

© О. Н. Тиходеев

Санкт-Петербургский  
государственный университет,  
кафедра генетики и селекции,  
Санкт-Петербург

✿ **Близнецовые исследования** показывают, что склонность к самоубийству на 30–50 % зависит от генотипа. Во многих лабораториях мира ведутся работы по поиску генов, участвующих в контроле данного признака. В настоящем обзоре суммированы результаты этих работ. Они свидетельствуют о том, что склонность человека к самоубийству тесно связана с полиморфизмом, как минимум, двух генов: с S-вариантом промотора гена *SLC6A4* и с гаплотипом *158Met* гена *COMT*. На основании имеющихся результатов высказано предположение о необходимости дробного подхода к данной характеристике. В частности, следует различать реальные самоубийства и их разнообразные «имитации» (нереализованные попытки), насильственные и ненасильственные формы суицидного поведения, а также единичные и множественные попытки самоубийства. При отсутствии дробного подхода к суицидному поведению анализ ассоциаций обычно оказывается безрезультатным.

✿ **Ключевые слова:**

самоубийство, суицид, агрессия, предрасположенность, генетический контроль, серотонин, транспортер серотонина, катехол-О-метилтрансфераза

## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К САМОУБИЙСТВУ

### ВВЕДЕНИЕ

Самоубийство — это крайняя форма агрессивного поведения, направленного индивидом непосредственно на себя самого. Такая агрессия встречается далеко не только у человека. Случаи нанесения себе тяжелых физических повреждений, иногда приводящих даже к летальному исходу, описаны и у целого ряда других млекопитающих: мышей (Jinnah et al., 1999; Blake et al., 2007), крыс (Crawley et al., 1985; Seltzer et al., 1991), макак (Angerson, Chamove, 1980; Dellinger-Ness, Handler, 2006) горилл (Bowen, 1980) и шимпанзе (Walsh et al., 1982). Подобные травмы являются результатом патологической агрессивности, спровоцированной либо заболеваниями нервной системы, либо введением некоторых фармакологических препаратов, либо различного рода стрессовыми воздействиями: болью, страхом, длительной изоляцией и т. п. Поэтому вполне вероятно, что и в основе самоубийств тоже лежат определенные физиологические отклонения, непосредственно связанные с патологическим повышением агрессивности.

Как известно, подавляющее большинство попыток самоубийства совершается людьми в состоянии тяжелой депрессии, обусловленной теми или иными обстоятельствами (Schwab et al., 1972; Vandivort, Locre, 1979). В то же время, судя по результатам близнецового анализа, вероятность суицида на 30–50 % зависит от генотипа (Roy et al., 1997; Statham et al., 1998; McGuffin et al., 2001; Roy, 1993; Baldessarini, Hennen, 2004). Эти данные свидетельствуют о том, что причиной самоубийств, скорее всего, является взаимодействие двух следующих факторов: во-первых, генетически контролируемой предрасположенности к суициду; а во-вторых, условий, способствующих ее проявлению (т. е. стрессовых ситуаций, тяжелых переживаний и т. п.).

Показано, что агрессивное поведение у крыс и мышей в значительной степени определяется системой серотониновой регуляции (Куликов, Попова, 1991; Zhuang et al., 1999; Holmes et al., 2002; Kulikov et al., 2005; Порова, 2006). То же самое характерно для макак (Newman et al., 2005), серебристо-черных лисиц (Куликов и др., 1989), некоторых птиц (Sperry et al., 2003), рыб (Adams et al., 1996) и даже ракообразных (Huber, 2005). Напрашивается естественное предположение, что и в случае человека эта система тоже вовлечена в контроль агрессивности. И действительно, судя по результатам клинических исследований, низкое содержание 5-гидроксииндолуксусной кислоты (основного производного серотонина в спинномозговой жидкости) коррелирует со склонностью к агрессии, и в частности — к самоубийству (Asberg et al., 1986; Lesch, Merschdorf, 2000; Lidberg et al., 2000). Таким образом, к числу наиболее вероятных кандидатов на участие в генетическом контроле предрасположенности к суициду относятся гены, обеспечивающие функционирование серотониновой системы.

Безусловно, количество этих генов довольно велико. В настоящее время основное внимание сосредоточено на семи (*TPH1*, *TPH2*, *SLC6A4*, *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A* и *MAOA*), контролирующими ключевые этапы биосинтеза серотонина, его реимпорта в клетку, рецепции и деградации.

Поскольку гибридологический метод к человеку неприменим, о роли каждого из перечисленных генов-кандидатов приходится судить по результатам анализа ассоциаций (см. Малых и др., 2008) с обязательным последующим использованием мета-анализа (см. Петри, Сэбин, 2003).

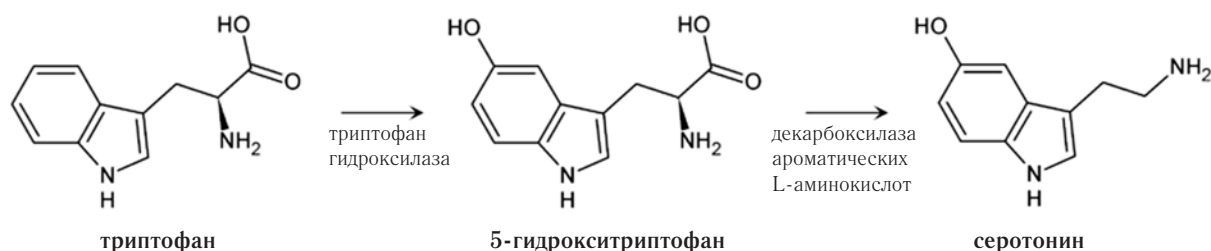


Рис. 1. Биосинтез серотонина

### РОЛЬ ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ СИНТЕЗ СЕРОТОНИНА

Серотонин синтезируется у всех млекопитающих из триптофана. Данный процесс состоит из двух последовательных этапов (рис. 1). Первый этап обеспечивается триптофан гидроксилазой — ферментом, имеющим высокую субстратную специфичность и участвующим исключительно в процессе биосинтеза серотонина (Mocgus, Vrana, 1998). Второй обслуживается декарбоксилазой ароматических L-аминокислот. Этот фермент обладает широкой субстратной специфичностью и принимает участие во многих молекулярных процессах, затрагивающих производные триптофана, фенилаланина и тирозина (Zhu, Juoglio, 1995).

Показано, что первый этап является лимитирующим (Луценко, Суворов, 1982; Тусе, 1990). Поэтому в генетических исследованиях биосинтеза серотонина основное внимание уделяют именно триптофан гидроксилазе. Данный фермент представлен у человека двумя изоформами, имеющими существенно разную тканевую локализацию (Walther, Bader, 2003; Zill et al., 2004-a). Одна изоформа (ее кодирует ген *TPH1*) синтезируется преимущественно в стенках двенадцатиперстной кишки, а также в печени, сердце, легких, почках и надпочечниках. Она обнаружена и в некоторых отделах головного мозга, однако в значительно меньших концентрациях. Между тем, вторая изоформа триптофан гидроксилазы (ее кодирует ген *TPH2*) характерна исключительно для нейронов головного мозга, и в первую очередь — для нейронов ядер шва.

Ген *TPH1* локализован в районе 11p15.3-p14, имеет протяженность 29 т.п.н. и состоит из 11 экзонов и 10 интронов (Craig et al., 1991; Boulagand et al., 1995). В этом гене известно более 80 нуклеотидных замен, преимущественно в промоторной области или в интронах (NCBI SNP Database). Кроме того, в нем имеется два участка, варьирующих по количеству олигонуклеотидных повторов. В работах, посвященных генетике суицидного поведения, к настоящему времени использовано 11 полиморфных сайтов: 10 замен и 1 участок с повторами. Для большинства из них показана тенденция к неслучайному комбинированию (Nielsen et al., 1997; Abbar et al., 2001; Arango et al., 2003).

Первые полученные результаты свидетельствовали о том, что замены *218A* и *779C* (обе локализованы в пределах интрона 7) тесно ассоциируют со склонностью к суицидному поведению (Nielsen et al., 1994; Buresi et al., 1997; Nielsen et al., 1998). Этот вывод подтвержден и в некоторых последующих работах. Однако подавляющее большинство проведенных исследований не выявило наличия какой бы то ни было ассоциации (табл. 1).

Не вносит окончательной ясности и мета-анализ. Так, анализ 17 независимых исследований (суммарные выборки 1290 / 2295) не обнаружил ассоциации ни с одной из перечисленных замен (Lalovic, Turecki, 2002). Между тем, в трех других аналитических работах (суммарные выборки 961 / 1092; 3922 / 6700 и 1462 / 4375) показана слабая, но все же статистически значимая связь между склонностью к суициду и заменой *218A* (Rujescu et al., 2003-a; Bellivier et al., 2004; Li, He, 2007). Данная нуклеотидная замена встречается у самоубийц приблизительно в 1,1–1,6 раз чаще, чем в контрольных группах. Однако обнаруженное различие сравнительно невелико и статистически подтверждается только для очень крупных выборок. Таким образом, ни одна из исследованных нуклеотидных замен не оказывает на склонность к самоубийству ярко выраженного влияния.

Вместе с тем, необходимо отметить, что для некоторых гаплотипов продемонстрирована тесная ассоциация с суицидным поведением (Abbar et al., 2001; Turecki et al., 2001; Liu et al., 2006). Вполне возможно, что слабые эффекты отдельных замен суммируются и в итоге существенно влияют на поведение.

Ген *TPH2* обнаружен у человека сравнительно недавно (Walther et al., 2003). Этот ген протяженностью 93,5 т.п.н. локализован в районе 12q21.1 и состоит из 12 экзонов и 11 интронов. Для него характерна очень высокая степень полиморфизма: к настоящему времени известно более 500 положений, в которых встречаются замены отдельных нуклеотидов (NCBI SNP Database). Они затрагивают либо промотор, либо интроны, и только одна, очень редкая — кодирующую область. В генетический анализ предрасположенности человека к самоубийству вовлечено приблизительно 3 десятка сайтов.

Таблица 1

Исследования ассоциации между структурой гена *TRH1*<sup>1</sup> и склонностью к самоубийству

Участок гена	Полиморфизм <sup>2</sup>	Объекты исследования <sup>3</sup>	Этническая принадлежность	Объем выборки	Результат исследования	Ссылка	
Промотор	<i>T-7810G</i>	Алк П+ / Алк П–	Финны	167 / 153	Ассоциации не обнаружено	Rotondo et al., 1999	
		Пси С / Норма	Китайцы	297 / 184	Ассоциации не обнаружено <sup>4</sup>	Liu et al., 2006	
	<i>C-7065T</i>	Алк П+ / Алк П–	Финны	167 / 153	Ассоциации не обнаружено	Rotondo et al., 1999	
		Пси С / Норма	Китайцы	297 / 184	Ассоциации не обнаружено <sup>4</sup>	Liu et al., 2006	
	<i>A-6526G</i>	Алк П+ / Алк П–	Финны	167 / 153	<b>-6526A слабо ассоциирует с П</b> ( $p < 0,05$ )	Rotondo et al., 1999	
		С / Норма	Японцы	132 / 132	Ассоциации не обнаружено	Ono et al., 2000	
		С / Норма	Японцы	10 / 28	Ассоциации не обнаружено	Ono et al., 2002-a	
		С / Норма	Канадцы	101 / 129	Ассоциации не обнаружено <sup>5</sup>	Turecki et al., 2001	
		Алк П+ / Алк П–	Немцы	80 / 241	Ассоциации не обнаружено	Koller et al., 2005	
		Пси С / Норма	Китайцы	297 / 184	Ассоциации не обнаружено <sup>4</sup>	Liu et al., 2006	
		<i>G-5806T</i>	Алк П+ / Алк П–	Финны	167 / 153	Ассоциации не обнаружено	Rotondo et al., 1999
			С / Норма	Канадцы	101 / 129	Ассоциации не обнаружено <sup>5</sup>	Turecki et al., 2001
	Алк П+ / Алк П–		Немцы	80 / 241	Ассоциации не обнаружено	Koller et al., 2005	
	<i>T-1606C</i>	П+ / П–	Европейцы	231 / 281	Ассоциации не обнаружено <sup>6</sup>	Abbar et al., 2001	
Интрон 1b	<i>T3792A</i>	П+ / П–	Европейцы	231 / 281	Ассоциации не обнаружено <sup>6</sup>	Abbar et al., 2001	
Интрон 7	<i>A218C</i>	П+ / Норма	Французы	231 / 161	<b>218A ассоциирует с П</b> ( $p = 0,003$ )	Buresi et al., 1997	
		Би П+ / Норма	Англичане	118 / 437	Ассоциации не обнаружено	Furlong et al., 1998	
		Уни П+ / Норма	Англичане	125 / 473	Ассоциации не обнаружено	Furlong et al., 1998	
		Пси П+ / Норма	Французы	152 / 94	Ассоциации не обнаружено	Bellivier et al., 1998	
		Пси П+ / Норма	Китайцы	151/200	Ассоциации не обнаружено	Tsai et al., 1999	
		Депр П+ / Норма	Китайцы	41/200	<b>218A слабо ассоциирует с П</b> ( $p < 0,05$ )	Tsai et al., 1999	
		Пси П+ / Норма	Англичане	Н. Д.	Ассоциации не обнаружено	Kirov et al., 1999	
		П+	Шведы	165 / 99	Ассоциации не обнаружено	Geijer et al., 2000	
		Депр П+ / Депр П–	Венгры	Н. Д.	Ассоциации не обнаружено	Faludi et al., 2000	
		Депр П+ / Депр П–	Венгры	158 / 215	Ассоциации не обнаружено	Du et al., 2000-b	
		Ш П+ / Норма	Корейцы	217 / 236	<b>218C слабо ассоциирует с П</b> ( $p = 0,04$ )	Paik et al., 2000	
		Ш П+ / Норма	Китайцы	196 / 251	Ассоциации не обнаружено	Hong et al., 2001	
		П+ / Норма	Евреи	88 / 89	Ассоциации не обнаружено	Zalsman et al., 2001-a	
		Пси П+ / Норма	Европейцы и израильтяне	167 / 167	Ассоциации не обнаружено	Souery et al., D., 2001	
		С / Норма	Хорваты	192 / 377	<b>218C слабо ассоциирует с С</b> ( $p < 0,05$ )	Jernej et al., 2004	
		Повт+ / Повт–	Французы	20 / 56	Ассоциации не обнаружено	Courtet et al., 2004	
		С / Норма	Хорваты	247 / 320	Ассоциации не обнаружено	Stefulj et al., 2006	
		Пси П+ / Норма	Бразильцы	248 / 63	Ассоциации не обнаружено	Viana et al., 2006	
Пси П+ / Норма	Японцы	46 / 208	Ассоциации не обнаружено	Kunugi et al., 1999-a			

