

## Биологические маркеры суицидального поведения и обоснование использования уровня кальцидиола в крови

Петрова Н.Н.<sup>1</sup>, Дорофейков В.В.<sup>2</sup>, Дорофейкова М.В.<sup>3</sup>, Задорожная М.С.<sup>4</sup>, Кайстрия И.В.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский Государственный Университет,

<sup>2</sup> Национальный Государственный Университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург,

<sup>3</sup> ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева»,

<sup>4</sup> СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кашенко»,

<sup>5</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

**Резюме.** Статья посвящена проблеме поиска биомаркеров суицидального поведения и включает обзор литературы, а также результаты собственного исследования особенностей суицидального поведения больных депрессией молодого возраста (18–27 лет) в зависимости от концентрации кальцидиола.

**Ключевые слова:** депрессия, биомаркеры суицидального поведения, кальцидиол

### Biological markers of suicidal behavior and justification of use level calzidiola in the blood

Petrova N.N.<sup>1</sup>, Dorofeykov V.V.<sup>2</sup>, Dorofeykova M.V.<sup>3</sup>, Zadorozhnaya M.S.<sup>4</sup>, Kaystrya I.V.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg University,

<sup>2</sup> Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health,

<sup>3</sup> Federal governmental budget institution «National medical research center of psychiatry and neurology n.a. V.M. Bekhterev»,

<sup>4</sup> Psychiatric hospital №1 n.a. P.P. Kaschenko,

<sup>5</sup> Almazov National Medical Research Centre

**Summary.** The article is devoted to the problem of search of biomarkers of suicidal behavior and includes literature review, as well as the results of own research of features of suicidal behavior of young age patients with depression (18—27 years) depending on the concentration of calzidiol.

**Key words:** depression, biomarkers of suicidal behavior, calzidiol

Суицид продолжает оставаться важной медицинской и социальной проблемой. Распространенность суицидов в мире достигает 11,4 на 100 000 человек, ежегодно около 800 000 человек умирают вследствие суицида, причем этот показатель не учитывает другие формы суицидального поведения, такие как суицидальные попытки и мысли. Риск повторных суицидальных попыток составляет 16,3%, а риск завершеного суицида — 1,6% в течение года после попытки [23].

В настоящее время не существует надежных методов оценки суицидального риска [31]. Актуален поиск биомаркеров, доступных малоинвазивному определению. Считают, что, несмотря на наследственный характер многих психических расстройств, связанных с суицидальным поведением, его тяжелые формы наследуются независимо и специфическая наследуемость составляет от 17 до 36%. Поиск отдельных генов, ответственных за склонность к суицидальному поведению, оказался безуспешен. Обнаружено более 200 генов, связанных с суицидными попытками или завершённым суицидом. Результаты исследования генов, отвечающих за скорость синтеза серотонина, снижение серотонинергической нейротрансмиссии, нейротрофические факторы были гетерогенны. Пол-

ногеномный поиск ассоциаций (GWAS) не обнаружил достоверных ассоциаций. В качестве мишеней для будущих исследований выделены механизмы, отвечающие за клеточную адгезию и миграцию, пути передачи сигналов с помощью рецепторов к тирозинкиназе, механизмы гидролиза (разрушения) внутриклеточного гуанозинтрифосфата. Гены нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и NTRK2 оказались независимо от наличия психических расстройств связаны с суицидальным поведением [23].

Неблагополучное детство оказывает глубокое и долгосрочное воздействие на развитие психологических и когнитивных характеристик, связанных с риском суицидального поведения. Механизмами таких изменений считаются изменения метилирования ДНК и модификации гистонов, которые претерпевают динамику в течение жизни и могут влиять на его формирование. Показано, что суицид связан с изменениями метилирования нейротрофических и нейропротективных факторов в гиппокампе и префронтальной коре. Предиктивная ценность в отношении суицидных попыток была установлена для процесса метилирования гена SKA2, который участвует в функционировании глюкокортикоидных рецепторов [23].

