

Генетические аспекты суицидального поведения*

Зайнуллина А.Г.¹, Халилова З.Л.¹, Хуснутдинова Э.К.^{1,2}

¹ — Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН,
Уфа, 450054, пр. Октября, 71, факс (347)235-61-00, e-mail: zainullina@bk.ru

² — Башкирский государственный университет,
Уфа, 450000, ул. З. Валиди, 32, факс (347) 273-67-08, e-mail: ekkh@rambler.ru

Суициды продолжают оставаться одной из наиболее острых медико-социальных проблем современности. Целью данной статьи был обзор отечественной и зарубежной научной литературы, посвящённой вопросам исследования генетической обусловленности суицидального поведения.

Ключевые слова: суицидальное поведение, стресс, молекулярная генетика, полногеномный анализ ассоциаций, эпигенетика

Актуальность проблемы

По признанию специалистов, уровень и динамика самоубийств служат одним из важнейших индикаторов социальной, экономической, политической ситуации и ее изменений, барометром жизнедеятельности общества, его благополучия или неблагополучия [2].

Во всех странах мира суициды входят в число десяти ведущих причин смерти населения. На сегодняшний день Российская Федерация относится к числу стран с наиболее высокими уровнями частоты суицидов, занимая по этому показателю одно из первых мест в мире. По данным Федеральной службы государственной статистики (2012), коэффициент смертности от самоубийств в нашей стране в 2011 г. составил 21,4 на 100 000 населения, что превышает установленный экспертами ВОЗ критический уровень частоты завершённых суицидов, составляющий 20 на 100 000 населения.

Суициды в России являются самой распространённой «внешней» причиной смерти, при этом смертность от самоубийств в 1,5 раза превышает смертность от убийств и почти в 2 раза — смертность от дорожно-транспортных происшествий. По среднестатистическим данным, число попыток примерно в 10 раз превышает число завершённых суицидов. Пик завершённых суицидов падает на период 45—59 лет, у женщин — на возраст 40—45 лет. Пожилые мужчины совершают самоубийства в 10 раз чаще, чем женщины. Этот период совпадает с гормональной перестройкой, окончанием профессиональной деятельности, возрастными болезнями, нередко — смертью брачного партнёра и одиночеством. Более 90% жертв суицида или лиц, делавших попытки к суициду, имеют диагностированное психиатрическое заболевание, чаще всего расстройства настроения. Прогнозируется, что к 2020 г. суицид выйдет на второе место в мире как причина смерти, обойдя рак и уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям. Однако уже сейчас в группе молодёжи в возрасте 15-34 лет суицидальная смертность входит в «тройку» лидирующих причин смерти.

Приведённые данные свидетельствуют о высокой значимости проблемы суицидов и обуславливают актуальность углублённого изучения суицидального поведения.

Модели суицидального поведения

Суицидальное поведение включает завершённое самоубийство, суицидальные попытки (покушения) и намерения (идеи). Хотя точного клинического определения суицидального поведения до сих пор не существует, в генетических исследованиях феномен суицидального поведения изучается как континуум от суицидальных идей, к попыткам и завершённому суициду. В настоящее время, чрезвычайно актуальным является поиск фенотипических единиц, которые помогут в идентификации генов-кандидатов суицидального поведения. Так, суицидальное поведение в генетических исследованиях принято классифицировать по выраженности намерения умереть, способу совершения самоубийства и его летальности (насильственный или ненасильственный), личностным компонентам (импульсивность, агрессивность). Однако некоторые авторы считают такое подразделение упрощённым, поскольку каждая стадия развития суицидального процесса характеризуется сложным взаимодействием различных факторов окружающей среды и генетических факторов [5].

В последнее время для понимания суицида большое значение имеют две концепции — психосоциальная модель Дануты Вассерман [44] и концепция биологической предрасположенности к суициду Джона Манна [24]. Согласно модели Д. Манна, имеется некая предрасположенность к самоубийству (суицидальный диатез). В эту конституциональную предрасположенность вносят свой вклад, как генетические наследственные факторы, так и приобретённая восприимчивость. Перенесённые ранее в жизни травмирующие события, хронические заболевания (особенно центральной нервной системы), хроническое злоупотребление алкоголем и наркотиками, а также некоторые другие факторы, например, уровень холесте-

* Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РГНФ (№11-06-00554а).

рола в крови — всё это играет свою роль в развитии «суицидального диатеза». Согласно данной модели предрасположенность к суицидальному поведению является решающей детерминантой, она определяет, произойдёт ли под влиянием стресса манифестация суицидальности как результат, например, острого психического или соматического заболевания, чрезмерного употребления алкоголя и наркотиков, тяжёлых социальных проблем и семейных кризисов. Модель Д.Вассерман может быть охарактеризована как модель стресс-уязвимости. Важной особенностью этой модели является то, что она рассматривает самоубийство как процесс [44]. По сути, эта модель является в большей степени психосоциальной, однако она также учитывает нейробиологические и генетические факторы. Согласно этой модели, на суицидальный процесс (который включает суицидальные мысли, суицидальную коммуникацию, суицидальные попытки и завершённый суицид) воздействуют факторы риска и протективные факторы. От соотношения этих факторов, а также от способности сопротивляться стрессу зависит вероятность суицидальных действий. Стресс-уязвимость является ключевым моментом данной модели.

Хронический и множественный стресс является основанием для плохого психического здоровья в целом, и сопутствует индивидууму всю его жизнь в самых разных формах (неврозы, психопатии, аддикции, психические расстройства). Результаты целого ряда лонгитудинальных исследований в последние годы позволили по-новому оценить роль стресса в генезе суицидальности и тесно перекрывающихся с суицидальностью психопатологий, в частности, депрессии, посттравматического стрессового расстройства, антисоциального расстройства личности и некоторых других. Сама система реализации стресс-реагирования и последствия повреждающего стресса довольно хорошо изучены на разных этапах жизненного цикла. В результате этих исследований сформировались важные представления о значении стрессовой травматизации ребенка в определённые периоды его развития для всей последующей жизни. Младенчество, детство и юность являются периодами увеличенной мозговой пластичности. Патологическая активация системы ответа на стресс в течение этих критических периодов может иметь глубокий эффект на ее функцию, приводя к предрасположению к патологическим состояниям. У взрослых и людей пожилого возраста стресс означает торможение нейрогенеза, ослабление выживаемости нейронов, формируя вторичный когнитивный дефицит, нарушения аффективной сферы, стимулируя агрессию и аутоагрессию [5].