Таблица 1 (продолжение)

Исследования ассоциации между структурой гена *TRH1*<sup>1</sup> и склонностью к самоубийству

Участок гена	Полиморфный сайт	Объекты исследования	Этническая принадлежность	Объем выборки	Результат исследования	Ссылка
Инtron 7	A218C	С / Н. Д.	Американцы	47 / Н. Д.	Ассоциации не обнаружено	Black et al., 1991
		Пси П+ / Норма	Немцы	86 / 154	Ассоциации не обнаружено	Rujescu et al., 2002
		Пси П+ / Норма	Немцы	147 / 326	Ассоциации не обнаружено	Rujescu et al., 2003-a
		С / Норма	Японцы	134 / 325	Ассоциации не обнаружено	Ohtani et al., 2004
		С / Норма	Японцы	132 / 132	Ассоциации не обнаружено	Ono et al., 2000
		С / Норма	Японцы	10 / 28	Ассоциации не обнаружено	Ono et al., 2002-a
		С / Норма	Канадцы	101 / 129	Ассоциации не обнаружено <sup>5</sup>	Turecki et al., 2001
		Пси С / Норма	Китайцы	297 / 184	Ассоциации не обнаружено <sup>4</sup>	Liu et al., 2006
		П+ / П-	Европейцы	231 / 281	Ассоциации не обнаружено <sup>4</sup>	Abbar et al., 2001
	A779C	Алк П+ / Алк П-	Финны	70 / 20	<b>779C ассоциирует с П</b> (p < 0,02)	Nielsen et al., 1994
		Депр П+ / Депр П-	Белые американцы	29 / 22	<b>779A ассоциирует с П</b> (p < 0,009)	Mann et al., 1997
		Алк П+ / Алк П-	Финны	Σ = 804	<b>779C ассоциирует с П</b> (p = 0,01)	Nielsen et al., 1998
		МБС / Случайная выборка	Шведы	24 / 158	<b>779C слабо ассоциирует с С</b> (p < 0,05)	Roy et al., 2001
		СН+ / СН-	Англичане	129 / 329	<b>779C слабо ассоциирует с СН</b> (p = 0,03)	Pooley et al., 2003
		Пси П+ / Норма	Японцы	46 / 208	Ассоциации не обнаружено	Kunugi et al., 1999-a
		С / Н. Д.	Американцы	47 / Н. Д.	Ассоциации не обнаружено	Black et al., 1991
		Пси П+ / Норма	Немцы	86 / 154	Ассоциации не обнаружено	Rujescu et al., 2002
		Пси П+ / Норма	Немцы	147 / 326	Ассоциации не обнаружено	Rujescu et al., 2003-a
		С / Норма	Японцы	134 / 325	Ассоциации не обнаружено	Ohtani et al., 2004
		Алк П+ / Алк П-	Немцы	80 / 241	Ассоциации не обнаружено	Koller et al., 2005
Пси С / Норма	Китайцы	297 / 184	Ассоциации не обнаружено <sup>4</sup>	Liu et al., 2006		
Инtron 8	T465C	П+ / П-	Европейцы	231 / 281	Ассоциации не обнаружено <sup>6</sup>	Abbar et al., 2001
Инtron 9	C160T	П+ / П-	Европейцы	231 / 281	Ассоциации не обнаружено <sup>6</sup>	Abbar et al., 2001
3'-некодирующая область	(CT)x(CA)y(CT)z	П+ / П-	Европейцы	231 / 281	Ассоциации не обнаружено <sup>6</sup>	Abbar et al., 2001

<sup>1</sup> Исходно этот ген обозначали как *TRH*, поскольку о существовании второго еще не было известно.<sup>2</sup> Для каждого участка гена используется своя нумерация нуклеотидов.<sup>3</sup> В таблице использованы следующие обозначения:

С — самоубийцы (самоубийство); МБС — монозиготные близнецы самоубийц; П — попытки самоубийства;

П+ — люди, совершавшие попытки самоубийства; П- — люди, не совершавшие попыток самоубийства;

Повт+ — люди, в течение года совершавшие повторные попытки самоубийства;

Повт- — люди, в течение года не совершавшие повторные попытки самоубийства;

СН+ — люди, имеющие суицидные намерения; СН- — люди, не имеющие суицидных намерений;

Алк — алкоголики; Депр — пациенты, страдающие депрессией; Уни — пациенты, страдающие униполярными

психическими заболеваниями; Би — пациенты, страдающие биполярными психическими заболеваниями;

Пси — пациенты, страдающие различными психическими заболеваниями; Ш — шизофреники;

Н. Д. — нет данных.

<sup>4</sup> Каждая из замен по отдельности не обнаруживает ассоциации, но гаплотип -7810T, -7065C, -6526A, 218A, 779A ассоциирует с С (p = 0,00243).<sup>5</sup> Каждая из замен по отдельности не обнаруживает ассоциации, но гаплотип -6526G, 5806T 218C ассоциирует с С (p = 0,0008).<sup>6</sup> Каждая из замен по отдельности не обнаруживает ассоциации, но гаплотип 218A, 465T, 160C ассоциирует с П (p = 0,0008).

Таблица 2

Исследование ассоциации между структурой гена *TRH2* и склонностью к самоубийству

Участок гена	Полиморфный сайт <sup>1</sup>	Объекты исследования	Этническая принадлежность	Объем выборки	Результат исследования	Ссылка
Промотор	<i>G-8396C</i>	Пси С / Пси	Американцы	22 / 47	Ассоциации не обнаружено	De Luca et al., 2006-a
	<i>C-3519T</i>	Депр П+ / Депр П–	Канадцы	114 / 145	<b>-3519T слабо ассоциирует с П</b> (p = 0,03)	Lara de et al., 2007
	<i>A-2519G</i>	Депр П+ / Депр П–	Канадцы	114 / 145	Ассоциации не обнаружено	Lara de et al., 2007
	<i>A-1307C</i>	Депр П+ / Депр П–	Канадцы	114 / 145	Ассоциации не обнаружено	Lara de et al., 2007
	<i>T-473A</i>	Ш П+ / Ш П–	Канадцы	83 / 170	Ассоциации не обнаружено	De Luca et al., 2005-a
		Пси С / Пси	Американцы	22 / 47	Ассоциации не обнаружено	De Luca et al., 2006-a
<i>A-472T</i>	Пси П+ / Пси П–	Американцы	548 / 1470	Ассоциации не обнаружено	Lopez et al., 2007	
Интрон 1	<i>G2058T</i>	Депр П+ / Депр П–	Канадцы	114 / 145	<b>2058G ассоциирует с П</b> (p < 0,01)	Lara de et al., 2007
Интрон 2	<i>A3887G</i>	Ш П+ / Ш П–	Канадцы	83 / 170	Ассоциации не обнаружено	De Luca et al., 2005-a
Интрон 4	<i>G7448T</i>	Депр П+ / Депр П–	Канадцы	114 / 145	Ассоциации не обнаружено	Lara de et al., 2007
Интрон 5	<i>C11993A</i>	С / Норма	Немцы	263 / 265	Ассоциации не обнаружено <sup>2</sup>	Zill et al., 2004-b
	<i>A13595G</i>	Депр П+ / Депр П–	Канадцы	114 / 145	Ассоциации не обнаружено	Lara de et al., 2007
	<i>G16073T</i>	С / Норма	Немцы	263 / 265	Ассоциации не обнаружено <sup>2</sup>	Zill et al., 2004-b
	<i>C18165T</i>	Депр П+ / Депр П–	Канадцы	114 / 145	Ассоциации не обнаружено	Lara de et al., 2007
	<i>G19083A</i>	С / Норма	Немцы	263 / 265	Ассоциации не обнаружено <sup>2</sup>	Zill et al., 2004-b
	<i>C19697T</i>	С / Норма	Немцы	263 / 265	Ассоциации не обнаружено <sup>2</sup>	Zill et al., 2004-b
		С / Норма	Немцы	263 / 265	<b>19918G ассоциирует с С</b> (p = 0,004)	Zill et al., 2004-b
		Пси П+ / Пси П–	Американцы	548 / 1470	Ассоциации не обнаружено <sup>3</sup>	Lopez et al., 2007
	<i>A19918G</i>	Депр П+ / Депр П–	Канадцы	114 / 145	Ассоциации не обнаружено	Lara de et al., 2007
		С / Норма	Немцы	263 / 265	Ассоциации не обнаружено <sup>2</sup>	Zill et al., 2004-b
	<i>A21852G</i>	С / Норма	Немцы	263 / 265	Ассоциации не обнаружено <sup>2</sup>	Zill et al., 2004-b
	<i>C22554T</i>	С / Норма	Немцы	263 / 265	Ассоциации не обнаружено <sup>2</sup>	Zill et al., 2004-b
<i>A29640G</i>	С / Норма	Немцы	263 / 265	Ассоциации не обнаружено <sup>2</sup>	Zill et al., 2004-b	
Интрон 6	<i>A34030G</i>	Депр П+ / Депр П–	Канадцы	114 / 145	Ассоциации не обнаружено	Lara de et al., 2007
	<i>A34309G</i>	С / Норма	Немцы	263 / 265	Ассоциации не обнаружено <sup>2</sup>	Zill et al., 2004-b
	<i>T39604A</i>	С / Норма	Немцы	263 / 265	Ассоциации не обнаружено <sup>2</sup>	Zill et al., 2004-b
Экзон 7	<i>A40237G</i>	Депр П+ / Депр П–	Китайцы	102 / 123	<b>40237G ассоциирует с П</b> (p = 0,0067)	Ke et al., 2006
Интрон 7	<i>C49622T</i>	Депр П+ / Депр П–	Канадцы	114 / 145	Ассоциации не обнаружено	Lara de et al., 2007
Интрон 8	<i>G55794T</i>	Пси П+ / Пси П–	Американцы	548 / 1470	Ассоциации не обнаружено <sup>3</sup>	Lopez et al., 2007
	<i>A59665C</i>	Депр П+ / Депр П–	Канадцы	114 / 145	<b>59665C ассоциирует с П</b> (p < 0,01)	Lara de et al., 2007
	<i>A72434G</i>	Депр П+ / Депр П–	Канадцы	114 / 145	Ассоциации не обнаружено	Lara de et al., 2007
	<i>A74852G</i>	Пси П+ / Пси П–	Американцы	548 / 1470	Ассоциации не обнаружено <sup>3</sup>	Lopez et al., 2007
3 сайта		Пси П+ / Пси П–	Канадцы	267 / 69	Ассоциации не обнаружено	De Luca et al., 2004
16 сайтов		П+ / П–	Афро-американцы	104 / 553	Ассоциации не обнаружено	Zhou et al., 2005
		П+ / П–	Финны	150 / 363	Ассоциации не обнаружено	Zhou et al., 2005
		П+ / П–	Индейцы	123 / 359	Ассоциации не обнаружено	Zhou et al., 2005

<sup>1</sup> Используется сквозная нумерация нуклеотидов.<sup>2</sup> Каждая из замен по отдельности не обнаруживает ассоциации, но гаплотип *11993A, 16073T, 19083A, 19697T, 19918A, 21852G, 22554C, 29640A, 34309G, 39604A* тесно ассоциирует с С (p < 0,0001).<sup>3</sup> Каждая из замен по отдельности не обнаруживает ассоциации, но гаплотип *19918G, 55794T, 74852A* слабо ассоциирует с П (p = 0,01).

Судя по имеющимся данным, суицидное поведение ассоциирует с заменами *-3519T*, *2058G*, *40237G* и *59665C* (табл. 2). Однако пока не получено независимых подтверждений, этот вывод необходимо рассматривать только как предварительный.

### РОЛЬ ГЕНА *SLC6A4*, КОДИРУЮЩЕГО ТРАНСПОРТЕР СЕРОТОНИНА

Серотонин является одним из важнейших нейромедиаторов. Соответствующие синапсы обнаружены в центральной нервной системе (преимущественно в миндалине, ядрах шва, гиппокампе, гипоталамусе, полосатом теле и лобных долях коры больших полушарий), пищеварительном тракте и некоторых других периферических органах (Aghajanian, Sanders-Bush, 2002). При этом в зависимости от своей конкретной локализации, они регулируют различные аспекты жизнедеятельности организма: сон, чувство голода, жажду, температуру тела, половое поведение, общее настроение и беспокойство. Два последних аспекта тесно связаны с предрасположенностью к самоубийству. Но, к сожалению, пока неизвестно, какие именно синапсы непосредственно вовлечены в контроль суицидного поведения.

