

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЯЗЫКА ПРОГРАММИРОВАНИЯ PYTHON У ЛИЦ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ, СОВЕРШИВШИХ СУИЦИДАЛЬНУЮ ПОПЫТКУ

С.В. Давидовский¹, Л.И. Данилова¹, Ж.А. Ибрагимова², С.А. Костюк¹,
С.И. Марчук², Ю.В. Мещеряков¹, А.И. Старцев³, А.Л. Стефанин¹, А.С. Бабенко²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск,

³Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск

Самоубийство является сложным, многофакторным фенотипом поведения. В настоящее время чрезвычайно актуален поиск фенотипических единиц, которые могут помочь в идентификации генов-кандидатов суицидального поведения. Генетические исследования суицидального поведения принято классифицировать по выраженности намерения умереть, способу совершения самоубийства, насильственному или ненасильственному его типу, летальности и личностным компонентам (импульсивность, агрессивность) [1, 3]. При проведении данного исследования сделана попытка определить генетические факторы, связанные с намерением умереть. При обработке полученных данных использовался язык программирования Python, что позволило внести некоторую ясность в понимание имеющихся данных, полученных в результате многолетних исследований генетики суицидального поведения [1, 3, 9, 12, 14].

Материал и методы

При проведении исследования было проанализировано 15 996 случаев парасуицидов и 2 355 случаев суицидов (все случаи парасуицидов и суицидов в Минске с 2004 по 2014 гг.), что позволило выявить определенные демографические закономерности и особенности совершения самоповреждения в зависимости от типа суицидального поведения. Среди лиц, совершивших парасуицид, преобладали лица в возрасте 20–39 лет (60% от общего количества парасуицидов), соотношение мужчин и женщин – 1:1, наиболее распространенные способы самоповреждения – порезы и отравления лекарственными средствами. Среди лиц, совершивших суицид – лица мужского пола (соотношение мужчин и женщин 4:1), в возрастном диапазоне 26–60 лет (до 65%), наиболее

распространенный способ ухода из жизни – повешение (не менее 75%).

На основании этих данных были сформированы три исследуемые группы: группа лиц, совершивших самоповреждения различными способами (далее – ГЛССРС), группа лиц, использовавших высоклетальные способы самоповреждения (далее – ГЛИВСС), характерные для лиц, совершивших суицид, и группа сравнения (далее – ГС), которая состояла из лиц с верифицированным диагнозом адаптационное расстройство (F43.2), ранее суицидальных попыток не совершавших. В ГЛССРС входило 80 человек (40 муж. и 40 жен.), ГЛИВСС и ГС состояли из 40 человек, соотношение женщин к мужчинам в данных группах было 1:3,4 (9 жен. и 31 муж.), что соответствовало демографической характеристике лиц, совершавших суицид. При проведении дополнительно оценивался уровень мотивации на совершение суицида по 10-балльной шкале и выраженность депрессии по шкале Монгомери-Асберг.

В процессе проведения исследования была проанализирована частота встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 (табл. 1), которые в настоящее время рассматриваются в качестве генетических маркеров суицидального поведения. Выделение ДНК в венозной крови паци-

Таблица 1

**Перечень исследуемых генов
и название полиморфизмов**

| № п/п | Ген | Полиморфизм |
|-------|-------|-----------------|
| 1 | HTR1A | Rs 6295 (G/C) |
| 2 | BDNF | Rs6265 (G/A) |
| 3 | COMT | Rs4680 (G/A) |
| 4 | SKA2 | Rs7208505 (C/T) |

ентов 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, содержащем 0,25 мкл 10мМ дНТФ (каждого), 1 мкл 50 мМ MgCl₂, по 500 нМ каждого, соответствующего полиморфизму, праймера и зонда на реакцию и 1,25 Me Taq ДНК-полимеразы. Каждый образец ДНК пациентов анализировался на соответствующий полиморфизм методом аллельной дискриминации с использованием полимеразной цепной реакции (далее – ПЦР) в режиме реального времени.

Исследование и анализ результатов оптических измерений выполнены на приборе CFX 96 Touch (Bio Rad, USA). Полученные результаты обработаны с использованием пакета программ Statistica for Windows и IBM SPSS Statistics 19. При анализе полученных использовался непараметрический критерий χ^2 Пирсона. При оценке достоверности различий в группах по показателю «мотивации на совершение суицида» и выраженность депрессии применялся критерий Манниа-Уитни.

Результаты

В ГС преобладали лица с диагнозом «Расстройство адаптации, смешанная тревожно-депрессивная реакция» (F43.22) – 38 или 95% от числа обследованных, только в двух случаях был выставлен диагноз F43.25. В ГЛИВСС – лица с диагнозом «Расстройство адаптации» (F43.2) – 16 человек и лица, имеющие основной или сопутствующий диагноз «Зависимость от алкоголя» (F10.24), который был диагностирован у 8 человек (20% от числа обследованных) и еще у 8 человек (20% от числа обследованных) данный диагноз отмечался в качестве сопутствующего (F43.25; F10.24). В двух случаях он был выставлен при наличии психических расстройств (F06.31; F10.24–2). Таким образом, около 45% лиц данной группы имели проблемы с алкоголем, что было сопоставимо с данными судебной медицины г.Минска, полученными в результате вскрытий лиц, совершивших суицид [7]. Только в двух случаях в данной группе диагностировалось расстройство настроения (один случай у муж. и один у жен.).