Некоторые факторы, которые определяют ответ индивидуума на стресс, унаследованы. По некоторым оценкам, приблизительно от половины до двух третей различий в чертах индивидуальности, определяются генетическими факторами. Генетический полиморфизм и изменения экспрессии генов вовлечены в регулирование системы ответа на стресс. Существенное количество различий ответа на стресс зависит от окружающей среды, включая события в

ранней жизни и более поздние события с переменными или постоянными эффектами [5].

Исследования генетической обусловленности суицидального поведения прошли несколько важных этапов — от классических психогенетических (семейные, близнецовые и с использованием метода приёмных детей) до современных молекулярно-генетических, включая полногеномный анализ. Современная генетика открывает новые перспективы изучения генетического компонента суицидального поведения и, безусловно, будет способствовать улучшению психического здоровья за счет нового взгляда на сущность и механизмы возникновения психических нарушений и выработки новых высокотехнологичных решений в области предикции расстройств и неадаптивных поведенческих паттернов.

Молекулярная генетика суицидального поведения

Результаты нейробиологических исследований показали, что изменения в функционировании нейромедиаторных систем (серотонинергической, дофаминергической и норадренергической) лежат в основе суицидального поведения [5].

Из числа нейрональных биохимических механизмов первое место занимает серотонинергическая система мозга. Основным доказанным изменением серотониновой системы при суицидальности (как в форме попыток, так и самоубийства) и депрессии является ее дефицит в лобных отделах мозга. Считается, что поведенческая дизрегуляция и расторможенность, а также агрессивность, сопровождающие этот дефицит, вносят весомый вклад в суицидальность. Кроме того, дефицит серотониновой медиации является ведущим механизмом депрессии, что является наиболее частой предпосылкой к самоубийству или попытке. Специфика серотониновой регуляции в мозге лиц с аффективными расстройствами и суицидальными тенденциями подтверждена современными методами нейровизуализации и считается генетически обусловленной чертой. Оценка нарушений в серотониновой системе головного мозга считается одним из наиболее перспективных направлений в биологической индикации суицидального поведения [6, 11]. Таким образом, к числу наиболее вероятных кандидатов на участие в генетическом контроле предрасположенности к суициду относятся гены, обеспечивающие функционирование серотониновой системы. Безусловно, количество этих генов довольно велико. В настоящее время основное внимание сосредоточено на генах, контролирующих ключевые этапы биосинтеза серотонина, его реимпорта в клетку, рецепции и деградации [6].

Серотонин синтезируется у всех млекопитающих из триптофана. Данный процесс состоит из двух последовательных этапов. Первый этап обеспечивается триптофан гидроксилазой (ТРН) — ферментом, имеющим высокую субстратную специфичность и участвующим исключительно в процессе биосинтеза серотонина. Второй обслуживается декарбоксилазой ароматических L-ами-

нокислот. Этот фермент обладает широкой субстратной специфичностью и принимает участие во многих молекулярных процессах, затрагивающие производные триптофана, фенилаланина и тирозина. Показано, что первый этап является лимитирующим. Поэтому в генетических исследованиях биосинтеза серотонина основное внимание уделяется именно ТРН. К настоящему времени идентифицированы две изоформы ТРН — ТРН1 и ТРН2. По аминокислотному составу они гомологичны на 71% [3]. Однако, на настоящее время большая часть исследований генов триптофангидроксилазы приходится на долю гена *TPH1*. Литературные данные показывают разногласия между исследователями по поводу ассоциаций полиморфных локусов гена *TPH1* с суицидальным поведением, нарушениями настроения и другими психическими заболеваниями [3, 6, 11].

Известно, что показателем активности любой нейромедиаторной системы является состояние его трансмембранных транспортеров. Результаты ряда исследований свидетельствуют о вовлечении в процесс формирования суицидальности переносчика серотонина или серотонинового транспортера. Чаще всего речь идет о снижении его аффинитета к лиганду, причем картина весьма неоднородна в различных отделах мозга [24]. Ген переносчика серотонина (*SLC6A4*) локализован в хромосомном регионе 17q11.2-12. Инсерционно-делеционный полиморфизм в промоторном регионе (*5-HTTLPR*) в гене *SLC6A4*, связанный с присутствием (аллель *SLC6A4*L*) или отсутствием (аллель *SLC6A4*S*) фрагмента, длиной 44 п.н., может влиять на транскрипционную и функциональную активность гена [3]. Исследования данного полиморфного локуса, проведенные с участием клеточных линий и при изучении концентрации мРНК в мозге человека посмертно, свидетельствуют об ассоциации аллеля *5-HTTLPR*S* с более низким уровнем экспрессии гена *SLC6A4*. Однонуклеотидная замена *A/G* (rs25531) присутствует исключительно в инсерционной форме *5-HTTLPR* (аллель *SLC6A4*L*), создавая сайт связывания фактора транскрипции AP-2, что влияет на уровень экспрессии мРНК [15]. Показано, что наличие аллеля *5-HTTLPR*L_G* приводит к снижению уровня экспрессии мРНК гена *SLC6A4* в клеточной линии лимфоцитов, что примерно соответствует уровню экспрессии гена при наличии делеционной формы *SLC6A4*S*. Варьирующие tandemные повторы (*VNTR*) локализованы во втором интроне гена *SLC6A4*, содержащем 9 (*STin2*9*), 10 (*STin2*10*), или 12 (*STin2*12*) tandemных повторов. Исследование на эмбриональных стволовых клетках показало, что данный полиморфизм также может влиять на транскрипцию гена [3].

Полиморфные локусы гена *SLC6A4* интенсивно исследовались на ассоциацию с суицидальным поведением [3, 6, 23], шизофренией [3, 6], биполярными аффективными расстройствами [11], большим депрессивным эпизодом [6, 11], тревожными [3] и агрессивно-импульсивными [48] чертами личности, алкогольной зависимостью [6, 50].

Избыток серотонина, накапливающийся в пресинаптическом окончании, подвергается достаточно быстрой деградации. Этот процесс совместно обслуживается несколькими ферментами, важнейший из которых — моноаминоксидаза (*MAO*). Данный фермент участвует в деградации не только серотонина, но и дофамина, адреналина и норадреналина [3]. Поэтому он играет очень важную роль в регуляции активности многих синаптических контактов и, как следствие, может влиять на различные формы поведения. Известны две формы фермента моноаминоксидазы — *MAOA* и *MAOB*, гены которых сцеплены с X-хромосомой. Результаты, проведенных ассоциативных исследований полиморфных локусов генов *MAOA* и *MAOB* с суицидальным поведением, различными психическими заболеваниями и расстройствами настроения, противоречивы [6, 15, 23, 48].