Молекулы серотонина, попавшие в синаптическую щель, подвергаются эффективному реимпорту в пресинаптическое окончание. Это позволяет быстро очистить синапс и тем самым подготовить его к передаче следующего импульса. Реимпорт обеспечивается интегральным мембранным белком, получившим название «транспортёр серотонина» и являющимся продуктом гена *SLC6A4* (Serretti et al., 2006). Данный ген протяженностью 31 т.п.н. локализован в районе 17q11.1-q12 и состоит из 14 экзонов и 13 интронов (Ramamoorthy et al., 1993). В нем обнаружено более 170 сайтов нуклеотидного полиморфизма, преимущественно в промоторной области или в интронах (NCBI SNP Database), а также два участка варьирующего размера. Первый — 44-нуклеотидная последовательность в промоторе, приблизительно за 1 т. п. н. до старта транскрипции (Heils et al., 1996). Эта последовательность может присутствовать или отсутствовать, приводя к существованию двух вариантов данного промотора: длинного и короткого (L и S, соответственно). Второй — тандемные 17-нуклеотидные повторы в интроне 2, их может быть 9, 10 или 12 (Ogilvie et al., 1996).

В генетическом анализе предрасположенности к суицидному поведению в настоящее время используется следующий полиморфизм:

- L- и S-варианты промотора. Показано, что S-промотор менее эффективен и обуславливает пониженное содержание транспортера серотонина (Lesch et al., 1996);
- Нуклеотидный полиморфизм *A-179G*. Он интересен тем, что замена *-179G* нарушает сайт связывания транскрипционного фактора AP2 и тоже приводит к снижению уровня транскрипции (Nakamura et al., 2000; Goldman et al., 2004);

- Количество тандемных повторов в интроне 2. Показано, что аллели, содержащие 12 повторов, транскрибируются с большей эффективностью, чем остальные (Fiskerstrand et al., 1999; MacKenzie, Quinn, 1999).

Наиболее изучен полиморфизм размеров промотора (табл. 3). При этом отчетливо просматривается следующая закономерность: S-промотор достоверно повышает вероятность самоубийства, связанного с теми или иными насильственными действиями. Речь идет о суициде с использованием различных видов оружия, самосожжении, повешении, прыжках с высоких зданий и т. п. Между тем, для ненасильственных форм суицидного поведения (применение смертельных доз снотворного или вскрытие вен) ни в одном из исследований достоверной связи не обнаружено. Таким образом, склонность к насильственному или ненасильственному самоубийству нужно рассматривать как две самостоятельные поведенческие характеристики. Этот вывод убедительно подтвержден и мета-анализом (табл. 4).

Если обе формы самоубийства рассматривать вместе, обнаружить влияние S-промотора обычно не удается. Об этом свидетельствуют и результаты мета-анализа при обобщении данных 18 независимых работ (суммарные выборки 1521 / 2429) (Lin, Tsai, 2004). Однако в других аналогичных исследованиях (суммарные выборки 1168 / 1371 и 3096 / 5936) наличие искомой ассоциации статистически подтверждено (Anguelova et al., 2003; Li, He, 2007). Возможно, такая ассоциация действительно существует, но крайне слаба и значима только в многотысячных выборках.

S-промотор тесно ассоциирует не только с насильственной, но и с некоторыми другими формами суицидного поведения. В частности, показана его связь с повторными попытками (Courtet et al., 2004), а также с попытками, приводящими к тяжелым медицинским последствиям (Wasserman et al., 2007). Таким образом, на фоне S-варианта рассматриваемого промотора суицидное поведение реализуется более «жестко», нежели на фоне полноразмерного L-варианта.

Судя по результатам четырех независимых работ, нуклеотидный полиморфизм в положении *-179* не оказывает существенного влияния на склонность к самоубийству (табл. 3). Ситуация с повторами в интроне 2 не столь однозначна. По некоторым данным аллели с 10 повторами достаточно тесно ассоциируют с предрасположенностью к суицидному поведению (табл. 3). Но в большинстве исследований такой ассоциации не обнаружено. Не выявляется она и при использовании мета-анализа (Li, He, 2007). Поэтому в настоящее время принято считать, что этот полиморфизм тоже не связан со склонностью к самоубийству.

### РОЛЬ ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ДЕГРАДАЦИЮ СЕРОТОНИНА

Избыток серотонина, накапливающийся в пресинаптическом окончании, по-видимому, подвергается достаточно быстрой деградации. Этот процесс совместно осуществляется несколькими ферментами, важнейший из

Таблица 3

Исследование ассоциации между структурой гена *SLC6A4* и склонностью к самоубийству

Полиморфный сайт	Объекты исследования	Этническая принадлежность	Объем выборки	Результат исследования	Ссылка
L / S промотор	Пси П+ / Норма	Японцы	13 / 92	Ассоциации не обнаружено	Ohara et al., 1998
	Пси П+ / Пси П–	Японцы	13 / 67	Ассоциации не обнаружено	Ohara et al., 1998
	Пси П+ / Норма	Французы	97 / 184	Ассоциации не обнаружено	Bellivier et al., 2000
	Пси П+ / Пси П–	Французы	97 / 136	Ассоциации не обнаружено	Bellivier et al., 2000
	Пси НН П+ / Норма	Французы	72 / 184	Ассоциации не обнаружено	Bellivier et al., 2000
	Пси Н П+ / Норма	Французы	25 / 184	<b>S слабо ассоциирует с Н П</b> ( $p = 0,023$ )	Bellivier et al., 2000
	С / Норма	Белые	58 / 110	Ассоциации не обнаружено	Bondy et al., 2000-a
	НН С / Норма	Белые	53 / 110	Ассоциации не обнаружено	Bondy et al., 2000-a
	Н С / Норма	Белые	5 / 110	<b>S ассоциирует с Н С</b> ( $p = 0,001$ )	Bondy et al., 2000-a
	Ш П+ / Норма	Китайцы	76 / 103	Ассоциации не обнаружено	Chong et al., 2000
	Ш П+ / Ш П–	Китайцы	76 / 262	Ассоциации не обнаружено	Chong et al., 2000
	Депр С / Норма	Американцы	159 / 51	Ассоциации не обнаружено	Mann et al., 2000
	П+ / Норма	Европейцы	165 / 99	Ассоциации не обнаружено	Geijer et al., 2000
	♂ Алк П+ / ♂ Норма	Французы	55 / 61	<b>S слабо ассоциирует с П</b> ( $p = 0,06$ )	Gorwood et al., 2000
	♂ Алк П+ / ♂ Алк П–	Французы	55 / 55	<b>S слабо ассоциирует с П</b> ( $p = 0,04$ )	Gorwood et al., 2000
	Депр С / Норма	Венгры	35 / 84	<b>L ассоциирует с С</b> ( $p < 0,005$ )	Du et al., 2001
	Н П+ / Норма	Европейцы	51 / 139	<b>S ассоциирует с Н П</b> ( $p = 0,02$ )	Courtet et al., 2001
	С / Норма	Канадцы	95 / 120	Ассоциации не обнаружено	Fitch et al., 2001
	Алк П+ / Норма	Немцы	52 / 117	<b>S ассоциирует с П</b> ( $p = 0,019$ )	Preuss et al., 2001
	Алк П+ / Алк П–	Немцы	52 / 111	<b>S ассоциирует с П</b> ( $p = 0,019$ )	Preuss et al., 2001
	МБС / Случайная выборка	Шведы	21 / 86	Ассоциации не обнаружено	Roy et al., 2001
	П+ / Норма	Еврей-ашкинази	48 / 96	<b>S слабо ассоциирует с Н П</b> ( $p = 0,029$ )	Zalsman et al., 2001-b
	СН+ / СН–	Англичане	129 / 329	Ассоциации не обнаружено	Pooley et al., 2003
	П+ / Норма	Немцы	124 / 185	Ассоциации не обнаружено	Rujescu et al., 2001
	Н П+ / Норма	Немцы	43 / 185	Ассоциации не обнаружено	Rujescu et al., 2001
	НН П+ / Норма	Немцы	81 / 185	Ассоциации не обнаружено	Rujescu et al., 2001
	♀ П+ / ♀ Норма	Испанцы	121 / 93	<b>S ассоциирует с П</b> ( $p = 0,02$ )	Vaca-Garcia et al., 2002
	♂ П+ / ♂ Норма	Испанцы	59 / 119	Ассоциации не обнаружено	Vaca-Garcia et al., 2002
	Ш П+ / Норма	Французы	70 / 159	Ассоциации не обнаружено	Bayle et al., 2003
	Ш П+ / Ш П–	Французы	70 / 112	Ассоциации не обнаружено	Bayle et al., 2003
	Ш НН П+ / Ш П–	Французы	18 / 112	Ассоциации не обнаружено	Bayle et al., 2003
	Ш Н П+ / Ш П–	Французы	51 / 159	<b>S ассоциирует с Н П</b> ( $p = 0,026$ )	Bayle et al., 2003
	Ш Н П+ / Ш НН П+	Французы	51 / 18	<b>S ассоциирует с Н П</b> ( $p = 0,013$ )	Bayle et al., 2003
Н П+ / НН П+	Бразильцы	38 / 55	<b>S слабо ассоциирует с Н П</b> ( $p = 0,04$ )	Campi-Azevedo et al., 2003	
НН П+ / Норма	Европейцы	166 / 95	Ассоциации не обнаружено	Courtet et al., 2003	

Таблица 3 (продолжение)

Исследование ассоциации между структурой гена *SLC6A4* и склонностью к самоубийству

Полиморфный сайт	Объекты исследования	Этническая принадлежность	Объем выборки	Результат исследования	Ссылка	
L / S промотор	Пси НН П+ / Пси П–	Европейцы	108 / 44	Ассоциации не обнаружено	Courtet et al., 2003	
	Повт+ / Повт–	Французы	20 / 56	<b>S ассоциирует с Повт. П</b> ( $p = 0,008$ )	Courtet et al., 2004	
	Пси П+ / Норма	Китайцы	272 / 628	Ассоциации не обнаружено	Shen et al., 2004	
	Пси П+ / Норма	Бразильцы	237 / 75	Ассоциации не обнаружено	Correa et al., 2004	
	♀ Алк П+ / Алк П–	Французы	30 / 22	Ассоциации не обнаружено	Limosin et al., 2005	
	♂ Алк П+ / Алк П–	Французы	15 / 33	<b>S слабо ассоциирует с П</b> ( $p = 0,05$ )	Limosin et al., 2005	
	Депр П+ / Норма	Бразильцы	84 / 152	Ассоциации не обнаружено	Segal et al., 2006	
	С / Норма	Хорваты	134 / 298	Ассоциации не обнаружено	Hranilovic et al., 2003	
	Депр С / Депр	Канадцы	106 / 152	Ассоциации не обнаружено	Lara de et al., 2006	
	П+ ТМП / П+ ЛМП1	Украинцы и русские	11 / 74	<b>SS слабо ассоциирует с П ТМП</b> ( $p = 0,026$ )	Wasserman et al., 2007	
	♀ П+ / Норма	Русские	95 / 112	<b>L слабо ассоциирует с П</b> ( $p = 0,02$ )	Gaysina et al., 2006	
	♂ П+ / Норма	Русские	49 / 132	Ассоциации не обнаружено	Gaysina et al., 2006	
	С / Норма	Словенцы	233 / 235	Ассоциации не обнаружено	Pungercic et al., 2006	
	Нарк П+ / Норма	Афроамериканцы	Н. Д. / 132	Ассоциации не обнаружено	Roy et al., 2007	
	П+ / Норма	Европейцы	191 / 125	Ассоциации не обнаружено	Zalsman et al., 2006	
	A-179G <sup>2</sup>	Пси П+ / Пси П–	Канадцы	86 / 250	Ассоциации не обнаружено	Ni et al., 2006
		Ш П+ / Ш П–	Канадцы	92 / 198	Ассоциации не обнаружено	De Luca et al., 2006-b
Пси П+ / Норма		Европейцы	89 / 269	Ассоциации не обнаружено	Ni et al., 2006	
Нарк П+ / Норма		Афроамериканцы	Н. Д. / 132	Ассоциации не обнаружено	Roy et al., 2007	
П+ / Норма		Европейцы	191 / 125	Ассоциации не обнаружено	Zalsman et al., 2006	
Повторы в интроне 2	Пси П+ / Пси П–	Канадцы	86 / 250	Ассоциации не обнаружено	De Luca et al., 2005-b	
	Ш П+ / Ш П–	Канадцы	92 / 198	Ассоциации не обнаружено	De Luca et al., 2006-b	
	Пси П+ / Норма	Европейцы	89 / 269	Ассоциации не обнаружено	Ni et al., 2006	
	Пси П+ / Норма	Китайцы	160 / 169	Ассоциации не обнаружено	Yen et al., 2003	
	С / Норма	Хорваты	134 / 298	Ассоциации не обнаружено	Hranilovic et al., 2003	
	Депр С / Депр	Канадцы	106 / 152	<b>10 повторов ассоциируют с С</b> ( $p = 0,002$ )	Lara de et al., 2006	
	♀ П+ / Норма	Русские	95 / 11	Ассоциации не обнаружено	Gaysina et al., 2006	
	♂ П+ / Норма	Русские	49 / 132	Ассоциации не обнаружено	Gaysina et al., 2006	
	С / Норма	Словенцы	233 / 235	Ассоциации не обнаружено	Pungercic et al., 2006	
	Пси П+ / Пси П–	Канадцы	86 / 250	Ассоциации не обнаружено	De Luca et al., 2005-b	
	Ш П+ / Ш П–	Канадцы	92 / 198	Ассоциации не обнаружено	De Luca et al., 2006-b	
	Пси П+ / Норма	Европейцы	89 / 269	<b>10 повторов ассоциируют с П</b> ( $p = 0,002$ )	Ni et al., 2006	

<sup>1</sup> Н — насильственные формы суицидного поведения (повешение, самосожжение, использование огнестрельного или холодного оружия, падение с высоты, удушение углекислым газом и т.п.);

НН — ненасильственные формы суицидного поведения (принятие чрезмерного количества снотворного или вскрытие вен);

ТМП — тяжелые медицинские последствия;

ЛМП — легкие медицинские последствия.