В ГЛССРС преобладали лица с диагнозом «Расстройство адаптации, смешанная реакция эмоций и поведения» (29 чел. или 40% от числа обследованных) и «Зависимость от психоактивных веществ», которая диагностировалась как основное или сопутствующее заболевание (31 или 38,75%). Однако статистически значимые гендерные различия были получены только по диагнозу «Расстройство адаптации» ($\chi^2=6,66$; $p=0,01$), которое чаще диагностировалось у лиц женского пола. В то же время среди лиц мужского пола ГЛССРС, так же как и среди лиц мужского пола ГЛИВСС преобладали лица с зависимостью от психоактивных веществ

(60% муж. ГЛССРС и 58% муж. ГЛИВСС). Данный тип расстройств у лиц женского пола ГЛИВСС не диагностировался.

В семи случаях было диагностировано «расстройство настроения», что составило 8,75% от общего числа обследованных. Данный диагноз преобладал у лиц женского пола (5 случаев из 7). Однако это не свидетельствует об отсутствии расстройств настроения депрессивного регистра у лиц, принимавших участие в исследовании, при этом выраженность данной симптоматики не соответствовала критериям даже легкого депрессивного эпизода, согласно шкале Монтгомери-Асберг. Наиболее высокая выраженность депрессивной симптоматики отмечалась в ГЛИВС (22,4 балла), наиболее низкая в ГЛССРС (16,5 балла). В ГС выраженность депрессии составила 18,6 балла, статистически достоверные различия были только между ГЛИВС и ГЛССРС ($p \leq 0,05$).

В ГЛССРС и ГЛИВС преобладали социально неустроенные лица (незамужние, холостые, разведенные в ГЛССРС составили 77,5%, в ГЛИВС – 65%), имеющиеся гендерные различия в ГЛССРС не были статистически значимы (табл. 2). В ГС преобладали состоящие в браке (72,5% обследованных), которые проживали в семьях или с партнером (70%).

Неработающие, в том числе пенсионеры, чаще встречались в ГЛИВС (18 или 45% опрошенных)

Таблица 2

Распределение исследовательских групп по социальному статусу

| Социальный статус | ГС | ГЛИВС | ГЛССРС | | | Значимость различий по χ^2 |
|-------------------|----|-------|--------|----|-------|---------------------------------|
| | | | м | ж | Всего | |
| Холост/незамужем | 5 | 13 | 17 | 11 | 28 | $\chi^2=1,48$ $p=0,22$ |
| Женат/замужем | 25 | 12 | 11 | 14 | 25 | $\chi^2=1,15$ $p=0,29$ |
| Сожительство | 2 | 2 | 4 | 3 | 7 | $\chi^2=0,21$ $p=0,65$ |
| Разведен | 5 | 6 | 7 | 7 | 14 | |
| Вдовец | 3 | 7 | 1 | 5 | 6 | |
| Всего | 40 | 40 | 40 | 40 | 80 | |

Таблица 3

Распределение исследовательских групп по занятости

| Уровень дохода | ГС | ГЛИВС | ГЛССРС | | | Значимость различий по χ^2 |
|----------------|----|-------|--------|----|-------|---------------------------------|
| | | | м | ж | всего | |
| Работающие | 25 | 22 | 25 | 19 | | $\chi^2=1,88$ $p=0,17$ |
| Неработающие | 15 | 16 | 12 | 16 | | |
| Пенсионеры | - | 2 | 2 | 4 | | |
| Учащиеся | - | - | 1 | - | | |
| Всего | 40 | 40 | 40 | 39 | 79 | |

и ГЛССРС (35 или 43,75%) в отличие от ГС (15 или 37,5%). Статистически значимых гендерных различий в ГЛССРС выявлено не было.

Наиболее выраженная мотивация к совершению суицида отмечалась в ГЛИВСС (ГЛИВСС – 8,2 б., в ГЛССРС – 3,75 б., в ГС – менее 1 б.), различия были статистически достоверны ($p < 0,016$). Следует отметить, что в ГС отсутствовали лица с мотивацией на совершение суицида более 2 баллов, в ГЛССРС разброс баллов был от 2,5 до 8, в ГЛИВСС – от 4,5 до 10 баллов.

Анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 выявил различия как между изученными группами, так и среди пациентов мужского и женского пола.

Наибольшая частота встречаемости генотипа C/C (62,5%) гена HTR1A отмечалась у женщин ГС (табл. 4). У мужчин этот показатель составил 37,9% (табл. 5).

Та же тенденция по данному генотипу отмечалась и в других группах (ГЛССРС – 44,4% у жен. и 23,7% у муж.; ГЛИВСС – 66,7% у жен. и 33,3% у муж.) (табл. 4–9).

При изучении частоты встречаемости генотипов гена BDNF установлено, что у лиц как мужского, так и женского пола во всех исследованных группах преобладал генотип G/G, причем у лиц женского пола ГЛИВСС данный показатель составил 100% (у лиц женского пола в ГС – 62,5%, в ГЛССРС – 66,7%) (табл. 4–9).

Таблица 4

Частота встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT и SKA 2 у женщин в ГС (%)

| | HTR1A G/G | HTR1A G/C | HTR1A C/C | BDNF G/G | BDNF G/A | BDNF A/A | COMT G/G | COMT G/A | COMT A/A | SKA 2 C/C | SKA 2 C/T | SKA 2 T/T |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Частота встречаемости генотипа | 12,5 | 25 | 62,5 | 62,5 | 37,5 | 0 | 12,5 | 62,5 | 25 | 12,5 | 25 | 62,5 |
| Частота встречаемости аллелей 1 | G – 25 | | | G – 81,25 | | | G – 43,8 | | | C – 25 | | |
| Частота встречаемости аллелей 2 | C – 75 | | | A – 18,75 | | | A – 56,3 | | | T – 75 | | |