У человека насчитывается пятнадцать подтипов специфических рецепторов серотонина, каждый из которых кодируется отдельным геном. Среди них особый интерес при изучении суицидального поведения представляют рецепторы типа 1 — *HTR1A*, *HTR1B* и типа 2 — *HTR2A*, *HTR2C*.

Рецептор 1A серотонина (*HTR1A*) представляет особый интерес при изучении психической патологии, поскольку является мишенью для действия антидепрессантов и препаратов лития. Ген *HTR1A* локализован на хромосомном регионе 5q11.2-q13. Показано, что функциональный полиморфизм -1019G/C в промоторном регионе контролирует транскрипционную активность гена и ассоциирован с суицидальным поведением и униполярной депрессией, а также с чертами тревожности и склонности к депрессии [3]. Однако другие исследователи ассоциацию данного полиморфизма с суицидальным поведением не подтвердили [6, 37, 43].

Ген рецептора 1B серотонина (*HTR1B*) локализован на хромосоме 6q13. Ряд исследований, проведенных на трансгенных мышах, лишённых гена *HTR1B* и рецептора, подтверждает возможное вовлечение функциональных вариантов гена *HTR1B* в этиологию таких психических расстройств, как агрессивность и алкоголизм [3]. Несколько независимых исследований показали ассоциацию полиморфных вариантов гена *HTR1B* с суицидальным поведением [19], но имеется большое количество работ, которые не выявили такой ассоциации [6, 50].

У человека ген рецептора 2A серотонина (*HTR2A*) находится на длинном плече 13 хромосомы в области q14-q21. Были идентифицированы три важных полиморфизма: *T102C*, *A1438G* в промоторной области и *His452Tyr* в кодирующем регионе. Проведённые на аутопсийном материале мозга исследования свидетельствуют о пониженном связывании серотонина и повышенной экспрессии рецепторов *HTR2A* в мозговой ткани жертв суицида по сравнению с контролем. Сообщалось также, что сигнальная трансдукция через рецепторы *HTR2A* может быть повреждена в результате альтернативного сплайсинга и изменённой структуры белка [3]. К настоящему времени получены данные, как подтверждающие, так и не подтвержда-

дающие ассоциацию гена *HTR2A* с суицидальным поведением [3, 6, 11, 48, 50].

Ген рецептора 2С серотонина (*HTR2C*) также является не только функциональным, но и позиционным геном-кандидатом суицидального поведения. Опубликованные результаты ассоциаций [42] и полногеномного анализа SNPs [49] свидетельствуют о функциональной значимости региона Xq25-26.1, в пределах которого локализован данный ген, для риска попыток суицида у лиц с униполярной депрессией. Также имеются исследования, не подтвердившие ассоциации гена *HTR2C* с суицидальным поведением [15, 37, 42].

Другими важнейшими мозговыми системами, имеющими отношение к суицидальности, являются дофаминергическая и норадренергическая. Первая из них (в мезолимбических структурах) как полагают, при той или иной степени истощения становится причиной ангедонии (неспособности испытывать удовлетворение от повседневной деятельности и, соответственно, депрессии), вторая (в нейронах голубого пятна) — причиной тревоги, беспокойства и неадекватной реакции на стрессовые ситуации. Нарушения в этих системах возникают под влиянием стрессов. Ряд исследований даёт основание считать, что повторяющийся или хронический стресс истощает системы компенсации неприятных эмоций в дофаминергических мезолимбических структурах, а возникающее по той же причине истощение или гибель норадренергических нейронов голубого пятна приводит к неспособности мозговых структур оценивать реальную опасность сигналов окружающей среды [5].

T.Chen и соавт. (2005) выдвинули гипотезу, что патологическая агрессия связана с генетически детерминированной дисфункцией дофаминергической системы [13]. Она справедлива также и для суицидального поведения. В ее пользу имеется ряд доказательств. Так, показано, что низкий уровень гомованилиновой кислоты характерен для пациентов с депрессией и суицидальным поведением в анамнезе [38]. Во многих исследованиях было показано, что дофаминергическая дисфункция связана с импульсивностью, расстройствами настроения и алкогольной зависимостью [3]. Алкоголизм в свою очередь, как известно, ассоциирован с повышенной агрессивностью, импульсивностью и суицидальным поведением [38]. В ряде исследований показана ассоциация полиморфных вариантов гена рецептора D2 дофамина (*DRD2*) и переносчика дофамина (*DAT1*, *SLC6A3*) с суицидами [40], агрессивным поведением у подростков [13] и взрослых [6].

В проведённых на посмертном материале исследованиях у жертв суицида выявлены уменьшение количества норадренергических нейронов в голубом пятне мозга, снижение концентрации норадреналина, повышение активности тирозингидроксилазы, повышение аффинности и увеличение количества α_1 -адренорецепторов [24]. По данным некоторых исследований, патологическая агрессивность и суицидальность сопровождаются повышением уровня в спинномозговой жидкости 3-меток-

си-4-гидрокси-фенилгликоля — одного из конечных продуктов метаболизма норадреналина. Переносчик норадреналина (*NET*) отвечает за процесс обратного захвата норадреналина в пресинаптических нервных окончаниях. Его уровень был понижен в голубом пятне у пациентов с униполярной депрессией. Показана ассоциация гена *NET* с депрессивными расстройствами [3].

В некоторых исследованиях внимание было сосредоточено на катехол-О-метилтрансферазе (*COMT*) — ферменте, участвующем в биосинтезе и обмене дофамина и норадреналина. У человека ген *COMT* расположен на хромосоме 22 в области q11.1-q11.2. *Val158Met* является функциональным полиморфизмом гена *COMT*, который приводит к снижению активности фермента в 3-4 раза. Большинство ассоциативных исследований указывают на взаимосвязь гена *COMT* с суицидами [3, 6, 31].

