

Анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей гена COMT у лиц городской популяции, совершивших суицидальную попытку

*Давидовский С. В.¹, Ибрагимова Ж. А.², Марчук С. И.², Леонов Н. Н.³,
Бабенко А. С.², Микицкий Ю. М.⁴*

¹*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;*

²*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;*

³*Государственное научное учреждение «Институт социологии НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь;*

⁴*Республиканское производственное унитарное предприятие «АКАДЕМФАРМ» НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Мета-анализ шести связанных исследований предположил наличие связи полиморфизма гена COMT Val158Met с суицидальным поведением, причем данная взаимосвязь зависела от пола и летальности попытки самоубийства. N. Pivac и соавт. (2011) обнаружили значительные различия в распределении вариантов генотипа COMT Val158Met между жертвами самоубийства и контрольной группой ($p = 0,018$, $p = 0,031$, $p = 0,005$) и между жертвами насильственного самоубийства и контрольной группой ($p = 0,026$, $p = 0,042$, $p = 0,010$), но только у мужчин.

В настоящее время установлено, что дофаминергическая дисфункция связана не только с суицидальным поведением, но и с депрессией, проявлением ангедонии и алкогольной зависимостью. Алкоголизм в свою очередь, как известно, ассоциирован с повышенной агрессивностью, импульсивностью и суицидальным поведением. Сам суицид можно рассматривать как проявление самонаправленной агрессии. T. Chen и соавт. (2005) выдвинули гипотезу, что патологическая агрессия может быть связана с генетически детерминированной дисфункцией дофаминергической системы, что делает актуальным изучение полиморфизма гена COMT у лиц с суицидальным поведением.

Ключевые слова: суицидальное поведение, дофаминергическая дисфункция, ген COMT, зависимость от психоактивных веществ.

Введение. Нейромедиатор дофамин, как и норадреналин, относится к катехоламинергическим нейротрансмиттерам. Известно, что нарушения в дофаминергической системе приводят к усилению или формированию агедонии, беспомощности, отсутствию мотивации, депрессии и безотчетного страха. В настоящее время установлено, что дофаминергическая дисфункция связана не только с расстройствами настроения, но и с импульсивностью и алкогольной зависимостью [1]. Алкоголизм в свою очередь, как известно, ассоциирован с повышенной агрессивностью, импульсивностью и суицидальным поведением [2]. Т. Chen и соавт. (2005) выдвинули гипотезу, что патологическая агрессия связана с генетически детерминированной дисфункцией дофаминергической системы [3].

Все сказанное выше делает актуальным изучение генов дофаминергической системы у лиц с суицидальным поведением.

Цель работы — анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей гена COMT у лиц городской популяции, совершивших суицидальную попытку.

Материалы и методы. На основании данных мониторинга суицидальной активности жителей г. Минска за 10-летний период (с 2004 по 2014 г.) были определены демографические и клинические закономерности, характерные для лиц, совершивших завершённый суицид и парасуицид. Всего было проанализировано 15 996 случаев парасуицидов и 2355 случаев суицидов. На основании полученных данных было установлено, что среди совершивших парасуицид преобладали лица в возрасте 20–39 лет (не менее 60 % от общего количества лиц, совершивших самоповреждение, от 59,7 % в 2011 г. до 65,4 % в 2008 г.), соотношение мужчин к женщинам было 1:1. Среди совершивших завершённый суицид преобладали лица мужского пола в возрастном промежутке 26–60 лет (от 54 % в 2006 г. до 66,6 % в 2013 г.), соотношение мужчин к женщинам 4:1. Наиболее распространенными способами самоповреждения у лиц, совершивших парасуицид, были медикаментозное отравление и поверхностные повреждения вен и кожи, как правило, на фоне алкогольного опьянения. Данные методы самоповреждения отмечались не менее, чем в 65 % случаях, вне зависимости от года наблюдения (от 65 % в 2014 г. до 95 % в 2009 и 2010 гг.). Наиболее распространенным способом ухода из жизни у лиц, совершивших завершённый суицид, было самоповешение (от 95,5 % в 2008 г. до 76,9 % в 2012 г.).