<sup>2</sup> Нуклеотидный полиморфизм A-179G характерен только для L-варианта промотора.



которых — моноамин оксидаза. Данный фермент участвует в деградации не только серотонина, но и целого ряда других биологических аминов: дофамина, адреналина и норадреналина (Ma et al., 2004). Поэтому он способен играть очень важную роль в регуляции активности многих синаптических контактов и, как следствие, влиять на различные формы поведения.

Моноамин оксидаза представлена у человека двумя высокоомологичными изоформами (А и В), являющимися продуктами генов *MAOA* и *MAOB* (Grimsby et al., 1991). Обе функционируют в нейронах головного мозга, преимущественно в лобных долях коры больших полушарий, гиппокампе, миндалине, гипоталамусе и некото-

рых других (Grimsby et al., 1990). Однако, несмотря на сходство обеих изоформ, основное внимание пока уделяют только одной, а именно — моноамин оксидазе А.

Соответствующий ген размером около 60 т.п.н. локализован в районе Xp11.23–p11.4 и состоит из 15 экзонов и 14 интронов (Chen et al., 1991; Grimsby et al., 1991). В этом гене более 160 сайтов нуклеотидного полиморфизма (NCBI SNP Database), а также три участка варьирующего размера. Первый — 30-нуклеотидные повторы в промоторе, приблизительно за 1,2 т.п.н. до начала транскрипции, встречающиеся в количестве от 2 до 6 экземпляров (Sabol et al., 1998; Huang et al., 2004). Второй — 23-нуклеотидные повторы в интроне 1, количество которых варьирует от

Таблица 4

#### Мета-анализ ассоциации S-промотора гена *SLC6A4* и различными формами суицидного поведения (Li, He, 2007)

Анализируемые выборки	Результат анализа	P
Частота аллели S		
Н П+ / Норма	<b>S слабо ассоциирует с Н П</b>	0,0396
НН П+ / Норма	Ассоциации не обнаружено	0,7558
Н П+ / П–	<b>S тесно ассоциирует с Н П</b>	0,0009
НН П+ / П–	Ассоциации не обнаружено	0,4901
Н П+ / НН П+	Ассоциации не обнаружено <sup>1</sup>	0,0952
Частота генотипов SS + SL		
Н П+ / Норма и П–	<b>SS + LS тесно ассоциирует с Н П</b>	< 0,0001
НН П+ / Норма и П–	Ассоциации не обнаружено	0,7897

<sup>1</sup> отсутствие достоверных различий, по-видимому, объясняется высокой гетерогенностью объединенных выборок: некоторые пациенты страдали тяжелой депрессией, некоторые — шизофренией, а некоторые — биполярными или униполярными заболеваниями.

Таблица 5

#### Исследование ассоциации между структурой гена *MAOA* и склонностью к самоубийству

Участок гена	Полиморфный сайт	Объекты исследования	Этническая принадлежность	Объем выборки	Результат исследования	Ссылка
Промотор	30-нуклеотидные повторы <sup>1</sup>	С / Норма	Японцы	Н. Д.	Ассоциации не обнаружено	Ono et al., 2002-b
		Пси П+ / Норма	Преимущественно белые	633 / 104	Ассоциации не обнаружено	Huang et al., 2004
		Нарк П+ / Нарк П–	Итальянцы	21 / 83	Ассоциации не обнаружено	Gerra et al., 2004
		Ш П+ / Ш П–	Канадцы	92 / 178	Ассоциации не обнаружено	De Luca et al., 2006-c
		Пси П+ / Пси П–	Канадцы	86 / 250	Ассоциации не обнаружено	De Luca et al., 2005-c
		Пси П+ / Пси П–	Японцы	∑ = 270	Ассоциации не обнаружено	Ho et al., 2000
		П+ / Норма	Европейцы	738 / 222	Ассоциации не обнаружено, но аллели, содержащие 3,5 или 4 повтора, ассоциируют с Н П (p < 0,05)	Courtet et al., 2005
		Пси П+ / Пси П–	Японцы	∑ = 517	Ассоциации не обнаружено	Kunugi et al., 1999-b
Экзон 8	T941G <sup>2</sup>	Пси П+ / Пси П–	Японцы	∑ = 270	Ассоциации не обнаружено	Ho et al., 2000
		СН+ / СН–	Англичане	129 / 329	Ассоциации не обнаружено	Pooley et al., 2003
		Пси П+ / Пси П–	Канадцы	86 / 250	Ассоциации не обнаружено	De Luca et al., 2005-c
Экзон 14	C1460T <sup>3</sup>	Депр С / Норма	Канадцы	44 / 92	<b>1460T слабо ассоциирует с С</b> (p = 0,012) только у ♂	Du et al., 2002

<sup>1</sup> Аллели с 3,5 и 4 повторами транскрибируются значительно сильнее по сравнению с остальными (Deckert et al., 1999; Sabol et al., 1998).

<sup>2</sup> Наличие гуанина в данном положении приводит к снижению активности фермента (Hotamisligil, Breakefield, 1991).

<sup>3</sup> Наличие тимина в данном положении приводит к повышению активности фермента (Du et al., 2002).

одного до четырех (Hinds et al., 1992). Третий — микросателлитные повторы  $(CA)_n$  в интроне 2 (Black et al., 1991).

В генетический анализ предрасположенности к суицидному поведению к настоящему времени вовлечено 4 полиморфных сайта. Судя по результатам большинства проведенных исследований, ни один из них не связан со склонностью к самоубийству (табл. 5). Но в двух работах ассоциация все же обнаружена. В одной — с предрасположенностью к суициду только у мужчин (Du et al., 2002), в другой — со склонностью к насильственной форме самоубийства (Courtet et al., 2005). Поэтому нельзя исключить, что остальные исследования не смогли обнаружить влияния гена *MAOA* по причине недостаточно дробного анализа признака.

### РОЛЬ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ РЕЦЕПТОРЫ СЕРОТОНИНА

У человека существует не менее 14 типов рецепторов серотонина, каждый из которых кодируется отдельным геном (табл. 6). В исследования, посвященные генетике предрасположенности к самоубийству, пока вовлечены только 9: *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR1Da*, *HTR1E*, *HTR1F*, *HTR2A*, *HTR2C*, *HTR5A* и *HTR6*. По некоторым из них имеются лишь единичные работы с использованием одного или двух полиморфных сайтов. Это касается генов *HTR1Da* и *HTR1E* (Turecki et al., 2003), *HTR1F* (Turecki et al., 2003; Videtic et al., 2006), *HTR2C* (Pooley et al., 2003; Turecki et al., 2003; Stefulj et al.,

Таблица 6

#### Основные характеристики рецепторов серотонина у человека

Тип рецептора	Принцип функционирования	Результат активации	Основная локализация	Контролируемые процессы	Ген
5-HT <sub>1A</sub>	Рецепторы, связанные с G <sub>i</sub> /G <sub>o</sub> -белками.	Постсинаптическое торможение	ЦНС	Сон, насыщение, терморегуляция, беспокойство	<i>HTR1A</i>
5-HT <sub>1B</sub>	Вторичный мессенджер — цАМФ (его содержание при активации рецептора снижается)	Пресинаптическое торможение	ЦНС	Давление крови	<i>HTR1B</i>
5-HT <sub>1D-α</sub>			ЦНС	Подвижность, давление крови	<i>HTR1Da</i>
5-HT <sub>1D-β</sub>			ЦНС	Подвижность, давление крови	<i>HTR1Db</i>
5-HT <sub>1E</sub>		Н. Д.	ЦНС	Н. Д.	<i>HTR1E</i>
5-HT <sub>1F</sub>		Н. Д.	ЦНС	Н. Д.	<i>HTR1F</i>
5-HT <sub>2A</sub>	Рецепторы, связанные с G <sub>q</sub> /G <sub>11</sub> -белками. Вторичные мессенджеры — инозитол-3-фосфат и диацилглицерол (их содержание при активации рецептора повышается)	Постсинаптическое возбуждение	ЦНС	Обучение, давление крови, сокращения гладких мышц	<i>HTR2A</i>
5-HT <sub>2B</sub>		Н. Д.	Желудок	Сокращения желудка	<i>HTR2B</i>
5-HT <sub>2C</sub>		Н. Д.	ЦНС	Выделение спинномозговой жидкости	<i>HTR2C</i>
5-HT <sub>3</sub>	Серотонин-зависимый Na <sup>+</sup> и K <sup>+</sup> канал. При активации рецептора происходит деполяризация мембраны	Н. Д.	ЦНС, ПНС	Беспокойство, рвота	<i>HTR3</i>
5-HT <sub>4</sub>	Рецептор, связанный с G <sub>s</sub> -белками. Вторичный мессенджер — цАМФ (его содержание при активации рецептора повышается)	Постсинаптическое возбуждение	ЦНС, сердце, пищеварительный тракт	Сокращения пищеварительного тракта	<i>HTR4</i>
5-HT <sub>5A</sub>	Рецептор, связанный с G <sub>i/o</sub> -белками. Вторичный мессенджер — цАМФ (его содержание при активации рецептора снижается)	Н. Д.	ЦНС	Н. Д.	<i>HTR5A</i>
5-HT <sub>6</sub>	Рецептор, связанный с G-белками. Вторичный мессенджер — цАМФ (его содержание при активации рецептора повышается)	Н. Д.	ЦНС	Н. Д.	<i>HTR6</i>
5-HT <sub>7</sub>	Рецептор, связанный с G <sub>s</sub> -белками. Вторичный мессенджер — цАМФ (его содержание при активации рецептора повышается)	Н. Д.	Пищеварительный тракт, ЦНС	Н. Д.	<i>HTR7</i>

2004), *HTR5A* (Turecki et al., 2003) и *HTR6* (Turecki et al., 2003; Okamura et al., 2005). Ассоциации с суицидным поведением для них не обнаружено.

В гене *HTR1A* исследовано 3 полиморфных сайта, один из которых тесно связан со склонностью к самоубийству (табл. 7). Однако пока не получено независимых подтверждений, эти данные нужно рассматривать как предварительные.

В гене *HTR1B* тоже проанализировано 3 сайта, ни один из которых не ассоциирует с предрасположенностью к самоубийству. Причем для сайта G861C этот вывод подтверждается несколькими независимыми исследованиями (табл. 8).

Наиболее подробно изучен ген *HTR2A*: в нем проанализировано 7 полиморфных сайтов (табл. 9). Для двух, локализованных в промоторной области гена (*C-1420T* и *rs6311C*), обнаружена слабая ассоциация с суицидным поведением, но эти результаты пока не получили убедительного подтверждения. Более отчет-

ливая ассоциация была исходно продемонстрирована для синонимичной замены *102C* в экзоне 1 (Du et al., 2000-а). Однако в дальнейших исследованиях она не подтвердилась. Не удалось обнаружить ее и с помощью мета-анализа (Anguelova et al., 2003; Li et al., 2006). Таким образом, в настоящее время нет четких данных о связи между генами, кодирующими рецепторы серотонина, и предрасположенностью человека к суицидному поведению.