К формированию суицидального поведения имеют отношение нейромедиаторные системы, гипоталамо-гипофизарно-кортикоидная система, иммунная система и некоторые особенности системного метаболизма, в частности, нарушения липидного обмена. Дефицит серотонинергической нервной передачи считается прямо связанным с нарушениями функционирования лобных долей и суицидальным поведением [35]. У страдавших депрессией лиц с завершённым суицидом были снижены уровни 5-гидроксииндолуксусной кислоты, являющейся метаболитом серотонина в дорсальном ядре шва, повышено количество серотонинергических нейронов, экспрессия и уровни триптофангидроксилазы. Измерение индуцированного фенфлурамином пролактина или высвобождения кортизола у пациентов с депрессией относится к методам, используемым для исследования центральной серотонинергической функции. Введение фенфлурамина вызывает высвобождение 5НТ из пресинаптических нейронов, который действует на постсинаптические 5НТ-рецепторы и вызывает высвобождение гормонов переднего отдела гипофиза, таких как пролактин и адренокортикотропный гормон (АКТГ). Реакция пролактина на D-L-фенфлурамин значительно снижена у пациентов с историей попыток самоубийства [7, 25]. Пациенты с депрессией и суицидными попытками имели более низкий ответ на кортизол, чем пациенты без попыток самоубийства [6]. Coryell и Schlessler (2001) наблюдали за 78 пациентами в течение 15 лет и риск самоубийства у лиц с аномальным дексаметазоновым тестом составил 26,8% по сравнению с 2,9% пациентов, у которых были нормальные результаты теста [8].

Tripodanakis и соавт. (2002) на примере 54 пациентов с расстройством адаптации, 25 — с депрессией, 16 — с шизофренией и 16 — с расстройством личности показали, что основной метаболит норадреналина 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (МНРГ) в моче значительно выше у суицидальных пациентов по сравнению с контролем [33].

Имеющиеся данные о роли дефицита ГАМКергической медиации в патогенезе тревоги и депрессии позволяют рассматривать систему метаболизма ГАМК как перспективный объект исследований суицидального поведения. Именно воздействие на глутаматергическую систему, а также повышение передачи сигналов с помощью рецепторов  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (АМРА) обуславливают быстрое антидепрессивное и антисуицидальное действие кетамина [24, 30].

Появились данные о роли полиаминовой системы в отношении суицидального поведения. Повышение уровней путресцина и агматина оказывает антидепрессивный и противотревожный эффекты, возможно, через снижение реакции воспаления, а также усиливая действие антидепрессантов, связываясь с NMDA-рецепторами. Посмертные исследования продемонстрировали изменения активности ферментов системы метаболизма полиаминов в головном мозге суицидентов [23].

Показано, что уровень BDNF изменяется в сыворотке крови и тромбоцитах у суицидентов [9]. Уровни BDNF в плазме были значительно ниже у пациентов с суицидальной депрессией по сравнению с пациентами с депрессией без суицидальных тенденций и контролем [18]. В головном мозге лиц, совершивших суицид, обнаруживают снижение экспрессии BDNF, что объясняется изменением метилирования гена BDNF и его рецептора, тирозинкиназы B (TrkB). Постмортальные исследования показали изменение уровня BDNF в головном мозге жертв самоубийств [10, 29].

Одна из функциональных гипотез говорит о том, что биохимические стимулы, обусловленные снижением холестерина, влекут за собой рисковое поведение или депрессию [16].

При исследовании 41 биомаркера у 42 пациентов с биполярным аффективным расстройством и 46 больных шизофренией были установлены корреляции с четырьмя биомаркерами (спермидин/спермин N1-ацетилтрансфераза 1-SAT1, фосфатазный и тензиновый гомолог — PTEN, миристолированный аланин-богатый C-субстрат протеинкиназы — MARCKS, митоген-активированной протеинкиназы киназа-3 — MAP3K3), особенно у мужчин с биполярным расстройством, причем точность тестов выросла с 65 до 80%, когда анализ осуществили с учетом настроения. Авторы сделали вывод, что SAT1, PTEN, MARCKS и MAP3K3 могут быть биомаркерами суицидальности [27].

