https://doi.org/10.34883/PI.2022.13.4.007
УДК 616.89-008.441.44-07

Давидовский С.В.[1] ✉, Скугаревская М.М.[2], Костюк С.А.[1], Ибрагимова Ж.А.[2], Костюк Д.Д.[4], Бабенко А.С.[2], Марчук С.И.[2], Леонов Н.Н.[3]
[1] Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь
[2] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
[3] Институт социологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
[4] Вроцлавский государственный университет, институт психологии, Вроцлав, Польша

Оценка генетической предрасположенности и индивидуально-психологических характеристик лиц мужского пола, совершивших истинную суицидальную попытку

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция исследования – Давидовский С.В., Ибрагимова Ж.А., Скугаревская М.М., Костюк С.А.; сбор и обработка материала – Давидовский С.В., Ибрагимова Ж.А., Марчук С.И.; написание и редактирование текста – Давидовский С.В., Костюк С.А.; редактирование текста – Бабенко А.С., Леонов Н.Н.; дизайн исследования и обработка материала – Давидовский С.В., Костюк Д.Д., Леонов Н.Н., Бабенко А.С.

Подана: 29.08.2022
Принята: 12.09.2022
Контакты: davidouski@yandex.by

Резюме

Введение. В настоящее время делается попытка нахождения взаимосвязи между индивидуально-психологическими характеристиками личности и полиморфизмом генов, ассоциированных с суицидальным поведением, однако исследования подобного рода единичны и в большей степени акцентированы на выявлении возможной взаимосвязи между полиморфизмом генов и клиническими характеристиками лиц, совершивших суицидальную попытку.
Материалы и методы. В исследовании приняли участие лица призывного возраста (18–27 лет), у которых на момент прохождения экспертизы расстройства психической деятельности выявлено не было, и группа лиц мужского пола, совершивших парасуицид с использованием высоколетальных способов самоповреждения (ГЛИВСС). Всего в исследовании приняли участие 130 человек. Выделение ДНК проводилось с помощью набора NucleoSpin Blood (Macherey-Nagel, Germany) согласно протоколу фирмы-изготовителя. Индивидуальные и характерологические особенности определялись с использованием личностного опросника Г. Айзенка и тест-опросника Г. Шмишека – К. Леонгарда, мотивации к совершению суицида – по 10-балльной аналоговой шкале.
Результаты. Обнаружены значимые различия между исследуемыми группами по частоте генотипа 5HTT T/T гена 5HTT (полиморфизм rs25531 T/C). Установлено, что в ГЛИВСС преобладали лица с флегматическим и меланхолическим типом темперамента, однако статистическая значимость была получена только для лиц с темпераментом флегматика и генотипом 5HTT T/T (полиморфизм rs25531 T/C).

Выводы:
1. Подтверждена ассоциация полиморфизма гена 5HTT (полиморфизм rs25531 T/C) с предрасположенностью к суицидальному поведению.
2. Наибольшему риску суицида подвержены лица с флегматическим типом темперамента и генотипом 5HTT (полиморфизм rs25531 T/T).

Ключевые слова: суицид, полиморфизм, аллели, мотивация, личность

Davidovsky S.[1] ✉, Skuhareuskaya M.[2], Kastsiuk S.[1], Ibragimova Zh.[2], Kastsiuk D.[4], Babenka A.[2], Marchur S.[2], Leonov N.[3]
[1] Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus
[2] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
[3] Institute of Sociology National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
[4] University of Wroclaw, Institute of Psychology, Wroclaw, Poland

Assessment of Genetic Predisposition and Individual Psychological Characteristics of Male Subjects Committing True Suicidal Attempt

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Davidovsky S., Ibragimova Zh., Skuhareuskaya M., Kastsiuk D. – study concept; Davidovsky S., Ibragimova Zh., Marchur S. – material collecting and processing; Davidovsky S., Kastsiuk D. – text writing and editing; Babenka A., Leonov N. – text editing; Davidovsky S., Kastsiuk D., Leonov N. – study design and material processing.

Submitted: 29.08.2022
Accepted: 12.09.2022
Contacts: davidouski@yandex.by

Abstract

Currently, attempts are being made to establish a relationship between individual psychological characteristics of personality and polymorphism of genes associated with suicidal behavior; however, such studies are sparse and focused mostly on revealing a probable relationship between gene polymorphism and clinical characteristics of suicidal attempt survivors.

Materials and methods. The study involved enlisted male subjects (18–27 years old) who were not found to have mental disorders at the time of the examination, and a group of male subjects committed parasuicidal attempt using highly lethal self-harm techniques (GLIVSS). A total of 130 subjects took part in the study. DNA isolation was performed using the NucleoSpin Blood kit (Macherey-Nagel, Germany) according to the manufacturer's protocol. Individual and characteristic features were determined using the Eysenck Personality Questionnaire and the Leonhard–Shmishek Test Questionnaire, and suicidal motivations were determined using 10-point Analog Scale.

Results. Significant differences were found between the study groups in the frequency of the 5HTT T/T genotype of the 5HTT gene (rs25531 T/C polymorphism). It was found that individuals with phlegmatic and melancholic types of temperament prevailed in GLIVSS, but statistical significance was obtained only in individuals with phlegmatic temperament and the 5HTT T/T genotype (rs25531 T/C polymorphism).