Таблица 5

Частота встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT и SKA 2 у мужчин в ГС (%)

| | HTR1A G/G | HTR1A G/C | HTR1A C/C | BDNF G/G | BDNF G/A | BDNF A/A | COMT G/G | COMT G/A | COMT A/A | SKA 2 C/C | SKA 2 C/T | SKA 2 T/T |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Частота встречаемости генотипа | 20,7 | 41,4 | 37,9 | 72,4 | 24,1 | 3,45 | 20,7 | 51,7 | 27,6 | 17,2 | 41,4 | 41,4 |
| Частота встречаемости аллелей 1 | G – 41,38 | | | G – 84,48 | | | G – 46,55 | | | C – 37,93 | | |
| Частота встречаемости аллелей 2 | C – 58,62 | | | C – 15,52 | | | A – 53,45 | | | T – 62,07 | | |

Таблица 6

Частота встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT и SKA 2 у мужчин в ГЛССРС (%)

| | HTR1A G/G | HTR1A G/C | HTR1A C/C | BDNF G/G | BDNF G/A | BDNF A/A | COMT G/G | COMT G/A | COMT A/A | SKA 2 C/C | SKA 2 C/T | SKA 2 T/T |
|---------------------------------|------------------------------|--------------|--------------|-------------------------------|-------------|-------------|------------------------------|-------------|-------------|------------------------------|--------------|--------------|
| Частота встречаемости генотипа | 26,3 | 50 | 23,7 | 73,7 | 23,7 | 2,6 | 23,7 | 68,4 | 7,9 | 13,2 | 28,9 | 57,9 |
| Частота встречаемости аллелей 1 | G – 51,3 | | | G – 85,5 | | | G – 57,9 | | | C – 27,6 | | |
| Частота встречаемости аллелей 2 | C – 48,7 | | | A – 14,5 | | | A – 42,1 | | | T – 72,4 | | |
| ГЛССРС – ГС | $\chi^2 - 2,8$ $p - 0,09$ | | | $\chi^2 - 0,03$ $p - 0,87$ | | | $\chi^2 - 1,7$ $p - 0,19$ | | | $\chi^2 - 1,6$ $p - 0,21$ | | |

Примечания: χ^2 – критерий сравнения групп; p – уровень достоверности при $p < 0,05$; * – наличие достоверных различий.

При определении частоты встречаемости генотипов гена COMT установлено, что самая высокая частота встречаемости была выявлена для генотипа G/A как у мужчин, так и у женщин, причем не было отмечено существенной разницы в показателях частоты как между мужчинами и женщинами, так и между исследуемыми группами (табл. 4–9).

Среди изученных генотипов гена SKA2 установлена самая высокая встречаемость генотипа T/T у

мужчин и женщин ГС и ГЛССРС (62,5% у жен. и 41,4% у муж. в ГС и 52,8% у жен. и 57,9% у муж. в ГЛССРС). В ГЛИВСС процент встречаемости этого генотипа был намного ниже (22,2% у жен. и 33,3% у муж.), самым высоким по проценту встречаемости в ГЛИВСС был генотип C/T (66,7% у жен. и 50% у муж.).

В процессе проведения исследования были выявлены различия и по встречаемости аллелей изученных генов.

Таблица 7

Частота встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 у женщин в ГЛССРС (%)

| | HTR1A G/G | HTR1A G/C | HTR1A C/C | BDNF G/G | BDNF G/A | BDNF A/A | COMT G/G | COMT G/A | COMT A/A | SKA 2 C/C | SKA 2 C/T | SKA 2 T/T |
|---------------------------------|------------------------|--------------|--------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------------------|--------------|--------------|
| Частота встречаемости генотипа | 22,2 | 33,3 | 44,4 | 66,7 | 27,8 | 5,6 | 25 | 52,8 | 22,2 | 11,1 | 36,1 | 52,8 |
| Частота встречаемости аллелей 1 | G – 38,9 | | | G – 80,6 | | | G – 51,4 | | | C – 29,2 | | |
| Частота встречаемости аллелей 2 | C – 61,1 | | | A – 19,4 | | | A – 48,6 | | | T – 70,8 | | |
| ГЛССРС – ГС | $\chi^2=1,09$ p=0,3 | | | $\chi^2=0,00$ p=0,95 | | | $\chi^2=0,31$ p=0,58 | | | $\chi^2=0,11$ p=0,74 | | |

Примечания: χ^2 – критерий сравнения групп; p – уровень достоверности при p<0,05, * – наличие достоверных различий.

Таблица 8

Частота встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 у мужчин ГЛИВСС (в %)

| | HTR1A G/G | HTR1A G/C | HTR1A C/C | BDNF G/G | BDNF G/A | BDNF A/A | COMT G/G | COMT G/A | COMT A/A | SKA 2 C/C | SKA 2 C/T | SKA 2 T/T |
|---------------------------------|--------------------------|--------------|--------------|-------------------------|-------------|-------------|------------------------|-------------|-------------|-------------------------|--------------|--------------|
| Частота встречаемости генотипа | 13,3 | 53,3 | 33,3 | 67 | 30 | 3 | 26,7 | 40 | 33,3 | 16,7 | 50 | 33,3 |
| Частота встречаемости аллелей 1 | G – 40 | | | G – 81,7 | | | G – 46,7 | | | C – 41,7 | | |
| Частота встречаемости аллелей 2 | C – 60 | | | A – 18,3 | | | A – 53,3 | | | T – 58,3 | | |
| ГЛИВСС – ГС | $\chi^2=0,1$ p=0,75 | | | $\chi^2=0,17$ p=0,68 | | | $\chi^2=0,0$ p=0,99 | | | $\chi^2=0,17$ p=0,68 | | |
| ГЛИВСС – ГЛССРС | $\chi^2=4,08$ p=0,04* | | | $\chi^2=0,37$ p=0,54 | | | $\chi^2=1,7$ p=0,19 | | | $\chi^2=2,95$ p=0,09 | | |

Примечания: χ^2 – критерий сравнения групп; p – уровень достоверности при p<0,05; * – наличие достоверных различий при p<0,05.