Посмертное исследование больных с аффективными расстройствами выявило функциональные различия в дорсальном ядре шва у пациентов с суицидальным поведением [5]. Данные одного из посмертных исследований поддерживают гипотезу глутаматергической дисфункции в лобной коре жертв суицида [28]. Нейрофизиологические исследования пациентов, совершивших попытку суицида, указывают на наличие дисфункции в дорсолатеральной префронтальной коре или орбитофронтальной коре с нарушением исполнительных функций (например, нарушенные функции внимания, решения задач, оперативной памяти, когнитивная ригидность) и повышенную импульсивность [15, 35]. Уровни метаболитов оксида азота значительно повышены в плазме пациентов после попытки самоубийства [19, 21]. Можно предположить роль микроглиальных цитокинов или индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) в суицидальном поведении.

В последние годы появились данные о роли активных производных витамина D в работе центральной нервной системы [12]. В настоящее время некоторые метаболиты витамина D рассматривают как «нейростероиды», контролирующие около 1000 генов, многие из которых находятся в головном мозге. Дефицит витамина D негативно влияет на генетические пути, важные для развития головного мозга, социального познания и принятия решений. Нарушения гена рецептора витамина D связаны с развитием когнитивной дисфункции и депрессии. Витамин D обладает нейропротективным эффектом, который свя-

зан с влиянием на синтез нейротрофинов, поддерживающих жизнеспособность нейронов, стимулирующих их развитие и активность, влияющих на синаптическую передачу импульсов; регулирует ген экспрессии тирозингидроксилазы — фермента, участвующего в синтезе норэпинефрина и дофамина; активирует транскрипцию гена синтеза серотонина в головном мозге [11]. Исследования во многих странах демонстрируют взаимосвязь между низким уровнем витамина D и развитием депрессии [1, 2, 4, 14, 17, 20, 22, 26]. Имеются указания, что концентрация кальцидиола или витамина D(OH) в крови может быть связана с риском самоубийства [13, 32, 34]. Возможность быстрого и недорого определения уровня кальцидиола в периферической ткани человека позволяет рассматривать его как потенциальный биомаркер психического состояния.

Целью исследования явился поиск биомаркеров суицидального риска у больных депрессией с фокусом на кальцидиоле для повышения эффективности профилактики суицидального поведения. В задачи настоящего исследования входило изучение взаимосвязи уровня витамина D — кальцидиола, определяемого в сыворотке крови, и суицидального поведения пациентов с депрессией.

#### Материал и методы

Обследовано 52 больных депрессией, в том числе 34 женщины и 18 мужчин в возрасте  $22,5 \pm 2,8$  лет. Критериями включения в исследование явился возраст от 18 до 30 лет; первый депрессивный эпизод, обследование в период с октября по апрель. Критериями исключения были наличие органической патологии головного мозга, злоупотребление психоактивными веществами, хроническая соматическая патология.

До начала медикаментозной терапии у пациентов осуществляли забор венозной крови натощак для автоматизированного определения уровня кальцидиола в сыворотке крови с использованием иммунохимического анализатора закрытого типа «Architect i1000» («Abbott», США) с использованием реагентов, контрольных и калибровочных материалов производителя. Аппаратура и реагенты имели все необходимые разрешения Росздравнадзора для диагностического использования в медицинской практике. Диапазон измерений биомаркера составлял от 4 до 160 нг/мл. Нормальным считали уровень кальцидиола в крови от 30 до 100 нг/мл [1]. Клинико-шкальная оценка включала шкалу Монтгомери-Асберг, Колумбийскую шкалу для оценки риска суицида. В рамках статистической обработки данных осуществляли расчёт коэффициента корреляции Спирмена, составляли уравнения линейной регрессии в программе SPSS Statistics (Version 17).

#### Результаты

В структуре депрессивных расстройств преобладали умеренные (45% случаев) и лёгкие (30%)

депрессии, тяжёлые депрессии встречались только у 18%, а крайне тяжёлые — у 7% пациентов.

Суицидальные попытки в прошлом имелись у 24 больных, случаи повторных суицидов составили 30,4% от общего числа попыток. Наличие актуальных суицидальных тенденций было выявлено у 65% пациентов. У 45% больных был установлен средний, у 40% — низкий и у 15% — высокий риск суицида. Различий по частоте суицидальных попыток в зависимости от пола не выявлено (48% мужчин и 44,6% женщин).