Conclusions:
1. The association of 5HTT gene polymorphism (rs25531 T/C polymorphism) with predisposition to suicidal behavior was confirmed.
2. Individuals with phlegmatic temperament type and the 5HTT genotype are at the highest risk of suicide (rs25531 T/T polymorphism).

Keywords: gene, polymorphism, personal, suicide attempt, phenotype

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время установлено наличие генетической предрасположенности к суицидальному поведению, при этом оценки, полученные в исследованиях по генетической эпидемиологии, варьируются от 17% до 55% [1–3]. В связи с этим все чаще высказывается мысль, что генетические маркеры суицидального поведения, к которому относят суицид, суицидальные попытки, устойчивые суицидальные мысли, можно будет использовать для предикции суицидов [1, 4–6]. При этом рассматривается не только сама предрасположенность, заданная индивидуальным профилем полиморфных сайтов генома человека, но и профилем метилирования определенных генетических локусов, который может как прогнозировать риск совершения суицида, так и предоставлять информацию о риске здесь и сейчас, являясь динамическим показателем, наряду с биохимическими тестами. Однако до настоящего времени каких-либо четких взаимосвязей между полиморфизмом генов и риском совершения суицидов не установлено, несмотря на более чем двадцатилетний период поисков таких закономерностей [2, 5–8], начиная с работ М. Аббар [9].

Первоначальные исследования были ориентированы на поиск взаимосвязей между полиморфизмом генов, связанных с обменом серотонина, и суицидальным поведением [9, 10]. Это было обусловлено тем, что у пациентов с психическими заболеваниями отмечалось снижение уровня основного метаболита серотонина – 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в спинномозговой жидкости, что коррелировало либо с наличием в анамнезе попыток самоубийства, либо с высоким риском их совершения [11]. Это послужило основанием для выдвижения гипотезы, согласно которой торможение обмена серотонина в некоторых отделах мозга, в частности в стволовых структурах и префронтальной коре, является одним из нейробиологических механизмов формирования суицидального поведения. В дальнейшем во многих исследования была показана такая ассоциация, но полученные результаты были не всегда однозначны. Чаще всего выявляется связь между полиморфной областью, связанной с геном переносчика серотонина (5-HTT или SLC6A4, L-аллеля), и риском суицидального поведения [5, 12]. Эта ассоциация по-разному представлена в разных нозологических группах, с большей степенью выраженности при биполярном аффективном расстройстве, депрессии и шизофрении [12]. В то же время другие исследования не давали таких результатов [8, 13]. Во многом гетерогенность результатов исследований связана с особенностями суицидального поведения: связь с генетическим полиморфизмом присутствовала при совершении суицидальных попыток, но отсутствовала в случае завершенных суицидов или зависела от травматичности суицидальной попытки [4, 5].

В недавно проведенных исследованиях общегеномных ассоциаций (GWASs) суицидальности как явления сообщалось о значительном однонуклеотидном полиморфизме (SNP)-оценки наследуемости ≈ 4%, что указывает на лежащую в основе полигенную архитектуру [1, 2] суицидальности, не связанную с одним каким-либо геном, что дает понимание полигенности данного заболевания. Важно отметить, что исследования в области генетической эпидемиологии указывают на частичное отличие генетического компонента суицидальности от такового при психических расстройствах [2].

В рамках настоящего исследования были проанализированы полученные нами данные о генотипах ряда (9 rs) полиморфных сайтов генов, в той или иной степени ассоциированных с риском совершения суицида, у двух групп: лиц, выживших после совершения высоколетальной попытки суицида, и лиц призывного возраста, у которых на момент обследования расстройств психической деятельности выявлено не было. В дальнейшем была сделана попытка найти взаимосвязи между индивидуально-психологическими характеристиками личности и полиморфизмом генов, ассоциированных с суицидальным поведением. Исследования подобного рода в настоящее время единичны [14, 15] и в большей степени акцентированы на выявлении возможной взаимосвязи между полиморфизмом генов и клиническими характеристиками лиц, совершивших суицидальную попытку [9, 10, 16–22], проведении полигеномных ассоциативных исследований [1, 2, 7, 23] или выявлении взаимосвязи между полиморфизмом генов и особенностями суицидального проявления (наличие суицидальных мыслей, травматичность суицидальной попытки, особенности суицидального поведения) [4, 5, 22].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить возможную взаимосвязь между индивидуально-психологическими характеристиками личности лиц, совершивших истинную суицидальную попытку, и полиморфизмом генов, сопряженных с суицидальным поведением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 130 человек, все лица мужского пола (молекулярно-генетические исследования были проведены у 130 человек). Первая группа состояла из лиц призывного возраста (ЛПВ), проходивших обследование в рамках призывной кампании (100 человек), у которых на момент прохождения экспертизы врачом – психиатром-наркологом расстройств психической деятельности выявлено не было. Во вторую группу вошли лица мужского пола (30 человек), использовавшие высоколетальные способы самоповреждения (ГЛИВСС) с выраженной мотивацией к совершению суицида (8 баллов и более), оставшиеся жить только благодаря случайному стечению обстоятельств (родственники случайно обнаружили в гараже или в сарае висящим в петле). Данная группа была сформирована на основании изучения особенностей суицидального поведения жителей г. Минска [4] и включала исследование:

- лиц, перенесших психосоциальный стресс и проходивших лечение в условиях психиатрического стационара с диагнозом «расстройства адаптации», суицидальных попыток не совершавших;

- лиц, совершивших самоповреждения согласно критериям DSM-5, у которых была выявлена разнообразная психическая патология;
- лиц, совершивших жизнеопасные самоповреждения, оставшихся жить только благодаря случайному стечению обстоятельств.