На основании выявленных закономерностей были сформированы две группы респондентов: группа лиц, совершивших самоповреждения различными способами (ГЛССРС), и группа лиц, использовавших высоколетальные способы самоповреждения (ГЛИВС), которые могли привести к смерти при несвоевременном оказании им медицинской помощи. В группу сравнения (ГС) вошли лица, у которых было диагностировано расстройство адаптации (F43.2), но при этом суицидальных попыток и действий не совершавшие. Данная группа по своим демографическим характеристикам соответствовала ГЛИВС.

Всего в исследовании приняли участие 160 человек, в ГЛССРС вошло 80 человек (40 мужчин и 40 женщин, лица в возрасте 20–39 лет составили 62,5 %), ГЛИВС и ГС состояли из 40 человек в каждой, соотношение женщин к мужчинам в данных группах было 1:3,4 (31 лицо мужского пола и 9 женщин, лица в возрасте 26–60 лет составили 65 %), что соответствовало выборке лиц, совершивших суицид. Исследование проводилось на базе отделения токсикологии городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска и государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» Минздрава Беларуси в отделениях для лечения кризисных состояний. Пациенты включались в исследование после получения письменного согласия, форма информированного согласия была утверждена на заседании комитета по этике Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» от 13.06.2017 №2.

В процессе проведения исследования была проанализирована частота встречаемости генотипов и аллелей гена COMT, которые рассматриваются в качестве одного из генетических маркеров суицидального поведения (таблица 1).

Таблица 1 — Исследуемый ген и его полиморфизмы

№	Ген	Полиморфизм
1	COMT	Rs4680 (G/A)

Выделение ДНК из венозной крови пациентов проводилось с помощью набора NucleoSpin-Blood (Macherey-Nagel, Germany) согласно протоколу фирмы изготовителя. При проведении молекулярно-генетических исследований ПЦР-реакция проводилась в конечном объеме 25 мкл, содер-

жасем 0,25 мкл 10мМ дНТФ (каждого), 1 мкл 50 мМMgCl₂, по 500 нМ каждого праймера и зонда, соответствующим полиморфизму, и 1,25 МеТaq ДНК-полимеразы на реакцию. Каждый образец ДНК пациентов анализировался на соответствующий полиморфизм методом аллельной дискриминации с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Исследование и анализ результатов оптических измерений были выполнены на приборе CFX 96 Touch (BioRad, USA). Полученные результаты были обработаны с использованием пакета программ StatisticaforWindows и IBMSPSSStatistics 19.

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование выявило преобладание лиц с генотипом COMT(G/A)в ГЛССРС (таблица 2).

Таблица 2 – Встречаемость генотипов и аллелей гена COMT в исследовательских группах

Показатель	Мужчины			Женщины		
	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС
Количество	29	37	30	8	35	9
COMT G/G)	20,7 %	21,6 %	26,7 %	12,5 %	26,5 %	11,1 %
COMT (G/A)	51,7 %	70,3 %*	40,0 %*	62,5 %	52,9 %	55,6 %
COMT (A/A)	27,6 %	8,1 %*	33,3 %*	25,0 %	20,6 %	33,3 %
Аллель G	46,6 %	56,8 %	46,7 %	43,8 %	52,9 %	44,4 %
Аллель A	53,4 %	43,2 %	53,3 %	56,2 %	47,1 %	55,6 %

* Значимость на уровне $p \leq 0,05$.

Полученные данные сравнивались с исследованием белорусских авторов [4] в которых была дана оценка распространенности как отдельных полиморфных аллелей, так и вариантов генотипов по ряду генов, в том числе по гену COMT в группах спортсменов. Ниже в таблице 3 отражены данные встречаемости генотипов и аллелей гена COMT в исследовательских группах в сравнении с данными исследования 120 клинически здоровых, прошедших психосоматическое обследование, добровольцев мужского пола в возрасте 15–40 лет.