#### ВЛИЯНИЕ ДРУГИХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ НА СКЛОННОСТЬ К САМОУБИЙСТВУ

Одним из главных физиологических эффектов, обусловленных серотонином, является усиление функционирования дофаминовой системы. Поэтому в генетический анализ предрасположенности к самоубийству безоговорочно необходимо вовлекать и соответствующие гены. Но, к сожалению, пока они остаются без

Таблица 7

#### Исследование ассоциации между структурой гена *HTR1A* и склонностью к самоубийству

Полиморфный сайт	Объекты исследования	Этническая принадлежность	Объем выборки	Результат исследования	Ссылка
<i>C-1019G</i>	Депр С+ / Норма	Канадцы	102 / 116	<b>-1019G тесно ассоциирует с С</b> ( $p = 0,00008$ )	Lemond et al., 2003
<i>Pro16Leu</i>	С / Норма	Японцы	134 / 325	Ассоциации не обнаружено	Ohtani et al., 2004
	С / Норма	Японцы	Н. Д.	Ассоциации не обнаружено	Nishiguchi et al., 2002
<i>Gly272Asp</i>	С / Норма	Японцы	Н. Д.	Ассоциации не обнаружено	Nishiguchi et al., 2002

Таблица 8

#### Исследование ассоциации между структурой гена *HTR1B* и склонностью к самоубийству

Полиморфный сайт	Объекты исследования	Этническая принадлежность	Объем выборки	Результат исследования	Ссылка
<i>A-161T</i>	Пси П+ / Норма	Китайцы	110 / 215	Ассоциации не обнаружено	Hong et al., 2004
	Пси П+ / Норма	Китайцы	120 / 120	Ассоциации не обнаружено	Tsai et al., 2004
<i>C129T</i>	С / П-	Различная	71 / 107	Ассоциации не обнаружено	Huang et al., 1999
	С / Норма	Американцы	71 / 79	Ассоциации не обнаружено	Arango et al., 2003
	С / Депр	Американцы	71 / 45	Ассоциации не обнаружено	Arango et al., 2003
<i>G861C</i>	Пси П+ / Пси П-	Белые американцы	23/67	<b>861G ассоциирует с П</b> ( $p = 0,01$ )	New et al., 2001
	С / Норма	Японцы	Н. Д.	Ассоциации не обнаружено	Nishiguchi et al., 2001
	Пси П+ / Пси П-	Различная	132/47	Ассоциации не обнаружено	Huang et al., 2003
	СН+ / СН-	Англичане	129 / 329	Ассоциации не обнаружено	Pooley et al., 2003
	П+ / Норма	Немцы	148 / 327	Ассоциации не обнаружено	Rujescu et al., 2003-b
	С / Норма	Канадцы	106 / 120	Ассоциации не обнаружено	Turecki et al., 2003
	С / Норма	Немцы	245 / 248	Ассоциации не обнаружено	Stefulj et al., 2004
	С / Норма	Южные славяне	118 / 192	Ассоциации не обнаружено	Stefulj et al., 2004
С / Норма	Различная	71 / 107	Ассоциации не обнаружено	Huang et al., 1999	

Таблица 9

Исследование ассоциации между структурой гена *HTR2A* и склонностью к самоубийству

Участок гена	Полиморфный сайт	Объекты исследования	Этническая принадлежность	Объем выборки	Результат исследования	Ссылка
Промотор	<i>A-1438G</i>	Би П+ / Норма	Французы	30/142	<b>-1438G ассоциирует с П</b> ( $p = 0,008$ )	Bonnier et al., 2002
		С / Норма	Японцы	151 / 163	Ассоциации не обнаружено	Ono et al., 2001
		С / Норма	Канадцы	56 / 126	Ассоциации не обнаружено	Turecki et al., 1999
	<i>C-1420T</i>	Депр П+ / Депр П-	Испанцы	$\Sigma = 159$	<b>-1420C слабо ассоциирует с П</b> ( $p = 0,04$ )	Arias et al., 2001
		С / Норма	Словенцы	226 / 225	<b>-1420C слабо ассоциирует с П</b> ( $p = 0,064$ )	Videtic et al., 2006
<i>rs6311</i>	П+ / Норма	Немцы	203 / 363	<b>rs6311C ассоциирует с П</b> ( $p = 0,01$ )	Giegling et al., 2006	
Экзон 1	<i>T102C1</i>	Депр СН+ / Депр СН-	Канадцы	$\Sigma = 120$	<b>102C ассоциирует с СН</b> ( $p < 0,005$ )	Du et al., 2000-a
		Алк П+ / Норма	Немцы	Н. Д. / 117	Ассоциации не обнаружено	Preuss et al., 2000
		С / Норма	Немцы	131 / 125	Ассоциации не обнаружено	Bondy et al., 2000-b
		П+ / Норма	Шведы	165 / 99	Ассоциации не обнаружено	Geijer et al., 2000
		П+ / П-	Бразильцы	66 / 107	Ассоциации не обнаружено	Correa et al., 2002
		Ш П+ / Ш П-	Китайцы	Н. Д.	Ассоциации не обнаружено	Tan et al., 2002
		СН+ / СН-	Англичане	129 / 329	Ассоциации не обнаружено	Pooley et al., 2003
		Ш П+ / Ш П-	Американцы	$\Sigma = 71$	Ассоциации не обнаружено	Ertugrul et al., 2004
		П+ / П-	Еврей-ашкинази	30 семей	Ассоциации не обнаружено	Zalsman et al., 2005
		Депр С / Норма	Канадцы	24 / 31	Ассоциации не обнаружено	Du et al., 1999
Инtron 1	<i>A41565G2</i>	П+ / Норма	Немцы	203 / 363	Ассоциации не обнаружено	Giegling et al., 2006
	<i>C12124G2</i>	П+ / Норма	Немцы	203 / 363	Ассоциации не обнаружено	Giegling et al., 2006
Экзон 3	<i>T1488C1</i>	Депр С / Норма	Канадцы	24 / 31	Ассоциации не обнаружено	Du et al., 1999

<sup>1</sup> Нумерация нуклеотидов ведется по кДНК;

<sup>2</sup> Нумерация нуклеотидов ведется по гену от старта транскрипции

должного внимания. Ярким примером может служить ситуация с геном *TH*. Его продуктом является тирозин гидроксилаза — ключевой фермент биосинтеза дофамина и норадреналина. Однако известны лишь две экспериментальные работы, анализирующие влияние этого гена на суицидное поведение. В одной показано, что у шведов, страдающих психическими расстройствами, аллель *K3* тесно ассоциирует с попытками самоубийства (Persson et al., 1997). В другой продемонстрировано, что у носителей этой же аллели существенно снижено содержание 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля — основного метаболита норадреналина (Jonsson et al., 1996). Но для четкого вывода этих данных пока недостаточно.

Генам, кодирующим различные рецепторы дофамина, тоже посвящены всего лишь единичные исследования. Изучение полиморфизма гена *DRD4* не обнаружило влияния количества повторов в экзоне 3 на суицидное поведение в двух независимых выборках (Persson et al., 1999; Zalsman et al., 2004). Отрица-

тельный результат получен и для гена *DRD2* при анализе выпадения цитозина в положении -141 (Johann et al., 2005). Однако нуклеотидная замена в интроне 8 ассоциирует у алкоголиков с множественными попытками самоубийства (Finckh et al., 1997). Этот факт хорошо согласуется с тем обстоятельством, что кодируемые данным геном рецепторы D2 непосредственно вовлечены в агрессивное поведение человека (Glazer, Dickson, 1998; Fitzgerald, 1999; Noble, 2003).

Важную роль в регуляции активности дофаминовой системы играет катехол-О-метилтрансфераза — ключевой фермент, обеспечивающий деградацию дофамина, а также адреналина и норадреналина. Этот фермент является продуктом гена *COMT*, в котором известно около 300 сайтов нуклеотидного полиморфизма (NCBI SNP Database). Но основное внимание уделяется только одному — *Val158Met* в экзоне 4. Показано, что замена *158Met* приводит к существенному снижению активности фермента (Lachman et al., 1996). При этом приблизительно в половине проведенных исследований

обнаружена ее ассоциация со склонностью к самоубийству (табл. 10). Наличие связи подтверждается и мета-анализом (Kia-Keating et al., 2007).

Дофаминовая система регуляции тесно связана с адреналиновой. В связи с этим, в генетический анализ предрасположенности к суициду был вовлечен и ген *ADRA2A*, кодирующий  $\alpha 2A$  рецептор адреналина (Sequeira et al., 2003). Для трех полиморфных сайтов в промоторной области (*G-1800T*, *C-1291G* и *G-261A*) не удалось обнаружить связи со склонностью к самоубийству. Вместе с тем, описана очень редкая нуклеотидная замена, встреченная только у нескольких самоубийц. Случайность ли это, пока остается неясным.

Имеются данные и по некоторым другим молекулярным системам. Для краткости они сведены в таблицу 11. Но все эти данные нуждаются в детальной проверке, а пока должны рассматриваться только как предварительные.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, предрасположенность человека к суицидному поведению находится под контролем как минимум двух генов, имеющих отношение к серотониновой и дофаминовой системам. Речь идет о генах:

- *SLC6A4*, продуктом которого является транспортер серотонина (ассоциирует S-вариант промотора), а также
- *COMT*, кодирующем катехол-О-метилтрансферазу (ассоциирует нуклеотидная замена *158Met*).

При этом особого внимания заслуживает тот факт, что S-промотор гена *SLC6A4* ассоциирует лишь с некоторыми формами суицидного поведения, а именно: с насильственными формами самоубийства (Li, He, 2007), с попытками, приводящими к тяжелым медицинским последствиям (Wasserman et al., 2007), а также с повторными (множественными) попытками суицида (Courtet et al., 2004).

В то же время в отношении ненасильственных форм самоубийства обнаружить ассоциацию с S-промотором, как правило, не удается (Li, He, 2007). Это значит, что насильственная и ненасильственная формы самоубийства обладают достаточно высокой степенью автономности и представляют собой вполне самостоятельные поведенческие характеристики. Сходный вывод напрашивается и в случае гена *COMT*. Действительно, нуклеотидная замена *158Met* ассоциирует преимущественно с насильственными формами самоубийства (Kia-Keating et al., 2007).

Судя по имеющимся данным, в суицидном поведении можно вычленить и некоторые другие автономные характеристики. Например, одиночные и множественные попытки самоубийства, а также попытки с летальным эффектом и без него (т. е. реальные самоубийства и их различные «имитации»).

Возможно, основной причиной отрицательного результата для прочих исследованных к настоящему времени генов является отсутствие дробного подхода к признаку. В этом плане весьма примечательно, что в гене *TPH2* одна из замен (а именно *19918G*) достаточно тесно ассоциирует с реальными самоубийствами (Zill et al., 2004-b), однако практически не связана с попытками

Таблица 10

### Исследование ассоциации между структурой гена *COMT* и склонностью к самоубийству

Полиморфный сайт	Объекты исследования	Этническая принадлежность	Объем выборки	Результат исследования	Ссылка
<i>Val158Met</i>	Ш Н П+ / Ш П-	Американцы	$\Sigma = 37$	<b><i>158Met</i> ассоциирует с Н П (p = 0,003)</b>	Strous et al., 1997
	Ш П+ / Норма	Евреи	30 / 415	<b>Гомозиготность по <i>158Met</i> ассоциирует с П (p = 0,005)</b>	Kotler et al., 1999
	Ш П+ / Норма	Европейцы	49 семей	Ассоциации не обнаружено	Wei, Hemmings, 1999
	Ш П+ / Ш П-	Финны и американцы	$\Sigma = 151$	<b><i>158Met</i> ассоциирует с Н П только у ♂ (p &lt; 0,05)</b>	Nolan et al., 2000
	П+ / Норма	Различная	51 / 51	Ассоциации не обнаружено	Russ et al., 2000
	Ш П+ / Норма	Китайцы	62 / 188	Ассоциации не обнаружено	Liou et al., 2001
	Ш П+ / Ш П-	Евреи	Н. Д.	<b><i>158Met</i> ассоциирует с Н П (p = 0,005)</b>	Strous et al., 2003
	П+ / Норма	Немцы	149 / 328	Ассоциации не обнаружено	Rujescu et al., 2003-c
	Н П+ / Норма	Немцы	149 / 328	<b><i>158Met</i> ассоциирует с Н П (p = 0,025)</b>	Rujescu et al., 2003-c
	С / Норма	Японцы	163 / 169	<b><i>158Met</i> ассоциирует с С только у ♂ (p = 0,036)</b>	Ono et al., 2004
	Ш П+ / Ш П-	Британцы	$\Sigma = 646$	Ассоциации не обнаружено	Zammit et al., 2004
	Пси П+ / Норма	Канадцы	86 / 250	Ассоциации не обнаружено	De Luca et al., 2005-c
	П+ / Норма	Европейцы	427 / 185	<b>Гомозиготность по <i>158Met</i> ассоциирует с П (p &lt; 0,05)</b>	Baud et al., 2007

Таблица 11

**Исследование связи между склонностью к суицидному поведению и генами, не имеющими отношения к серотониновой, дофаминовой и адреналиновой системам регуляции**

Ген	Соответствующий белок	Полиморфные сайты		Результат	Ссылка
		всего	исследовано		
<i>BDNF</i>	Нейротрофический фактор головного мозга	~ 160	1	Ассоциации не обнаружено	Hong et al., 2003
<i>75NTR</i>	Рецептор нейротрофинов	~ 140	1	<b>Ассоциирует с П</b> ( $p < 0,05$ )	Kunugi et al., 2004
<i>DHCR7</i>	7-дегидрохолестерол редуктаза	~ 75	1	Ассоциации не обнаружено	Lalovic et al., 2004
<i>HMGCR</i>	3-гидрокси-3- метилглутарил СоА редуктаза	~ 120	1	Ассоциации не обнаружено	Lalovic et al., 2004
<i>LPL</i>	Липаза липопротеина	~ 200	1	Ассоциации не обнаружено	Lalovic et al., 2004
<i>LDLR</i>	Рецептор липопротеина	~ 340	1	Ассоциации не обнаружено	Lalovic et al., 2004
<i>APOE</i>	Аполипопротеин Е	~ 50	3	Ассоциации не обнаружено	Lalovic et al., 2004
<i>ABCG1</i>	Транспортер АТФ-связывающей кассеты	~ 400	1	Ассоциации не обнаружено	Rujescu et al., 2000
<i>DCPI</i>	Дипептидил карбоксипептидаза	~ 170	1	Ассоциации не обнаружено	Hong et al., 2002
				<b>Ассоциирует с С</b> ( $p = 0,014$ )	Hishimoto et al., 2006
<i>AGT</i>	Ангиотензиноген	~ 90	1	Ассоциации не обнаружено	Hishimoto et al., 2006
<i>AGTR1</i>	Рецептор ангиотензиногена	~ 440	1	Ассоциации не обнаружено	Hishimoto et al., 2006
<i>GNB3</i>	Субъединица 3 Gβ	~ 45	1	Ассоциации не обнаружено	Hishimoto et al., 2006
<i>GABRA3</i>	Субъединица α3 рецептора ГАМК	~ 760	4	Ассоциации не обнаружено	Baca-Garcia et al., 2004
<i>Esra</i>	α-рецептор эстрогена	~ 1700	1	<b>Ассоциирует с П</b> только у ♀ ( $p = 0,01$ )	Tsai et al., 2003
<i>WFS1</i>	Н. Д.	~ 220	20	<b>1 сайт ассоциирует с П</b> ( $p = 0,001$ )	Sequeira et al., 2003
<i>CCK</i>	Холецистокинин	~ 85	2	<b>1 сайт ассоциирует с П</b> у ♂ ( $p = 0,038$ )	Shindo, Yoshioka, 2005
<i>TACR1</i>	Рецептор тахикинина	~ 520	4	Ассоциации не обнаружено	Giegling et al., 2007

суицида (Lara de et al., 2007; Lopez et al, 2007). Кроме того, аллели гена *MAOA*, несущие три с половиной или четыре повтора в промоторе, ассоциируют только с насильственной формой самоубийства (Courtet et al., 2005). Таким образом, вполне вероятно, что при детальном подходе (т. е. учете степени реализации суицидных намерений, конкретных способов, использованных для сведения счетов с жизнью, а также причин, спровоцировавших человека на самоубийство) роль прочих генов тоже окажется статистически значимой.

