an association between the concentration of 5-hydroxyindoleacetic acid in the cerebrospinal fluid and suicide. The result of these searches is the conclusion that: “The seemingly “reliable” connection between low concentrations of 5-hydroxyindoleacetic acid in the cerebrospinal fluid and “suicidality” and “aggression” is actually quite weak. Reports of associations of subgroups of suicidal behavior (eg, attempted suicide) with low cerebrospinal fluid concentrations of 5-hydroxyindoleacetic acid are likely to represent a somewhat premature translation of the results of studies that have methodological shortcomings” [11]. Such errors appeared to be associated with the belief that suicidal behavior and suicides are necessarily associated with some kind of mental illness. While there is now an understanding that suicidal behavior and suicides are an independent polygenic pathology, as follows from the genome-wide study cited above by J.L. Min et al. (2021), our literature reviews [12, 13] and data from other

исследования J.L. Min и соавт. (2021), наших обзоров литературы [12, 13] и данных других авторов [14, 15]. В целом, это привело к обнаружению новых патогенетических механизмов запуска суицидального поведения и формирования депрессивных состояний.

#### *Суициды и эпигеном*

Результаты эпигеномных исследований, в том числе процитированные выше, подтверждают множественность фенотипов, приводящих к суицидальному поведению. Одним из относительно недавно выделенных эпигеномных регуляторов клеточных функций являются длинные не кодирующие РНК (lncRNA), имеющие тканеспецифичный паттерн экспрессии [16]. Экспрессия lncRNA изменяется с возрастом [17]. Некоторые антисмысловые lncRNA могут влиять на пролиферацию, рост и дифференцировку нейронов [18]. К настоящему времени обнаружены связи между суицидальным поведением и изменением экспрессии некоторых lncRNA.

Так у лиц, совершивших насильственный суицид выявлена высокая экспрессия lncRNA LINC01268, локализуемая в гене MARCKS (ген миристоилированного, богатого аланином белка) [19]. Тогда как у депрессивных пациентов, совершивших завершённый суицид, в головном мозге были идентифицированы 2670 lncRNA. Из них три lncRNA RP11-326I11.3 по сравнению с IRF2 (ген регуляторного фактора интерферона 2, хромосомная локализация 4q35.1 [OMIM \*147576]), RP11-273G15.2 по сравнению с LY6E (комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус E, хромосомная локализация 8q24.3 [OMIM \*601384]), CTD-2647L4.4 по сравнению с HOX1 (ген гомеобокса 1, хромосомная локализация 7p15.2 [OMIM \*142950]) выдержали проверку на ассоциацию с суицидами, и все три маркера связаны с сигнальными функциями интерферонов [20]. SNP lncRNA также оказываются ассоциированы с суицидами. Так, SNP rs155979 с генотипом GC или GG lncRNA (расположен в хромосоме 5 в области глутаматного рецептора 6) ассоциирован с увеличением риска самоубийства в 2,08 раза [21]. Способ совершения суицида, возможно, прямо связан с экспрессией конкретных lncRNA. Так префронтальная экспрессия LINC01268 была выше при насильственных суицидах, чем при ненасильственных [22].

Одним из преимуществ функциональной концепции геномной сети является то, что её можно использовать для определения эндофенотипов поведения. Под эндофенотипами поведения понимаются дискретные функциональные фенотипы на уровне

авторов [14, 15]. In general, this led to the discovery of new pathogenetic mechanisms for triggering suicidal behavior and the formation of depressive states.

#### *Suicide and the epigenome*

The results of epigenomic studies, including those cited above, confirm the multiplicity of phenotypes leading to suicidal behavior. One of the relatively recently identified epigenomic regulators of cellular functions are long non-coding RNAs (lncRNAs), which have a tissue-specific expression pattern [16]. lncRNA expression changes with age [17]. Some antisense lncRNAs can affect proliferation, growth and differentiation of neurons [18]. To date, connections have been found between suicidal behavior and changes in the expression of some lncRNAs.

Thus, in persons who committed violent suicide, a high expression of lncRNA LINC01268, localized in the MARCKS gene (myristoylated alanine-rich protein gene) [19]. While in depressed patients who committed suicide, 2670 lncRNAs were identified in the brain. Of these, three lncRNA RP11-326I11.3 versus IRF2 (interferon regulatory factor 2 gene, chromosomal localization 4q35.1 [OMIM\*147576]), RP11-273G15.2 versus LY6E (lymphocyte antigen complex 6, E locus, chromosomal location 8q24.3 [OMIM \*601384]), CTD-2647L4.4 versus HOX1 (homeobox 1 gene, chromosomal location 7p15.2 [OMIM \*142950]) passed the test for association with suicide, and all three markers are associated with interferon signaling functions [20]. lncRNA SNPs also appear to be associated with suicide. Thus, SNP with the rs155979 GC or GG lncRNA genotype (located on chromosome 5 in the glutamate receptor 6 region) is associated with a 2.08-fold increase in the risk of suicide [21]. The mode of suicide may be directly related to the expression of specific lncRNAs. Thus, prefrontal expression of LINC 01268 was higher in violent suicides than in non-violent ones [22].

One advantage of the functional gene network concept is that it can be used to define behavioral phenotypes. Behavioral endophenotypes refer to discrete functional phenotypes at the level of organization between genotype and behavior, representing important functional components of the behavior itself [23]. Speaking about suicidal

организации между генотипом и поведением, представляющие важные функциональные компоненты самого поведения [23]. Говоря о суицидальных фенотипах, нельзя не процитировать более подробно результаты полногеномного исследования (GWAS), проведённого в Международном консорциуме генетики самоубийств (ISGC) на основе метаанализа 29782 случаев попыток самоубийства и 519961 человек контрольной группы из 18 когорт по всему миру. При исследовании общей и расходящейся генетической архитектуры у лиц, совершивших попытку суицида или завершившийся суицид с учётом психических расстройств и других известных факторов риска было обнаружено два локуса, ассоциированных с суицидами: 1) основной комплекс гистосовместимости (rs71557378, отношение шансов аллеля T=1,10 [1,06-1,13],  $p=1,97 \times 10^{-8}$ ) и 2) межгенный локус на хромосоме 7 (rs62474683, отношение шансов аллеля A=1,06 [1,04–1,08],  $p=1,91 \times 10^{-10}$ ). Межгенный локус на хромосоме 7 остался связанным с суицидами после поправок на наличие психических расстройств. При анализе факторов риска этот локус оказался вовлечён в рискованное поведение, курение и бессонницу. Суициды сильно генетически коррелировали с психическими расстройствами, в частности с глубокой депрессией, а также с курением, болью, рискованным поведением, нарушениями сна, более низким уровнем образования, репродуктивными особенностями, более низким социально-экономическим статусом и ухудшением общего состояния здоровья. После обусловливания психическими расстройствами генетические корреляции между суицидами и психическими расстройствами уменьшились, тогда как у лиц с непсихиатрическими чертами характера остались в основном неизменными. Наследуемость однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с суицидами, составила 6,8% ( $p=2,00 \times 10^{-42}$ ). Большая часть статистического увеличения результатов теста GWAS была обусловлена полигенностью. При расчёте генетических корреляций суицидов было выявлено 198 фенотипов, имевших значительную связь с суицидами, 133 из которых относились к одной из заранее определённых категорий риска совершения суицида. Наиболее значимые генетические корреляции были преимущественно с признаками, связанными с симптомами депрессии, курением и социально-экономическим статусом. Эти результаты демонстрируют, что генетическая связь с суицидами в этом локусе не опосредована риском развития психических расстройств. При этом нет свя-

phenotypes, one cannot help but cite in more detail the results of a genome-wide study (GWAS) conducted by the International Suicide Genetics Consortium (ISGC) based on a meta-analysis of 29,782 cases of suicide attempts and 519,961 men controls from 18 cohorts around the world. When studying the common and divergent genetic architecture in individuals who attempted or completed suicide, taking into account mental disorders and other known risk factors, two loci associated with suicide were found: 1) major histocompatibility complex (rs71557378, allele odds ratio T=1.10 [1.06-1.13],  $p=1.97 \times 10^{-8}$ ) and 2) intergenic locus on chromosome 7 (rs62474683, odds ratio of allele A=1.06 [1.04–1.08],  $p=1.91 \times 10^{-10}$ ). An intergenic locus on chromosome 7 remained associated with suicide after adjusting for the presence of mental disorders. When analyzing risk factors, this locus was involved in risky behavior, smoking and insomnia. Suicide was strongly genetically correlated with psychiatric disorders, particularly major depression, as well as smoking, pain, risky behavior, sleep disturbances, lower educational attainment, reproductive characteristics, lower socioeconomic status, and poorer general health. After conditioning for mental disorders, genetic correlations between suicide and mental disorders decreased while those with nonpsychiatric personality traits remained largely unchanged. The heritability of single nucleotide polymorphisms associated with suicide was 6.8% ( $p=2.00 \times 10^{-42}$ ). Most of the statistical increase in GWAS test results was due to polygenicity. When calculating genetic correlations of suicide, 198 phenotypes were identified that had a significant *relationship* with suicides, 133 of which fell into one of the predefined suicide risk categories. The most significant genetic correlations were predominantly with traits associated with depressive symptoms, smoking, and socioeconomic status. These results demonstrate that the genetic association with suicide at this locus is not mediated by the risk of developing mental disorders. At the same time, there is no connection between this locus and any gene, and the nearest gene encodes long non-coding RNA (LINC01392) at a distance of 149 kb. Single nucleotide polymorphism rs62474683 is a quantitative trait locus for methylation. The suicide risk allele was associated with de-

зи данного локуса с каким-либо геном, причём ближайший ген кодирует длинную некодирующую РНК (LINC01392) на расстоянии 149 кб. Однонуклеотидный полиморфизм rs62474683 является локусом количественного признака метилирования. Аллель риска совершения суицидов оказался связан со снижением метилирования близлежащего сайта метилирования ДНК (зонд cg04544267) в крови [24]. Однако этот сайт метилирования не был связан ни с одним генным транскриптом. Поскольку обусловливание суицидов наличием большого депрессивного расстройства уменьшало генетические корреляции с психическими расстройствами, тогда как генетическая корреляция суицидов с большинством непсихиатрических черт оставалась неизменной, авторы делают вывод, что значительная доля наследуемости однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциируемых с суицидами, не зависит от психиатрического диагноза и потому генетическая предрасположенность к суицидам, не опосредованная психическими расстройствами, является общей с генетической архитектурой непсихиатрических факторов риска [25].

У суицидентов и внезапно умерших лиц без психических и поведенческих нарушений различаются паттерны метилирования ДНК в некоторых областях головного мозга. Например, в результате проведения собственных исследований, дополненных метаанализом, в префронтальной коре у лиц, совершивших суицид по сравнению с контрольной группой лиц без психических заболеваний, ассоциированное с суицидами стабильное гипометилирование ДНК обнаружено в:

- 1) интронной области гена ELAVL4 (ELAV-подобный РНК-связывающий белок 4, хромосомная локализация 1p33-p32.3 [OMIM \*168360]);

- 2) всех пяти сайтах метил-CPG-связывающего доменного белка 1, расположенных в интроне 1 гена WRB (основной белок, богатый триптофаном, хромосомная локализация 18q21.1 [OMIM \*602915]);

- 3) промоторной области гена LGALS1 (лектин, связывающий галактозиды, растворимый, 1, хромосомная локализация 22q13.1 [OMIM \*150570]).