Таблица 3 – Данные сравнения встречаемости генотипов и аллелей гена COMT

Показатель	[4]		Данное исследование		
	ГС	Спортсмены	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС
Количество	120	70	29	37	30
COMT G/G)	19,2 %	30,0 %	20,7 %	21,6 %	26,7 %
COMT (G/A)	75,8 %	65,7 %	51,7 %	70,3 %*	40,0 %*
COMT (A/A)	5,0 %	4,3 %	27,6 %	8,1 %*	33,3 %*
Аллель G	62,9 %	57,1 %	46,6 %	56,8 %	46,7 %
Аллель A	37,1 %	42,9 %	53,4 %	43,2 %	53,3 %

* Значимость на уровне $p \leq 0,05$.

Значимой разницы между группой сравнения и группой спортсменов обнаружено не было. В проводимом нами исследовании значимые различия имеются между ГЛССРС и ГЛИВС по генотипам COMT (G/A) и COMT (A/A). Как и в предыдущем случае, распределение генотипов вГЛССРС является наиболее близким к их распределению в психически здоровой популяции.

В настоящее время установлена связь гена COMT с проблемами алкоголизма [5], в связи с чем был проведен анализ зависимости между генотипами этого гена и наличием у мужчин диагнозов из группы F10 «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя». Вначале было рассмотрено распределение данного диагноза в исследовательских группах (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение диагнозов из группы F10 у мужчин

Показатель	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС
Количество пациентов	31	40	31
Диагноз F10 отсутствует	100,0 %	42,5 %	48,4 %

Окончание табл. 4

Показатель	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС
Диагноз F10 есть, в том числе:	—	57,5 %	51,6 %
F10 — единственный или первый диагноз:	—	42,5 %**	22,6 %**
F10,1	—	10,0 %*	0,0 %*
F10,2 и выше	—	32,5 %	22,6 %
F10 — второй диагноз	—	15,0 %	29,0 %
F10,1	—	10,0 %	16,1 %
F10,2 и выше	—	5,0 %	12,9 %

* Значимость на уровне $p \leq 0,05$.** Значимость на уровне $p \leq 0,1$.

Статистика показывает, что более чем у половины мужчин в ГЛССРС и ГЛИВС имеются те или иные проблемы с алкоголем. Доли наличия диагноза F10 близки (соответственно 57,5 и 51,6 %), однако в группе парасуицидов он чаще является единственным или первым (42,5 %), по сравнению с группой суицидов (22,6 %), различие при $p \leq 0,1$ допускается при проведении поисковых исследований. В ГЛИВС отсутствовали лица с диагнозом F10,1, у всех лиц с выявленным алкоголизмом в данной группе был диагностирован диагноз зависимости от психоактивных веществ, в отличие от ГЛССРС.

В дальнейшем было проанализировано наличие взаимосвязи между генотипами гена COMT и наличием у пациентов диагнозов из группы F10 (таблица 5).

Таблица 5 — Распределение диагнозов из раздела F10 в исследовательских группах для генотипов гена COMT

Показатель	COMT (G/G)		COMT (G/A)		COMT (A/A)	
	ГЛССРС	ГЛИВС	ГЛССРС	ГЛИВС	ГЛССРС	ГЛИВС
Количество пациентов	8	8	26	12	3	10
Диагноз F10 отсутствует	50,0 %	37,5 %	34,8 %**	66,8 %**	66,7 %	30,0 %
F10 есть, в том числе:	50,0 %	62,5 %	65,2 %**	33,2 %**	33,3 %	70,0 %
F10 (один или первый)	50,0 %	25,0 %	46,0 %*	8,3 %*	—	40,0 %
F10,1	12,5 %	25,0 %	11,5 %**	0,0 %**	—	—
F10,2 и выше	37,5 %	—	34,5 %*	8,3 %*	33,3 %	40,0 %
F10 (второй)	—	37,5 %	19,2 %	24,9 %	—	30,0 %
F10,1	—	37,5 %	15,4 %	8,3 %	—	10,0 %
F10,2	—	—	3,8 %	16,6 %	—	20,0 %

* Значимость на уровне $p \leq 0,05$.** Значимость на уровне $p \leq 0,1$.