Таблица 9

Частота встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 у женщин ГЛИВСС (%)

| | HTR1A G/G | HTR1A G/C | HTR1A C/C | BDNF G/G | BDNF G/A | BDNF A/A | COMT G/G | COMT G/A | COMT A/A | SKA 2 C/C | SKA 2 C/T | SKA 2 T/T |
|---------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------------------|--------------|--------------|
| Частота встречаемости генотипа | 11,1 | 22,2 | 66,7 | 100 | 0 | 0 | 11,1 | 55,5 | 33,3 | 11,1 | 66,7 | 22,2 |
| Частота встречаемости аллелей 1 | G – 22,22 | | | G – 100 | | | G – 38,89 | | | C – 44,44 | | |
| Частота встречаемости аллелей 2 | C – 77,78 | | | A – 0 | | | A – 61,11 | | | T – 55,56 | | |
| ГЛИВСС – ГС | $\chi^2=0,04$ p=0,85 | | | $\chi^2=3,70$ p=0,05* | | | $\chi^2=0,08$ p=0,77 | | | $\chi^2=1,40$ p=0,24 | | |
| ГЛИВСС – ГЛССРС | $\chi^2=1,75$ p=0,9 | | | $\chi^2=4,14$ p=0,04* | | | $\chi^2=0,9$ p=0,34 | | | $\chi^2=1,25$ p=0,26 | | |

Примечания: χ^2 – критерий сравнения групп; p – уровень достоверности; * – достоверные различия (p<0,05).

Встречаемость аллеля G гена HTR1A у женщин ГС составила 25%, в ГЛССРС – 38,9%, в ГЛИВСС – 22,2%, встречаемость аллеля С была намного выше – 75%, 61,1% и 77,8%. У мужчин частота встречаемости аллеля G составила в ГС – 41,4%, в ГЛССРС – 51,3%, в ГЛИВСС – 40%. Встречаемость аллеля С гена HTR1A у мужчин в данных группах составила 58,6%, 48,7% и 60% соответственно, полученная разница между группами по встречаемости аллеля С была статистически достоверной между ГЛИВСС и ГЛССРС (табл. 4–9).

Встречаемость аллелей G и A гена BDNF в ГС составила 81,2% и 18,7% соответственно у женщин и 84,5% против 15,5% у мужчин. В ГЛССРС частота встречаемости вышеуказанных аллелей составила 80,6% и 19,4% соответственно у женщин и 85,5% против 14,5% у мужчин. В ГЛИВСС у женщин частота встречаемости аллеля G составила 100%, а аллеля А составила 0%, полученная разница была статистически достоверной. У мужчин данной группы частота аллеля G была на уровне 81,7%, а аллеля А – 18,3%, полученные различия не были статистически достоверными (табл. 4–9).

Частота встречаемости аллелей G и A гена COMT не различалась как между мужчинами и женщинами, так и между исследованными группами.

Частота встречаемости аллелей С и Т гена SKA2 как между мужчинами и женщинами, так и между ГС и ГЛИВСС различалась. Так, в ГС встречаемость аллелей С и Т у женщин составила 25% и 75% соответственно, у мужчин – 37,9% и 62,1%. В ГЛССРС встречаемость данных аллелей составила 29,2% и 70,8% у женщин и 27,6% и 72,4% у мужчин. В ГЛИВСС данные показатели определялись, как 44,4% и 55,6% соответственно у женщин и 41,7% и 58,3% у мужчин, однако статистически достоверных различий в частоте встречаемости аллелей С и Т между изученными группами выявлено не было (табл. 4–9).

Таким образом, были получены достоверные отличия по частоте встречаемости аллеля G гена BDNF у лиц женского пола ГЛИВСС по сравнению с лицами женского пола ГС и ГЛССРС ($p=0,05$). У мужчин ГЛИВСС частота встречаемости аллеля С гена HTR1A была достоверно выше, чем в ГЛССРС у лиц мужского пола ($p=0,04$).

В дальнейшем все пациенты, принимавшие участие в исследовании, были разделены на две группы: лица с мотивацией на совершение суицида 8 и более баллов и лица с мотивацией на совершение суицида менее 8 баллов.

Анализ полученных данных с применением коэффициента корреляций Спирмена выявил зависимое от пола различное значение взаимосвязи частоты встречаемости аллелей генов BDNF, HTR1A и SKA2 с выраженностью мотивации на совершение суицида. У женщин отмечалось наличие выраженной взаимосвязи частоты встречаемости генотипа С-Т (0,33) гена SKA2

и пограничный уровень взаимосвязи для частоты встречаемости аллеля G гена BDNF (0,28) (рис. 1).

У мужчин статистически значимой взаимосвязи частота встречаемости аллелей генов SKA2, гена BDNF, гена HTR1A не отмечалась (рис. 2).

В случае отсутствия гендерных различий статистически значимых взаимосвязей между частотой встречаемости аллелей генов и уровнем мотивации на совершение суицида выявлено не было (рис. 3), что могло быть обусловлено преобладанием лиц мужской популяции в исследовательских группах (лица мужского пола в исследовательских группах составляли от 50% в ГЛССРС до 77,55% в ГЛИВСС и ГС) (рис. 2).