Работа поддержана грантом «Ведущие научные школы» НШ-7623.2006.4.

## Литература

- Куликов А. В., Жанаева Е. Ю., Попова Н. К., 1989. Изменение активности триптофан гидроксилазы в мозге серебристо-черных лисиц и серых крыс-пасюков в ходе селекции по поведению // Генетика. Т. 25. С. 346–349.
- Куликов А. В., Попова Н. К., 1991. Формы агрессивного поведения и их генетическая детерминация // Исследования по генетике. Т. 17. С. 131–151.
- Луценко Н. Г. и Суворов Н. Н., 1982. Регуляция биосинтеза серотонина в центральной нервной системе // Успехи современной биологии. Т. 94. С. 243–252.
- Малых С. Б., Егорова М. С., Мешкова Т. А., 2008. Психогенетика. Т. 1. СПб.: Питер. 408 с.
- Петри А., Сэбин К., 2003. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-МЕД. 143 с.
- Abbar M., Courtet P., Bellivier F. et al., 2001. Suicide attempts and the tryptophan hydroxylase gene // Mol. Psychiatry. Vol. 6. P. 268–273.
- Adams C. F., Liley N. R., Gorzaika B. B., 1996. PCPA increases aggression in male firemouth cichlids // Pharmacol. Vol. 53. P. 328–330.
- Aghajanian G. K., Sanders-Bush E., 2002. Serotonin // In: Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress / eds. K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle, C. Nemeroff, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. P. 15–34.

9. Angerson J. R., Chamove A. S., 1980. Self-aggression and social aggression in laboratory-reared macaques // *J. Abnorm. Psychol.* Vol. 89. P. 539–550.
10. Anguelova M., Benkelfat C., Turecki G., 2003. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior // *Mol. Psychiatry.* Vol. 8. P. 646–653.
11. Arango V., Huang Y.-Y., Underwood M. D., et al., 2003. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior // *J. Psychiatr. Res.* Vol. 37. P. 375–386.
12. Arias B., Gasto C., Catalan R. et al., 2001. The 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene 102T/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 105. P. 801–804.
13. Asberg M., Nordstrom P., Iraskman-Bendz L., 1986. Cerebro-spinal fluid studies in suicide. An overview // *Annals NY Acad. Sci.* Vol. 487. P. 243–255.
14. Baca-Garcia E., Vaquero C., Diaz-Sastre C. et al., 2002. A gender-specific association between the serotonin transporter gene and suicide attempts // *Neuropsychopharmacol.* Vol. 26. P. 692–695.
15. Baca-Garcia E., Vaquero C., Diaz-Sastre C. et al., 2004. Lack of association between polymorphic variations in the alpha 3 sub-unit GABA receptor gene (*GABRA3*) and suicide attempts // *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* Vol. 28. P. 409–412.
16. Baldessarini R. J., Hennen J., 2004. Genetics of suicide: an overview // *Harvard Rev. Psychiatry.* Vol. 12. P. 1–13.
17. Baud P., Courtet P., Perroud N. et al., 2007. Catechol-O-methyltransferase polymorphism (COMT) in suicide attempters: A possible gender effect on anger traits // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 144. P. 1042–1047.
18. Bayle F. J., Leroy S., Gourion D. et al., 2003. 5HTTLPR polymorphism in schizophrenic patients: Further support for association with violent suicide attempts // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 119. P. 13–17.
19. Bellivier F., Leboyer M., Courtet P. et al., 1998. Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness // *Arch. Gen. Psychiatry.* Vol. 55. P. 33–37.
20. Bellivier F., Szoke A., Henry C. et al., 2000. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders // *Biol. Psychiatry.* Vol. 48. P. 319–322.
21. Bellivier F., Chaste P., Malafosse A., 2004. Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: A meta-analysis // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 124. P. 87–91.
22. Bennett P. J., McMahon W. M., Watabe J. et al., 2000. Tryptophan hydroxylase polymorphisms in suicide victims // *Psychiatr. Genet.* Vol. 10. P. 13–17.
23. Black G. C., Chen Z. Y., Craig I. W., Powell J. F., 1991. Dinucleotide repeat polymorphism at the MAOA locus // *NAR.* Vol. 19. P. 689.
24. Blake B. L., Muehlmann A. M., Egami K., Bresse G. R. et al., 2007. Nifedipine suppresses self-injurious behaviors in animals. *Dev. Neurosci.* Vol. 29. P. 241–250.
25. Bondy B., Erfurth A., de Jonge S. et al., 2000-a. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide // *Mol. Psychiatry.* Vol. 5. P. 193–195.
26. Bondy B., Kuznik J., Baghai T. et al., 2000-b. Lack of association of serotonin-2A receptor gene polymorphism (T102C) with suicidal ideation and suicide // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 96. P. 831–835.
27. Bonnier B., Gorwood P., Hamon M. et al., 2002. Association of 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene polymorphism with major affective disorders: the case of a subgroup of bipolar disorder with low suicide risk // *Biol. Psychiatry.* Vol. 51. P. 762–765.
28. Boularand S., Darmon M. C., Mallet J., 1995. The human tryptophan hydroxylase gene. An unusual splicing complexity in the 5'-untranslated region // *J. Biol. Chem.* Vol. 24. P. 3748–3756.
29. Bowen R. A., 1980. The behavior of three hand-reared lowland gorillas, *Gorilla g. gorilla* with emphasis on the response to a change in accommodation // *Dodo, J. Jersey Wildlife Preservation Trust.* Vol. 17. P. 63–79.
30. Buresi C., Courtet Ph., Leboyer M. et al., 1997. Association between suicide attempt and the tryptophan hydroxylase (TPH) gene // *Am. Soc. Human Genet.* A270.
31. Campi-Azevedo A. C., Boson W., De Marco L. et al., 2003. Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicidal behavior // *Mol. Psychiatry.* Vol. 8. P. 899–900.
32. Chen Z.-Y., Hotamisligill G. S., Huang J.-K. et al., 1991. Structure of the human gene for monoamine oxidase type A // *NAR.* Vol. 19. P. 4537–4541.
33. Chong S. A., Lee W. L., Tan C. H. et al., 2000. Attempted suicide and polymorphism of the serotonin transporter gene in Chinese patients with schizophrenia. *Psychiatr. Res.* Vol. 97. P. 101–106.
34. Correa H., De Marco L., Boson W. et al., 2002. Analysis of T102C 5HT<sub>2A</sub> polymorphism in brazilian psychiatric inpatients: relationship with suicidal behavior // *Cell. Mol. Neurobiol.* Vol. 22. P. 813–817.
35. Correa H., Campi-Azevedo A. C., De Marco L. et al., 2004. Familial suicide behaviour: association with probands suicide attempt characteristics and 5-HTTLPR polymorphism // *Acta Psychiatr. Scandinavica.* Vol. 110. P. 459–464.
36. Courtet P., Baud P., Abbar M. et al., 2001. Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene // *Mol. Psychiatry.* Vol. 6. P. 338–341.

37. Courtet P., Buresi C., Abbar M. et al., 2003. No association between non-violent suicidal behavior and the serotonin transporter promoter polymorphism // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 116. P. 72–76.
38. Courtet P., Picot M.-C., Bellivier F. et al., 2004. Serotonin transporter gene may be involved in short-term risk of subsequent suicide attempts // *Biol. Psychiatry.* Vol. 55. P. 46–51.
39. Courtet P., Jollant F., Buresi C. et al., 2005. The monoamine oxidase A gene may influence the means used in suicide attempts // *Psychiatr. Genet.* Vol. 15. P. 189–193.
40. Craig S. P., Boularand S., Darmon M. C. et al., 1991. Localization of human tryptophan hydroxylase (TPH) to chromosome 11p15.3---p14 by in situ hybridization // *Cytogenet. Cell Genet.* Vol. 56. P. 157–159.
41. Crawford J., Zielinski M. A., Fisher L. J. et al., 2002. Is there a relationship between Wolfram syndrome carrier status and suicide? // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 114. P. 343–346.
42. Crawley J. N., Sutton M. E., Pickar D., 1985. Animal models of self-destructive behavior and suicide // *Psychiatr. Clin. North Am.* Vol. 8. P. 299–310.
43. Deckert J., Catalano M., Sygailo Y. V. et al., 1999. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder // *Human Mol. Genet.* Vol. 8. P. 621–624.
44. Dellinger-Ness L. A., Handler L., 2006. Self-injurious behavior in human and non-human primates // *Clin. Psychol. Rev.* Vol. 26. P. 503–514.
45. De Luca V., Mueller D. J., Tharmalingam S. et al., 2004. Analysis of the novel *TPH2* gene in bipolar disorder and suicidality // *Mol. Psychiatry.* Vol. 90. P. 896–897.
46. De Luca V., Voineskos D., Wong G. W. H. et al., 2005-a. Promoter polymorphism of second tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) in schizophrenia and suicidality // *Psychiatr. Res.* Vol. 134. P. 195–198.
47. De Luca V., Tharmalingam S., King N. et al., 2005-b. Association study of a novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene in bipolar disorder and suicidal behaviour // *Psychopharmacol.* Vol. 182. P. 128–131.
48. De Luca V., Tharmalingam S., Sicard T., Kennedy J. L., 2005-c. Gene–gene interaction between *MAOA* and *COMT* in suicidal behavior // *Neurosci. Lett.* Vol. 383. P. 151–154.
49. De Luca V., Hlousek D., Likhodi O., 2006-a. The interaction between *TPH2* promoter haplotypes and clinical-demographic risk factors in suicide victims with major psychoses. *Genes Brain Behav.* Vol. 5. P. 107–110.
50. De Luca V., Zai G., Tharmalingam S. et al., 2006-b. Association study between the novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene and suicidal behaviour in schizophrenia // *Eur. Neuropsychopharmacol.* Vol. 16. P. 268–271.
51. De Luca V., Tharmalingam S., Muller D. J. et al., 2006-c. Gene–gene interaction between *MAOA* and *COMT* in suicidal behavior: Analysis in schizophrenia // *Brain Res.* Vol. 1097. P. 26–30.
52. Du L., Faludi G., Palkovits M. et al., 1999. Frequency of long allele in serotonin transporter gene is increased in depressed suicide victims // *Biol. Psychiatry.* Vol. 46. P. 196–120.
53. Du L., Bakish D., Lapierre Y. D. et al., 2000-a. Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 96. P. 56–60.
54. Du L., Faludi G., Palkovits M. et al., 2000-b. Tryptophan hydroxylase gene *218A/C* polymorphism is not associated with depressed suicide // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* Vol. 3. P. 215–220.
55. Du L., Faludi G., Palkovits M. et al., 2001. Serotonergic genes and suicidality // *Crisis.* Vol. 22. P. 54–60.
56. Du L., Faludi G., Palkovits M. et al., 2002. High activity-related allele of *MAO-A* gene associated with depressed suicide in males // *Neuroreport.* Vol. 2. P. 1195–1198.
57. Ertugrul A., Kennedy J. L., Masellis M. et al., 2004. No association of the *T102C* polymorphism of the serotonin 2A receptor gene (*HTR2A*) with suicidality in schizophrenia // *Schizophr. Res.* Vol. 69. P. 301–305.
58. Faludi G., Du L., Palkovits M. et al., 2000. Serotonin transporters, serotonin-2A receptor and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in depressed suicide victims // *Neurobiol. (Bp).* Vol. 8. P. 269–271.
59. Finckh U., Rommelspacher H., Kuhn S. et al., 1997. Influence of the dopamine D2 receptor (*DRD2*) genotype on neuroadaptive effects of alcohol and the clinical outcome of alcoholism // *Pharmacogenet.* Vol. 7. P. 271–281.
60. Fiskerstrand C. E., Lovejoy E. A., Quinn J. P., 1999. An intronic polymorphic domain often associated with susceptibility to affective disorders has allele dependent differential enhancer activity in embryonic stem cells // *FEBS Lett.* Vol. 458. P. 171–174.
61. Fitch D., Lesage A., Seguin M. et al., 2001. Suicide and the serotonin transporter gene // *Mol. Psychiatry.* Vol. 6. P. 127–128.
62. Fitzgerald P., 1999. Long-acting antipsychotic medication, restraint and treatment in the management of acute psychosis // *Austral. New Zealand J. Psychiatry.* Vol. 33. P. 660–666.
63. Furlong R. A., Ho L., Rubinsztein J. S. et al., 1998. No association of the tryptophan hydroxylase gene with bipolar affective disorder, unipolar affective disorder, or suicidal behaviour in major affective disorder // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 81. P. 245–247.