Показано, что авитаминоз имелся у 11 (21%) больных, дефицит — у 31 (60%) и нормальный уровень кальцидиола — у 10 (19%) пациентов. Установлен параллелизм содержания кальцидиола в плазме и выраженности депрессии (коэффициент корреляции Спирмена  $-0,83$ ;  $p < 0,001$ ). У пациентов с авитаминозом D(OH) отсутствовали случаи низкого риска суицида, а средний и высокий риск суицида встречался с одинаковой частотой. У пациентов с дефицитом кальцидиола в 44% случаев имелся средний риск суицида. У больных депрессией с нормальным содержанием кальцидиола в крови риск суицида был низким.

Повторные суицидальные попытки встречались у 81,8% пациентов с авитаминозом и у 41,9% — с дефицитом кальцидиола.

При оценке интенсивности суицидальных идей по Колумбийской шкале в зависимости от уровня кальцидиола было выявлено, что суицидальные мысли с конкретным планом и намерением осуществить суицид встречались только у пациентов с авитаминозом D. Все пациенты с высоким риском суицида имели авитаминоз: уровень кальцидиола ниже 10 нг/мл. У больных депрессией с дефицитом витамина D (10–30 нг/мл) отмечались суицидальные мысли меньшей интенсивности с преобладанием неспецифического желания умереть. В группе пациентов с нормальным уровнем кальцидиола наблюдался только один случай неотчетливых суицидальных тенденций (таблица 1).

Нарастание интенсивности суицидальных тенденций прямо коррелирует со снижением уровня кальцидиола в крови (коэффициент Спирмена  $-0,76$ ;  $p < 0,001$ ). На основе полученных данных составлено уравнение линейной регрессии:  $Y = 3.8101 - 0.0892 \cdot X$ , где Y — интенсивность суицидных идей. X — уровень D(OH) в плазме крови (в нг/мл).

В то же время, остается неясным, что является причиной, а что следствием. Дефицит витамина D — распространенное явление во всем мире, однако данные о прямой зависимости суицидального поведения от недостаточной инсоляции отсутствуют. Возможно, низкий уровень активных метаболитов витамина D (например, кальцидиола) в крови больных депрессией с риском суицида определяется более высокой скоростью утилизации этих веществ, например, за счет поглощения их рецепторами на поверхности клеточных мембран определенных нейронов, или, наоборот, нарушением чувствительности рецепторов

Уровень кальцидиола	Интенсивность суицидальных мыслей по Колумбийской шкале				
	Желание умереть	Активные неспецифические мысли о суициде	Актуальные суицидальные идеи при отсутствии намерения действовать	Актуальные суицидальные идеи при отсутствии конкретного плана	Актуальные суицидальные идеи при конкретном плане и намерении
Дефицит	16,2	5,4	16,2	10,8	10,8
Пониженное содержание	18,9	18,9	-	-	-
Норма	-	-	-	2,7	-

к гидроксированному производному витамина D. Неизвестен оптимальный уровень кальцидиола, который должен стать терапевтической целью у больных депрессией с суицидальными тенденциями. Нерешенной проблемой при назначении витаминотерапии является вопрос о дозировках препаратов кальция. Надо отметить, что в эксперименте на животных, находившихся длительное время без солнечного света, в том числе во время беременности, новорожденные крысы обнаруживали признаки тяжелого поражения головного мозга, хотя при этом уровень кальция в сыворотке был в норме [3]. По нашему мнению, только широкомасштабные исследования с использованием современной аналитической аппаратуры для определения такого сложного в диагностике метаболита как кальцидиол крови дадут ясный ответ о причинно-следственной связи между развитием дефицита производных витамина D, как одного из основных регуляторов кальциевого обмена в головном мозге, и суицидальным поведением.

### Заключение

Суицидальные мысли, попытки суицида и завершенный суицид представляют собой разные состояния в рамках континуума суицидального поведения. Оценка выраженности суицидального риска важна для дифференцированных профилактических и терапевтических вмешательств. Выделение биомаркеров суицидального риска будет способствовать предотвращению суицидов, снижению уровня суицидальности в популяции. Результаты исследования свидетельствуют о наличии ассоциации суицидальных мыслей с дефицитом кальцидиола, что позволяет рассматривать уровень кальцидиола у больных депрессией молодого возраста как один из маркеров суицидальных тенденций. Определение витамина D в сыворотке крови — быстрый неинвазивный способ дополнительной оценки риска суицида и выделения групп риска в популяции.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (проект №14-50-00069), Санкт-Петербургский государственный университет