Результаты

Проведенный анализ выявил достоверные отличия по частоте встречаемости аллеля G гена BDNF у лиц женского пола ГЛИВСС по сравнению с лицами женского пола ГС и ГЛССРС ($p=0,05$). У мужчин ГЛИВСС частота встречаемости аллеля С гена HTR1A

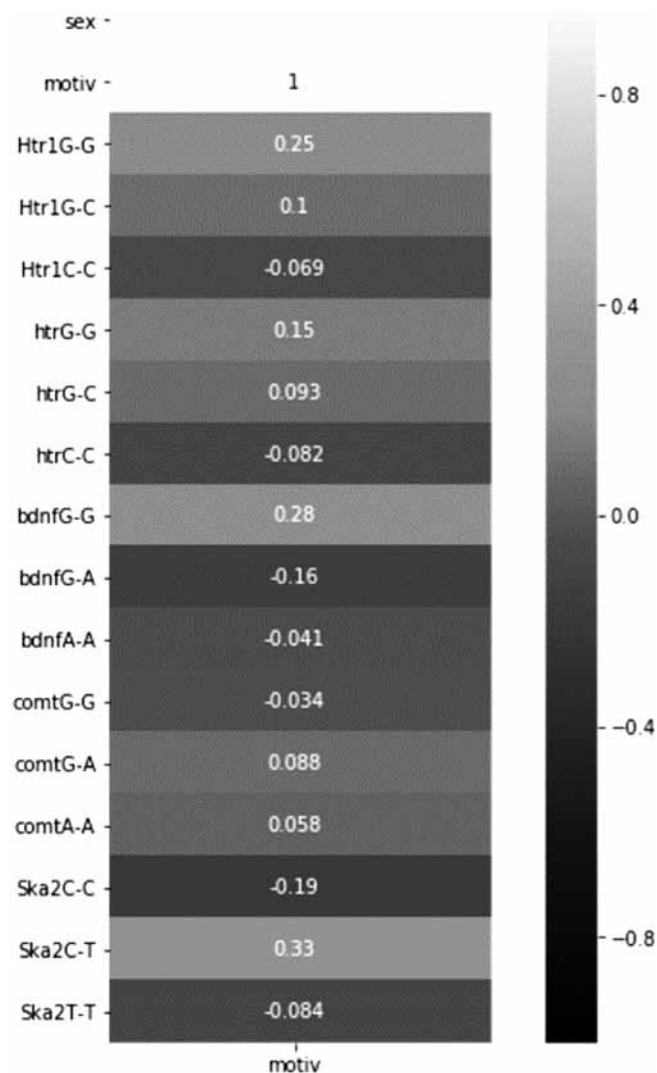


Рис. 1. Показатели взаимосвязи частоты встречаемости аллелей генов BDNF, HTR1A и SKA2 с наличием мотивации на совершение суицида у лиц женского пола

была достоверно выше, чем частота встречаемости данного аллеля у лиц мужского пола ГЛССРС ($p=0,04$).

Использование языка программирования Python позволило выявить значимость частоты встречаемости генотипа С-Т гена SKA-2 ($r=-0,33$) для формирования суицидального поведения у лиц женского пола, что сочеталось с пограничным уровнем взаимосвязи для повышенной частоты встречаемости аллеля G гена BDNF (0,28).

Обсуждение

Использование различных подходов к статистической обработке полученных данных позволило подтвердить участие различных генетических факторов в формировании суицидального поведения в зависимости не только от пола, но и от выраженности суицидальных тенденций, что ранее отмечалось в научной литературе [1].

Применение непараметрических методов статистической обработки выявило достоверные отличия по частоте встречаемости аллеля G гена BDNF у

лиц женского пола ГЛИВСС по сравнению с лицами женского пола ГС и ГЛССРС ($p=0,05$). Данный генотип гена BDNF в настоящее время рассматривается как один из возможных маркеров суицидального риска [8, 10, 11]. У мужчин ГЛИВСС частота встречаемости аллеля С гена HTR1A была достоверно выше, чем частота встречаемости данного аллеля у лиц мужского пола ГЛССРС ($p=0,04$), что подтвердило данные ранее проведенных исследований [2, 4, 9]. Однако данная закономерность не нашла своего подтверждения у лиц, относящихся к японской [15, 16] и татарской [2] этническим группам.

Статистически значимых отличий по частоте встречаемости аллеля С гена HTR1A и с лицами мужского пола ГС выявлено не было, при этом выраженность депрессивной симптоматики в группах, несмотря на различия в абсолютных значениях (ГЛИВС – 22,4 балла, ГС – 18,6 балла), статистически значимо не различалась.

Между ГЛИВС и ГЛССРС не было выявлено статистически значимых различий по факторам