В ГС пациенты с диагнозом F10 отсутствовали, поэтому в дальнейшем анализе не участвовали. Характер распределения пациентов по генотипам в группах неодинаков. В ГЛССРС преобладали пациенты, имеющие генотип COMT (G/A) (26 человек), 8 имели генотип COMT (G/G) и только 3 человека — генотип COMT (A/A). В ГЛИВС распределение перечисленных генотипов было более однородным (соответственно 8, 12 и 10 человек).

Статистически значимыми различия были выявлены для гетерозиготного генотипа COMT (G/A). Количество пациентов с этим генотипом, имеющих диагноз F10, значимо больше в ГЛССРС, чем в ГЛИВС. И наоборот, количество пациентов с этим генотипом, не имеющих проблем с алкоголем, значимо больше в ГЛИВС, чем в ГЛССРС. Для двух остальных генотипов не удалось получить каких-либо значимых оценок из-за малого количества пациентов в выборках.

Объединение результатов для двух гомозиготных генотипов гена COMT позволило получить статистически значимую разницу по встречаемости в группах суицидального риска лиц с гомозиготным и гетерозиготным генотипом гена COM (таблица 6).

Таблица 6 — Распространенность диагноза F10 в группах суицидального риска в зависимости от гомозиготного или гетерозиготного генотипа

Показатель	Гомозиготные генотипы		Гетерозиготный генотип	
	ГЛССРС	ГЛИВС	ГЛССРС	ГЛИВС
Количество пациентов	11	18	26	12
F10 отсутствует	54,5 %	33,3 %**	34,8 %	66,8 %**
F10 есть	45,5 %	66,7 %**	65,2 %	33,2 %**

** Значимость на уровне $p \leq 0,1$.

Количество пациентов в ГЛИВС с диагнозом F10, имеющих гомозиготные генотипы гена COMT, значимо больше количества пациентов, имеющих гетерозиготный генотип. Соответственно, количество пациентов в ГЛИВС, у которых отсутствует зависимость от психоактивных веществ, значимо больше для гетерозиготного генотипа по сравнению с гомозиготными генотипами.

В настоящее время установлено, что Val158Met является функциональным полиморфизмом гена COMT, замена 158A на G приводит к снижению активности фермента в 3–4 раза. Общий SNP, Val158Met в экзоне 4 гена COMT отмечен как фактор, связанный с различными психическими расстройствами, одним из которых является самоубийство [4]. Этот SNP демонстрирует часто встречающийся функциональный полиморфизм, нуклеотидный переход G в A, вызывающий замену аминокислоты с валина (Val) на метионин (Met) в положении 158 COMT Val (108/158) Met (rs4680). В настоящее время различные исследования продемонстрировали ассоциации полиморфизма гена COMT Val158Met с суицидальным поведением [5], хотя также имеются исследования, показавшие противоречивые результаты [6]. Данное исследование подтвердило значение данного полиморфизма для формирования суицидального поведения, что сочетается с фактором наличия зависимости от психоактивных веществ у лиц с суицидальным поведением.

Заключение. Проведенное исследование показало, что лица с генотипом COMT (G/A) более склонны к формированию зависимости от психоактивных веществ и менее склонны к жизнеопасному суицидальному поведению. Лица с генотипом COMT(A/A) менее склонны к формированию зависимости от психоактивных веществ, но при этом у них отмечается более жизнеопасное суицидальное поведение. При этом процент лиц, употреблявших алкоголь в момент совершения суицида в исследовательских группах отличается незначительно, что может свидетельствовать о значении состояния алкогольного опьянения, а не зависимости от психоактивных веществ для формирования стремления к совершению суицида, что ранее уже отмечалось в научной литературе [7]. В настоящее время установлено, что среди суицидентов преобладают лица в состоянии алкогольного опьянения, однако среди них отмечается небольшой процент лиц, состоящих на учете у врача-психиатра-нарколога (10–15 %) [7].