### Литература

1	Дорофейков В.В., Задорожная М.С., Петрова Н.Н. Депрессия и витамин D // Психиатрия. — 2014. — № 2. — С.84-90.	Dorofeykov V.V., Zadorozhnaya M.S., Petrova N.N. Depression and vitamin D. <i>Psichiatriya</i> . 2014; 2:84-90. (In Rus.).
2	Задорожная М.С., Дорофейков В.В., Петрова Н.Н. Психическое здоровье и витамин D(OH) крови//Психическое здоровье. — 2017. — №8. — С.19-27.	Zadorozhnaya M.S., Dorofeykov V.V., Petrova N.N. Psychological health and vitamin D(OH). <i>Psikhicheskoye zdorovye</i> . 2017; 2:19-27. (In Rus.).
3	Петрова Н.Н., Дорофейков В.В., Варзин С.А. Витамин D: новые знания и новые возможности для сохранения здоровья и улучшения спортивных результатов// Теория и практика физической культуры. — 2016. — №11. — С.32-34.	Petrova N.N., Dorofeykov V.V., Varzin S.A. Vitamin D: new knowledge and opportunities for health protection and athletic performance improvement. <i>Teoriya i praktika fizicheskoy kultury</i> . 2016; 11:32-34. (In Rus.).
4	Bertone-Johnson E.R., Powers S.I., Spangler L. et al. Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women// Am J Clin Nutr. — 2011. — №2. — P.1104-1112.	Bertone-Johnson E.R., Powers S.I., Spangler L. et al. Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women. <i>Am J Clin Nutr</i> . 2011; 2:1104-1112.

5	<i>Bielau H., Mawrin C., Krell D. et al. Differences in activation of the dorsal raphe nucleus depending on performance of suicide // Brain Research. — 2005. — Vol.1039. — P.43–52.</i>	<i>Bielau H., Mawrin C., Krell D. et al. Differences in activation of the dorsal raphe nucleus depending on performance of suicide. Brain Research. 2005; 1039:43–52.</i>
6	<i>Cleare A.J., Murray R.M., O’Keane V. Reduced prolactin and cortisol responses to D-fenfluramine in depressed compared to healthy matched control subjects// Neuropsychopharmacology. — 1996. — №14. — P.349–354.</i>	<i>Cleare A.J, Murray R.M, O’Keane V. Reduced prolactin and cortisol responses to D-fenfluramine in depressed compared to healthy matched control subjects. Neuropsychopharmacology. 1996; 14:349–354.</i>
7	<i>Coccaro E.F, Berman M.E., Kavoussi R.J., Hauger R.L. Relationship of prolactin response to D-fenfluramine to behavioral and questionnaire assessments of aggression in personality-disordered men//Biol. Psychiatry. — 1996. — №40. — P.157–164.</i>	<i>Coccaro E.F, Berman M.E., Kavoussi R.J., Hauger R.L. Relationship of prolactin response to D-fenfluramine to behavioral and questionnaire assessments of aggression in personality-disordered men. Biol. Psychiatry. 1996; 40:157–164.</i>
8	<i>Coryell W, Schlessler M. The dexamethasone suppression test and suicide prediction // Am. J. Psychiatry. - 2001. — №158.- P.748–753.</i>	<i>Coryell W, Schlessler M. The dexamethasone suppression test and suicide prediction. Am. J. Psychiatry. 2001; 158:748–753.</i>