Различные стрессоры вызывают специфичные ответные реакции в организме, но наиболее типична активация самой чувствительной — гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС), которая играет важную роль в патогенезе импульсивности, агрессии, суицидального поведения, аффективных расстройств. При этом происходит нарушение механизма отрицательной обратной связи, по которому повышенное содержание кортизола влияет на глюкокортикоидные рецепторы (в основном, в гиппокампе), в результате чего снижается синтез кортикотропин-релизинг гормона. Уменьшение свободных рецепторов в гиппокампе, таким образом, ведет к ослаблению ингибирования и, следовательно, к повышению реактивности ГГАС. Ранее было показано, что при повышенном содержании кортизола в крови появляется множество симптомов и поведенческих особенностей, связанных с депрессией. Такие поведенческие эффекты возникают из-за связывания кортизола с ядерными рецепторами мозга, наиболее плотно расположенными в гиппокампе, что влечет за собой последующую активацию транскрипционной активности. Имеются убедительные данные о том, что агрессивность у пациентов с личностными расстройствами негативно коррелирует не только с уровнем кортизола и β -эндорфина в плазме крови, но и с уровнем свободного кортизола в моче. Снижение уровня кортизола в моче выявлено у лиц, совершивших серьезные попытки самоубийства на фоне алкоголизма. Одним из убедительных свидетельств гиперактивности ГГАС является ослабление реакции подавления выброса кортизола дексаметазоном [5].

Активация ГГАС регулируется кортикотропин-релизинг-гормоном (CRH), который активирует рецептор кортикотропин-релизинг гормона 1 типа (CRHR1) в передней доли гипофиза. Рецепторы CRHR1 находятся в лимбической системе и в передней доле гипофиза, которые, в свою очередь, ответственны за поведение человека. Ген *CRHR1* локализован на хромосоме 17q21-22, охватывает 20 kb геномной ДНК и состоит из 14 экзонов. Имеются данные о вовлечении гена *CRHR1* в развитие суицидального поведения [45], депрессии [28, 45] и панического расстройства [22]. Полиморфный локус rs878886, располо-

женный в 13 экзоне гена *CRHR1*, влияет на эффективность процесса трансляции и является функционально значимым [22]. Полиморфный локус rs12936511, расположенный во 2 экзоне гена *CRHR1*, регулирует альтернативный сплайсинг, ассоциирован с риском развития депрессивных эпизодов и попытками суицида [45]. Полиморфные локусы rs4792887, rs110402, rs1876828, rs242939, rs242941, rs7209436, rs16940665, расположенные в интронных областях гена *CRHR1*, повышают риск развития депрессии и суицидального поведения [15, 28, 45].

Глюкокортикоидный рецептор (NR3C1) играет важную роль в регуляции ГГАС и ответа на стресс. NR3C1 регулирует действие кортизола на ткани-мишени через непосредственное связывание со специфическим участком ДНК, реагирующим на воздействие гормона, и через взаимодействие с другими транскрипционными факторами, что приводит к изменению транскрипции гена [14]. Ген глюкокортикоидного рецептора (*NR3C1*) локализован на хромосоме 5q31-q32 и включает девять экзонов. В структуре гена *NR3C1* имеется множество альтернативных промоторов и допускает образование различных изоформ белка — рецептора за счет альтернативного сплайсинга мРНК и использования альтернативных стартов трансляции при синтезе белка. β -изоформа *NR3C1* (ГР β) образуется в результате альтернативных акцепторных сайтов сплайсинга в экзоне 9. Замена A3669G (rs6198) в экзоне 9 гена разрушает участок дестабилизации AUUUA в мРНК ГР β , что приводит к накоплению данной изоформы рецепторного белка, с чем связано нарушение механизма отрицательной обратной связи. Полиморфный локус rs41423247 (*BcII*) расположен в интроне, вне кодирующего или сплайсингового участков гена *NR3C1*, и не имеет явного влияния на процессинг пре-мРНК, и функциональная роль данного полиморфизма не ясна. Предположительно он не влияет на аффинность рецептора, но может приводить к тканеспецифическим различиям в экспрессии. Полиморфный локус rs6195 (*N363S*) выявлен в 363 кодоне 2 экзона гена *NR3C1*. Функциональная значимость данного полиморфного локуса до конца не изучена, но считается, что этот локус вносит вклад в фосфорилирование нового серинового остатка, вследствие чего взаимодействие белка с кофакторами транскрипции может быть изменено. Полиморфные локусы rs6195 (*N363S*) rs41423247 (*BcII*) гена *NR3C1* ассоциируются с усиленным подавлением выработки эндогенного кортизола после приема дексаметазона [14]. По данным J.Mann (2003), высокие уровни кортизола после дексаметазоновой супрессии и гиперактивность ГГАС могут увеличивать суицид в 14 раз [25].

Иммунофилины — внутриклеточные белки, служащие рецепторами основных иммунодепрессорных лекарственных средств, таких, как циклоспорин А (CsA), FK506 и рапамицин. Комплексы, образованные иммунофилином и лекарственным средством, задействованы в целом ряде внутриклеточных систем сигнальной трансдукции, в особенности в иммунной и нервной системах. В нервных тканях иммунофилины оказывают влияние на процесс роста

нейрона, синтез оксида азота, а также выделение нейротрансмиттеров. *FKBP5* модулирует функцию глюкокортикоидного рецептора посредством связи с белком теплового шока 90 (heat shock protein 90), который играет ключевую роль в передаче сигнала стероидных гормонов [46]. Ген *FKBP5* расположен на хромосоме 6 в области p21.31. Была выявлена ассоциация полиморфных локусов гена *FKBP5* с посттравматическим стрессовым расстройством [9], биполярным расстройством [46], повышенной тревожностью [8], и большим депрессивным эпизодом [41]. Исследования D.Brent с соавторами (2010) депрессивных расстройств у пациентов с попытками суицида в анамнезе, показали ассоциацию гена *FKBP5* с суицидальным поведением [10]. Влияние гена *FKBP5* на развитие суицидального поведения при детской травме было подтверждено A.Roy с соавторами (2012) в популяции афроамериканцев [33].

Определённый интерес представляют гены других систем мозга, изученные, однако, значительно слабее, чем предыдущие. Так, нарушения холинергической, глутаматергической и ГАМКергической систем мозга могут иметь отношение к развитию депрессии [12, 14, 36].

В связи с такой распространённой чертой суицидентов, как склонность к обобщённым воспоминаниям, нарушения автобиографической памяти и неспособность выработать навыки преодоления жизненных трудностей, активно изучаются глутаматергическая и ГАМКергическая системы гиппокампа, непосредственно вовлечённые в процесс запоминания в этой структуре мозга [5]. В настоящее время известно о существовании нескольких типов глутаматных рецепторов. При молекулярно-биологических исследованиях были идентифицированы 15 генов, которые приходится на три семейства, соответствующие функциональным группам ионотропных глутаматных рецепторов — NMDA, AMPA, каинатных, и 8 генов, составляющих три группы метаболотропных глутаматных рецепторов [4]. Ген *GRIN2B* кодирует NR2B-субъединицу глутаматного NMDA-рецептора. Выявлены ассоциации полиморфных вариантов гена *GRIN2B* с развитием шизофрении [21] и суицидального поведения [39].