На первоначальном этапе были исследованы полиморфизмы 4 генов: HTR1A, BDNF, COMT, SKA2. В дальнейшем были дополнительно изучены полиморфизмы еще 5 генов (5HTT (полиморфизм rs25531 TC), 5HTR2A, TPH2, TPH1, 5HTT (полиморфизм rs4795541 A/G)). При выборе полиморфных сайтов генов учитывались данные предыдущих исследований [5, 6, 8].

Выделение ДНК проводилось с помощью набора NucleoSpin Blood (Macherey-Nagel, Germany) согласно протоколу фирмы-изготовителя. Каждый образец ДНК пациентов анализировался на соответствующий полиморфизм методом аллельной дискриминации с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Исследование и анализ результатов оптических измерений были выполнены на приборах CFX 96 connect и CFX 96 Touch (Bio Rad, USA).

ПЦР-РВ проводилась в конечном объеме реакционной смеси 25 мкл, содержащей 0,1 мМ дНТФ (каждого), 2 мМ $MgCl_2$, 500 нМ олигонуклеотидных праймеров и зондов, соответствующих полиморфизму (табл. 2), 1,25 Ме Taq ДНК-полимеразы. Все реагенты производства ОДО «Праймтех», Беларусь.

Индивидуальные и характерологические особенности определялись с использованием личностного опросника Г. Айзенка (Г. Айзенк, 1963 г., адаптация А.Г. Шмелев и В.И. Похилько, 1985 г.) [24] и тест-опросника Г. Шмишека – К. Леонгарда (Г. Шмишек, 1970 г., в модификации Ю. Кортневой, 2004 г.) [25]. Использование личностного опросника Г. Айзенка позволило исключить из исследования лиц, предоставляющих недостоверные сведения (при наличии по шкале «ЛЖИ» 5 и более баллов данные психологического обследования не учитывались). Выраженность мотивации к совершению суицида оценивалась по 10-балльной аналоговой шкале [26].

Исследования базировались на принципах, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования». Пациенты включались в исследование после получения письменного согласия.

Таблица 1
Исследуемые гены и полиморфные локусы
Table 1
Studied genes and polymorphic loci

№ п/п	Название гена	Полиморфизм
1	HTR1A	rs6295 (G/C)
2	BDNF	rs6265 (G/A)
3	COMT	rs4680 (G/A)
4	SKA2	rs7208505 (C/T)
5	5HTT(SLC6A4)	rs25531 (T/C)
6	5HTR2A	rs6313 (G/A)
7	TPH2	rs4570625 (G/T)
8	TPH1	rs1800532 (G/T)
9	5HTT(SLC6A4)	rs4795541 (A/G)

Таблица 2
Последовательности олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов для определения целевых rs методом ПЦР*-РВ
Table 2
Sequences of oligonucleotide primers and fluorescently labeled probes for determining target rs by real-time PCR*

Название олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида, 5′ → 3′	Метка, 5′	Метка, 3′
BDNF_6265_F	TTGACATCATTGGCTGACAC		
BDNF_6265_R	CGAACTTTCTGGTCCTCATC		
BDNF_6265_W	TCGAA[LNA-C]A[LNA-C]GTGATAGAAGA	FAM	BHQ1
BDNF_6265_M	T[LNA-C][LNA-G]AA[LNA-C]ACATGATAGAAGA	ROX	BHQ2
COMT_4680_F	CATCACCATCGAGATCAACC		
COMT_4680_R	TTTTTCCAGGTCTGACAACG		
COMT_4680_W	CGCTGGCGTGAAGGACA	FAM	BHQ1
COMT_4680_M	TCGCTGGCATGAAGGACAA	ROX	BHQ2
HTR1A_6295_F	GAATGGGAAGGTGAACAGT		
HTR1A_6295_R	CGAGAACGGAGGTAGCTT		
HTR1A_6295_W	CGAGTGTGT[LNA-C]TTCGTTTTTAAA	FAM	BHQ1
HTR1A_6295_M	CGAGTG TGT[LNA-C]TTCCTTTTTAAA	ROX	BHQ2
SKA2_7208505_F	CTGGGATGTGATGATGATTG		
SKA2_7208505_R	TCCCTAACTGAAAGCAAAAC		
SKA2_7208505_W	G[LNA-G]GATTGAAAAAACGGTAGTAT	FAM	BHQ1
SKA2_7208505_M	G[LNA-G]G[LNA-A]TTGAAAAAATGGTAGTAT	ROX	BHQ2
SLC6A4_25531_F	GGAGATCCTGGGAGAGGTG		
SLC6A4_25531_R	CTCCTGCATCCCCCATTAT		
SLC6A4_25531_t	GCAGGGGGGATGCTGGG	FAM	BHQ1
SLC6A4_25531_c	GCAGGGGGGATGCCGG	HEX	BHQ1
HTR2A_6313_F	GTAAGGAGAGACACGACGGT		
HTR2A_6313_R	TGATGACACCAGGCTCTACAG		
HTR2A_6313_g	tGTTAGCTTCTCCGGAGTTAAAGTC	FAM	BHQ1
HTR2A_6313_a	tGTTAGCTTCTCC(LNA-A)GAGTTAAAGTC	HEX	BHQ1
TPH2_4570625_F	GGCATCACAGGATTAAGAAGAAGC		
TPH2_4570625_R	ACTCATTGACCAACTCCATTTTATGT		
TPH2_4570625_g	TGCATGCACAAAATTAGAATATGTCAAGT	FAM	BHQ1
TPH2_4570625_t	TGCATGCACAAAATTA(LNA-T)AATATGTCAAGT	HEX	BHQ1
TPH1_1800532_F	TTTCCCCCACTGGAATACAA		
TPH1_1800532_R	TTCCATGCTCTATATGTGTTAGCC		
TPH1_1800532_g	CTCAGAATAGCAGCTAGCACCTAATAGG	FAM	BHQ1
TPH1_1800532_t	CTCAGAATAGCAGCTA(LNA-T)CACCTAATAGG	HEX	BHQ1
SLC6A4_4795541_F	GGGATGCTGGAAGGGCTG		
SLC6A4_4795541_R	CTTCACCCCTCGCGGC		
SLC6A4_4795541_a	GTGCAGGGG(LNA-A)GATGCTGG	FAM	BHQ1
SLC6A4_4795541_g	GTGCAGGGGGGATGCTGG	HEX	BHQ1