Кроме того, в мозжечке суицидентов гиперметилирование ДНК обнаружено в:

- 1) четырёх сайтах метил-CPG-связывающего доменного белка 1 гена *CERC2* (считыватель ацетиллизина гистонов, хромосомная локализация 22q11.1-q11.21 [OMIM \*156535]);

- 2) гене *SLC44A4* (белок, подобный переносчику холина 4, хромосомная локализация 6p21.33 [OMIM

creased methylation of a nearby DNA methylation site (probe cg04544267) in the blood [24]. However, this methylation site was not associated with any gene transcript. Because conditioning suicide on the presence of major depressive disorder reduced genetic correlations with psychiatric disorders, while genetic correlations of suicide with most nonpsychiatric traits remained unchanged, the authors conclude that a significant proportion of the heritability of single nucleotide polymorphisms associated with suicide is independent of psychiatric diagnosis and therefore genetic susceptibility to suicide, not mediated by mental disorders, is common to the genetic architecture of non-psychiatric risk factors [25].

Suicidal individuals and those who died suddenly and without mental or behavioral disorders have different DNA methylation patterns in some brain regions. For example, as a result of our own research, supplemented by meta-analysis, in the prefrontal cortex of individuals who committed suicide compared with a control group of individuals without mental illness, stable DNA hypomethylation associated with suicide was found in:

- 1) intronic region of the ELAVL4 gene (ELAV-like RNA-binding protein 4, chromosomal localization 1p33-p32.3 [OMIM \*168360]);

- 2) all five sites of methyl-CPG-binding domain protein 1, located in intron 1 of the WRB gene (basic tryptophan-rich protein, chromosomal localization 18q21.1 [OMIM \*602915];

- 3) promoter region of the LGALS1 gene (galactoside-binding lectin, soluble, 1, chromosomal localization 22q13.1 [OMIM \*150570]).

In addition, in the cerebellum of suicide victims, DNA hypermethylation was found in:

- 1) four sites of the methyl-CPG-binding domain protein 1 of the *CERC2* gene (histone acetyl-lysine reader, chromosomal localization 22q11.1-q11.21 [OMIM \*156535]);

- 2) *SLC44A4* gene (choline transporter-like protein 4, chromosomal localization 6p21.33 [OMIM \*606107]);

- 3) exon 3 of the *WWTR1* gene (transcription regulator containing the WW 1 domain, chromosomal localization 3q25.1



\*606107]);

3) экзоне 3 гена WWTR1 (регулятор транскрипции, содержащий домен WW 1, хромосомная локализация 3q25.1 [OMIM \*607392]);

4) участке, расположенном ниже промоторной области гена MED13L (белок 2, ассоциированный с рецептором гормона щитовидной железы, хромосомная локализация 12q24.21 [OMIM \*608771]).

Авторы сделали вывод, что найденные ими и подтверждённые результатами метаанализа изменения метилирования ДНК в мозжечке суицидентов независимы от сопутствующих психических расстройств. В отношении гипометилирования в префронтальной коре они такого вывода сделать не решились в связи с недостаточным количеством исследованного посмертного материала [26]. Как видим, даже один и тот же тип эпигенетической регуляции (метилирование / деметилирование) в разных областях головного мозга у одних и тех же лиц может иметь противоположную направленность, но ассоциироваться с однотипным поведением.

Экспрессия TNF- $\alpha$  была значительно выше в дорсолатеральной префронтальной коре у лиц, умерших в результате самоубийства, независимо от психиатрического диагноза. Уровень его экспрессии также был повышен у лиц с тяжёлым депрессивным расстройством, умерших по причинам, отличным от самоубийства. С другой стороны, экспрессия микроРНК miR-19a-3p была повышена специфически у лиц, умерших в результате самоубийства. В предварительном наблюдении аналогичное усиление регуляции TNF- $\alpha$  и miR-19a-3p наблюдалось в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с депрессией и суицидальными мыслями. Несмотря на свою способность напрямую воздействовать на TNF- $\alpha$  in vitro, miR-19a-3p не показал взаимодействия с TNF- $\alpha$  в дорсолатеральной префронтальной коре. РНК-связывающий белок Hu антиген R (HuR) потенциально стабилизировал транскрипт TNF- $\alpha$ , предположительно, путём секвестрирования его 3' - нетранслируемой области в результате ингибирования, опосредованного miR-19a-3p. Кроме того, сниженная экспрессия РНК-связывающего белка TRBP поддерживала аномалию во взаимодействии между miR-19a-3p и TNF- $\alpha$ . Кроме того, усиление транскрипции TNF- $\alpha$  было связано с гипометилированием промотора, тогда как у лиц, умерших в результате самоубийства, не наблюдалось генетического влияния на изменённую экспрессию TNF- $\alpha$  или miR-19a-3p [27].

По-видимому, к эпигенетической регуляции допустимо отнести случаи управления поведением па-

[OMIM \*607392]);

4) a region located downstream of the promoter region of the MED13L gene (thyroid hormone receptor associated protein 2, chromosomal localization 12q24.21 [OMIM \*608771]).

The authors concluded that the changes in DNA methylation in the cerebellum of suicide victims that they found and confirmed by the results of the meta-analysis are independent of concomitant mental disorders. Regarding hypomethylation in the prefrontal cortex, they did not dare to draw such a conclusion due to the insufficient amount of postmortem material studied [26]. As we can see, even the same type of epigenetic regulation (methylation / demethylation) in different areas of the brain in the same individuals can have the opposite direction, but be associated with the same type of behavior.

TNF- $\alpha$  expression was significantly higher in the dorsolateral prefrontal cortex in individuals who died by suicide, regardless of psychiatric diagnosis. Its expression levels were also increased in individuals with major depressive disorder who died from causes other than suicide. On the other hand, miR-19a-3p expression was increased specifically in individuals who died by suicide. In a preliminary observation, similar upregulation of TNF- $\alpha$  and miR-19a-3p was observed in peripheral blood mononuclear cells of patients with depression and suicidal ideation. Despite its ability to directly target TNF- $\alpha$  in vitro, miR-19a-3p did not show interaction with TNF- $\alpha$  in the dorsolateral prefrontal cortex. HuR potentially stabilized the TNF- $\alpha$  transcript, presumably by sequestering its 3' untranslated region as a result of miR-19a-3p-mediated inhibition. In addition, decreased expression of TRBP supported the abnormality in the interaction between miR-19a-3p and TNF- $\alpha$ . Additionally, increased transcription of TNF- $\alpha$  was associated with promoter hypomethylation, whereas no genetic influence on altered expression of TNF- $\alpha$  or miR-19a-3p was observed in individuals who died by suicide [27].

Apparently, cases of behavior control by parasites can be classified as epigenetic regulation. For example, suicide and suicidal behavior have been associated with acute or chronic *Toxoplasma* infection [28, 29]. It is known that in rats and mice *Toxoplasma*

разитами. Например, суициды и суицидальное поведение связывают с острой или хронической токсоплазменной инфекцией [28, 29]. Известно, что у крыс и мышей *Toxoplasma gondii* вызывает состояние «бесстрашия» перед кошками, подавляя отвращение к кошачьей моче и вызывая противоположную реакцию – влечение к моче кошек, что приводит к избирательно более частому поеданию именно инфицированных грызунов и более активному распространению этой паразитарной инфекции, для которой кошки являются окончательным хозяином. Паразит у инфицированных людей также вызывает половоразличные характерные изменения поведения, что связывают с различиями плазменных концентраций тестостерона у мужчин и женщин [30]. Насколько велика проблема инфицирования населения *T. gondii*? Считается, что в среднем в мире хроническую инфекцию *T. gondii* имеют около 25% населения [31]. То есть, при более чем семимиллиардном человечестве речь идёт примерно о двух миллиардах человек, хронически инфицированных *T. gondii*! Диапазон размаха хронического инфицирования *T. gondii* населения может составлять от 10–15% в США [32] и 0,79–16,8% в Китае [33] до 60% и более в южной части Центральной Америки, Средиземноморском регионе, Европе и некоторых частях Юго-Восточной Азии [33]. На основании метаанализа 24 исследований (всего 2259 случаев суицида и 9400 контрольных – смерти не связанные с суицидом) о связи латентного инфицирования *T. gondii* с суицидами, по принципу отсутствия предвзятости выделенных из предварительного набора из 715 исследований, теоретически вычислено – если инфекцию *T. gondii* устранить полностью, суицидальное поведение может снизиться на ~ 10% (95% ДИ: 3-19%) [34]. Связь латентной инфекции *T. gondii* с суицидами, но не наличием суицидальных мыслей, была подтверждена в метаанализе 22 исследований попыток самоубийства [35]. Общим результатом анализа связи латентной инфекции *T. gondii* с суицидами является вывод, что вероятность попытки самоубийства на 39-57% выше у *T. gondii*-IgG-позитивных индивидуумов [36].

*T. gondii* может заставить клетки, находящиеся в состоянии покоя, активировать программу клеточного цикла в результате взаимодействия собственного эффекторного белка плотных гранул TEEGR (генераторный регулятор, индуцирующий, ассоциированный с токсоплазмой EZH2) с регуляторным комплексом циклина E DP1 и связанными с ним факторами транскрипции [37]. Кроме того, TEEGR может свя-

*gondii* causes a state of “fearlessness” in front of cats, suppressing an aversion to cat urine and causing the opposite reaction – an attraction to cat urine, which leads to selectively more frequent eating of infected rodents and a more active spread of this parasitic infection, for which cats are the definitive host. The parasite also causes gender-specific behavioral changes in infected people, which is associated with differences in plasma testosterone concentrations between men and women [30]. How big is the problem of infection of the population *T. gondii*? It is believed that, on average, about 25% of the world's population is chronically infected with *T. gondii* [31]. That is, with a human population of more than seven billion, we are talking about approximately two billion people chronically infected with *T. gondii*! The range of chronic *T. gondii* infection in populations can range from 10–15% in the United States [32] and 0.79–16.8% in China [33] to 60% or more in southern Central America, the Mediterranean region, Europe and some parts of Southeast Asia [33]. Based on a meta-analysis of 24 studies (a total of 2259 cases of suicide and 9400 controls - deaths not related to suicide) on the relationship of latent infection *T. gondii* with suicide, based on the principle of lack of bias, selected from a preliminary set of 715 studies, theoretically calculated – if infection *T. gondii* eliminated completely, suicidal behavior may decrease by ~ 10% (95% CI: 3-19%) [34]. Association of latent infection with *T. gondii* with suicide, but not the presence of suicidal ideation, was confirmed in a meta-analysis of 22 studies of suicide attempts [35]. The general result of the analysis of the association of latent infection with *T. gondii* with suicide is the finding that the likelihood of attempting suicide is 39-57% higher in *T. gondii* – IgG -positive individuals [36].

*T. gondii* can cause quiescent cells to activate the cell cycle program through the interaction of its own dense granule effector protein TEEGR (generator-inducing regulator-associated toxoplasma EZH 2) with the cyclin E regulatory complex DP 1 and related transcription factors [37]. In addition, TEEGR can bind to the host transcription factors E2F3 and E2F4 when it is secreted into the host nucleus. The complex can further induce the expression of the host epigenetic enzyme EZH2 (histone-lysine-N-

зываются с факторами транскрипции хозяина E2F3 и E2F4, когда он секретируется в ядро хозяина. Комплекс может дополнительно индуцировать экспрессию эпигенетического фермента хозяина EZH2 (гистон-лизин-N-метилтрансфераза – EC 2.1.1.43, кодируемая геном EZH2, участвующим в метилировании гистонов и репрессии транскрипции), и в конечном итоге подавлять транскрипцию приблизительно 71 гена иммунной системы хозяина, обеспечивая сокрытие от иммунной системы и сохранение паразита [38]. Кроме того, тяжесть повреждения нейронов, индуцированного латентной инфекцией *T. gondii*, зависит от интенсивности экспрессии тирозингидрогеназы [39].