9	<i>Deveci A., Aydemir O., Taskin O., Taneli F, Esen-Danaci A. Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: A comparative study with depression // Neuropsychobiology. - 2007. — №56. — P.93–97.</i>	<i>Deveci A., Aydemir O., Taskin O., Taneli F, Esen-Danaci A. Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: A comparative study with depression. Neuropsychobiology. 2007; 56 93–97.</i>
10	<i>Dwivedi Y, Rizavi H.S, Conley R.R, Roberts R.C, Tamminga C.A, Pandey G.N. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects // Arch Gen Psychiatry. - 2003. — №60. — P.804–815.</i>	<i>Dwivedi Y, Rizavi H.S, Conley R.R, Roberts R.C, Tamminga C.A, Pandey G.N. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. Arch Gen Psychiatry. 2003; 60:804–815.</i>
11	<i>Eyles D.W., Burne T.H., McGrath J.J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease // Front Neuroendocrinol. — 2013. — №34. — P.47–64.</i>	<i>Eyles D.W., Burne T.H., McGrath J.J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. Front Neuroendocrinol. 2013; 34:47–64.</i>
12	<i>Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system // Trends. Endocrinol. Metab. — 2002. — №2. — P.100–105.</i>	<i>Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. Trends Endocrinol Metab. 2002; 2:100–105.</i>
13	<i>Grudet C., Malm J., Westrin A., Brundin L. Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood // Psychoneuroendocrinology. — 2014. — №50. — P.210–219.</i>	<i>Grudet C., Malm J., Westrin A., Brundin L. Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood. Psychoneuroendocrinology. 2014; 50:210–219.</i>
14	<i>Hogberg G., Gustafsson S.A., Hallstrom T., Gustafsson T., Klawitter B., Petersson M. Depressed adolescents in a case-series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation // Acta Paediatr. — 2012. — №101. — P.779–783. doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02655.x. Epub 2012 Mar 27.</i>	<i>Hogberg G., Gustafsson S.A., Hallstrom T., Gustafsson T., Klawitter B., Petersson M. Depressed adolescents in a case-series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation. Acta Paediatr. 2012; 101:779–783. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02655.x. Epub 2012 Mar 27.</i>
15	<i>Jollant F, Bellivier F, Leboyer M, Astruc B, Torres S, Verdier R, Castelnau D, Malafosse A, Courtet P. Impaired decision making in suicide attempters. American Journal of Psychiatry. — 2005. — Vol.162. — P.304–310.</i>	<i>Jollant F, Bellivier F, Leboyer M, Astruc B, Torres S, Verdier R, Castelnau D, Malafosse A, Courtet P. Impaired decision making in suicide attempters. American Journal of Psychiatry. 2005; 162:304–310.</i>