Примечания: * W – дикий тип, M – полиморфная форма, F – прямой, R – обратный.

Критерии включения в исследования: возраст 18–75 лет, отсутствие интеллектуальной недостаточности, способность понимать заданные вопросы, наличие письменного согласия, для ГЛИВСС – наличие выраженной мотивации к совершению суицида (8 баллов и более). Критерии исключения: наличие тяжелых соматических заболеваний, острой психотической симптоматики (бреда и галлюцинаций).

Полученные результаты обработаны методами математической статистики. Балльные показатели отнесены к квазиколичественным переменным, их группированные интервалы являлись порядковыми переменными, тип группы, тип темперамента и генотип – номинальными переменными. Гипотеза о наличии статистической взаимосвязи при анализе номинальных и порядковых переменных проверялась по критерию χ^2 при стандартном уровне значимости $p \leq 0,05$. В случае бинарного значения исследуемого фактора в качестве меры эффекта рассчитывались отношение шансов и его интервальная оценка (доверительный интервал).

Анализ квазиколичественных переменных выполнялся с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса соответственно для двух и трех сравниваемых групп. При выявлении значимой связи сравнивались распределения группированных интервалов этих переменных по критерию χ^2, а также вычислялись их средние значения. Сравнение средних значений с использованием параметрических методов не выполнялось, поскольку для большинства переменных гипотеза о нормальном распределении, проверявшаяся по критерию Колмогорова – Смирнова, не подтвердилась. Соотношение между уровнями переменных, т. е. направление связи, определялось с помощью коэффициента ранговой корреляции Тау-b Кендалла. Попарные сравнения выполнялись в случае наличия требуемой значимости сравнений по критерию Краскела – Уоллиса и критерию χ^2 на уровне $p \leq 0,05$ и оценивались с учетом поправки Бонферрони на уровень значимости $p \leq 0,05/3$.

На начальном этапе определялись и сравнивались частоты генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов в обеих группах. Далее выявлялись сочетания значимых генотипов и типов темперамента, имеющие различия между группами. В рамках ГЛИВСС выделенные сочетания анализировались с учетом особенностей психологического статуса пациентов.

Полученные результаты были обработаны с использованием пакета SPSS Statistics 22.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе были выполнены расчет и сравнение в исследовательских группах частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов, указанных в табл. 3.

Выявлено статистически значимое различие между исследовательскими группами по встречаемости генотипов 5HTT T/T и 5HTT T/C (полиморфизм rs25531 T/C). Так как данное исследование можно отнести к категории «случай – контроль», количественной мерой связи между воздействующим фактором и исходом является определяемое далее для этого полиморфизма отношение шансов OR (Odds Ratio). Встречаемость генотипа 5HTT T/T по сравнению с генотипом 5HTT T/C в группе суицидов выше, чем в группе призывников (третий генотип 5HTT C/C у участников исследования отсутствовал). Отношение шансов равно 2,554, т. е. шанс попасть в группу суицидов у носителей генотипа 5HTT T/T в 2,554 раза выше, чем у носителей генотипа 5HTTT/C (табл. 4). Обратное отношение, т. е. шанс попасть в группу суицидов с генотипом 5HTT T/C, составляет 0,392.

Таблица 3
Сравнение распределений генотипов и аллелей в исследовательских группах
Table 3
Comparison of genotypes and alleles distributions in the study groups