Рецепторы ГАМК — группа клеточных рецепторов, эндогенным агонистом которых является γ -аминомасляная кислота (ГАМК). Мутации в генах ГАМКА-рецепторов приводят к возникновению различных типов эпилепсии, а также к развитию депрессии и аффективных расстройств [1].

Холинергическая нейромедиаторная система участвует в регуляции памяти, сна, настроения, эмоций, состояния сознания, функций внутренних органов, мышц, сосудов. Холинергические нейроны включены в функционально различные нейронные круги, где они выполняют преимущественно возбуждающую миссию, активируя также эмоциогенные структуры (амигдала, гиппокамп) и стриатум. Кортикостероиды могут увеличить экспрессию мускариночувствительного M2-холинорецептора. Кроме того, введение мускариновых агонистов мышам приводило к значительному увеличению кортикостерона, в то время

как у мышей — нокаутов по гену мускариночувствительного М2-холинорецептора никакого увеличения уровня кортикостерона не наблюдалось. Холинергическая гиперчувствительность также выявлена у больных с депрессией, после введения агонистов мускариновых рецепторов или ингибиторов ацетилхолинэстеразы [14]. Ген мускариночувствительного М2-холинорецептора *CHRM2* расположен на хромосоме 7q31-q35, состоит из одной кодирующей последовательности, большой 5'-UTR области, включающей пять интронов и пять экзонов. 5'-UTR регион гена *CHRM2*, в котором имеется протяжённая интронная область, может подвергаться альтернативному тканеспецифичному сплайсингу. Внутри 5'-UTR региона имеется много функциональных сайтов, которые могут влиять на транскрипцию и экспрессию гена *CHRM2*. Ген *CHRM2* участвует в нейронной возбудимости, синаптической пластичности и регулирует высвобождение ацетилхолина, а также участвует в высших когнитивных процессах [14]. Установлено, что относительное увеличение нейротрансмиссии ацетилхолина может играть существенную роль в формировании депрессии. После завершения депрессивного эпизода у детей и подростков часто остаются когнитивные и личностные нарушения, проявляющиеся в снижении уверенности в себе и самоуважении. Такие изменения коррелируют с большим риском развития повторного депрессивного эпизода в зрелом возрасте [5].

Ряд работ посвящён механизмам клеточного взаимодействия в мозге при суицидальности. В частности, внимание уделяется генам нейротрофинов и других регуляторных нейропептидов [27, 32]. Действительно, вполне возможно, что стрессы подрывают жизнеспособность нейронов и пластичность нервной ткани в силу угнетения продукции фактора роста *BDNF* (мозговой нейротрофический фактор). Есть данные о том, что концентрация этого важного регулятора выживаемости нервных клеток у жертв суицида снижается как в мозге, так и за его пределами, в том числе в крови [5].

Полногеномный анализ ассоциаций суицидального поведения

В последние годы в ведущих мировых журналах опубликован целый ряд результатов полногеномных ассоциативных исследований (GWAS — Genome Wide Association Study), посвящённых идентификации новых генетических маркёров, ответственных за наследственную предрасположенность к суицидальному поведению [29, 34, 46].

Весьма актуальным является выявление генетических факторов риска суицидального поведения в случае биполярных расстройств пациентов, у которых в 36,3% случаев наблюдаются суицидальные попытки. Так, в работе V. Willour с соавторами (2009) проведено полногеномное исследование (724067 SNPs) в группе пациентов европейско-американского происхождения с биполярными расстройствами с попытками самоубийства в анамнезе (N=1201) и пациентов с биполярными расстройствами без суицидальных попыток (N=1497) [46]. В результате

исследования были выявлены 2507 SNPs ($P < 0,001$). Ни один из этих полиморфных локусов не показал значимой ассоциации в репликативных исследованиях, однако анализ в общей выборке пациентов выявил ассоциативный сигнал в большом неравновесном блоке, который включал в себя гены *SH3YL1*, *ACPI* и *FAM110C*. Экспрессия гена *ACPI* была значительно повышена у пациентов с биполярными расстройствами, которые закончили жизнь самоубийством. В этом же исследовании наиболее сильную ассоциацию в группе мужчин показал полиморфный локус rs5752388 в гене *AK026502* ($P = 1,07 \times 10^{-6}$, $OR = 1,67$), а в группе женщин — полиморфный локус rs10170138, расположенный в 3 интроне гена *LRRTM4* ($P = 9,27 \times 10^{-7}$; $OR = 0,60$), который участвует в нейрогенезе. Полиморфный локус rs300774, расположенный в межгеномном пространстве, показал сильную ассоциацию с суицидальными попытками, как в группе мужчин, так и в группе женщин [46].

В полногеномном исследовании, проведённом M. Yanagi с соавторами (2005) в популяции Японии, выявлена ассоциация полиморфных локусов rs1532976, rs3752826, rs9393 гена эILON полипептида (*YWHAЕ*) с суицидальным поведением и законченным суицидом [47]. Изменение экспрессии гена *YWHAЕ* приводит к дисфункции ряда нейромедиаторов, таких, как серотонин, дофамин и норадреналин [35]. При изучении мышей-нокаутов было показано, что снижение экспрессии гена *YWHAЕ* на 50% приводило к когнитивным расстройствам, в частности, к ухудшению рабочей памяти [20]. В другом исследовании в префронтальной коре мышей-нокаутов по гену *YWHAЕ* наблюдалась дисфункция нейромедиаторов дофамина и норадреналина и нарушение структуры волокон аксонов в орбитальной коре головного мозга [35].