Биохимическая регуляция поведения *T. gondii* с формированием суицидального поведения может реализовываться несколькими механизмами. Например, внутриклеточный паразит *T. gondii* активирует кинурениновый путь метаболизма триптофана и поэтому уменьшает выработку серотонина и увеличивает синтез кинуренина [40, 41]. Сообщают об индуцированном *T. gondii* нейровоспалении, вызванном стимуляцией высвобождения интерлейкина-6 и TNF $\alpha$  [42]. TNF $\alpha$ , как оказалось, необходим для воспроизводства самой токсоплазмы в организме хозяина [43].

В экспериментах на животных (чаще грызунах) установлено, что *T. gondii* активирует воспалительные цитокины и хемокины, такие как: интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, TNF- $\alpha$ , – и хемокины, такие как: интерферон-индуцируемый белок 10 и моноцитарный хемотаксический белок 1, индуцирующие хемотаксис моноцитов и макрофагов в мозг и/или непосредственно вызывают апоптоз астроцитов и глии [44].

#### Суициды и однонуклеотидные полиморфизмы

В результате проведения GWAS в котором сравнивались однонуклеотидные полиморфизмы в префронтальной и передней поясной извилинах коры головного мозга 68 суицидентов и 31 человека умершего от других причин выявлено 58 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), 22 из которых были связаны с аллелями риска – ОШ от 2,7 до 6,9 (P<0,001). При посмертной психиатрической экспертизе, проведенной с помощью родственников, не найдено связи суицида с расстройствами настроения. Ни один из 58 отобранных SNP не имел значимой связи с показателем агрессивности в течение жизни. Большинство из 58 генов были связаны с иммунной системой [45]. В мета-анализе с общей размером

methyltransferase – EC 2.1.1.43, encoded by the EZH2 gene involved in histone methylation and transcriptional repression), and ultimately suppress the transcription of approximately 71 host immune system genes, providing hiding from the immune system and maintaining the parasite [38]. In addition, the severity of neuronal damage induced by latent infection *T. gondii* depends on the intensity of tyrosine hydrogenase expression [39].

Biochemical *behavior* regulation of *T. gondii* with the formation of suicidal behavior can be realized by several mechanisms. For example, an intracellular parasite *T. gondii* activates the kynurenine pathway of tryptophan metabolism and therefore reduces serotonin production and increases kynurenine synthesis [40, 41]. Reported induced *T. gondii* neuroinflammation caused by stimulation of the release of interleukin-6 and TNF- $\alpha$  [42]. TNF- $\alpha$  appears to be necessary for the reproduction of *Toxoplasma* itself in the host [43].

In experiments on animals (usually rodents), it was found that *T. gondii* activates inflammatory cytokines and chemokines, such as interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, TNF- $\alpha$ , and chemokines, such as interferon-inducible protein 10 and monocyte chemoattractant protein 1, inducing chemotaxis of monocytes and macrophages into the brain and/or directly causing apoptosis of astrocytes and glia [44].

#### Suicide and single nucleotide polymorphisms

As a result of a GWAS that compared single nucleotide polymorphisms in the prefrontal and anterior cingulate cortex in 68 suicides and 31 people who died from other causes, 58 single nucleotide polymorphisms (SNPs) were identified, 22 of which were associated with risk alleles – OR from 2.7 to 6.9 (p<0.001). A post-mortem psychiatric examination conducted with the help of relatives did not find a connection between suicide and mood disorders. None of the 58 selected SNPs were significantly associated with lifetime aggression scores. Most of the 58 genes were associated with the immune system [45]. A meta-analysis with a total sample size of 380 people (141 suicides and 239 deaths from other causes) found reduced gene expression of KCNJ2 (subfamily J, inward-rectifying potassium channel member 2 [OMIM \*600681]), A2M

выборки 380 человек (141 суицидент и 239 смертей от других причин) обнаружена сниженная экспрессия генов KCNJ2 (подсемейство J, член 2 канала, выпрямляющего калий внутрь [OMIM \*600681]), A2M (альфа-2-макроглобулин [OMIM \*103950]), AGT (ангиотензиноген [OMIM +106150]), PMP2 (белок периферического миелина 2 [OMIM \*170715]) и VEZF1 (цинковый палец эндотелия сосудов 1 [OMIM \*606747]). Исходя из полученных результатов авторы заключили, что суициды связаны с участием астроцитов, реакции на стресс, иммунной системы и микроглии [46]. Увеличение плазменных концентраций TNF- $\alpha$  у суицидентов в публикациях отмечается часто, но, как правило, не делается различий по полу. При сравнении 145 суицидентов без нарушений психики (завершённый суицид 28 мужчин; возраст 33,5 г. и 17 женщин – 18,2 г., остальные были госпитализированы после попытки суицида и выжили) со 160 случайно погибших лиц (группа контроля) генотип TNF- $\alpha$  308 G/G встречался чаще у мужчин суицидентов, но не женщин ( $p=0,017$ ). Частота генотипа интерлейкина-10 -1082 A/A как у мужчин, так и женщин суицидентов была выше, чем в контроле ( $p=0,017$ ). Генотип интерферона- $\gamma$  (+874) A/A у мужчин с завершённым суицидом обнаружен со значительно более высокой частотой, чем у мужчин контрольной группы ( $p=0,027$ ), но не у женщин [47]. Эта публикация интересна тем, что здесь ярко показано, что при стратификации суицидентов по полу между мужчинами и женщинами обнаруживаются выраженные различия частот SNP, ассоциируемых с суицидами, что, в частности может быть причиной гендерного парадокса, генетические причины которого мы обсуждали ранее [13].

С другой стороны, суицидальное поведение, приводящее к суициду, может формироваться независимыми биологическим регуляторами. Например, экспрессия TNF- $\alpha$  была значительно выше в префронтальной коре суицидентов (21 завершённый суицид у лиц с большим депрессивным расстройством и 22 суицида с другими психическими расстройствами) независимо от наличия и формы психиатрического диагноза. Экспрессия TNF- $\alpha$  была увеличена у субъектов с большим депрессивным расстройством, умерших не в результате суицида. Активация транскрипции TNF- $\alpha$  была вызвана гипометилированием промоторной области гена. Кроме того, у суицидентов независимо от интенсивности экспрессии TNF- $\alpha$  была увеличена экспрессия микроРНК miR-19a-3p [47]. Установлено, что miR-

(alpha-2-macroglobulin [OMIM \*103950]), AGT (angiotensinogen [OMIM +106150]), PMP2 (peripheral myelin protein 2 [OMIM \*170715]) and VEZF1 (vascular endothelial zinc finger 1 [OMIM \*606747]). Based on the results obtained, the authors concluded that suicide is associated with the participation of astrocytes, the stress response, the immune system and microglia [46]. An increase in plasma concentrations of TNF- $\alpha$  in suicide victims is often noted in publications, but, as a rule, no differences are made by gender. When comparing 145 suicide victims without mental disorders (completed suicide of 28 men; age 33.5 years and 17 women – 18.2 years, the rest were hospitalized after a suicide attempt and survived) with 160 accidentally killed individuals (control group) genotype TNF- $\alpha$  308 G/G was more common in male suicide victims, but not female ones ( $p=0.017$ ). The frequency of the interleukin-10-1082 A/A genotype in both male and female suicide victims was higher than in controls ( $p=0.017$ ). The interferon- $\gamma$ (+874) A/A genotype in men with completed suicide was found at a significantly higher frequency than in men in the control group ( $p=0.027$ ), but not in women [47]. This publication is interesting because it clearly shows that when stratifying suicide victims by gender, pronounced differences in the frequencies of SNPs associated with suicide are found between men and women, which, in particular, may be the cause of the gender paradox, the genetic causes of which we discussed earlier [13].

On the other hand, suicidal behavior leading to suicide can be formed by independent biological regulators. For example, TNF- $\alpha$  expression was significantly higher in the prefrontal cortex of suicidal individuals (21 completed suicides in those with major depressive disorder and 22 suicides in those with other psychiatric disorders), regardless of the presence and type of psychiatric diagnosis. TNF- $\alpha$  expression was increased in subjects with major depressive disorder who died not by suicide. Transcriptional activation of TNF- $\alpha$  was caused by hypomethylation of the promoter region of the gene. In addition, in suicide victims, regardless of the intensity of TNF- $\alpha$  expression, the expression of microRNA miR-19a-3p was increased [47]. It was found that

miR-19a-3p подавляет экспрессию гена инсулиноподобного фактора роста (IGFBP3), а ингибирование miR-19a-3p увеличивает экспрессию IGFBP3 [48]. В то время как IGFBP3 оказывает защитное действие при повреждении головного мозга, вызванном ишемией / реперфузией при ишемических инсультах, что было установлено при мета-анализе, объединившем в общей сложности 17 исследований и 2277 пациентов с ишемией головного мозга [49].

*Суициды: стресс и воспаление*

Одной из гипотез формирования суицидального поведения является представление, что суициды совершают лица, не справившиеся с длительно протекавшим стрессом. Однако не всё так однозначно, например, метаанализ 27 исследований, охвативший 779 попыток самоубийства и 1447 контрольных лиц, соответствовавших критериям приемлемости для исследования в целом, не выявил существенной связи самоубийств с уровнем кортизола. Но, в тех публикациях, где средний возраст выборки был указан ниже 40 лет, более высокий уровень кортизола оказался корреляционно связан с частотой попыток самоубийств ( $r=0,234$ ,  $p<0,001$ ), а там, где средний возраст составлял 40 лет или старше, корреляция концентраций кортизола с частотой суицидов была отрицательной ( $r=-0,129$ ,  $p<0,001$ ) [50], корреляции слабые, но статистически значимые. В другом метаанализе за ключевые медиаторы стресса были приняты кортизол, шесть маркеров воспаления (интерлейкин-6, интерлейкин-4, интерлейкин-2, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферон- $\gamma$  и трансформирующий фактор роста  $\beta$ , а также аллель однонуклеотидного полиморфизма гена FKBP5 (иммуофилин из семейства белков, связывающихся с иммуносупрессорами, такими как FK506, рапамицин и циклоспорин А, взаимодействует со зрелыми гетерокомплексами кортикоидных рецепторов [OMIM \* 186945]), концентрации которых были исследованы у 1348 пациентов с суицидальными наклонностями, определённых как пытавшиеся совершить самоубийство, завершившие его или пациенты с тяжёлыми суицидальными мыслями, и 1750 лиц без суицидальных мыслей, определённых как здоровые люди контрольной группы и психиатрические пациенты без суицидальных мыслей или предыдущих попыток. Результатом метаанализа стал вывод, что, по сравнению с контрольной группой лиц, у пациентов, совершающих самоубийства, нарушена регуляция динамической взаимосвязи сети стресса. А также, что одним из нейробиологических коррелятов суици-

miR-19a-3p suppresses the expression of the insulin-like growth factor gene (IGFBP3), and inhibition of miR-19a-3p increases the expression of IGFBP 3 [48]. While IGFBP 3 has a protective effect against brain injury caused by ischemia/reperfusion in ischemic strokes, which was found in a meta-analysis that combined a total of 17 studies and 2277 patients with cerebral ischemia [49].