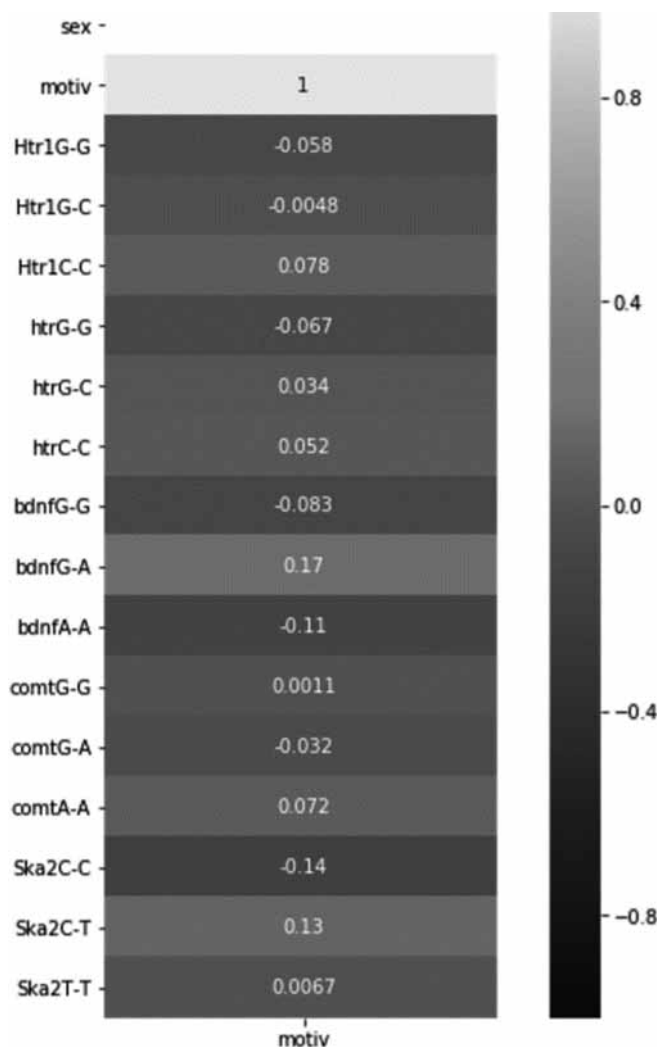


Рис. 2. Показатели взаимосвязи частоты встречаемости аллелей генов BDNF, HTR1A и SKA2 с наличием мотивации на совершение суицида у лиц мужского пола

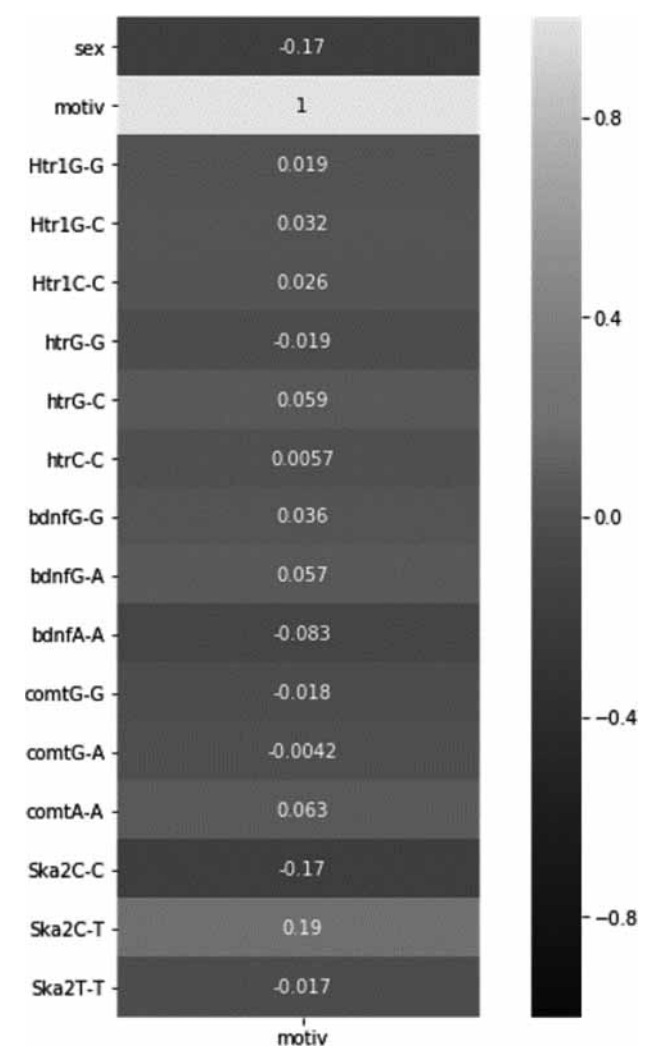


Рис. 3. Показатели взаимосвязи частоты встречаемости аллелей генов BDNF, HTR1A и SKA2 с наличием мотивации на совершение суицида

социального риска (отсутствие работы, проживание в одиночестве), однако данные группы статистически значимо различались по выраженности мотивации на совершение суицида и выраженности депрессивной симптоматики. При этом количество лиц с диагностированным расстройством настроения в группах было незначительно (ГЛИВС – 1 случай или 3,3% лиц мужского пола, ГЛССРС – 2 или 5% лиц мужского пола), что может свидетельствовать о преобладающем значении транзиторных расстройств депрессивного спектра для лиц, склонных к суицидальному поведению. Согласно данным психологической аутопсии [11] от 29 до 88% самоубийц выявляли депрессивную симптоматику, что значительно превышает показатель риска суицида у психиатрических пациентов с тяжелыми депрессивными расстройствами (15%) [11]. Кроме того, исследователи отмечают среди лиц, совершивших самоубийство, преобладание эмоционально-лабильных расстройств личности [6], что в ситуации стресса на фоне развившихся депрессивных нарушений может обуславливать формирование неосознаваемых деструктивных реакций, приводящих к суициду.

В настоящее время также установлено, что полиморфизм локуса rs6295 гена рецептора 1A серотонина (HTR1A) ассоциирован не только с суицидальным поведением, но и с чертами тревожности и склонности к депрессии [18].

Применение языка программирования Python позволило выявить генотип, взаимосвязанный с выраженной мотивацией на совершение суицида, вне зависимости от группы суицидального риска (ГЛИВС и ГЛССРС). Наличие данной взаимосвязи было статистически значимо только для лиц женского пола и обусловлено наличием повышенной частоты встречаемости аллелей С-Т гена SKA2 (0,33). Также отмечался пограничный уровень взаимосвязи для генотипа G-G гена BDNF (0,28) (рис. 2).