L. Fiori с соавторами (2011) провели исследование 37 микросателлитов, расположенных на половой X-хромосоме [17]. Всего было выявлено пять маркёров (*DXS8051*, *DXS1047*, *DXS1001*, *DXS984* и *DXS8106*), показавших значительную ассоциацию с завершённым суицидом. Маркёры *DXS1047* и *DXS1001*, расположенные в регионе Xq25, были ассоциированы с суицидом и аутизмом и в других исследованиях [49]. В этой же работе было обнаружено различие в экспрессии генов *SAT1*, *RPS6KA3*, *APIS2*, *ARHGAP6* и *GPM6B* в мозге жертв суицида. Функции этих генов различны. Так ген *SAT1* вовлечён в катаболизм полиамина. Известно, что полиаминная система ответственна за развитие психических заболеваний, в число которых входит суицид. Ген *RPS6KA3* связывают с развитием умственной отсталости, сцепленной с X-хромосомой (лучше писать именно так!). Ген *APIS* также вовлечен в развитие умственной отсталости, сцепленной с X-хромосомой и поведенческих особенностей. Ген *ARHGAP6* активирует нейрогенез, а ген *GPM6B* участвует в миелинизации и дифференцировке нейронов [17].

R.Perlis с коллегами (2010) опубликована работа с данными, полученными несколькими группами ученых в результате GWAS исследований и метаанализа суицидов у лиц с биполярными и депрессивными расстройствами [29]. В группе пациентов с биполярными расстройствами (N=5800) было обнаружено пять локусов, ассоциированных с суицидальными попытками в анамнезе ($p < 1 \times 10^{-5}$), а в группе лиц с большим депрессивным эпизодом (N=2900) шесть локусов, ассоциированных с суицидом. Однако при проведении репликативных исследований, данные локусы не показали каких-либо ассоциаций.

H.Galfavy с соавторами (2011) провели полногеномное ассоциативное исследование и экспрессии генов завершённого суицида у лиц с депрессией [18]. В исследовании было проанализировано 36048 SNPs в 99 образцах тканей (из них 68 образцов ткани были взяты у умерших в результате самоубийства, 31 образец у умерших от других причин). При GWAS исследовании выявлено 22 последовательности, ассоциированных с суицидом, находящиеся рядом с 19 известными генами ($OR=2,7-6,9$). Семь из 19 генов показали изменённую экспрессию у суицидентов по сравнению с контрольной группой. В настоящее время в литературе нет данных об ассоциации этих генов с суицидальным поведением, однако с точки зрения биологической онтологии суицидальности, они совпадают с результатами исследований экспрессии генов при суициде [18].

A.Schosser с соавторами (2011) было проведено ещё одно GWAS исследование (532774 SNPs) большого депрессивного эпизода с суицидальными мыслями (N=2023) [34]. Ни один из SNP не показал ассоциацию с суицидальным поведением на уровне полногеномной значимости ($p=5 \times 10^{-8}$). Семь полиморфных локусов в трех регионах показали значительный уровень значимости ($p=5 \times 10^{-6}$), в том числе rs4751955 в гене *GFR1*. Ген *GFR1* — рецептор нейротрофина GDNF (нейротропный фактор, происходящий из линии глиальных клеток), который широко исследуется при большом депрессивном эпизоде, биполярном расстройстве, шизофрении, суицидальном поведении и в фармакогенетических исследованиях. Новые данные, подтверждающие причастность GDNF и его рецептора, свидетельствуют о том, что нейротрофическая система играет роль в развитии суицидального поведения, возможно, через способность нейрональной системы проявлять соответствующую адаптивную пластичность.

Несмотря на то, что лечение антидепрессантами ассоциировано со снижением попыток суицида и имеет доказанный превентивный эффект, существуют данные о том, что у определённой группы пациентов (4—14%) развивается суицидальное поведение, вызванное лечением антидепрессантами (с англ. — treatment-emergent suicidal ideation, TESI). В связи с этим было проведено несколько GWAS исследований, направленных на изучение TESI [26, 30].

Эпигенетические механизмы суицидального поведения

В настоящее время подтверждены эпигенетические механизмы и выявлены эпигенетические маркёры суицидальности. Так, в одной из последних важных работ по этому направлению показано, что раннее отнятие крысят от матери, приводящее к гиперсекреции кортикостерона во взрослом состоянии, обусловлено снижением метилирования гена, кодирующего выброс вазопрессина, что замыкает механизм через усиление секреции вазопрессина паравентрикулярными ядрами гипоталамуса, поскольку последний стимулирует секрецию АКТГ [5]. Иными словами, стрессовые события раннего детства через эпигенетические эффекты программируют работу постмитотических нейронов гипоталамуса на период всей оставшейся жизни. В другой работе прямо продемонстрировано, что в мозге жертв самоубийства, переживших в детстве насилие, степень метилирования гена, кодирующего одну из субъединиц рецептора глюкокортикоидов, повышена, что влечет за собой торможение синтеза этой субъединицы и, по-видимому, запускает цикл гиперактивности всей ГАС.

Эпигенетические механизмы имеют общебиологическое значение и выявляются как у людей, так и у других приматов, а также у грызунов. Серия исключительно важных экспериментальных исследований, в частности, продемонстрировала, что родительский (материнский) стиль как позитивный, так и неблагоприятный, деструктивный, оставляет след в поведении самок — детенышей животных в виде соответствующих поведенческих паттернов и сопровождается структурными и функциональными адаптациями в центральной нервной системе [5, 7]. Причем, если раньше подобные факты рассматривались как результат научения в самом общем понимании этого термина, то сегодня накапливаются данные, что в закреплении стилей поведения определённую роль играют эпигенетические перестройки в геноме — активация или ослабление функции больших групп генов в результате модификации самой ДНК (метилирование) или белковых (ацетилирование и др.) компонентов хроматина. Наряду с унаследованным относительно консервативным геномом, управление функциями осуществляется динамичным эпигеномом, который получает сигналы из внешней среды и трансформирует их в физиологические ответы различной длительности и устойчивости. Эпигеном особенно ярко проявляется в процессе передачи поведенческих паттернов как динамический интерфейс между наследуемым геномом, факторами среды и собственными поведенческими реакциями. Эти явления объясняют многое в эволюции поведения (макроуровень) и в жизненном цикле отдельной особи (микроуровень) [5].