*Suicide: stress and inflammation*

One of the hypotheses for the formation of suicidal behavior is the idea that suicide is committed by people who have not coped with long-term stress. However, not everything is so clear, for example, a meta-analysis of 27 studies involving 779 suicide attempts and 1447 controls who met the eligibility criteria for the study as a whole did not find a significant association of suicide with cortisol levels. But, in those publications where the average age of the sample was reported below 40 years, higher cortisol levels were correlated with the rate of suicide attempts ( $r=0.234$ ,  $p<0.001$ ), and where the average age was 40 years or older, the correlation Cortisol concentrations and suicide rates were negative ( $r=-0.129$ ,  $p<0.001$ ) [50], the correlations were weak but statistically significant. In another meta-analysis, cortisol, six inflammatory markers (interleukin-6, interleukin-4, interleukin-2, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  and transforming growth factor- $\beta$ , and a single nucleotide polymorphism gene allele were identified as key stress mediators FKBP5 (an immunophilin from the family of proteins that bind to immunosuppressive drugs such as FK506, rapamycin and cyclosporine A, interacts with mature heterocomplexes of corticoid receptors [OMIM \* 186945]), the concentrations of which were studied in 1,348 suicidal patients, defined as suicide attempters, completers, or patients with severe suicidal ideation, and 1,750 individuals without suicidal ideation, defined as healthy controls and psychiatric patients without suicidal ideation. or previous attempts. The result of the meta-analysis was the conclusion that, compared with the control group of individuals, patients who commit suicide have impaired regulation of dynamic stress network relationships. And also that one of the neurobiological correlates of suicidal behavior may

дального поведения может быть генетическая предрасположенность к стрессу с последующим аномальным функционированием оси стресса кортизола, наряду с аномальными взаимодействиями между медиаторами системы воспаления [51]. Результат этого исследования перекликается с процитированным во введении результатом GWAS, в котором было установлена связь суицидов с генами комплекса гистосовместимости, обеспечивающего формирование и регуляцию иммунного ответа, в том числе через контроль плазменных концентраций перечисленных выше маркеров воспаления.

В другой работе исследовалась связь воспалительных маркеров у 58 депрессивных больных, имевших суицидальные мысли без суицидального поведения в сопоставлении с 61 пациентом с депрессией, но без суицидальных мыслей. У пациентов с суицидальными мыслями было обнаружено статистически значимое увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов по сравнению с пациентами без суицидальных мыслей. Плазменные концентрации кортизола в обеих группах не различались [52]. Ассоциация СРБ, общего маркера воспаления с депрессией и интерлейкина-6 с депрессией и суицидальностью найдена в GWAS, охватившем 730413 обследуемых [53].

В свете изложенного становится понятно, почему пациенты с хроническими истощающими воспалительными процессам нередко заканчивают жизнь суицидом. Считается, что суицид они совершают потому, что не могут выдерживать длительно протекающую хроническую боль. Но, если суициды действительно связаны с каскадом белков-маркеров воспаления, оказывается, что хроническая боль – это всего лишь яркая маска, скрывающая истинный патогенез суицида – воздействие белков воспаления на нейронные процессы. В качестве косвенного доказательства можем сослаться на ранее опубликованную нами работу о бессимптомном локальном амилоидозе шишковидной железы, выявленном нами примерно у 50% и суицидентов, и лиц контрольной группы, погибших в результате несчастного случая [54]. В этой публикации нами был сделан вывод, что амилоидоз шишковидной железы не является причиной суицида, поскольку и у суицидентов, и в контрольной группе частота встречаемости бессимптомного локального амилоидоза оказалась одинаковой. Но, с одной стороны, амилоидоз шишковидной железы явно был следствием длительно протекавшего в головном мозге этих людей хронического вялотекуще-

be genetic predisposition to stress with subsequent abnormal functioning of the cortisol stress axis, along with abnormal interactions between mediators of the inflammatory system [51]. The result of this study echoes the GWAS result cited in the introduction, in which a connection between suicides and histocompatibility complex genes was established, which ensures the formation and regulation of the immune response, including through the control of plasma concentrations of the above inflammatory markers.

Another study examined the association of inflammatory markers in 58 depressed patients who had suicidal ideation without suicidal behavior versus 61 depressed patients without suicidal ideation. Patients with suicidal ideation showed statistically significant increases in C-reactive protein (CRP) concentrations and erythrocyte sedimentation rate compared with patients without suicidal ideation. Plasma cortisol concentrations did not differ between the two groups [52]. The association of CRP, a general marker of inflammation with depression, and interleukin-6 with depression and suicidality was found in a GWAS that included 730,413 subjects [53].

In light of the above, it becomes clear why patients with chronic debilitating inflammatory processes often commit suicide. It is believed that they commit suicide because they cannot withstand long-term chronic pain. But if suicide is indeed associated with a cascade of inflammatory marker proteins, it turns out that chronic pain is just a bright mask hiding the true pathogenesis of suicide - the effect of inflammatory proteins on neural processes. As indirect evidence, we can refer to our previously published work on asymptomatic local amyloidosis of the pineal gland, which we identified in approximately 50% of both suicide victims and controls who died as a result of an accident [54]. In this publication, we concluded that amyloidosis of the pineal gland is not a cause of suicide, since the incidence of asymptomatic local amyloidosis was the same in both suicide victims and the control group. But, on the one hand, amyloidosis of the pineal gland was clearly a consequence of a long-term chronic, sluggish inflammatory process in the brain of these people (otherwise, where would amy-

го воспалительного процесса (иначе, с чего бы взялся амилоидозу), с другой стороны, мы не смогли провести стратификацию контрольной группы на истинно несчастные случаи и суициды, выглядящие как несчастные случаи, поскольку скрытые суициды всегда тяжелы для диагностики.

В настоящее время возможно быстрое купирование суицидальных мыслей и намерений, в том числе при незавершённом суициде с помощью введения кетамина в субанестетической дозе, даже однократное введение которого вызывает стойкий антидепрессивный постэффект [55-57]. Механизм купирующего суицидальные мысли и суицидальное поведение действия кетамина не установлен, его эффект связывали с вызванной кетаминем блокадой NMDA-рецепторов, но другие блокаторы NMDA-рецепторов оказались неэффективны как антидепрессанты и средства профилактики суицидов у суицидентов [58]. В то же время, существует значительное количество исследований, в которых описывается противовоспалительное действие кетамина. Например, обнаружен механизм противовоспалительного действия кетамина связанный с влиянием на протеинкиназу mTOR [59]. Кроме того, найдено, что у больных с большим депрессивным психозом в фазу обострения значительно увеличены плазменные концентрации интерлейкина-12 и интерлейкина IL-6 в плазме, а также число классических провоспалительных макрофагов M1 в крови. Кетамин в дозе 10 мг/кг снижал число макрофагов M1 в результате репрограммирования их в альтернативный подтип M2-макрофагов (блокирующих воспаление [60]) и поэтому увеличивал число в M2-макрофагов в селезёнке и ЦНС [61]. Кроме того, кетамин ингибирует выработку и высвобождение провоспалительных цитокинов, интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6 и TNF- $\alpha$  макрофагами [62], а также клетками микроглии [63] и астроцитами [64]. С блокадой нейровоспаления может быть связан и антисуицидальный эффект Li<sup>+</sup> противовоспалительные эффекты которого связывают с ингибированием гликогенсинтазокиназы-3, увеличивающей концентрации цитокинов воспаления [65].

Таким образом, механизм подавления кетаминем и Li<sup>+</sup>суицидальных мыслей, суицидального поведения и депрессивных состояний может быть обусловлен их противовоспалительными эффектами.

Если повышение концентраций интерлейкина-6 считают причиной нейровоспаления и суицидов, то концентрации интерлейкина-8 и фактора роста эндо-

loidosis come from); on the other hand, we were not able to stratify the control group into true accidents and suicides that look like accidents and, since hidden suicides are always difficult to diagnose.

Currently, it is possible to quickly relieve suicidal thoughts and intentions, including incomplete suicide, by administering ketamine in a subanesthetic dose, even a single administration of which causes a persistent antidepressant aftereffect [55-57]. The mechanism of action of ketamine that relieves suicidal thoughts and behavior has not been established; its effect was associated with ketamine-induced blockade of NMDA receptors, but other NMDA receptor blockers were ineffective as antidepressants and means of preventing suicide in suicidal individuals [58]. At the same time, there is a significant number of studies that describe the anti-inflammatory effects of ketamine. For example, the mechanism of the anti-inflammatory effect of ketamine was discovered to be related to the effect on the mTOR protein kinase [59]. In addition, it was found that in patients with major depressive psychosis during the exacerbation phase, plasma concentrations of interleukin-12 and interleukin IL-6 in plasma, as well as the number of classical pro-inflammatory M1 macrophages in the blood, were significantly increased. Ketamine at a dose of 10 mg/kg reduced the number of M1 macrophages as a result of their reprogramming into an alternative subtype of M2 macrophages (blocking inflammation [60]) and therefore increased the number of M2 macrophages in the spleen and central nervous system [61]. In addition, ketamine inhibits the production and release of pro-inflammatory cytokines, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6 and TNF- $\alpha$  by macrophages [62], as well as microglial cells [63] and astrocytes [64]. The blockade of neuroinflammation may also be associated with the anti-suicidal effect of Li<sup>+</sup>, the anti-inflammatory effects of which are associated with inhibition of glycogen synthase kinase-3, which increases the concentration of inflammatory cytokines [65].

Thus, the mechanism of ketamine and Li<sup>+</sup> suppression of suicidal ideation, suicidal behavior and depressive states may be due to their anti-inflammatory effects.

If increased concentrations of interleukin-6 are considered a cause of neuroin-

теля сосудов в ликворе у 43 лиц не принимавших никаких лекарств до совершения попытки самоубийства были снижены по сравнению с 20 здоровыми добровольцами мужского пола. Кроме того, фактор роста эндотелия сосудов в ликворе показал значительную отрицательную корреляцию с тяжестью депрессии. Тогда как концентрации интерлейкина-6 в ликворе у лиц, пытавшихся совершить самоубийство и здоровых лиц контрольной группы, не различались. Поэтому авторы расценили интерлейкин-8 и фактор роста эндотелия сосудов как антагонисты интерлейкина-6, блокирующие нейровоспаление и факторы, защиты от возможного совершения суицида [66]. Более того, в результате метаанализа 18 исследований, включавшего 583 пациента с суицидальными наклонностями, 315 пациентов без суицидальных наклонностей и 845 здоровых контрольных субъектов найдена математически сильная связь суицидальности с повышенными концентрациями интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6 и снижением концентрации интерлейкина-2 в плазме крови, достаточная для того, чтобы уверенно различать психиатрических пациентов со склонностью к суициду от психиатрических пациентов без таковой и здоровых лиц. Эти же авторы нашли повышенное содержание интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-6 в головном мозге после завершённого суицида, и выявили связь низких концентраций интерлейкина-8 с суицидальным поведением [67].