	ЛПВ	ГЛИВСС	Значение χ^2	Достигнутая значимость
Количество	100	30		
HTR1A G/G	26,0%	13,3%	2,131	0,345
HTR1A G/C	24,0%	30,0%		
HTR1A C/C	50,0%	56,7%		
Аллель G	38,0%	28,3%	1,877	0,171
Аллель C	62,0%	71,7%		
BDNF G/G	76,0%	66,7%	2,177	0,337
BDNF G/A	18,0%	30,0%		
BDNF A/A	6,0%	3,3%		
Аллель G	85,0%	81,7%	0,386	0,534
Аллель A	15,0%	18,3%		
COMT G/G	19,0%	26,7%	1,658	0,437
COMT G/A	53,0%	40,0%		
comt A/A	28,0%	33,3%		
Аллель G	45,5%	46,7%	0,025	0,874
Аллель A	54,5%	53,3%		
SKA2 C/C	16,0%	16,7%	0,030	0,985
SKA2 C/T	49,0%	50,0%		
SKA2 T/T	35,0%	33,3%		
Аллель C	40,5%	41,7%	0,026	0,872
Аллель T	59,5%	58,3%		
5HTT T/T	*37,0%	*60,0%	5,001	0,025
5HTT T/C	*63,0%	*40,0%		
5HTT C/C	0,0%	0,0%		
Аллель T	68,5%	80,0%	2,974	0,085
Аллель C	31,5%	20,0%		
5HTR2A G/G	47,0%	43,3%	0,682	0,712
5HTR2A G/A	39,0%	46,7%		
5HTR2A A/A	14,0%	10,0%		
Аллель G	66,5%	66,7%	0,001	0,981
Аллель A	33,5%	33,3%		
TPH1 G/G	50,0%	56,7%	1,126	0,570
TPH1 G/T	32,0%	33,3%		
TPH1 T/T	18,0%	10,0%		
Аллель G	66,0%	73,3%	0,849	0,357
Аллель T	34,0%	26,7%		
TPH2 G/G	75,0%	73,3%	0,128	0,938
TPH2 G/T	20,0%	20,0%		
TPH2 T/T	5,0%	6,7%		
Аллель G	85,0%	83,3%	0,098	0,754
Аллель T	15,0%	16,7%		

Окончание таблицы 3

5HTT A/A	5,0%	6,7%	0,997	0,608
5HTT A/G	66,0%	73,3%		
5HTT G/G	29,0%	20,0%		
Аллель A	38,0%	43,3%	0,551	0,458
Аллель G	62,0%	56,7%		

Таблица 4
Отношение шансов на попадание в группу суицидов в зависимости от генотипов гена 5HTT (полиморфизм rs25531 T/C)
Table 4
Odds ratio for falling into the suicide group depending on genotypes of the 5HTT gene (rs25531 T/C polymorphism)

		Исход (суицид есть или нет)			OR	95% ДИ
		«Случаи» (ГЛИВСС)	«Контроли» (ЛПВ)	Всего		
Фактор риска	Есть (5HTT T/T)	18	37	55	2,554	1,107–5,891
	Нет (5HTT T/C)	12	63	75		
	Всего	30	100	130		

В процессе проведения исследования использование личностного опросника Г. Айзенка позволило установить статистически значимые различия по частоте встречаемости в исследовательских группах двух типов темперамента: меланхолик и флегматик (табл. 5).

В ГЛИВСС доля лиц с меланхолическим темпераментом значимо меньше, а доля лиц с флегматическим темпераментом значимо больше, чем в ЛПВ. С учетом этого далее выполнен статистический анализ для выявления возможных связей между принадлежностью к группе и встречаемостью сочетаний, образованных типом темперамента и генотипами гена 5HTT (полиморфизм rs25531 T/C). Результаты анализа показаны в табл. 6.

Из 8 возможных пар «темперамент – генотип» выделяются 4 сочетания, образованные меланхолическим и флегматическим типами темперамента, с суммарной встречаемостью в ЛПВ и ГЛИВСС соответственно 83,7% и 90,1%. Из них 2 сочетания имеют значимые различия: встречаемость сочетания «меланхолик – 5HTTT/C» значимо выше в ЛПВ, сочетания «флегматик – 5HTTT/T» – в ГЛИВСС. Для этих двух пар

Таблица 5
Распределение типа темперамента в зависимости от группы
Table 5
Distribution of temperament type depending on the group

	ЛПВ	ГЛИВСС
Количество	110	30
Меланхолик	*63,6%	*33,3%
Сангвиник	4,5%	
Флегматик	*17,3%	*54,8%
Холерик	14,5%	9,7%
p хи-кв.	0,000	
V-Крамера	0,363	

Примечание: * значимость на уровне p≤0,05.

Таблица 6
Оценка встречаемости сочетаний типов темперамента и генотипов гена 5HTTA (полиморфизм rs25531 T/C) в исследовательских группах
Table 6
Evaluation of the occurrence of combinations of temperament types and genotypes of the 5HTTA gene (rs25531 T/C polymorphism) in the study groups

Сочетание		ЛПВ	ГЛИВСС
Меланхолик	5HTT T/T	26,1%	20,0%
	5HTT T/C	*42,4%	*16,7%
Сангвиник	5HTT T/T		
	5HTT T/C	4,3%	0,0%
Флегматик	5HTT T/T	*6,5%	*36,7%
	5HTT T/C	8,7%	16,7%
Холерик	5HTT T/T	3,3%	3,3%
	5HTT T/C	8,7%	6,7%
Всего		100,0%	100,0%
Значимость по критерию χ^2		0,001	

Примечание: * значимость на уровне p≤0,05.

рассчитаны отношения шансов, где в качестве исследуемого фактора выступает наличие или отсутствие у человека данного сочетания.

Отношение шансов для сочетания «меланхолик – 5HTTT/C» составляет 0,256 по сравнению с его отсутствием, т. е. шанс попасть в группу суицидов у носителя генотипа 5HTTT/C уменьшается, если этот человек – меланхолик.

Шанс попасть в группу суицидов при наличии сочетания «флегматик – 5HTTT/T» в 9,726 раза выше, чем при его отсутствии, т. е. это сочетание является фактором риска. Шанс попасть в ГЛИВСС у носителя генотипа 5HTTT/T значительно возрастает, если выявляется флегматический тип темперамента (отношение шансов увеличилось с 2,554 в табл. 4 до 9,726 в табл. 8).