Заключение

На сегодняшний день важность обсуждаемых данных заключается, прежде всего, в разработке превентивных мер суицидального поведения. Несмотря на большое число исследований суицидального поведения, представленных в обзоре, обращает на себя внимание противоречивость результатов, которую можно объяснить несколькими

ми причинами. Во-первых, зачастую исследователи не учитывают влияния этнической и половой принадлежности, а также возраста больных при проведении анализа. В частности, известно, что ряд популяций имеют повышенную генетическую предрасположенность к развитию психопатологий, кроме того, в ходе становления каждого этноса происходил отбор определённых аллелей каждого гена по тем или иным критериям, т.е. индивиды разных популяций могут характеризоваться различными фенотипами при наличии одинаковых аллелей. Учитывая, что суицидальное поведение имеет многофакторные причины развития, в числе которых существенную роль играет воздействие окружающей среды, предполагается, что анализ этнически разнородных популяций, проживающих в сходных географических, экономических и социальных условиях позволит более точно выделить генетическую компоненту заболевания. Во-вторых, при проведении генетических исследований поведенческих реакций необходимо учитывать тот факт, что многие формы поведения зависят от большого числа генов и в определённой степени подвержены влиянию окружающей среды. Именно поэтому необходимо проводить исследования на уровне взаимодействия средовых и генетических факторов с целью выявления моделей, представляющих собой сочетание нескольких факторов. Выявленные ассоциации отдельных полиморфных маркёров генов, а также модели их взаимодействия позволят предложить возможные механизмы эпигенетической регуляции, лежащие в основе формирования суицидов. Кроме того, генетическая предрасположенность к суицидальному поведению проявляется не только при неблагоприятных средовых воздействиях, но и на определённых этапах развития личности. Поэтому какая-либо предикция должна базироваться на сочетании биологических, социальных и личностных элементов [5].

Список литературы

1. Амахин Д.В., Веселкин Н.П. Взаимодействие эффектов нейромедиаторов глицина и ГАМК в центральной нервной системе // Цитология. — 2012. — №54 (6). — С. 469-477.
2. Валиахметов Р.М. Опыт социологического исследования проблемы суицида // Вестник общественного мнения: Данные. Анализ. Дискуссии / Аналитический центр Юрия Левады (Левада-Центр). Междисциплинарный академический центр социальных наук (Интерцентр). — 2010. — №1(103). — С. 65-89.
3. Гайсина Д.А., Халилова З.Л., Хуснутдинова Э.К. Генетические факторы риска суицидального поведения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — №1. — С. 87-91.
4. Литвиненко И.В., Одинок М.М. Патогенетические основы формирования когнитивных и психотических нарушений при болезни Паркинсона // Журнал Неврологии и Психиатрии. — 2004. — №4. — С. 72-76.
5. Розанов В.А. О механизмах формирования суицидального поведения и возможностях его предикции на ранних этапах развития // Украинский медицинский журнал. — 2010. — Т. 1(75). — С. 92-97.
6. Тиходеев О.Н. Генетический контроль предрасположенности к самоубийству // Экологическая генетика. — 2007. — Т. 5(4). — С. 22-43.
7. Bardi M., Huffman M.A. Effects of maternal style on infant behavior in Japanese macaques (*Macaca fuscata*) // Dev. Psychobiol. — 2002. — Vol. 41(4). — P. 364-372.
8. Binder E. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders // Psychoneuroendocrinology. — 2009. — Vol. 34S. — P. S186-S195.
9. Boscarino J., Erlich P., Hoffman S., Zhang X. Higher FKBP5, COMT, CHRNA5, and CRHR1 allele burdens are associated with PTSD and interact with trauma exposure: implications for neuropsychiatric research and treatment // Neuropsychiatric Disease and Treatment. — 2012. — Vol. 8. — P. 131-139.
10. Brent D., Melhem N., Ferrell R. et al. Association of FKBP5 Polymorphisms With Suicidal Events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) Study // Am. J. Psychiatry. — 2010. — Vol. 167(2). — P. 190-197.
11. Brezo J., Bureau A., Merette C. et al. Differences and similarities in the serotonergic diathesis for suicide attempts and mood disorders: a 22-year longitudinal gene-environment study // Mol. Psychiatry. — 2010. — Vol. 15(8). — P. 831-843.
12. Cannon D., Klaver J., Gandhi S. et al. Genetic variation in cholinergic muscarinic-2 receptor gene modulates M2 receptor binding in vivo and accounts for reduced binding in bipolar disorder // Mol Psychiatry. — 2011. — Vol. 16(4). — P. 407-418.
13. Chen T., Blum K., Mathews D. et al. Are dopaminergic genes involved in a predisposition to pathological aggression? Hypothesizing the importance of «super normal controls» in psychiatric-genetic research of complex behavioral disorders // Med Hypotheses. — 2005. — Vol. 65. — P. 703-707.
14. Cohen-Woods S., Gaysina D., Craddock N. et al. Depression Case Control (DeCC) Study fails to support involvement of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene in recurrent major depressive disorder // Hum. Mol. Genet. — 2009. — Vol. 18(8). — P. 1504-1509.
15. De Luca V., Strauss J., Kennedy J. Power based association analysis (PBAT) of serotonergic and noradrenergic polymorphisms in bipolar patients with suicidal behavior // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2008. — Vol. 32(1). — P. 197-203.
16. De Luca V., Tharmalingam S., Zai C. et al. Association of HPA axis genes with suicidal behavior in schizophrenia // J. Psychopharmacol. (Oxford). — 2010. — Vol. 24. — P. 677-682.
17. Fiori L.M., Zouk H., Himmelman C., Turecki G. X chromosome and suicide // Molecular Psychiatry. — 2011. — Vol. 16. — P. 216-226.
18. Galfavy H., Zalsman G., Yu Y. et al. A pilot genome wide association and gene expression array study of suicide with and without major depression // The World Journal of Biological Psychiatry. — 2011. Early Online. doi: 10.3109/15622975.2011.597875. — P.1-9.
19. Gaysina D., Zainullina A., Khusnutdinova E. Inherited Neuropsychiatric Disorders in Russia // Genomics and Health in the Developing World (Ed. by Kumar D.). — 2012. — Vol. 62. — P. 1356-1367.
20. Ikeda M., Hikita T., Taya S. et al. Identification of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, as a possible susceptibility gene for schizophrenia // Human Molecular Genetics. — 2008. — Vol. 17(20). — P. 3212-3222.
21. Jia P., Wang L., Fanous A.H. et al. Network-assisted investigation of combined causal signals from genome-wide association studies in schizophrenia // PLoS Comput Biol. — 2012. — Vol. 8(7). e1002587. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002587.