Ещё одним цитокином воспаления является интерферон-1, клиническое применение которого часто сопровождается такими побочными эффектами, как депрессивные симптомы и попытки самоубийства. Авторы связывают индукцию депрессивного и суицидального поведения интерфероном-1 с вызванной им увеличением активности индоламин 2,3-диоксигеназы [68]. Действительно, позднее было найдено, что активность индоламин 2,3-диоксигеназы увеличена у больных с депрессией и суицидальным поведением, что связано с увеличением синтеза кинуренина и вызванной его повышенными концентрациями индукцией нейровоспаления [69]. Биохимическим отражением которого может являться уменьшение синтеза серотонина, имеющего общий субстрат-предшественник с кинуренином – триптофан. И если, по крайней мере у мужчин, плазменные концентрации серотонина коррелируют с показателями хорошего настроения [70], то кинуренин является связывающим звеном между провоспалительными цитокинами и депрессивными состояниями [71]. Мета-

inflammation and suicide, then the concentrations of interleukin-8 and vascular endothelial growth factor in the cerebrospinal fluid of 43 individuals who did not take any medications before attempting suicide were reduced compared to 20 healthy male volunteers. In addition, cerebrospinal fluid vascular endothelial growth factor showed a significant negative correlation with depression severity. While the concentrations of interleukin-6 in the cerebrospinal fluid did not differ between individuals who attempted suicide and healthy controls. Therefore, the authors assessed interleukin-8 and vascular endothelial growth factor as interleukin-6 antagonists, blocking neuroinflammation and factors protecting against possible suicide [66]. Moreover, a meta-analysis of 18 studies including 583 suicidal patients, 315 non-suicidal patients, and 845 healthy controls found a mathematically strong association of suicidality with increased plasma interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, and decreased plasma interleukin-2 concentrations. sufficient blood to reliably distinguish suicidal psychiatric patients from nonsuicidal psychiatric patients and healthy individuals. The same authors found increased levels of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 in the brain after completed suicide, and identified an association between low concentrations of interleukin-8 and suicidal behavior [67].

Another inflammatory cytokine is interferon-1, the clinical use of which is often accompanied by side effects such as depressive symptoms and suicide attempts. The authors associate the induction of depressive and suicidal behavior by interferon-1 with the increase in activity caused by it indoleamine 2,3-dioxygenase [68]. Indeed, it was later found that indoleamine 2,3-dioxygenase activity is increased in patients with depression and suicidal behavior, which is associated with an increase in kynurenine synthesis and the induction of neuroinflammation caused by its increased concentrations [69]. The biochemical reflection of which may be a decrease in the synthesis of serotonin, which has a common precursor substrate with kynurenine – tryptophan. And if, at least in men, plasma concentrations of serotonin correlate with indicators of good mood [70], then kynurenine is a link between pro-inflammatory cytokines and depressive states [71]. The metabolic pathway for the synthesis of



болический путь синтеза кинуренина сопровождается синтезом хинолиновой кислоты. И хинолиновая кислота и гидроксикинуренин являются нейротоксическими факторами центральной нервной системы, вызывающими воспаление в головном мозге [72]. Активность индоламин 2,3-диоксигеназы значительно увеличивают интерферон- $\gamma$ , интерлейкины-6 и -1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  [73-75].

Известно, что число суицидов увеличено у лиц с низкими концентрациями (<25,5 нг/мл) витамина D3 в крови [76] и ряд других работ. Это явление можно объяснить тем, что витамин D ингибирует высвобождение интерлейкина-6 и TNF- $\alpha$  из моноцитов человека [77].

Каким образом цитокины воспаления могут попадать в головной мозг? Либо синтезироваться непосредственно в головном мозге, либо проникать через скомпрометированный (то есть, с повышенной проницаемостью) гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Так у лиц, совершивших попытку суицида, по сравнению со здоровыми лицами в ликворе обнаружены более высокие концентрации гиалуроновой кислоты с гликозаминогликаном ( $p=0,003$ ) и металлопротеиназы-9 ( $p=0,004$ ). Концентрации гиалуроновой кислоты с гликозаминогликаном в ликворе коррелировали с увеличенной проницаемостью ГЭБ ( $p<0,001$ ), а металлопротеиназы-9 – с концентрациями молекулы клеточной адгезии sCD44 ( $p=0,005$ ), которая связывается с гиалуроновой кислотой с гликозаминогликаном и экспрессируется астроцитами, микроглией и некоторыми нейронами [78]. Таким образом, существуют прямые доказательства, что у лиц с суицидальным поведением проницаемость ГЭБ первично более высокая, чем у здоровых лиц, и поэтому воспалительные цитокины могут проникать в головной мозг из крови.

Синтез воспалительных цитокинов непосредственно в головном мозге, по крайней мере у лиц с депрессией, осуществляется активированной микроглией передней части поясной извилины. Авторами установлено, что у самоубийц с депрессией в поясной извилине доля кровеносных сосудов, окружённых макрофагами высокой плотности, более чем в 2 раза выше, чем у лиц контрольной группы, умерших внезапно и не имевших психических, неврологических или воспалительных заболеваний. Число праймированных и разветвлённых клеток микроглии было значительно увеличено ( $p=0,03$ ) у самоубийц с депрессией, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у самоубийц с депрессией была значи-

кynurenine is accompanied by the synthesis of quinolinic acid. Both quinolinic acid and hydroxykynurenine are central nervous system neurotoxic factors that cause inflammation in the brain [72]. The activity of indoleamine 2,3-dioxygenase is significantly increased by interferon- $\gamma$ , interleukins-6 and -1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  [73-75].

It is known that the number of suicides is increased in individuals with low concentrations (<25.5 ng/ml) of vitamin D3 in the blood [76] and a number of other works. This phenomenon can be explained by the fact that vitamin D inhibits the release of interleukin-6 and TNF- $\alpha$  from human monocytes [77].

How can inflammatory cytokines enter the brain? Either synthesized directly in the brain, or penetrate through a compromised (i.e., increased permeability) blood-brain barrier (BBB). Thus, in individuals who attempted suicide, compared to healthy individuals, higher concentrations of hyaluronic acid with glycosaminoglycan ( $p=0.003$ ) and metalloproteinase-9 ( $p=0.004$ ) were found in the cerebrospinal fluid. Concentrations of hyaluronic acid with glycosaminoglycan in the cerebrospinal fluid correlated with increased permeability of the BBB ( $p<0.001$ ), and metalloproteinase-9 correlated with concentrations of the cell adhesion molecule sCD44 ( $p=0.005$ ), which binds to hyaluronic acid with glycosaminoglycan and is expressed by astrocytes, microglia and some neurons [78]. Thus, there is direct evidence that in individuals with suicidal behavior, the permeability of the BBB is initially higher than in healthy individuals, and therefore inflammatory cytokines can enter the brain from the blood.

The synthesis of inflammatory cytokines directly in the brain, at least in people with depression, is carried out by activated microglia of the anterior cingulate cortex. The authors found that in suicides with depression in the cingulate gyrus, the proportion of blood vessels surrounded by high-density macrophages is more than 2 times higher than in individuals in the control group who died suddenly and did not have mental, neurological or inflammatory diseases. The number of primed and ramified microglial cells was significantly increased ( $p=0.03$ ) in depressed suicide victims compared to controls. In addition, the expression of the AIF1 gene (the allograft inflammato-

тельно увеличена экспрессия гена AIF1 (ген воспалительного фактора 1 аллотрансплантата, расположен в области главного комплекса гистосовместимости 6p21.33 [OMIM \*601833], его продукт – белок IBA1 и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (синоним CCL2, расположение гена 1 (17q11.2-q21.1 [OMIM +158105]), хемокина, участвующего в рекрутировании циркулирующих моноцитов, а также значительно увеличено количество мРНК CD45, маркера периваскулярных макрофагов. Авторы сделали вывод, что полученные гистологические и молекулярные данные свидетельствуют о рекрутировании моноцитов в белое вещество дорсальной передней поясной коры у самоубийц с депрессией [79]. В похожем исследовании у самоубийц плотность активированной микроглии была больше в вентральном префронтальном белом веществе, чем в дорсальном префронтальном белом веществе, тогда как у внезапно умерших здоровых лиц наблюдалось обратное соотношение плотности клеток активированной микроглии [80]. Другими авторами увеличение плотности активированной микроглии у пациентов, совершивших самоубийство, обнаружено в дорсолатеральной префронтальной коре ( $P=0,004$ ), передней поясной извилине ( $p=0,012$ ), медиадорсальном таламусе ( $p=0,004$ ) [81].

Исходя из изложенного материала, в частности, можно сделать вывод, что изменение плазменных концентраций кортизола у лиц с суицидальным поведением, суицидентов и депрессивных больных меняются вторично и являются отражением изменения плазменных концентраций интерлейкина-6, интерферона 1, СРБ, TNF- $\alpha$ , что, в свою очередь обусловлено полиморфизмами соответствующих генов. Поэтому суицидальный фенотип действительно является самостоятельной полигенной патологией, вызываемой нарушением работы сети созависимых регуляторов с плейотропными эффектами, в том числе регулирующих высшие психические функции. Найденное в результате проведения GWAS J.L. Min и соавт. [24] разнообразие суицидальных фенотипов обусловлено комбинацией различных полиморфизмов значительной группы генов, изменение экспрессии которых или ферментативной активности их продуктов ведёт к появлению клинически различающихся форм суицидального поведения и депрессий [25].

Некий итог нашего обзора можно подвести основанном на анализе многочисленных исследований выводе Р. Baharikhoo и N.J. Kolla о том, что к суи-

ry factor 1 gene, located in the major histocompatibility complex region 6p21.33 [OMIM] was significantly increased in depressed suicide victims \*601833], its product is the protein IBA1 and monocyte chemotactic protein-1 (synonymous with CCL2, gene location 1 (17q11.2-q21.1 [OMIM +158105]), a chemokine involved in the recruitment of circulating monocytes, and the amount of CD45 mRNA, a marker of perivascular macrophages, was significantly increased. The authors concluded that their histological and molecular data indicate the recruitment of monocytes into the white matter of the dorsal anterior cingulate cortex in depressed suicide victims [79]. In a similar study, the density of activated microglia in suicidal individuals was greater in the ventral prefrontal white matter than in the dorsal prefrontal white matter, whereas the opposite was true for the density of activated microglia in healthy individuals who died suddenly [80]. Other authors found an increase in the density of activated microglia in patients who committed suicide in the dorsolateral prefrontal cortex ( $p=0.004$ ), anterior cingulate cortex ( $p=0.012$ ), and media dorsal thalamus ( $p=0.004$ ) [81].

Based on the material presented, in particular, we can conclude that changes in plasma concentrations of cortisol in individuals with suicidal behavior, suicide victims and depressed patients change secondary and are a reflection of changes in plasma concentrations of interleukin-6, interferon 1, CRP, TNF- $\alpha$ , which, in turn, is due to polymorphisms of the corresponding genes. Therefore, the suicidal phenotype is indeed an independent polygenic pathology caused by disruption of the network of codependent regulators with pleiotropic effects, including those regulating higher mental functions. Found as a result of GWAS J.L. Min et al. [24]. The diversity of suicidal phenotypes is due to a combination of various polymorphisms of a significant group of genes, changes in the expression of which or the enzymatic activity of their products lead to the appearance of clinically different forms of suicidal behavior and depression [25].