В дальнейшем было установлено, что вне зависимости от принадлежности к группе, лица с флегматическим типом темперамента по выраженности своих психологических характеристик статистически значимо не различались между собой, в отличии от лиц с меланхолическим типом темперамента (табл. 9).

Лица с меланхолических типом темперамента и генотипом 5HTT T/C, входящие в ГЛИВСС, отличались от аналогичных лиц из группы ЛПВ по таким чертам характера, как демонстративность, возбудимость и циклотимность.

Таблица 7
Отношение шансов на попадание в группу суицидов в зависимости от наличия сочетания генотипа 5HTT T/C и меланхолического темперамента
Table 7
Odds ratio of getting into the suicide group depending on the presence of a combination of the 5HTT T/C genotype and melancholic temperament

Фактор наличия сочетания «меланхолик – 5HTT T/C»	Исход (суицид есть или нет)			OR	95% ДИ
	«Случаи» (ГЛИВСС)	«Контроли» (ЛПВ)	Всего		
Есть	5	39	44	0,256	0,090–0,731
Нет	25	50	75		
Всего	30	89	119		

Таблица 8
Отношение шансов на попадание в группу суицидов в зависимости от наличия сочетания генотипа 5HTT T/T и флегматического темперамента
Table 8
Odds ratio of getting into the suicide group depending on the presence of a combination of the 5HTT T/T genotype and phlegmatic temperament

Фактор наличия сочетания «флегматик – 5HTT T/T»	Исход (суицид есть или нет)			OR	95% ДИ
	«Случаи» (ГЛИВСС)	«Контроли» (ЛПВ)	Всего		
Есть	11	5	22	9,726	3,023–31,292
Нет	19	84	98		
Всего	30	89	120		

Таблица 9
Сравнение психологических характеристик лиц с флегматическим типом темперамента и генотипом 5HTT T/T и меланхолического типа темперамента с генотипом 5HTT T/C
Table 9
Comparison of psychological characteristics of individuals with phlegmatic temperament type and 5HTT T/T genotype and those with melancholic temperament type and 5HTT T/C genotype

Характеристика	Значимость по критерию Манна – Уитни	
	Значимость различий между ЛПВ и ГЛИВСС для сочетания «флегматик – 5HTT T/T»	Значимость различий между ЛПВ и ГЛИВСС для сочетания «меланхолик – 5HTT T/C»
Демонстративность	0,792	0,002
Застревание	0,792	0,577
Педантичность	0,313	0,371
Возбудимость	1,000	0,041
Гипертимность	0,118	0,151
Дистимность	0,073	0,275
Тревожность	0,492	0,111
Экзальтированность	0,368	0,890
Эмотивность	0,368	0,927
Циклотимность	0,263	0,021

В дальнейшем было выполнено сравнение выраженности психологических характеристик лиц с меланхолическим типом темперамента по их группированным интервалам в соответствии со следующей шкалой: 0–12 – тип акцентуации не выражен; 13–18 – тенденция к акцентуации; 13–24 – выраженная акцентуация (табл. 10).

У меланхоликов с генотипом 5HTT T/C, входящих в ГЛИВСС, отмечалась тенденция к акцентуации черт характера «демонстративность» и «циклотимность», а также отсутствовала тенденция к акцентуации по черте характера «возбудимость». Более высокий уровень демонстративности и циклотимности и более низкий уровень возбудимости в ГЛИВСС подтверждаются коэффициентами ранговой корреляции Тау-b Кендалла (соответственно 0,375, 0,315, –0,275 при уровне значимости $p \leq 0,05$).

В то же время лица с меланхолическим типом темперамента и лица с флегматическим типом темперамента, входящие в ГЛИВСС, по своим психологическим характеристикам статистически значимо не различались между собой вне зависимости от генотипа (табл. 11).

Таблица 10
Сравнение группированных интервалов психологических характеристик в исследовательских группах для сочетания меланхолического темперамента с генотипом 5HTT T/C
Table 10
Comparison of grouped intervals of psychological characteristics in the study groups for combination of melancholic temperament with genotype 5HTT T/C genotype

Характеристика	Интервалы группировки	ЛПВ	ГЛИВСС	$p_{Манна-Уитни}$	$p_{хи-кв.}$
Демонстративность	0–12 баллов	97,4%	*33,3%	0,002	0,010
	13–18 баллов	2,6%	*66,7%		
	13–24 балла				
	Среднее	7,8	14,7		
Возбудимость	0–12 баллов	33,3%	100,0%	0,041	0,072
	13–18 баллов	33,3%			
	13–24 балла	33,3%			
	Среднее	16,0	8,0		
Циклотимность	0–12 баллов	43,6%		0,021	0,200
	13–18 баллов	48,7%	66,7%		
	13–24 балла	7,7%	33,3%		
	Среднее	13,8	19,0		

Проведенное нами исследование подтвердило значение полиморфной области, связанной с геном переносчика серотонина (5-HTT или SLC6A4), для формирования склонности к суицидальному поведению, что ранее уже отмечалось в научной литературе [4, 19].