22. Keck M., Kern N., Erhardt A. et al. combined effects of exonic polymorphisms in CRHR1 and AVPR1B genes in a case/control study for panic disorder // *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*. — 2008. — Vol. 147B. — P. 1196-1204.
23. Linkowska K., Daca P., Sykutera M. et al. Search for association between suicide and 5-HTT, MAOA and DAT polymorphism in Polish males // *Arch. Med. Sadowej Kryminol.* — 2010. — Vol. 60(2-3). — P. 112-117.
24. Mann J., Brent D., Arango V. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system // *Neuropsychopharmacology*. — 2001. — Vol. 24. — P. 467-477.
25. Mann J. Neurobiology of suicidal behavior // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2003. — Vol. 4(10). — P. 819-828.
26. Menke A., Domschke K., Czamara D. et al. Genome-Wide Association Study of Antidepressant Treatment-Emergent Suicidal Ideation // *Neuropsychopharmacology*. — 2012. — Vol. 37. — P. 797-807.
27. Neves F., Malloy-Diniz L., Romano-Silva M. et al. The role of BDNF genetic polymorphisms in bipolar disorder with psychiatric comorbidities // *J. Affect. Disord.* — 2011. — Vol. 131(1-3). — P. 307-311.
28. Papiol S., Arias B., Gasto C. et al. Genetic variability at HPA axis in major depression and clinical response to antidepressant treatment // *Journal of Affective Disorders*. — 2007. — Vol. 104. — P. 83-90.
29. Perlis R. H., Huang J., Purcell S. et al. Genome-Wide Association Study of Suicide Attempts in Mood Disorder Patients // *Am. J. Psychiatry*. — 2010. — Vol. 167. — P. 1499-1507.
30. Perroud N., Uher R., Ng M.Y. et al. Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project // *The Pharmacogenomics Journal*. — 2012. — Vol. 12. — P. 68-77.
31. Pivac N., Pregelj P., Nikolac M. et al. The association between catechol-O-methyl-transferase Val108/158Met polymorphism and suicide // *Genes Brain Behav.* — 2011. — Vol. 10(5). — P. 565-569.
32. Pregelj P., Nedic G., Paska A. et al. The association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism (BDNF Val66Met) and suicide // *J. Affect. Disord.* — 2011. — Vol. 128(3). — P. 287-290.
33. Roy A., Hodgkinson C., De Luca V. Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior // *Journal of Psychiatric Research*. — 2012. — Vol. 46. — P. 72-79.
34. Schosser A., Butler A.W., Ising M. et al. Genomewide Association Scan of Suicidal Thoughts and Behaviour in Major Depression // *PLoS ONE*. — 2011. — Vol. 6 (7). — e20690.
35. Sekiguchi H., Iritani S., Habuchi C. et al. Impairment of the tyrosine hydroxylase neuronal network in the orbitofrontal cortex of a genetically modified mouse model of schizophrenia // *Brain Research*. — 2011. — Vol. 1392. — P. 47-53.
36. Sequeira A., Mamdani F., Ernst C. et al. Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression // *PLoS One*. — 2009. — Vol. 4(8). — e6585.
37. Serretti A., Calati R., Giegling I. et al. Serotonin receptor HTR1A and HTR2C variants and personality traits in suicide attempters and controls // *J. Psychiatr. Res.* — 2009. — Vol. 43(5). — P. 519-525.
38. Sher L. Dopamine and the pathophysiology of suicidal behavior in alcoholism // *Med. Hypotheses*. — 2006. — Vol. 66(5). — P. 1043-1044.
39. Sokolowski M., Ben-Efraim Y., Wasserman J., Wasserman D. Glutamatergic GRIN2B and polyaminergic ODC1 genes in suicide attempts: associations and gene-environment interactions with childhood/adolescent physical assault // *Mol. Psychiatry*. — 2012. doi: 10.1038/mp.2012.112.
40. Suda A., Kawanishi C., Kishida I. et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms are associated with suicide attempt in the Japanese population // *Neuropsychobiology*. — 2009. — Vol. 59(2). — P. 130-134.
41. Tatso E.T., Nguyen T.B., Bousman C.A. Correlation of major depressive disorder symptoms with FKBP5 but not FKBP4 expression in human immunodeficiency virus-infected individuals // *J. Neurovirol.* — 2010. — Vol. 16(5). — P. 399-404.
42. Videtic A., Peternelj T., Zupanc T. et al. Promoter and functional polymorphisms of HTR2C and suicide victims // *Genes Brain Behav.* — 2009. — Vol. 8(5). — P. 541-555.
43. Videtic A., Zupanc T., Pregelj P. et al. Suicide, stress and serotonin receptor 1A promoter polymorphism -1019C>G in Slovenian suicide victims // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2009. — Vol. 259(4). — P. 234-238.
44. Wasserman D. (Ed.) Suicide. An unnecessary death // Martin Dunitz, London. — 2001. — P. 287.
45. Wasserman D., Wasserman J., Rozanov V., Sokolowski M. depression in suicidal males: genetic risk variants in the CRHR1 gene // *Genes, Brain and Behavior*. — 2009. — Vol. 8. — P. 72-77.
46. Willour V., Chen H., Toolan J. et al. Family-based association of FKBP5 in bipolar disorder // *Molecular psychiatry*. — 2009. — Vol. 14. — P. 261-268.
47. Yanagi M., Shirakawa O., Kitamura N. et al. Association of 14-3-3 gene haplotype with completed suicide in Japanese // *J. Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 50. — P. 210-216.
48. Zalsman G., Patya M., Frisch A. et al. Association of polymorphisms of the serotonergic pathways with clinical traits of impulsive-aggression and suicidality in adolescents: a multi-center study // *World J. Biol. Psychiatry*. — 2011. — Vol. 12(1). — P. 33-41.
49. Zubenko G., Maher B., Hughes H. et al. Genome-wide linkage survey for genetic loci that affect the risk of suicide attempts in families with recurrent, early-onset, major depression // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* — 2004. — Vol. 129(1). — P. 47-54.
50. Zupanc T., Pregelj P., Tomori M. et al. No association between polymorphisms in four serotonin receptor genes, serotonin transporter gene and alcohol-related suicide // *Psychiatr. Danub.* — 2010. — Vol. 22(4). — P. 522-527.

Genetic aspects of suicidal behavior

Zainullina A.G.¹, Khalilova Z.L.¹, Khusnutdinova E.K.^{1,2}

¹ — Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054, Pr. Oktyabrya, 71; fax (347)235-61-00, e-mail: zainullina@bk.ru

² — Bashkir State University, Ufa, 450000, Z. Validi str.; fax (347)273-67-08, e-mail: ekkh@rambler.ru

Suicides continue to be one of the most serious health and social problem of modern times. The aim of this article was to review national and foreign scientific literature on studies of genetic contribution in suicidal behavior.

Key words: suicidal behavior, stress, molecular genetics, genome wide association study