Ген SKA2 активен в префронтальной коре головного мозга, где он снижает реакцию мозга на кортизол (гормон стресса), нейтрализуя таким образом негативные эмоции. Замедленная дезактивация кортизола проявляется повышенными значениями кортизола, обуславливая гиперактивацию ГГНС, что

характерно для лиц, склонных к парасуицидам [5]. В настоящее время ген SKA2 рассматривается в качестве одного из биологических маркеров суицидального поведения [10].

Ген BDNF кодирует нейротрофический фактор мозга – белок человека, стимулирующий и поддерживающий развитие нейронов. BDNF модулирует синаптическую пластичность и индуцирует необходимое течение сигнальных трансдукторных реакций. Исследование когнитивных реакций в возрасте 18–72 года выявило значение полиморфизма гена BDNF для реализации префронтальной когнитивной функции [17].

Таким образом, можно утверждать, что одним из факторов, обуславливающих формирование мотивации к совершению суицида, является наличие дезорганизации когнитивных процессов в префронтальной коре головного мозга. Следует отметить, что многие авторы указывают на связь между желанием человека жить, личностью и функциями префронтальной коры [8]. Эта область мозга вовлечена в планирование сложного когнитивного поведения и принятия решений [19]. Основным назначением этой области мозга считается согласование мыслей и действий в соответствии с внутренними целями [13]. Ситуации суицидального кризиса связаны с фрустрацией индивидуально значимых жизненных целей, что обуславливает когнитивную дезорганизацию и, как результат, приводит к формированию мотивации к совершению суицида.

Полученные данные подтвердили необходимость учета не только пола, но и выраженности суицидальных тенденций при проведении молекулярно-генетических исследований, направленных на поиск маркеров суицидального риска, что ранее уже отмечалось в научной литературе [1].

Выводы

Проведенное исследование показало, что для лиц женского пола с выраженной мотивацией на совершение суицида (более 8 баллов), вне зависимости от травматичности суицидальной попытки характерен выраженный уровень взаимосвязи с повышенной частотой встречаемости аллеля С-Т гена SKA2; для лиц мужского пола данная закономерность установлена не была.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тиходеев О.Н. Генетический контроль предрасположенности к самоубийству // Экологическая генетика. 2007. Т. 5, № 4. С. 22–43.
2. Халилова З.Л. Анализ ассоциаций генов, участвующих в реализации стресс-реакции, с суицидальным поведением: Автореф. канд. биол. наук. Уфа. 2013. 22 с.
3. Хуснутдинова Э.К., Гайсина Д.А., Халилова З.Л. Генетические факторы риска суицидального поведения // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. 2008. № 1. С. 87–91.
4. Bahram Samadi Rad, Asghar Ghasemi, Morteza Seifi, Ali Samadikuchaksarae, Fatemeh Baybordi, Nasim Danaei. Serotonin 1A receptor genetic variations, suicide, and life events in the Iranian population // Psychiatry Clin. Neurosci. 2012. Vol. 66. P. 337–343.
5. Calati R. et al. Candidate biomarkers of suicide crisis syndrome: what to test next? A concept paper // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2019. Nov 29 pii: pyz063. DOI:10.1093/ijnp/pyz063
6. Cheng A., Mann A., Chan K. Personality disorder and suicide and suicide. A case control study // Br. J. Psychiatry. 1997. Vol.170. P. 441–446.
7. Davidovskiy S.V. Features of suicidal behavior among residents of Minsk // «Zdravookhraneniya». 2016. N 3. P. 72–77.
8. DeYoung C.G., Hirsh J.B., Shane M.S., Papademetris X., Rajeevan N., Gray J.R. Testing predictions from personality neuroscience. Brain structure and the big five // Psychol. Sci. 2010. Vol. 21. N 6. P. 820–828.
9. Dwivedi Y. «The Neurobiological Basis of Suicide». University Boca Raton (FL): CRC Press Taylor & Francis, 2012. 482 p.
10. Kaminsky Z.A., Brown T., Newcomer A. et al. Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors // Am. J. Psychiatry. 2014. Vol. 171. N 12. P. 1287–1296.
11. Lonqvist J.K. Psychiatric aspects of suicidal behavior: depression // The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide / K.Hawton, K.van Heeringen (Eds.). New York, NY: Wiley, 2000.
12. Ludwig B., Roy B., Wang Q., Birur B., Dwivedi Y. The Life Span Model of Suicide and Its Neurobiological Foundation. Front. Neurosci. 2017. doi: 10.3389/fnins.2017.00074
13. Miller E.K., Freedman D.J., Wallis J.D. The prefrontal cortex: categories,

- concepts and cognition // *Philosoph. Transactions Royal Soci. London. Series B., Biological Sciences.* 2002. Vol. 357. N 1424. P. 1123–1136.
14. Mirkovic B., Laurent C., Podlipski M.-A., Frebourg T., Cohen D., Gerardin P. Genetic Association Studies of Suicidal Behavior: A Review of the Past 10 Years, Progress, Limitations, and Future Directions // *Front. Psychiatry* 2016. 7:158. DOI: 10.3389/fpsy.2016.00158
 15. Nishiguchi N., Shirakawa O., Ono H., Nishimura A., Nushida H., Ueno Y., Maeda K. Lack of an association between 5-HT1A receptor gene structural polymorphisms and suicide victims // *Am. J. Med. Genet.* 2002. Vol. 114. N 4. P. 423–425.
 16. Ohtani M., Shindo S., Yoshioka N. Polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene and serotonin 1A receptor gene in suicide victims among Japanese // *Tohoku J. Exp. Med.* 2004. Vol. 202. N 2. P. 123–133.
 17. Rybakowski J., Borkowska A., Skibinska M., Szczepankiewicz A. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain derived neurotrophic factor gene // *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2012. Vol. 66. P. 337–343.
 18. Strobel A., Gutknecht L., Rothe C. et al. Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits // *J. Neural. Transm.* 2003. Vol. 110: N 12. P. 1445–1453.
 19. Yang Y., Raine A. Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis // *Psychiatry Res.* 2009. Vol. 174. N 2. P. 81–88.