16	Kaplan J.R., Muldoon M.F., Manuck S.B et al. Assessing the observed relationship between low cholesterol and violence-related mortality. Implication for suicide risk // <i>Ann. N.Y. Acad. Sci.</i> — 1997. — №836. — P.57-80.	Kaplan J.R., Muldoon M.F., Manuck S.B et al. Assessing the observed relationship between low cholesterol and violence-related mortality. Implication for suicide risk. <i>Ann. N.Y. Acad. Sci.</i> 1997; 836:57-80.
17	Khoraminy N., Tehrani-Doost M., Jazayeri S. et al. Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder // <i>Aust. N. Z. J. Psychiatry.</i> — 2013. — №47. — P.271-275. doi: 10.1177 / 0004867412465022. Epub 2012 Oct 23.	Khoraminy N., Tehrani-Doost M., Jazayeri S. et al. Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder. <i>Aust. N. Z. J. Psychiatry.</i> 2013; 47(3):271-275. doi: 10.1177 / 0004867412465022. Epub 2012 Oct 23.
18	Kim Y.K., Lee H.P., Won S.D. et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression // <i>Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.</i> — 2007. — №31. — P.78–85.	Kim Y.K., Lee H.P., Won S.D. et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. <i>Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.</i> 2007; 31:78–85.
19	Kim Y.K., Paik J.W., Lee S.W., Yoon D., Han C., Lee B.H. Increased plasma nitric oxide level associated with suicide attempt in depressive patients // <i>Progress in Neuro-psychopharmacology &amp; Biology Psychiatry.</i> — 2006. — №30. — P.1091–1096.	Kim Y.K., Paik J.W., Lee S.W., Yoon D., Han C., Lee B.H. Increased plasma nitric oxide level associated with suicide attempt in depressive patients. <i>Progress in Neuro-psychopharmacology &amp; Biology Psychiatry.</i> 2006; 30:1091–1096.
20	Kjærsgaard M., Waterloo K., Wang C.E., Almås B., Figenschau Y., Hutchinson M.S., Svartberg J., Jorde R. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial // <i>Br J Psychiatry.</i> — 2012. — №201. — P.360-368. doi: 10.1192/bjp.bp.111.104349. Epub 2012 Jul 12.	Kjærsgaard M., Waterloo K., Wang C.E., Almås B., Figenschau Y., Hutchinson M.S., Svartberg J., Jorde R. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. <i>Br. J. Psychiatry.</i> 2012; 201(5):360-368. doi: 10.1192/bjp.bp.111.104349. Epub 2012 Jul 12.
21	Lee B.H., Lee S.W., Yoon D., Lee H.J., Yang J.C., Shim S.H., Kim D.H., Ryu S.H., Han C., Kim Y.K. Increased plasma nitric oxide metabolites in suicide attempters// <i>Neuropsychobiology.</i> — 2006. — №53. — P.127–132.	Lee B.H., Lee S.W., Yoon D., Lee H.J., Yang J.C., Shim S.H., Kim D.H., Ryu S.H., Han C., Kim Y.K. Increased plasma nitric oxide metabolites in suicide attempters. <i>Neuropsychobiology.</i> 2006; 53:127–132.
22	Li G., Mbuagbaw L., Samaan Z., Zhang S., Adachi J.D., Papaioannou A., Thabane L. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review protocol // <i>Systematic Reviews.</i> — 2013. — №2. — P.757-767. doi: 10.1210/jc.2013-3450. Epub 2013 Dec 11.	Li G., Mbuagbaw L., Samaan Z., Zhang S., Adachi J.D., Papaioannou A., Thabane L. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review protocol. <i>Systematic Reviews.</i> 2013; 2:757-767. doi: 10.1210/jc.2013-3450. Epub 2013 Dec 11.
23	Lutz P-E., Mechawar N., Turecki G. Neuropathology of suicide: recent Findings and future directions // <i>Molecular Psychiatry advance online publication.</i> July 11 2017. doi:10.1038/mp.2017.141	Lutz P-E., Mechawar N., Turecki G. Neuropathology of suicide: recent findings and future directions. <i>Molecular Psychiatry advance online publication.</i> July 11 2017. doi:10.1038/mp.2017.141
24	Mallick F, McCullumsmith Ch.B. Ketamine for Treatment of Suicidal Ideation and Reduction of Risk for Suicidal Behavior // <i>Curr Psychiatry Rep.</i> — 2016. — Vol.18. — P.61. doi: 10.1007/s11920-016-0680-7.	Mallick F, McCullumsmith Ch.B. Ketamine for Treatment of Suicidal Ideation and Reduction of Risk for Suicidal Behavior. <i>Curr Psychiatry Rep.</i> 2016; 18:61. doi: 10.1007/s11920-016-0680-7.
25	Malone K.M., Corbitt E.M., Li S., Mann J.J. Prolactin response to fenfluramine and suicide attempt lethality in major depression // <i>Br. J. Psychiatry.</i> - 1996. — №168. — P.324–329.	Malone K.M, Corbitt E.M, Li S, Mann J.J. Prolactin response to fenfluramine and suicide attempt lethality in major depression. <i>Br.J.Psychiatry.</i> 1996; 168:324–329.
26	Nanri A., Mizoue T., Matsushita Y., Poudel-Tandukar K., Sato M, Ohta M., Mishima N. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in Japanese: analysis by survey season // <i>Eur J Clin Nutr.</i> — 2009. — №2. — P.1444–1447.	Nanri A., Mizoue T., Matsushita Y., Poudel-Tandukar K., Sato M, Ohta M., Mishima N. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in Japanese: analysis by survey season. <i>Eur. J. Clin. Nutr.</i> 2009; 2:1444–1447.