A certain conclusion of our review can be summed up by the conclusion of P. Baharikhoo and N.J. Kolla, based on an analysis of numerous studies, that several pathological mechanisms lead to suicidal behavior, including dysregulation of microglia,

цидальному поведению ведёт несколько патологических механизмов, включающих нарушение регуляции микроглии, а именно:

1) усиленный метаболизм триптофана в хинолиновую кислоту по кинурениновому пути и связанное с этим истощение серотонина;

2) повышенное содержание хинолиновой кислоты, приводящее к избыточной передаче сигналов N-метил-D-аспартата, что приводит к потенциальному нарушению гематоэнцефалического барьера;

3) повышенное содержание хинолиновой кислоты, приводящее к более высокой нейротоксичности;

4) повышенный уровень интерлейкина-6, способствующий снижению ингибирования глутаматергических нейронов, вызывая повышенное высвобождение глутамата и эксайтотоксичность [82].

Таким образом, изучение связи воспаления с депрессией и формированием суицидального фенотипа позволило сделать вывод, что этиопатогенез самоубийств связан с нейровоспалением, которое активирует кинурениновый путь и вызывает последующее истощение серотонина и стимуляцию нейротрансмиссии глутамата. Эти изменения сопровождаются снижением концентрации нейротрофического фактора в головном мозге, что часто связано с нарушением нейропластичности и когнитивным дефицитом. У большинства склонных к суициду пациентов гиперактивна ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники [83].

Связаны ли периферические хронические воспалительные процессы с повышенным риском совершения суицида? Ответ – утвердительный. Так, более высокая частота суицидов, чем в популяции, наблюдается у больных atopическим дерматитом (метаанализ 15 исследований с охватом 4770767 участников, из которых 310681 пациенты с atopическим дерматитом) [84], бронхиальной астмой (анализ 8534 случаев суицидов, из них суицидентов с бронхиальной астмой в анамнезе – 1260) [85], ревматоидными заболеваниями, причём у женщин риск выше, чем у мужчин (метаанализ 17 исследований, объём 5174 включённых лиц) [86].

В связи с изложенным возникает вопрос, почему нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) оказались неэффективны как средства коррекции суицидального фенотипа и профилактики суицида? Не та точка приложения. НПВС блокируют активность циклооксигеназы, и тем самым уменьшают выработку эндоперексидов, простагландинов и тромбоксана. Тогда как нейровоспаление, формиру-

namely:

1) increased metabolism of tryptophan into quinolinic acid along the kynurenine pathway and the associated depletion of serotonin;

2) increased levels of quinolinic acid leading to excessive N-methyl-D-aspartate signaling, leading to potential disruption of the blood-brain barrier;

3) increased content of quinolinic acid, leading to higher neurotoxicity;

4) increased levels of interleukin-6, which helps reduce inhibition of glutamatergic neurons, causing increased glutamate release and excitotoxicity [82].

Thus, studying the connection between inflammation and depression and the formation of a suicidal phenotype led to the conclusion that the etiopathogenesis of suicide is associated with neuroinflammation, which activates the kynurenine pathway and causes subsequent depletion of serotonin and stimulation of glutamate neurotransmission. These changes are accompanied by a decrease in the concentration of neurotrophic factor in the brain, which is often associated with impaired neuroplasticity and cognitive deficits. Most suicidal patients have an overactive hypothalamic-pituitary-adrenal axis [83].

Are peripheral chronic inflammatory processes associated with an increased risk of suicide? The answer is yes. Thus, a higher frequency of suicides than in the population is observed in patients with atopical dermatitis (meta-analysis of 15 studies covering 4,770,767 participants, of which 310,681 patients with atopical dermatitis) [84], bronchial asthma (analysis of 8534 cases of suicide, of which suicides with bronchial asthma history – 1260) [85], rheumatoid diseases, and women have a higher risk than men (meta-analysis of 17 studies, volume of 5174 included persons) [86].

In connection with the above, the question arises: why non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were ineffective as a means of correcting the suicidal phenotype and preventing suicide? Wrong point of application. NSAIDs block the activity of cyclooxygenase, and thereby reduce the production of endoperoxides, prostaglandins and thromboxane. While neuroinflammation, which forms the suicidal phenotype is triggered at least by interleu-

ющее суицидальный фенотип, запускается как минимум интерлейкинами, интерферонами, СРБ, и TNF- $\alpha$ , либо/и гиперпродукцией кинуренина – и аутоакоиды воспаления в патогенезе этого воспаления не участвуют. Поэтому эра препаратов, эффективных для профилактики и лечения суицидального фенотипа, ещё не наступила.

kins, interferons, CRP, and TNF- $\alpha$ , or/and hyperproduction of kynurenine – and inflammatory autacoids are not involved in the pathogenesis of this inflammation. Therefore, the era of drugs effective for the prevention and treatment of the suicidal phenotype has not yet arrived.

## Литература / References:

1. Разумовский О.С. Бихевиоральные системы / Отв. ред. В.Н. Карпович; Рос. АН, Сиб. отд-ние, Ин-т философии и права. Новосибирск; Наука; Сиб. изд. фирма, 1993. 236 с. [Razumovsky O.S. Behavioral Systems / Ed. V. N. Karpovich; Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Institute of Philosophy and Law. Novosibirsk; Nauka; Siberian Publishing house firm, 1993. 236 p.] (In Russ)
2. Докинз Р. Расширенный фенотип; длинная рука гена. Москва; Астрель, 2011; 512 с. [Dawkins R. Extended phenotype; the long arm of the gene. Moscow; Astrel, 2011; 512 p.] (In Russ)
3. Романов В.В. Юридическая психология. Москва; Юристъ, 1998. 488 с. [Romanov V.V. Legal psychology. Moscow; Jurist, 1998. 488 p.] (In Russ)
4. Шестакова Е.Г., Дорфман Л.Я. Личностные предпосылки агрессии. *Мир психологии*. 2011; 1: 211-225. [Shestakova E.G., Dorfman L.Ya. Personal prerequisites of aggression. *The world of psychology*. 2011; 1: 211-225.] (In Russ)
5. 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
6. Fu Q., Heath A.C., Bucholz K.K., Nelson E.C., Glowinski A.L., Goldberg J., Lyons M.J., Tsuang M.T., Jacob T., True M.R., Eisen S.A. A twin study of genetic and environmental influences on suicidality in men. *Psychol Med*. 2002; 32 (1): 11-24. DOI: 10.1017/s0033291701004846
7. Turecki G., Brent D.A., Gunnell D., O'Connor R.C., Oquendo M.A., Pirkis J., Stanley B.H. Suicide and suicide risk. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5 (1): 74. DOI: 10.1038/s41572-019-0121-0
8. Mullins N., Bigdeli T.B., Børglum A.D., Coleman J.R.I., Demontis D., Mehta D., et al. Major depressive disorder working group of the psychiatric genomics consortium; bipolar disorder working group of the psychiatric genomics consortium; schizophrenia working group of the psychiatric genomics consortium; Fanous A.H., Kendler K.S., McQuillan A., Lewis C.M. GWAS of suicide attempt in psychiatric disorders and association with major depression polygenic risk scores. *Am J Psychiatry*. 2019; 176 (8): 651-660. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.18080957
9. Dwivedi Y., Rizavi H.S., Zhang H., Mondal A.C., Roberts R.C., Conley R.R., Pandey G.N. Neurotrophin receptor activation and expression in human postmortem brain; effect of suicide. *Biol Psychiatry*. 2009; 65 (4): 319-328. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.08.035
10. Asberg M., Träskman L., Thorén P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*. 1976; 33 (10): 1193-1197. DOI: 10.1001/archpsyc.1976.01770100055005
11. Roggenbach J., Müller-Oerlinghausen B., Franke L. Suicidality, impulsivity and aggression – is there a link to 5HIAA concentration in the cerebrospinal fluid? *Psychiatry Res*. 2002; 113 (1-2): 193-206. DOI: 10.1016/s0165-1781(02)00230-5
12. Козлов В.А., Голенков А.В., Сапожников С.П. Роль генома в суицидальном поведении (обзор литературы). *Суицидология*. 2021; 12 (1): 3-22. [Kozlov V.A., Golenkov A.V., Sapozhnikov S.P. The role of the genome in suicidal behavior (literature review). *Suicidology / Suicidologiya*. 2021; 12 (1): 3-22.] (In Russ / Engl) DOI: 10.32878/suiciderus.21-12-01(42)-3-22
13. Козлов В.А., Сапожников С.П., Голенков А.В. Suicidal behavior; the genetic aspect of the gender paradox. *Суицидология*. 2021; 12 (2): 31-50. [Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Golenkov A.V. *Suicidology / Suicidologiya*. 2021; 12 (2): 31-50.] (In Russ / Engl) DOI: 10.32878/suiciderus.21-12-02(43)-31-50
14. Ruderfer D.M., Walsh C.G., Aguirre M.W., Tanigawa Y., Ribeiro J.D., Franklin J.C., Rivas M.A. Significant shared heritability underlies suicide attempt and clinically predicted probability of attempting suicide. *Mol Psychiatry*. 2020; 25 (10): 2422-2430. DOI: 10.1038/s41380-018-0326-8
15. Erlangsen A., Appadurai V., Wang Y., Turecki G., Mors O., Werge T., Mortensen P.B., Starnawska A., Børglum A.D., Schork A., Nudel R., Bækvad-Hansen M., Bybjerg-Grauholm J., Hougaard D.M., Thompson W.K., Nordentoft M., Agerbo E. Genetics of suicide attempts in individuals with and without mental disorders; a population-based genome-wide association study. *Mol Psychiatry*. 2020; 25 (10): 2410-2421. DOI: 10.1038/s41380-018-0218-y
16. Derrien T., Johnson R., Bussotti G., Tanzer A., Djebali S., Tilgner H., Guernec G., Martin D., Merkel A., Knowles D.G., Lagarde J., Veeravalli L., Ruan X., Ruan Y., Lassmann T., Carninci P., Brown J.B., Lipovich L., Gonzalez J.M., Thomas M., Davis C.A., Shiekhhattar R., Gingeras T.R., Hubbard T.J., Notredame C., Harrow J., Guigó R. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs; analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res*. 2012; 22 (9): 1775-1789. DOI: 10.1101/gr.132159.111
17. Lipovich L., Tarca A.L., Cai J., Jia H., Chugani H.T., Sterner K.N., Grossman L.I., Uddin M., Hof P.R., Sherwood C.C., Kuzawa C.W., Goodman M., Wildman D.E. Developmental changes in the transcriptome of human cerebral cortex tissue; long noncoding RNA transcripts. *Cereb Cortex*. 2014; 24 (6): 1451-1459. DOI: 10.1093/cercor/bhs414
18. Modarresi F., Faghihi M.A., Lopez-Toledano M.A., Fatemi R.P., Magistri M., Brothers S.P., van der Brug M.P., Wahlestedt C. Inhibition of natural antisense transcripts in vivo results in gene-specific transcriptional up-