Ген SLC6A4, обозначаемый аббревиатурами SERT (SERotonin Transporter) или 5-HTT (5-HydroxyTriptamine Transporter), кодирует внутриклеточный белок – транспортер

Таблица 11
Сравнение психологических характеристик у лиц с сочетаниями меланхолического и флегматического темперамента с генотипами 5HTT T/T и 5HTT T/C
Table 11
Comparison of psychological characteristics in individuals with combinations of melancholic and phlegmatic temperament with 5HTT T/T and 5HTT T/C genotypes

Характеристика	Меланхолик с генотипом 5HTT T/T, Me (25%; 75%)	Меланхолик с генотипом 5HTT T/C, Me (25%; 75%)	Флегматик с генотипом 5HTT T/T, Me (25%; 75%)	Флегматик с генотипом 5HTT T/C, Me (25%; 75%)	Значимость по критерию Краскела – Уоллиса
Демонстративность	9 (6; 12)	8 (6; 10)	11 (8; 14)	12 (8; 15)	0,598
Застревание	16 (12; 18,5)	14 (12; 16)	13 (10,5; 16)	12 (11; 15)	0,510
Педантичность	13 (9,5; 16)	12 (8; 14)	7 (6; 13,5)	14 (10; 16)	0,224
Возбудимость	15 (9; 18)	18 (9; 21)	6 (6; 9)	9 (6; 10,5)	0,075
Гипертимность	9 (5,3; 12,8)	6 (3; 9)	12 (9; 18)	15 (9; 21)	0,415
Дистимность	13,5 (9; 18)	18 (12; 21)	9 (6; 14,3)	9 (6; 16,5)	0,905
Тревожность	12 (9; 15)	15 (9; 18)	7,5 (3; 11,3)	9 (6; 15)	0,264
Экзальтированность	12 (12; 18)	18 (12; 18)	12 (12; 18)	12 (12; 18)	0,900
Эмотивность	15 (12; 18)	15 (12; 18)	15 (9; 17,3)	15 (12; 18)	0,432
Циклотимность	15 (12; 18)	15 (12; 18)	12 (9; 18)	15 (9; 18)	0,597

серотонина, или натрий-зависимый транспортер серотонина. Транспортер серотонина относится к семейству белков-транспортеров моноаминов. Его физиологической функцией является обратный захват и транспорт серотонина из синаптической щели обратно в выделивший его пресинаптический терминал для повторного использования. Было показано, что полиморфизм длины повтора в промоторе этого гена влияет на скорость захвата серотонина [27].

В процессе проведения исследования установлено значение типа темперамента, который также является генетически детерминированным [28], для формирования фенотипа лиц, склонных к суицидальному поведению. В данном случае в ГЛИВСС преобладали лица с флегматическим и меланхолическим типом темперамента, которые в сумме составили 90,1% от общего числа лиц, входящих в группу, однако статистическая значимость была получена только для лиц с флегматическим типом темперамента и генотипом 5HTT T/T (полиморфизм rs25531 (T/C)). При попадании в ГЛИВСС у лиц с меланхолическим типом темперамента отмечалась тенденция к акцентуированности по чертам характера «демонстративность» и «циклотимность». По черте характера «возбудимость» тенденция к акцентуации отсутствовала. Следует отметить, что для черты характера «демонстративность» свойственна выраженная тенденция к подавлению отрицательных эмоций. Черта характера «возбудимость» не была акцентуирована, что может свидетельствовать о наличии склонности к подавлению влечений и побуждений, однако это не носит выраженного характера, а также наличии склонности к импульсивному поведению в ситуации переживаемого индивидом психоэмоционального стресса, которое в обычных условиях не проявляется.

Для лиц, акцентуированных по черте характера «циклотимность», характерны частые смены настроения, зависимость от внешних событий, плохие дни протекают более длительно, чем хорошие. Это сопровождается подавленностью и может провоцировать депрессивный фон настроения, который, как правило, сопровождается наличием суицидальных мыслей и переживаний. Все это свидетельствует о преобладании определенных черт характера у лиц, склонных к суицидальному поведению, что раньше уже отмечалось в научной литературе (у 35–50% самоубийц при жизни или путем ретроспекции выявляется расстройство личности, которое сопровождается депрессией и наркозависимостью [29]).

Таким образом, проведенное исследование подтверждает значение определенного фенотипа для формирования склонности к суицидальному поведению, который имеет полигенную структуру и, как показало, наше исследование зависит от типа темперамента, также генетически детерминированного [28]. Нами было установлено значение сочетания полиморфизма генотипа 5HTT T/T с флегматическим типом темперамента, для которого характерны медлительность, застревание на негативных чувствах, наличие трудностей в решении текущих жизненных проблем, низкая возбудимость, подавление негативных эмоций. Данные черты характера (демонстративность, циклотимность) имели тенденцию к акцентуации у лиц с меланхолическим типом темперамента, входящих в ГЛИВСС, у них также отмечалась низкая возбудимость.

К ограничениям данного исследования следует отнести небольшую выборку, что не позволяет распространить данные выводы на всю популяцию, и наличие гендерного перекоса (в исследовании участвовали только лица мужского пола). Однако, как установило предыдущее исследование [4], для лиц женского пола характерна

своя полигенность, что свидетельствует о необходимости учета не только выраженности и способа суицидального поведения, но и гендерных различий при оценке результатов молекулярно-генетических исследований суицидального поведения, что ранее отмечалось в научной литературе [4, 5, 8, 30].