64. Gaysina D., Zainullina A., Gabdulhakov R., Khusnutdinova E., 2006. The serotonin transporter gene: polymorphism and haplotype analysis in Russian suicide attempters // *Neuropsychobiol.* Vol. 54. P. 70–74.
65. Geijer I., Frisch A., Persson M. L. et al., 2000. Search for association between suicide attempt and serotonergic polymorphisms // *Psychiatr. Genet.* Vol. 10. P. 19–26.
66. Gerra G., Garofano L., Bosari S. et al., 2004. Analysis of monoamine oxidase A (MAO-A) promoter polymorphism in male heroin-dependent subjects: Behavioural and personality correlates // *J. Neur. Transm.* Vol. 111. P. 611–621.
67. Giegling I., Hartmann A. M., Moller H. J., Rujescu D., 2006. Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene // *J. Affect. Disord.* Vol. 96. P. 75–81.
68. Giegling I., Rujescu D., Mandelli L. et al., 2007. Tachykinin receptor 1 variants associated with aggression in suicidal behavior // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 144. P. 757–761.
69. Glazer W. M., Dickson R. A., 1998. Clozapine reduces violence and persistent aggression in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* Vol. 59. Suppl. 3. P. 8–14.
70. Goldman D., Hu X., Zhu G. et al., 2004. The serotonin transporter: new alleles, function and phenotype // In: 3-rd Annual Pharmacogenetics in Psychiatry Meeting, New York. P. 16–17.
71. Gorwood P., Batel P., Ades J. et al., 2000. Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior // *Biol. Psychiatry.* Vol. 48. P. 259–264.
72. Grimsby J., Lan N. C., Neve R. et al., 1990. Tissue distribution of human monoamine oxidase A and B mRNA // *J Neurochem.* Vol. 55. P. 1166–1169.
73. Grimsby J., Chen K., Wang L.-J. et al., 1991. Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization // *PNAS.* Vol. 88. P. 3637–3641.
74. Heils A., Teufel A., Petri S. et al., 1996. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression // *J. Neurochem.* Vol. 66. P. 2621–2624.
75. Hinds H. L., Hendriks R. W., Craig I. W., Chen Z. Y., 1992. Characterization of a highly polymorphic region near the first exon of the human MAOA gene containing a GT dinucleotide and a novel VNTR motif // *Genomics.* Vol. 13. P. 896–897.
76. Hishimoto A., Shirakawa O., Nishiguchi N. et al., 2006. Association between a functional polymorphism in the renin-angiotensin system and completed suicide // *J. Neur. Transm.* Vol. 113. P. 1915–1920.
77. Ho L. W., Furlong R. A., Rubinsztein J. S. et al., 2000. Genetic associations with clinical characteristics in bipolar affective disorder and recurrent unipolar depressive disorder // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 96. P. 36–42.
78. Holmes A., Murphy D. L., Crawley J. N., 2002. Reduced aggression in mice lacking the serotonin transporter // *Psychopharmacol.* Vol. 161. P. 160–167.
79. Hong C. J., Tsai S. J., Wang Y. C., 2001. Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and schizophrenic disorders // *Schizophr. Res.* Vol. 49. P. 59–63.
80. Hong C. J., Wang Y. C., Tsai S. J., 2002. Association study of angiotensin I-converting enzyme polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders // *J. Neur. Transm.* Vol. 109. P. 1209–1214.
81. Hong C. J., Huo S. J., Yen F. C. et al., 2003. Association study of a brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior // *Neuropsychobiol.* Vol. 48. P. 186–189.
82. Hong C. J., Pan G. M., Tsai S. J., 2004. Association study of onset age, attempted suicide, aggressive behavior, and schizophrenia with a serotonin 1B receptor (A-161T) genetic polymorphism // *Neuropsychobiol.* Vol. 49. P. 1–4.
83. Hotamisligil G. S., Breakefield X. O., 1991. Human monoamine oxidase A gene determines levels of enzyme activity // *Am. J. Human Genet.* Vol. 49. P. 383–392.
84. Hranilovic D., Stefulj J., Furac I. et al., 2003. Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms in Croatian suicide victims // *Biol. Psychiatry.* Vol. 54. P. 884–889.
85. Huang Y.-Y., Grailhe R., Arango V. et al., 1999. Relationship of psychopathology to the human serotonin 1B genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue // *Europharmacol.* Vol. 21. P. 238–246.
86. Huang Y.-Y., Oquendo M. A., Friedman J. M. et al., 2003. Substance abuse disorder and major depression are associated with the human 5-HT1B receptor gene (HTR1B) G861C polymorphism // *Neuropsychopharmacol.* Vol. 28. P. 163–169.
87. Huang Y.-Y., Cate S. P., Battistuzzi C. et al., 2004. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences // *Neuropsychopharmacol.* Vol. 29. P. 1498–1505.
88. Huber R., 2005. Amines and motivated behaviors: A simpler systems approach to complex behavioral phenomena // *J. Compar. Physiol.* Vol. 191. P. 231–239.
89. Jernej B., Stefulj J., Hranilovic D. et al., 2004. Intronic polymorphism of tryptophan hydroxylase and serotonin transporter: indication for combined effect in predisposition to suicide // *J. Neur. Transm.* Vol. 111. P. 733–738.
90. Jinnah H. A., Yitta S., Drew T. et al., 1999. Calcium channel activation and self-biting in mice // *PNAS.* Vol. 96. P. 15228–15232.
91. Johann M., Putzhammer A., Eichhammer P., Wodarz N., 2005. Association of the -141C Del variant of the dopamine D2 receptor (DRD2) with positive family

- history and suicidality in German alcoholics // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 132. P. 46–49.
92. Jones G., Zamit S., Norton N. et al., 2001. Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype // *Brit. J. Psychiatry.* Vol. 179. P. 351–355.
93. Jonsson E., Sedvall G., Brene S. et al., 1996. Dopamine-related genes and their relationships to monoamine metabolites in CSF // *Biol. Psychiatry.* Vol. 40. P. 1032–1043.
94. Ke L., Qia Z. Y., Pinga Y., Renb C. Y., 2006. Effect of SNP at position 40237 in exon 7 of the *TPH2* gene on susceptibility to suicide // *Brain Res.* Vol. 1122. P. 24–26.
95. Kennedy M. A., Miller A. L., Rogers G. et al., 2003. Polymorphic variants and association analysis of *TPH2*, brain tryptophan hydroxylase // *Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 122B. P. 69.
96. Kia-Keating B. M., Glatt S.J., Tsuang M. T., 2007. Meta-analyses suggest association between *COMT*, but not *HTR1B*, alleles, and suicidal behavior // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 144. P. 1048–1053.
97. Kirov G., Owen M. J., Jones I. et al., 1999. Tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness // *Arch. Gen. Psychiatry.* Vol. 56. P. 98–99.
98. Koller G., Engel R. R., Preuss U. W. et al., 2005. Tryptophan hydroxylase gene 1 polymorphisms are not associated with suicide attempts in alcohol-dependent individuals // *Addict. Biol.* Vol. 10. P. 269–273.
99. Kotler M., Barak P., Cohen H. et al., 1999. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (*COMT*) activity // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 88. P. 628–633.
100. Kulikov A. V., Osipova D. V., Naumenko V. S., Popova N. K., 2005. Association between *Tph2* gene polymorphism, brain tryptophan hydroxylase activity and aggressiveness in mouse strains // *Genes Brain Behav.* Vol. 4. P. 482–485.
101. Kunugi H., Ishida S., Kato T. et al., 1999-a. No evidence for an association of polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene with affective disorders or attempted suicide among Japanese patients // *Am. J. Psychiatry.* Vol. 156. P. 774–776.
102. Kunugi H., Ishida S., Kato T. et al., 1999-b. A functional polymorphism in the promoter region of monoamine oxidase-A gene and mood disorders // *Mol. Psychiatry.* Vol. 4. P. 393–395.
103. Kunugi H., Hashimoto R., Yoshida M. et al., 2004. // *A. Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 129. P. 44–46.
104. Lachman H. M., Papolos D. F., Saito T. et al., 1996. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders // *Pharmacogenet.* Vol. 6. P. 243–250.
105. Lalovic A., Turecki G., 2002. Meta-analysis of the association between tryptophan hydroxylase and suicidal behavior // *Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 114. P. 533–540.
106. Lalovic A., Sequeira A., DeGuzman R. et al., 2004. Investigation of completed suicide and genes involved in cholesterol metabolism // *J. Affect. Disord.* Vol. 79. P. 25–32.
107. Lara de C. L., Dumais A., Rouleau G. et al., 2006. STin2 variant and family history of suicide as significant predictors of suicide completion in major depression // *Biol. Psychiatry.* Vol. 59. P. 114–120.
108. Lara de C. L., Brezo J., Rouleau G. et al., 2007. Effect of tryptophan hydroxylase-2 gene variants on suicide risk in major depression // *Biol. Psychiatry.* Vol. 62. P. 72–80.
109. Lemonde S., Turecki G., Bakish D. et al., 2003. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide // *J. Neurosci.* Vol. 23. P. 8788–8799.
110. Lesch K. P., Bengel D., Heils A. et al., 1996. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* Vol. 274. P. 1527–1531.
111. Lesch K. P., Merschedorf U., 2000. Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective // *Behav. Sci. Law.* Vol. 18. P. 581–604.
112. Li D., Duan Y., He L., 2006. Association study of serotonin 2A receptor (*5-HT2A*) gene with schizophrenia and suicidal behavior using systematic meta-analysis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* Vol. 340. P. 1006–1015.
113. Li D., He L., 2007. Meta-analysis supports association between serotonin transporter (*5-HTT*) and suicidal behavior // *Mol. Psychiatry.* Vol. 12. P. 47–54.
114. Lidberg L., Belfrage H., Bertilsson L. et al., 2000. Suicide attempts and impulse control disorder are related to low cerebrospinal fluid 5-HIAA in mentally disordered violent offenders // *Acta Psychiatr. Scandinavica.* Vol. 101. P. 395–402.
115. Limosin F., Loze J.-Y., Boni C. et al., 2005. Male-specific association between the 5-HTTLPR S allele and suicide attempts in alcohol-dependent subjects // *J. Psychiatr. Res.* Vol. 39. P. 179–182.
116. Lin P.-Y., Tsai G., 2004. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: Results of a meta-analysis // *Biol. Psychiatry.* Vol. 55. P. 1023–1030.
117. Liou Y. J., Tsai S. J., Hong C. J. et al., 2001. Association analysis of a functional catechol-

- O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenic patients in Taiwan. *Neuropsychobiol.* Vol. 43. P. 11–14.
118. Liu X., Li H., Qin W. et al., 2006. Association of TPH1 with suicidal behaviour and psychiatric disorders in the Chinese population // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 43. e4.
  119. Lopez V. A., Detera-Wadleigh S., Cardona I. et al., 2007. Nested association between genetic variation in tryptophan hydroxylase II, bipolar affective disorder, and suicide attempts // *Biol. Psychiatry.* Vol. 61. P. 181–186.
  120. Ma J., Yoshimura M., Yamashita E. et al., 2004. Structure of rat monoamine oxidase A and its specific recognitions for substrates and inhibitors // *J. Mol. Biol.* Vol. 338. P. 103–114.
  121. MacKenzie A., Quinn J., 1999. A serotonin transporter gene intron 2 polymorphic region, correlated with affective disorders, has allele-dependent differential enhancer-like properties in the mouse embryo // *PNAS.* Vol. 96. P. 15251–15255.
  122. Mann J. J., Malone K. M., Nielsen D. A. et al., 1997. Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients // *Am. J. Psychiatry.* Vol. 154. P. 1451–1453.
  123. Mann J. J., Huang Y. Y., Underwood M. D. et al., 2000. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide // *Arch. Gen. Psychiatry.* Vol. 57. P. 729–738.
  124. McGuffin P., Marusic A., Farmer A., 2001. What can psychiatric genetics offer suicidology? // *Crisis.* Vol. 22. P. 61–65.
  125. Mockus S. M., Vrana K. E., 1998. Advances in the molecular characterization of tryptophan hydroxylase // *J. Mol. Neurosci.* Vol. 10. P. 163–179.
  126. Nakamura S., Sano A., Tanabe H., 2000. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants // *Mol. Psychiatry.* Vol. 5. P. 32–38.
  127. New A. S., Gelernter J., Goodman M. et al., 2001. Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype // *Biol. Psychiatry.* Vol. 50. P. 62–65.
  128. Newman T. K., Syagailo Y. V., Barr C. S. et al., 2005. Monoamine oxidase A gene promoter variation and rearing experience influences aggressive behavior in Rhesus monkeys // *Biol. Psychiatry.* Vol. 57. P. 167–172.
  129. Ni X., Chan K., Bulgin N. et al., 2006. Association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder // *J. Psychiatr. Res.* Vol. 40. P. 448–453.
  130. Nielsen D. A., Goldman O., Virkkunen M. et al., 1994. Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism // *Arch. Gen. Psychiatry.* Vol. 51. P. 34–38.
  131. Nielsen D. A., Jenkins G. L., Stefanisko K. M. et al., 1997. Sequence, splice site and population frequency distribution analyses of the polymorphic human tryptophan hydroxylase intron 7 // *Mol. Brain Res.* Vol. 45. P. 145–148.
  132. Nielsen D. A., Virkkunen M., Lappalainen J. et al., 1998. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism // *Arch. Gen. Psychiatry.* Vol. 55. P. 593–602.
  133. Nishiguchi N., Shirakawa O., Ono H. et al., 2001. No evidence of an association between 5HT1B receptor gene polymorphism and suicide victims in a Japanese population // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 105. P. 343–345.
  134. Nishiguchi N., Shirakawa O., Ono H. et al., 2002. Lack of an association between 5-HT1A receptor gene structural polymorphisms and suicide victims // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 114. P. 423–425.
  135. Noble E. P., 2003. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 116. P. 103–125.
  136. Nolan K. A., Volavka J., Czobor P. et al., 2000. Suicidal behavior in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism // *Psychiatr. Genet.* Vol. 10. P. 117–124.
  137. Ogilvie A. D., Battersby S., Bubb V. J. et al., 1996. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression // *Lancet.* Vol. 347. P. 731–733.
  138. Ohara K., Nagai M., Tsukamoto T. et al., 1998. Functional polymorphism in the serotonin transporter promoter at the SLC6A4 locus and mood disorders // *Biol. Psychiatry.* Vol. 44. P. 550–554.
  139. Ohtani M., Shido S., Yoshioka N., 2004. Polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene and serotonin 1A receptor gene in suicide victims among Japanese // *Tohoku J. Exp. Med.* Vol. 202. P. 123–133.
  140. Okamura K., Shirakawa O., Nishiguchi N. et al., 2005. Lack of an association between 5-HT receptor gene polymorphisms and suicide victims // *Psychiatry Clin. Neurosci.* Vol. 59. P. 345–349.
  141. Ono H., Shirakawa O., Nishiguchi N. et al., 2000. Tryptophan hydroxylase gene polymorphisms are not associated with suicide // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 96. P. 861–863.
  142. Ono H., Shirakawa O., Nishiguchi N. et al., 2001. Serotonin 2A receptor gene polymorphism is not associated with completed suicide // *J. Psychiatr. Res.* Vol. 35. P. 173–176.
  143. Ono H., Shirakawa O., Kitamura N. et al., 2002-a. Tryptophan hydroxylase immunoreactivity is altered by the genetic variation in postmortem brain samples of both suicide victims and controls // *Mol. Psychiatry.* Vol. 7. P. 1127–1132.