- regulation. *Nat Biotechnol.* 2012; 30 (5): 453-459. DOI: 10.1038/nbt.2158
19. Punzi G., Ursini G., Shin J., Kleinman J.E., Hyde T.M., Weinberger D.R. Increased expression of MARCKS in post-mortem brain of violent suicide completers is related to transcription of a long., noncoding., antisense RNA. *Mol. Psychiatry.* 2014; 19; 1057-1059. DOI: 10.1038/mp.2014.41
  20. Zhou Y., Lutz P.E., Wang Y.C., Ragoussis J., Turecki G. Global long non-coding RNA expression in the rostral anterior cingulate cortex of depressed suicides. *Transl. Psychiatry.* 2018; 8 (1): 224. DOI: 10.1016/j.engstruct.2018.02.049
  21. Liang P., Sun Y., Li Y., Liang Y. Association between single nucleotide polymorphisms within lncRNA NON-HSAT102891 and depression susceptibility in a chinese population. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023; 19: 293-302. DOI: 10.2147/NDT.S393498
  22. Punzi G., Ursini G., Viscanti G., Radulescu E., Shin J.H., Quarto T., Catanesi R., Blasi G., Jaffe A.E., Deep-Soboslay A., Hyde T.M., Kleinman J.E., Bertolino A., Weinberger D.R. Association of a noncoding rna postmortem with suicide by violent means and in vivo with aggressive phenotypes. *Biol Psychiatry.* 2019; 85 (5): 417-424. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.11.002
  23. Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry; etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003; 160 (4): 636-645. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.4.636
  24. Min J.L., Hemani G., Hannon E., Dekkers K.F., Castillo-Fernandez J., Luijk R., et al. Genomic and phenotypic insights from an atlas of genetic effects on DNA methylation. *Nat Genet.* 2021; 53 (9): 1311-1321. DOI: 10.1038/s41588-021-00923-x
  25. Mullins N., Kang J., Campos A.I., Coleman J.R.I., Edwards A.C., Galfalvy H., et al. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Eating Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; German Borderline Genomics Consortium; MVP Suicide Exemplar Workgroup; V.A. Million Veteran Program; Agerbo E., Børglum A.D., Breen G., Erlangsen A., Esko T., Gelernter J., Hougaard D.M., et al. Dissecting the Shared Genetic Architecture of Suicide Attempt., Psychiatric Disorders., and Known Risk Factors. *Biol Psychiatry.* 2022; 91 (3): 313-327. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.05.029
  26. Policicchio S., Washer S., Viana J., Iatrou A., Burrage J., Hannon E., Turecki G., Kaminsky Z., Mill J., Dempster E.L., Murphy T.M. Genome-wide DNA methylation meta-analysis in the brains of suicide completers. *Transl Psychiatry.* 2020; 10 (1): 69. DOI: 10.1038/s41398-020-0752-7
  27. Wang Q., Roy B., Turecki G., Shelton R.C., Dwivedi Y. Role of complex epigenetic switching in Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  upregulation in the prefrontal cortex of suicide subjects. *Am J Psychiatry.* 2018; 175 (3): 262-274. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16070759
  28. Postolache T.T., Wadhawan A., Rujescu D., Hoisington A.J., Dagdag A., Baca-Garcia E., Lowry C.A., Okusaga O.O., Brenner L.A. *Toxoplasma gondii.*, suicidal behavior., and intermediate phenotypes for suicidal behavior. *Front Psychiatry.* 2021; 12: 665-682. DOI: 10.3389/fpsy.2021.665682
  29. Yin K., Xu C., Zhao G., Xie H. Epigenetic Manipulation of Psychiatric Behavioral Disorders Induced by *Toxoplasma gondii.* *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 803-502. DOI: 10.3389/fcimb.2022.803502
  30. Fond G., Capdevielle D., Macgregor A., Attal J., Larue A., Brittner M., Ducasse D., Boulenger J.P. *Toxoplasma gondii*; un rôle potentiel dans la genèse de troubles psychiatriques. Une revue systématique de la littérature [*Toxoplasma gondii*; a potential role in the genesis of psychiatric disorders]. *Encephale.* 2013; 39 (1): 38-43. (French) DOI: 10.1016/j.encep.2012.06.014
  31. Hakimi M.A., Olias P., Sibley L.D. *Toxoplasma* Effectors Targeting Host Signaling and Transcription. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 30 (3): 615-645. DOI: 10.1128/CMR.00005-17
  32. Pappas G., Roussos N., Falagas M.E. Toxoplasmosis snapshots; global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol.* 2009; 39 (12): 1385-1394. DOI: 10.1016/j.ijpara.2009.04.003
  33. Cheng Y.Z., Xu L.S., Chen B.J., Li L.S., Zhang R.Y., Lin C.X., Lin J.X., Li Y.S., Li Y.R., Fang Y.Y., Lin K.Q., Zheng G.B. [Survey on the current status of important human parasitic infections in Fujian province]. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi.* 2005; 23 (5): 283-287. (Chinese)
  34. Sutterland A.L., Kuin A., Kuiper B., van Gool T., Leboyer M., Fond G., de Haan L. Driving us; the association of *Toxoplasma gondii* with suicide attempts and traffic accidents - a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2019; 49 (10): 1608-1623. DOI: 10.1017/S0033291719000813
  35. Amouei A., Moosazadeh M., Nayeri Chegeni T., Sarvi S., Mizani A., Pourasghar M., Hosseini Teshnizi S., Hosseinejad Z., Dodangeh S., Pagheh A., Pourmand A.H., Daryani A. Evolutionary puzzle of *Toxoplasma gondii* with suicidal ideation and suicide attempts; An updated systematic review and meta-analysis. *Transbound Emerg Dis.* 2020; 21. DOI: 10.1111/tbed.13550
  36. Postolache T.T., Wadhawan A., Rujescu D., Hoisington A.J., Dagdag A., Baca-Garcia E., Lowry C.A., Okusaga O.O., Brenner L.A. *Toxoplasma gondii.*, suicidal behavior., and intermediate phenotypes for suicidal behavior. *Front Psychiatry.* 2021; 12; 665-682. DOI: 10.3389/fpsy.2021.665682
  37. Pierre-Louis E., Etheridge M.G., de Paula Baptista R., Khan A., Chasen N.M., Etheridge R.D. Disruption of *Toxoplasma gondii*-Induced Host Cell DNA Replication Is Dependent on Contact Inhibition and Host Cell Type. *mSphere.* 2022; 7 (3): e0016022. DOI: 10.1128/msphere.00160-22
  38. Braun L., Brenier-Pinchart M.P., Hammoudi P.M., Cannella D., Kieffer-Jaquinod S., Vollaire J., Jossierand V., Touquet B., Couté Y., Tardieux I., Bougdour A., Hakimi M.A. The *Toxoplasma* effector TEEGR promotes parasite persistence by modulating NF- $\kappa$ B signalling via EZH2. *Nat Microbiol.* 2019; 4 (7): 1208-1220. DOI: 10.1038/s41564-019-0431-8
  39. Barbosa J.L., Béla S.R., Ricci M.F., Noviello M.L.M., Cartelle C.T., Pinheiro B.V., Vitor R.W.A., Arantes R.M.E. Spontaneous *T. gondii* neuronal encystment induces structural neuritic network impairment associated with changes of tyrosine hydroxylase expression. *Neurosci*

- Lett.* 2020; 718; 134-721. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134721
40. Mahmoud M.E., Ihara F., Fereig R.M., Nishimura M., Nishikawa Y. Induction of depression-related behaviors by reactivation of chronic *Toxoplasma gondii* infection in mice. *Behav Brain Res.* 2016; 298 (Pt B): 125-133. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.11.005
41. McFarland R., Wang Z.T., Jouroukhin Y., Li Y., Mychko O., Coppens I., Xiao J., Jones-Brando L., Yolken R.H., Sibley L.D., Pletnikov M.V. AAH2 gene is not required for dopamine-dependent neurochemical and behavioral abnormalities produced by *Toxoplasma* infection in mouse. *Behav Brain Res.* 2018; 347: 193-200. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.03.023
42. Matowicka-Karna J., Dymicka-Piekarska V., Kemon H. Does *Toxoplasma gondii* infection affect the levels of IgE and cytokines (IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, and TNF-alpha)? *Clin Dev Immunol.* 2009; 2009: 374-696. DOI: 10.1155/2009/374696
43. Janelidze S., Mattei D., Westrin Å., Träskman-Bendz L., Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain Behav Immun.* 2011; 25 (2): 335-339. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.10.010
44. Ortiz-Guerrero G., Gonzalez-Reyes R.E., de-la-Torre A., Medina-Rincón G., Nava-Mesa M.O. Pathophysiological Mechanisms of Cognitive Impairment and Neurodegeneration by *Toxoplasma gondii*. *Infection. Brain Sci.* 2020; 10 (6): 369. DOI: 10.3390/brainsci10060369
45. Galfalvy H., Zalsman G., Huang Y.Y., Murphy L., Rosoklija G., Dwork A.J., Haghighi 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
46. Piras I.S., Huentelman M.J., Pinna F., Paribello P., Solmi M., Murru A., Carpiniello B., Manchia M., Zai C.C. A review and meta-analysis of gene expression profiles in suicide. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022; 56: 39-49. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2021.12.003
47. Omrani M.D., Bushehri B., Bagheri M., Salari-Lak S., Alipour A., Anoshae M.R., Massomi R. Role of IL-10 -1082., IFN-gamma +874., and TNF-alpha -308 genes polymorphisms in suicidal behavior. *Arch Suicide Res.* 2009; 13 (4): 330-339. DOI: 10.1080/13811110903266418
48. Chai Z., Gong J., Zheng P., Zheng J. Inhibition of miR-19a-3p decreases cerebral ischemia/reperfusion injury by targeting IGFBP3 in vivo and in vitro. *Biol Res.* 2020; 53 (1): 17. DOI: 10.1186/s40659-020-00280-9
49. Li Y., Yang W., Li J., Zhang Y., Zhang L., Chen S., He L., Zhang Y. Relationship between serum insulin-like growth factor 1 levels and ischaemic stroke; a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022; 12 (6): e045776. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045776
50. O'Connor DB., Ferguson E., Green J.A., O'Carroll R.E., O'Connor R.C. Cortisol levels and suicidal behavior; A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 63: 370-379. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.011
51. Thomas N., Armstrong C.W., Hudaib A.R., Kulkarni J., Gurvich C. A network meta-analysis of stress mediators in suicide behaviour. *Front Neuroendocrinol.* 2021; 63: 100-946. DOI: 10.1016/j.yfrne.2021.100946
52. Chang C.C., Tzeng N.S., Kao Y.C., Yeh C.B., Chang H.A. The relationships of current suicidal ideation with inflammatory markers and heart rate variability in unmedicated patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2017; 258: 449-456. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.08.076
53. Kappelmann N., Arloth J., Georgakis M.K., Czamara D., Rost N., Ligthart S., Khandaker G.M., Binder E.B. Dissecting the association between inflammation, metabolic dysregulation, and specific depressive symptoms; a genetic correlation and 2-sample mendelian randomization study. *JAMA Psychiatry.* 2021; 78 (2): 161-170. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3436
54. Козлов В.А., Сапожников С.П., Карышев П.Б., Воронов Л.Н. Локальный амилоидоз шишковидной железы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66 (1): 104-111. [Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Karyshev P.B., Voronov L.N. Local amyloidosis of the pineal gland. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2022; 66 (1): 104-111.] (In Russ) DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.104-111
55. McIntyre R.S., Carvalho I.P., Lui L.M.W., Majeed A., Masand P.S., Gill H., Rodrigues N.B., Lipsitz O., Coles A.C., Lee Y., Tamura J.K., Iacobucci M., Phan L., Nasri F., Singhal N., Wong E.R., Subramaniapillai M., Mansur R., Ho R., Lam R.W., Rosenblat J.D. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders; A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020; 276: 576-584. DOI: 10.1016/j.jad.2020.06.050
56. Hochschild A., Grunebaum M.F., Mann J.J. The rapid anti-suicidal ideation effect of ketamine; A systematic review. *Prev Med.* 2021; 152 (1): 106-524. DOI: 10.1016/j.ypmed.2021.106524.
57. Xiong J., Lipsitz O., Chen-Li D., Rosenblat J.D., Rodrigues N.B., Carvalho I., Lui L.M.W., Gill H., Narsi F., Mansur R.B., Lee Y., McIntyre R.S. The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders; A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2021; 134: 57-68. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.038
58. Dean R.L., Marquardt T., Hurducas C., Spyridi S., Barnes A., Smith R., Cowen P.J., McShane R., Hawton K., Malhi G.S., Geddes J., Cipriani A. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 10 (10): CD011611. DOI: 10.1002/14651858.CD011611.pub3
59. Zhou W., Wang N., Yang C., Li X.M., Zhou Z.Q., Yang J.J. Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptors-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex. *Eur Psychiatry.* 2014; 29 (7): 419-423. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2013.10.005
60. Röszer T. Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 816460. DOI: 10.1155/2015/816460
61. Nowak W., Grendas L.N., Sanmarco L.M., Estecho I.G., Arena Á.R., Eberhardt N., Rodante D.E., Aoki M.P., Daray F.M., Carrera Silva E.A., Errasti A.E. Pro-inflammatory monocyte profile in patients with major depressive disorder and suicide behaviour and how ketamine induces anti-inflammatory M2 macrophages by NMDAR and mTOR. *EBioMedicine.* 2019; 50: 290-305. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.10.063