■ ВЫВОДЫ

1. Подтверждена ассоциация полиморфизма гена 5HTT (полиморфизм rs25531 (T/C) с предрасположенностью к суицидальному поведению.
2. Наибольшему риску суицида подвержены лица с флегматическим типом темперамента и генотипом 5HTT (полиморфизм rs25531 (T/C).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rozanov V.A., Mazo E., Kulemin N.A. Genome-wide association studies in suicidology – analysis of main results. *Genetika*, 2020;56(7):741–761. (In Russian)
2. Mullins N. et al. Dissecting the shared genetic architecture of suicide attempt, psychiatric disorders, and known risk factors. *Biological Psychiatry.* 2022;91(3):313–327.
3. Voracek M., Loibl L.M. Genetics of suicide: A systematic review of twin studies. *Wien Klin Wochenschr.* 2007;119(15–16):463–475.
4. Davidovskiy S.V. et al. Features of the genotype of individuals who have committed suicide attempts. *Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya,* 2019;10(3):417–427. (In Russian)
5. Tikhodeev O.N. Genetic control of predisposition for suicide. *Ekologicheskaya genetika.* 2007;5(4):22–43. (In Russian)
6. Khusnutdinova E.K. Gaisina D.A. Khalilova Z.L. Genetic risk factors of suicidal behaviour. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*, 2008;1:87–91. (In Russian)
7. Furczyk et al. The neurobiology of suicide – A Review of post-mortem studies. *Journal of Molecular Psychiatry*. 2013;1(1):2.
8. Mirkovic B., Claudine Laurent, Marc-Antoine Podlipski, Thierry Frebourg, David Cohen and Priscille Gerardin Genetic Association Studies of Suicidal Behavior: A Review of the Past 10 Years, Progress, Limitations, and Future Directions.
9. Abbar M. et al. Suicidal behaviors and the tryptophan hydroxylase gene. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(10):846–849.
10. Mann J. Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior. *Am. J. of Ps.* 1997;154(10):1451–3.
11. Aisberg M., Trackman L., Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry,* 1976;33:1193–1197.
12. Veronica de Medeiros Alves V., Bezerra D.G., de Andrade T.G., de Melo Neto V.L., Nardi A.E. Genetic Polymorphisms Might Predict Suicide Attempts in Mental Disorder Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(7):820–827.
13. Yoon H.K., Kim Y.K. Association between serotonin-related gene polymorphisms and suicidal behavior in depressive patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(5):1293–7.
14. Marco Tommasi Maria Rita Sergi et al. Dissecting the Association of COMT, BDNF and 5-HTT functional polymorphisms with personality characteristics. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2021;26(11):1064–1074.
15. Turecki G. Dissecting the suicide phenotype: the role of impulsive-aggressive behaviours. *J. Psychiatry Neurosci.* 2005;30(6):398–408.
16. Aguglia A., Amerio A. et al. Peripheral BDNF levels in psychiatric patients with and without a history of suicide attempt: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;20(111): 110342.
17. Strawbridge R.J., Ward J., Ferguson A. et al. Identification of novel genome-wide associations for suicidality in UK Biobank, genetic correlation with psychiatric disorders and polygenic association with completed suicide. *E. Bio. Medicine.* 2019;41:517–525.
18. Jiménez-Treviño L., Saiz P.A., et al. 5-HTTLPR-brain-derived neurotorophic factor (BDNF) gene interactions and early adverse life events effect on impulsivity in suicide attempters. *World J. Biol. Psychiatry*. 2019;20 (2):137–149.
19. Yoon H.K., Kim Y.K. TPH2-703G/T SNP may have important effect on susceptibility to suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(3):403–409.
20. Neves F.S., Malloy-Diniz L.F. et al. Is the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) a potential marker for suicidal behavior in bipolar disorder patients? *J Affect Disord.* 2010; 125(1–3):98–102.
21. News A.S, Gelernter J., et al. Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. *Biol psychiatry,* 2001;50(1):62–65.
22. Turecki G., Briere R., Dewar K., et al. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psychiatry,* 1999;156(9):1456–1458.
23. Docherty A.R. Shabalin A.A. et al. Genome-wide association study of suicide death and polygenic prediction of clinical antecedents. *Am J Psychiatry.* 2020;177(10):917–927.
24. Kortneva Yu. *Diagnosis of actual problems.* M.: Institut Obshchegumanitarnykh issledovanii, 2004. 240 p. (In Russian)
25. Shmelev A.G., Pokhil'ko V.I., Kozlovskaya-Tel'nova A.Yu. *Workshop on experimental psychosemantics. Thesaurus of personality traits*. M.: Izd-vo Mosk. un-ta, 1988. 208 p. (In Russian)
26. Davidovskiy S.V., Meshcheryakov Yu.V. Assessment of the expression of motivation to commit suicide as a method for identification of persons with suicidal behavior. *Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya.* 2022;13(2):121–128. (In Russian)
27. Turecki G. The molecular bases of the suicidal brain Nature Reviews Neuroscience 2014; 15:802–816.
28. Alfimova M.V., Trubnikov V.I. Genetic bases of temperament and personality. *Voprosy psikhologii.* 2000;2:128–139. (In Russian)
29. Cheng A., Mann A., Chan K. Personality dirsoder and suicide and suicide. A case contlor study. *Brit. J. Psychiatry*. 1997;170:441–446.
30. Davidovskiy S.V. et al. Analysis of the frequency of occurrence of genotypes and alleles of the HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 genes using the Python programming language in urban populations who have made a suicidal attempt. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya,* 2020;30(3):40–47. (In Russian)