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЯЗЫКА ПРОГРАММИРОВАНИЯ PYTHON У ЛИЦ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ, СОВЕРШИВШИХ СУИЦИДАЛЬНУЮ ПОПЫТКУ

С.В. Давидовский, Л.И. Данилова, Ж.А. Ибрагимова, С.А. Костюк, С.И. Марчук, Ю.В. Мещеряков, А.И. Старцев, А.Л. Стефанин, А.С. Бабенко

Цель: провести анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT, SKA 2 у лиц, совершивших суицидальную попытку используя язык программирования Python.

Материал и методы: на основе анализа 15 996 случаев парасуицида и 2 355 случаев суицида были сформированы две исследовательские группы: лица, использовавшие высоколетабельные способы самоповреждения (далее – ГЛИВСС), и лица, использовавшие различные способы самоповреждения (далее – ГЛСССР). В группу сравнения вошли лица, суицидальных попыток не совершавшие. В процессе проведения исследования оценивались социально-демографические факторы и частота встречаемости генотипов и аллелей генов HTR1, BDNF, COMT, SKA 2, которые рассматриваются в качестве генетических маркеров суицидального риска. Выделение ДНК проводилось с помощью набора NucleoSpin Blood (Macherey-Nagel, Germany) согласно протоколу фирмы. При анализе полученных данных использовался язык программирования Python.

Результаты: у лиц женского пола вне зависимости от группы

суицидального риска выявлена взаимосвязь частоты встречаемости аллелей С-Т гена SKA2 ($r=-0,33$) с выраженной мотивацией на совершение суицида и пограничный уровень взаимосвязи ($r=-0,28$) для генотипа G-G гена BDNF.

При анализе исследовательских групп с использованием непараметрического метода статистического анализа (критерий χ^2 Пирсона) выявлено, что в ГЛИВСС частота встречаемости аллеля G гена BDNF у женщин достоверно выше, чем у женщин в ГС ($p=0,04$) и ГЛСССР ($p=0,05$), у мужчин ГЛИВСС частота встречаемости аллеля C гена HTR1A достоверно выше, чем у мужчин ГЛСССР ($p=0,04$).

Выводы: для лиц женского пола с генотипом С-Т гена SKA2 установлено наличие взаимосвязи с мотивацией на совершение суицида ($r=0,33$) и пограничный уровень взаимосвязи ($r=-0,28$) для генотипа G-G гена BDNF вне зависимости от группы суицидального риска.

Ключевые слова: парасуицид, суицид, ген HTR1A, ген BDNF, гена SKA2.

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

S. Davidouski, L. Danilova, S. Kastsyuk, J. Ibragimova, S. Marchur, Y. Meshcheriakov, A. Startsev, A. Stefanin, A. Babenka

Object of study. 15 996 cases of suicide attempts and 2355 cases of suicides were analyzed, which allowed to identify two research groups. The individuals, who have suicide attempts (GSA) and individuals who have high-lethal suicide attempts (GSAHL). The comparison group included individuals with a diagnosis of adjustment disorder. Methods: Genotyping was carried out and socio-economic status was determined. DNA extraction was carried out using a set of NucleoSpin Blood (Macherey-Nagel, Germany) according to the manufacturer's protocol. Each patient's DNA sample was analyzed for the corresponding polymorphism by the method of allelic discrimination using polymerase chain reaction (PCR). To analyze the obtained data, the Python programming language was used. Results: Regardless of the suicidal risk group in females correlation was found between the frequency of occurrence

of C-T alleles of the SKA2 gene ($r=-0.33$) with pronounced motivation for committing suicide and a borderline level of relationship ($r=-0.28$) for the G-G genotype of the BDNF gene. In women of GSAHL the frequency of occurrence of the allele G of the BDNF gene was significantly higher than in the group of women with a diagnosis of adjustment disorder ($p = 0.04$) and in the group of individuals, who had suicide attempts ($p = 0.05$). In men of GSAHL the frequency of occurrence of the allele C of the HTR1A gene was significantly ($p=0.04$) higher. Conclude: in women of GSAHL correlation was found between the frequency of occurrence of C-T alleles of the SKA2 gene ($r=-0.33$) with pronounced motivation for committing suicide and a borderline level of relationship ($r=-0.28$) for the G-G genotype of the BDNF gene.

Key words: parasuicide, suicide, gen HTR1A, gen BDNF, gen SKA 2

Давидовский Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психотерапии и медицинской психологии БелМАПО; e-mail: davidouski@yandex.ru

Данилова Лариса Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии БелМАПО e-mail: larisa.dan@gmail.com

Ибрагимова Жанна Аркадьевна – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биохимических методов исследования НИЧ БГМУ; e-mail: lbmibgmu@mail.ru

Марчук Светлана Ивановна – старший научный сотрудник лаборатории биохимических методов исследования; e-mail: lbmibmu@mail.ru

Бабенко Андрей Сергеевич – кандидат химических наук, доцент кафедры биоорганической химии БГМУ; e-mail: labmdbt@gmail.com

Костюк Светлана Андреевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. Лабораторией ПЦР диагностики; e-mail: s.kostuk@mail.ru

Старцев Александр Иванович – директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» Минск; e-mail: a_stai1sev@tut.by

Мещеряков Юрий Владимирович – старший преподаватель, курса экономики здравоохранения БелМАПО.

Стефанин Александр Леонидович – кандидат экономических наук, ассистент, курс экономики здравоохранения; e-mail: A.L.Stefanin@gmail.com