62. Chang H.C., Lin K.H., Tai Y.T., Chen J.T., Chen R.M. Lipoteichoic acid-induced TNF- $\alpha$  and IL-6 gene expressions and oxidative stress production in macrophages are suppressed by ketamine through downregulating Toll-like receptor 2-mediated activation of ERK1/2 and NF $\kappa$ B. *Shock*. 2010; 33 (5): 485-492. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181c3cea5
63. Chang Y., Lee J.J., Hsieh C.Y., Hsiao G., Chou D.S., Sheu J.R. Inhibitory effects of ketamine on lipopolysaccharide-induced microglial activation. *Mediat. Inflamm.* 2009; 705379. DOI: 10.1155/2009/705379. 2009
64. Yuhas Y., Ashkenazi S., Berent E., Weizman A. Immunomodulatory activity of ketamine in human astroglial A172 cells; possible relevance to its rapid antidepressant activity. *J. Neuroimmunol.* 2015; 282: 33–38. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.03.012
65. Beurel E., Joep R.S. Inflammation and lithium; clues to mechanisms contributing to suicide-linked traits. *Transl Psychiatry*. 2014; 4 (12): e488. DOI: 10.1038/tp.2014.129
66. Isung J., Aeinehband S., Mobarrez F., Mårtensson B., Nordström P., Asberg M., Piehl F., Jokinen J. Low vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in cerebrospinal fluid of suicide attempters. *Transl Psychiatry*. 2012; 2 (11): e196. DOI: 10.1038/tp.2012.123
67. Black C., Miller B.J. Meta-analysis of cytokines and chemokines in suicidality; distinguishing suicidal versus nonsuicidal patients. *Biol Psychiatry*. 2015; 78 (1): 28-37. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.10.014
68. Maneglier B., Rogez-Kreuz C., Spreux-Varoquaux O., Malleret B., Théron P., Samah B., Drouet I., Dormont D., Advenier C., Clayette P. Comparative effects of two type I interferons, human IFN- $\alpha$  and ovine IFN- $\tau$  on indoleamine-2,3-dioxygenase in primary cultures of human macrophages. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007; 21 (1): 29-34. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2006.00460.x
69. Bradley K.A., Case J.A., Khan O., Ricart T., Hanna A., Alonso C.M., Gabbay V. The role of the kynurenine pathway in suicidality in adolescent major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2015; 227 (2-3): 206-212. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.03.031
70. Williams E., Stewart-Knox B., Helander A., McConville C., Bradbury I., Rowland I. Associations between whole-blood serotonin and subjective mood in healthy male volunteers. *Biol Psychol.* 2006; 71 (2): 171-174. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2005.03.002
71. Hunt C., Macedo E.C.T., Suchting R., de Dios C., Leal V.A.C., Soares J.C., Dantzer R., Teixeira A.L., Selvaraj S. Effect of immune activation on the kynurenine pathway and depression symptoms—A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020; 118: 514–523. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.08.010
72. Tanaka M., Spekker E., Szabo A., Polyák H., Vécsei L. Modelling the neurodevelopmental pathogenesis in neuropsychiatric disorders. Bioactive kynurenines and their analogues as neuroprotective agents—In celebration of 80th birthday of professor Peter Riederer. *J. Neural Transm.* 2022; 129: 627–642. DOI: 10.1007/s00702-022-02513-5
73. Kim H., Chen L., Lim G., Sung B., Wang S., McCabe M.F., Rusanescu G., Yang L., Tian Y., Mao J. Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression. *J Clin Invest.* 2012; 122 (8): 2940-1954. DOI: 10.1172/JCI61884
74. Schwieler L., Larsson M.K., Skogh E., Kegel M.E., Orhan F., Abdelmoaty S., Finn A., Bhat M., Samuelsson M., Lundberg K., Dahl M.L., Sellgren C., Schuppe-Koistinen I., Svensson C., Erhardt S., Engberg G. Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia – significance for activation of the kynurenine pathway. *J Psychiatry Neurosci.* 2015; 40 (2): 126-133. DOI: 10.1503/jpn.140126
75. Urata Y., Koga K., Hirota Y., Akiyama I., Izumi G., Takamura M., Nagai M., Harada M., Hirata T., Yoshino O., Kawana K., Fujii T., Osuga Y. IL-1 $\beta$  increases expression of tryptophan 2,3-dioxygenase and stimulates tryptophan catabolism in endometrioma stromal cells. *Am J Reprod Immunol.* 2014; 72 (5): 496-503. DOI: 10.1111/aji.12282
76. Umhau J.C., George D.T., Heaney R.P., Lewis M.D., Ursano R.J., Heilig M., Hibbeln J.R., Schwandt M.L. Low vitamin D status and suicide; a case-control study of active duty military service members. *PLoS One.* 2013; 8 (1): e51543. DOI: 10.1371/journal.pone.0051543
77. Zhang Y., Leung D.Y., Richers B.N., Liu Y., Remigio L.K., Riches D.W., Goleva E. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol.* 2012; 188 (5): 2127-2135. DOI: 10.4049/jimmunol.1102412
78. Ventorp F., Barzilay R., Erhardt S., Samuelsson M., Träskman-Bendz L., Janelidze S., Weizman A., Offen D., Brundin L. The CD44 ligand hyaluronic acid is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and is associated with increased blood-brain barrier permeability. *J Affect Disord.* 2016; 193: 349-354. DOI: 10.1016/j.jad.2015.12.069
79. Torres-Platas S.G., Cruceanu C., Chen G.G., Turecki G., Mechawar N. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Brain Behav Immun.* 2014; 42: 50-59. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.05.007
80. Schnieder T.P., Trencavska I., Rosoklija G., Stankov A., Mann J.J., Smiley J., Dwork A.J. Microglia of prefrontal white matter in suicide. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014; 73 (9): 880-890. DOI: 10.1097/NEN.000000000000107
81. Steiner J., Bielau H., Brisch R., Danos P., Ullrich O., Mawrin C., Bernstein H.G., Bogerts B. Immunological aspects in the neurobiology of suicide; elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res.* 2008; 42 (2): 151-157. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2006.10.013
82. Baharikhooob P., Kolla N.J. Microglial Dysregulation and Suicidality; A Stress-Diathesis Perspective. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 781. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00781
83. Wisłowska-Stanek A., Kołosowska K., Maciejak P. Neurobiological basis of increased risk for suicidal behaviour. *Cells.* 2021; 10 (10): 2519. DOI: 10.3390/cells10102519
84. Sandhu J.K., Wu K.K., Bui T.L., Armstrong A.W. Association Between Atopic Dermatitis and Suicidality; A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019; 155 (2): 178-187. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.4566
85. Qin P., Waltoft B.L., Mortensen P.B., Postolache T.T. Suicide risk in relation to air pollen counts; a study based on data from Danish registers. *BMJ Open.* 2013; 3 (5): e002462. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002462
86. Li Z., Yang Y., Dong C., Li L., Cui Y., Zhao Q., Gu Z. The prevalence of suicidal ideation and suicide attempt in

patients with rheumatic diseases; a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med.* 2018; 23 (9): 1025-

1036. DOI: 10.1080/13548506.2018.1476724

## EPIGENETICS, GENETICS AND BIOCHEMISTRY OF SUICIDE

V.A. Kozlov, A.V. Golenkov, F.V. Orlov

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

### Abstract:

The development of molecular biology methods has made it possible to identify new, previously unknown mechanisms of the formation of the suicidal phenotype and suicidal behavior. This allowed specialists in the field of suicidology to regard the suicidal phenotype as an independent polygenic and multifactorial pathology that can accompany mental illness as a comorbid condition. *The aim of the publication* is to systematize the known literature data on persistent biochemical changes associated with the suicidal phenotype. Epigenetic, genetic and biochemical markers associated with suicidal behavior and suicides of persons without previous mental illnesses, as well as molecular biological analysis of suicide cases in patients with major depressive disorder are considered. Analysis of modern literature – publications of direct studies of biological material obtained from individuals with suicidal behavior and suicide victims, as well as meta-analyses – gives grounds to consider the main cause of the suicidal phenotype to be neuroinflammation and/or penetration into the cerebrospinal fluid through the genetically compromised blood-brain barrier of inflammatory cytokines formed in individuals with long-term debilitating chronic inflammatory diseases (latent *Toxoplasma infection gondii*, rheumatoid diseases, atopic dermatitis, bronchial asthma). Neuroinflammation, which forms the suicidal phenotype, is realized as a result of single nucleotide polymorphisms of genes associated with homeobox and immune response genes, such as interleukins -2, -4, 6, tumor necrosis factor. While interleukin-8 may have a protective effect. In addition, the suicidal phenotype is most likely associated with a genetically determined disorder of tryptophan metabolism caused by activation of the kynurenine pathway with concomitant depletion of the serotonin pool and induction neuroinflammation of the kynurenine type. Chronic neuroinflammation changes psychotype and behavior towards the formation of a suicidal phenotype. As a result, the individual creates a social environment around himself that contributes to the aggravation of neuroinflammation and suicide as the final outcome of the disease. It was concluded that the suicidal phenotype is formed by neuroinflammation.

**Keywords:** suicide, single nucleotide polymorphisms, epigenetics, genetics, biochemistry, neuroinflammation, kynurenine, *Toxoplasma gondii*, ketamine, lithium salts, cholecalciferol

### 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;

F.V. Orlov: сбор материала, написание и редактирование текста рукописи.

### Authors' contributions:

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

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

F.V. Orlov: collecting material, writing and editing 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: 22.08.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 13.09.2023.

---

Для цитирования: Козлов В.А., Голеньков А.В., Орлов Ф.В. Эпигенетика, генетика и биохимия суицидов. *Суицидология.* 2023; 14 (3): 27-50. doi.org/10.32878/suiciderus.23-14-03(52)-27-50

For citation: Kozlov V.A., Golenkov A.V., Orlov F.V. Epigenetics, genetics and biochemistry of suicide. *Suicidology.* 2023; 14 (3): 27-50. (In Russ / Engl) doi.org/10.32878/suiciderus.23-14-03(52)-27-50