27	Niculescu A, Levey D, Ayalew M. Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality // <i>Molecular Psychiatry</i> . — 2013. — №18. — P.1249-1264. doi: 10.1038/mp.2013.95. Epub 2013 Aug 20.	Niculescu A, Levey D, Ayalew M. Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. <i>Molecular Psychiatry</i> . 2013; 18:1249-1264. doi: 10.1038/mp.2013.95. Epub 2013 Aug 20.
28	Nowak G, Ordway GA, Paul IA. Alterations in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex in the frontal cortex of suicide victims // <i>Brain Research</i> . — 1995. -№675. — P.157-164.	Nowak G, Ordway GA, Paul IA. Alterations in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex in the frontal cortex of suicide victims. <i>Brain Research</i> . 1995; 675:157-164.
29	Pandey G.N., Ren X., Rizavi H.S., Conley R.R., Roberts R.C., Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in post-mortem brain of teenage suicide victims // <i>Int. J. Neuropsychopharmacol.</i> — 2008. -№11. — P.1047-1061.	Pandey G.N, Ren X, Rizavi H.S, Conley R.R, Roberts R.C, Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in post-mortem brain of teenage suicide victims. <i>Int.J.Neuropsychopharmacol.</i> 2008; 11:1047-1061.
30	Price R.B., Iosifescu D.V., Murrough J.W. et al. Effects of Ketamine on Explicit and Implicit Suicidal Cognition: A Randomized Controlled Trial in Treatment-Resistant Depression // <i>Depress Anxiety</i> . — 2014. - №31. — P.335-343. doi: 10.1002/da.22253. Epub 2014 Mar 25.	Price R.B., Iosifescu D.V., Murrough J.W. et al. Effects of Ketamine on Explicit and Implicit Suicidal Cognition: A Randomized Controlled Trial in Treatment-Resistant Depression. <i>Depress. Anxiety</i> . 2014; 31:335-343. doi: 10.1002/da.22253. Epub 2014 Mar 25.
31	Runeson B, Odeberg J, Pettersson A, Edbom T, Jildevik Adamsson I, Waern M. Instruments for the assessment of suicide risk: A systematic review evaluating the certainty of the evidence // <i>Abe T. ed. PLoS ONE</i> . — 2017. — №12. — e0180292. doi:10.1371/journal.pone.0180292.	Runeson B, Odeberg J, Pettersson A, Edbom T, Jildevik Adamsson I, Waern M. Instruments for the assessment of suicide risk: A systematic review evaluating the certainty of the evidence. <i>Abe T, ed. PLoS ONE</i> . 2017; 12:e0180292. doi:10.1371/journal.pone.0180292.
32	Tariq M.M., Streeten E.A., Smith H.A., Sleemi A., Khabazghazvini B., Vaswani D., Postolache T.T. Vitamin D: a potential role in reducing suicide risk? // <i>Int J Adolesc Med Health</i> . — 2011. — №23. — P.157-165.	Tariq M.M., Streeten E.A., Smith H.A., Sleemi A., Khabazghazvini B., Vaswani D., Postolache T.T. Vitamin D: a potential role in reducing suicide risk? <i>Int J Adolesc Med Health</i> . 2011; 23:157-165.
33	Tripodianakis J, Markianos M, Sarantidis D, Agouridaki M. Biogenic amine turnover and serum cholesterol in suicide attempt // <i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci</i> . — 2002. — №252. — P.38-43.	Tripodianakis J, Markianos M, Sarantidis D, Agouridaki M. Biogenic amine turnover and serum cholesterol in suicide attempt. <i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci</i> . 2002; 252:38-43.
34	Umhau J.C., George D.T., Heaney R.P. Low vitamin D status and suicide: a case-control study of active duty military service members // <i>PLoS One</i> . — 2013. — №8. — P.51-54.	Umhau J.C., George D.T., Heaney R.P. Low vitamin D status and suicide: a case-control study of active duty military service members // <i>PLoS One</i> . 2013; 8:51-54.
35	van Heeringen K. The neurobiology of suicide and suicidality // <i>Canadia J Psychiatry</i> . — 2003. — №48. — P.292-300.	van Heeringen K. The neurobiology of suicide and suicidality. <i>Canadia J Psychiatry</i> . 2003; 48:292-300.

## Сведения об авторах

**Петрова Наталия Николаевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского Государственного Университета. E-mail: petrova\_nn@mail.ru

**Дорофейков Владимир Владимирович** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биохимии Национального Государственного Университета физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта. E-mail: vdorofeykov@yandex.ru

**Дорофейкова Мария Владимировна** — к.м.н., младший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева». E-mail: mvdorofeykova@mail.ru

**Задорожная Мария Сергеевна** — врач СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко». E-mail: mari\_zadorozhnaya@mail.ru

**Кайстрия Ирина Вячеславовна** — аспирант, врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: irinaliz@mail.ru