В состоянии алкогольного опьянения человек менее критичен к своему поведению, более агрессивен и импульсивен. Снижение критики к своему состоянию в сочетании с наличием психических расстройств депрессивного спектра (согласно данным психологической аутопсии обнаруживается у 88 % лиц, совершивших суицид) по-видимому и является той причиной, которая обуславливает совершение суицида. Ведь в состоянии депрессии будущего нет и во всем виноват только «Я».

На основании изложенного выше можно сделать выводы. Проведенное исследование установило, что ГЛИВС и ГЛССРС, которые различаются по травматичности и жизнеопасности суицидальной попытки, статистически значимо различаются и по частоте встречаемости лиц с генотипом COMT(G/A) и COMT(A/A). В ГЛССРС характерно преобладание лиц с генотипом COMT(G/A), что сочетается с повышенной частотой встречаемости лиц с диагностированной зависимостью от психоактивных веществ.

В ГЛИВС чаще встречаются лица с генотипом COMT(A/A) и реже лица с диагностированной зависимостью от психоактивных веществ.

Исследование показало возможность использования молекулярно-генетических методов для диагностики лиц, склонных к истинному суицидальному поведению среди злоупотребляющих алкоголем.

Литература

1. Tupala, E. Dopamine and alcoholism neurobiological basis of ethanol abuse / E. Tupala, J. Tiihonen // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat. — 2004. — № 28. — P. 1221–47.
2. Sher, L. Alcoholism and suicidal behavior: a clinical overview / L. Sher // Acta. Psychiat. Scand. — 2006. — № 113. — P. 13–22.
3. 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 // T. J. H. Chen [et al.] // Med. Hypotheses. — 2005. — № 65. — P. 703–707.
4. Полиморфизм генов, ассоциированных с серотонин- и дофаминергетической системой, у спортсменов-единоборцев [Электронный ресурс] / А. С. Козлова [и др.]. — Режим доступа: <https://www.pouessu.by/sites/default/files/sites/default/files/02per/03document/91>. — Дата доступа: 20.10.2020.
5. The association between catechol-O-methyl-transferase Val108/158Met polymorphism and suicide / N. Pivac [et al.] // Genes. Brain. Behav. — 2011. — № 10. — P. 565–9. — DOI:10.1111/j.1601-183X.2011.00695.
6. No association between COMT val158met polymorphism and suicidal behavior: meta-analysis and new data / C. Tovilla-Zarate [et al.] // BMC Psychiatry. — 2011. — № 11. — P. 151. — DOI:10.1186/1471-244X-11-151.
7. Давидовский, С. В. Особенности суицидального поведения жителей г. Минска / С. В. Давидовский // Здравоохранение. — 2016. — № 3. — С. 72–77.

Analysis of the frequency of occurrence of genotypes and alleles of gene COMT in persons of the urban population who have committed suicidal attempt

Davidouski S., Ibragimova J.², Leonov N.³, Mikitski Y.⁴, Babenka A.², Marchur S.²

¹*State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus;*

²*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

³*State Scientific Institution «Institute of Sociology, National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus;*

⁴*Republican unitary production enterprise «ACADEMPHARM», Minsk, Republic of Belarus*

A meta-analysis of six related studies suggested an association of COMT Val158Met polymorphism with suicidal behavior, and this relationship was dependent on the sex and mortality of the suicide attempt. Pivac et al. (2011) found significant differences in the distribution of COMT Val158Met genotype variants between suicide victims and the control group ($p = 0,018$, $p = 0,031$, $p = 0,005$) and between victims of violent suicide and the control group ($p = 0,026$, $p = 0,042$, $p = 0,010$), but only in men.

It has now been established that dopaminergic dysfunction is associated not only with suicidal behavior, but also with depression, manifestation of anhedonia and alcohol dependence. Alcohol addiction is known to be associated with increased aggressiveness, impulsivity and suicidal behavior. Suicide can be seen as a manifestation of self-directed aggression. T. Chen et al. (2005) hypothesized that pathological aggression may be associated with genetically determined dopaminergic system dysfunction, which makes it relevant to study the COMT gene polymorphism in individuals with suicidal behavior

Keywords: suicidal behavior, dopaminergic dysfunction, gen COMT, alcohol addiction.

Поступила 03.11.2020