144. Ono H., Shirakawa O., Nishiguchi N. et al., 2002-b. No evidence of an association between a functional monoamine oxidase a gene polymorphism and completed suicides // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 8. P. 340–342.
145. Ono H., Shirakawa O., Nushida H. et al., 2004. Association between catechol-O-methyl transferase functional polymorphism and male suicide completers // *Neuropsychopharmacol.* Vol. 29. P. 1374–1377.
146. Paik I., Toh K., Kim J., Lee C., 2000. TPH gene may be associated with suicidal behavior, but not with schizophrenia in the Korean population // *Human Hered.* Vol. 50. P. 365–369.
147. Persson M. L., Wasserman D., Geijer T. et al., 1997. Tyrosine hydroxylase allelic distribution in suicide attempters // *Psychiatry Res.* Vol. 72. P. 73–80.
148. Persson M. L., Geijer T., Wasserman D. et al., 1999. Lack of association between suicide attempt and a polymorphism at the dopamine receptor D4 locus // *Psychiatr. Genet.* Vol. 9. P. 97–100.
149. Pooley E. C., Houston K., Hawton K., Harrison P. J., 2003. Deliberate self-harm is associated with allelic variation in the tryptophan hydroxylase gene (TPH A779C), but not with polymorphisms in five other serotonergic genes // *Psychol. Med.* Vol. 33. P. 775–783.
150. Popova N. K., 2006. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system // *Bioessays.* Vol. 28. P. 495–503.
151. Preuss U. W., Koller G., Bahlmann M. et al., 2000. No association between suicidal behavior and 5-HT2A-T102C polymorphism in alcohol dependents // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 96. P. 877–878.
152. Preuss U. W., Koller G., Soyka M., Bondy B., 2001. Association between suicide attempts and 5-HTTLPR-S-allele in alcohol-dependent and control subjects: Further evidence from a German alcohol-dependent inpatient sample // *Biol. Psychiatry.* Vol. 50. P. 636–639.
153. Pungercic G., Videtic A., Pestotnik A. et al., 2006. Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms: a study on Slovenian population of suicide victims // *Psychiatr. Genet.* Vol. 16. P. 187–191.
154. Ramamoorthy S., Bauman A. L., Moore K. R. et al., 1993. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: Molecular cloning, expression, and chromosomal localization // *PNAS.* Vol. 90. P. 2542–2546.
155. Rotondo A., Schuebel K., Bergen A. et al., 1999. Identification of four variants in the tryptophan hydroxylase promoter and association to behavior // *Mol. Psychiatry.* Vol. 4. P. 360–368.
156. Roy A., 1993. Genetic and biologic risk factors for suicide in depressive disorders // *Psychiatr. Quarterly.* Vol. 64. P. 345–358.
157. Roy A., Rytander G., Sarchiapone M., 1997. Genetics of suicide. Family studies and molecular genetics // *Annals NY Acad. Sci.* Vol. 836. P. 135–157.
158. Roy A., Rylander G., Forslund K. et al., 2001. Excess tryptophan hydroxylase A7779C allele in surviving cotwins of monozygotic twin suicide victims // *Neuropsychobiol.* Vol. 43. P. 233–236.
159. Roy A., Hu X. Z., Janal M. N., Goldman D., 2007. Interaction between childhood trauma and serotonin transporter gene variation in suicide // *Neuropsychopharmacol.* Vol. 32. P. 2046–2052.
160. Rujescu D., Giegling I., Dahmen N. et al., 2000. Association study of suicidal behavior and affective disorders with a genetic polymorphism in ABCG1, a positional candidate on chromosome 21q22.3 // *Neuropsychobiol.* Vol. 42. Suppl. 1. P. 22–25.
161. Rujescu D., Giegling I., Sato T., Moeller H. J., 2001. A polymorphism in the promoter of the serotonin transporter gene is not associated with suicidal behavior // *Psychiatr. Genet.* Vol. 11. P. 169–172.
162. Rujescu D., Giegling I., Bondy B., 2002. Association of anger-related traits with SNPs in the TPH gene // *Mol. Psychiatry.* Vol. 7. P. 1023–1029.
163. Rujescu D., Giegling I., Sato T. et al., 2003-a. Genetic variations in tryptophan hydroxylase in suicidal behavior: Analysis and meta-analysis // *Biol. Psychiatry.* Vol. 54. P. 465–473.
164. Rujescu D., Giegling I., Sato T., Moller H. J., 2003-b. Lack of association between serotonin 5-HT1B receptor gene polymorphism and suicidal behavior // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 116. P. 69–71.
165. Rujescu D., Giegling I., Gietl A. et al., 2003-c. A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits // *Biol. Psychiatry.* Vol. 54. P. 34–39.
166. Russ M. J., Lachman H. M., Kashdan T. et al., 2000. Analysis of catechol-O-methyltransferase and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in patients at risk for suicide // *Psychiatry Res.* Vol. 93. P. 73–78.
167. Sabol S. Z., Hu S., Hamer D., 1998. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter // *Human Genet.* Vol. 103. P. 273–279.
168. Schwab J. J., Warheit G. J., Holzer C. E. 3rd., 1972. Suicidal ideation and behavior in a general population // *Dis. Nerv. Syst.* Vol. 33. P. 745–748.
169. Segal J., Pujol C., Birk A. et al., 2006. Association between suicide attempts in south Brazilian depressed patients with the serotonin transporter polymorphism // *Psychiatry Res.* Vol. 143. P. 289–291.
170. Seltzer Z., Beilin B. Z., Ginzburg R. et al., 1991. The role of injury discharge in the induction of neuropathic pain behavior in rats // *Pain.* Vol. 46. P. 327–36.
171. Sequeira A., Kim C., Seguin M. et al., 2003. Wolfram syndrome and suicide: Evidence for a role of WFS1 in

- suicidal and impulsive behavior // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 119. P. 108–113.
172. *Sequeira A., Gwady F. G., Ffrench-Mullen J. M.* et al., 2006. Implication of SSAT by gene expression and genetic variation in suicide and major depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* Vol. 63. P. 35–48.
173. *Serretti A., Calati R., Mandelli L., De Ronchi D.*, 2006. Serotonin transporter gene variants and behavior: A comprehensive review // *Cur. Drug Targets.* Vol. 7. P. 1659–1669.
174. *Shen Y., Li H., Gu N.* et al., 2004. Relationship between suicidal behavior of psychotic inpatients and serotonin transporter gene in Han Chinese // *Neurosci. Lett.* Vol. 372. P. 94–98.
175. *Shindo S., Yoshioka N.*, 2005. Polymorphisms of the cholecystokinin gene promoter region in suicide victims in Japan // *Forens. Sci. Int.* Vol. 150. P. 85–90.
176. *Souery D., Van Gestel S., Massat I.* et al., 2001. Tryptophan hydroxylase polymorphism and suicidality in unipolar and bipolar affective disorders: a multi-center association study // *Biol. Psychiatry.* Vol. 49. P. 405–409.
177. *Sperry T. S., Thomson C. K., Wingfield J. C.*, 2003. Effect of acute treatment with 8-OH-DPAT and fluoxetine on aggressive behavior in male song sparrows (*Melospiza melodia morphina*) // *J. Neuroendocrinol.* Vol. 15. P. 150–160.
178. *Statham D. J., Heath A. C., Madden P. A. F.* et al., 1998. Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study // *Psychol. Med.* Vol. 28. P. 839–855.
179. *Stefulj J., Buttner A., Skavic J.* et al., 2004. Serotonin 1B (5HT-1B) receptor polymorphism (G861C) in suicide victims: association studies in German and Slavic population // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 127. P. 48–50.
180. *Stefulj J., Kubat M., Balijsa M., Jernej B.*, 2006. TPH gene polymorphism and aging: indication of combined effect on the predisposition to violent suicide // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 141. P. 139–141.
181. *Strous R. D., Bark N., Parsia S. S.* et al., 1997. Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: Evidence for association with aggressive and antisocial behavior // *Psychiatry Res.* Vol. 69. P. 71–77.
182. *Strous R. D., Nolan K. A., Lapidus R.* et al., 2003. Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: A replication study // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 120. P. 29–34.
183. *Tan E. C., Chong S. A., Chan A. O., Tan C. H.*, 2002. No evidence for association of the T102C polymorphism in the serotonin type 2A receptor with suicidal behavior in schizophrenia // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 114. P. 321–322.
184. *Tsai S. J., Hong C. J., Wang Y. C.*, 1999. Tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and suicidal behaviors // *Neuroreport.* Vol. 10. P. 3773–3775.
185. *Tsai S. J., Wang Y. C., Hong C. J.* et al., 2003. Association study of estrogen receptor alpha gene polymorphism and suicidal behaviors in major depressive disorder // *Psychiatr. Genet.* Vol. 13. P. 19–22.
186. *Tsai S. J., Hong C. J., Yu Y. W.* et al., 2004. Association study of serotonin 1B receptor (A-161T) genetic polymorphism and suicidal behaviors and response to fluoxetine in major depressive disorder // *Neuropsychobiol.* Vol. 50. P. 235–238.
187. *Turecki G., Brière R., Dewar K.* et al., 1999. 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.* Vol. 156. P. 1456–1458.
188. *Turecki G., Zhu Z., Tzenova J.* et al., 2001. TPH and suicidal behavior: a study in suicide completers // *Mol. Psychiatry.* Vol. 6. P. 98–102.
189. *Turecki G., Sequeira A., Gingras Y.* et al., 2003. Suicide and serotonin: study of variation at seven serotonin receptor genes in suicide completers // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 118. P. 36–40.
190. *Tyce G. M.*, 1990. Origin and metabolism of serotonin // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* Vol. 16. Suppl 3. S. 1–7.
191. *Vandivort D. S., Locke B. Z.*, 1979. Suicide ideation: its relation to depression, suicide and suicide attempt // *Suicide Life-Threat. Behav.* Vol. 9. P. 205–218.
192. *Viana M. M., De Marco L. A., Boson W. L.* et al., 2006. Investigation of A218C tryptophan hydroxylase polymorphism: association with familial suicide behavior and proband's suicide attempt characteristics // *Genes Brain Behav.* Vol. 5. P. 340–345.
193. *Videtic A., Pungercic G., Pajnic I. Z.* et al., 2006. Association study of seven polymorphisms in four serotonin receptor genes on suicide victims // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 141. P. 669–672.
194. *Walsh S., Bramblett C. A., Alford P. L.*, 1982. A vocabulary of abnormal behaviors in restrictively reared chimpanzees // *Am. J. Primatol.* Vol. 3. P. 315–319.
195. *Walther D. J., Bader M. A.*, 2003. Unique central tryptophan hydroxylase isoform // *Biochem. Pharmacol.* Vol. 66. P. 1673–1680.
196. *Walther D. J., Peter J. U., Bashammakh S.* et al., 2003. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform // *Science.* Vol. 299. P. 76.
197. *Wasserman D., Geijer T., Sokolowski M.* et al., 2007. Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicide attempters with a high medical damage // *Eur. Neuropsychopharmacol.* Vol. 17. P. 230–233.

198. *Wei J., Hemmings G. P.*, 1999. Lack of evidence for association between the COMT locus and schizophrenia // *Psychiatr. Genet.* Vol. 9. P. 183–186.
199. *Yen F. C., Hong C. J., Hou S. J., Wang J. K., Tsai S. J.*, 2003. Association study of serotonin transporter gene VNTR polymorphism and mood disorders, onset age and suicide attempts in a Chinese sample // *Neuropsychobiol.* Vol. 48. P. 5–9.
200. *Zalsman G., Frisch A., King R. A.* et al., 2001-a. Case control and family-based studies of tryptophan hydroxylase gene *A218C* polymorphism and suicidality in adolescents // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 105. P. 451–457.
201. *Zalsman G., Frisch A., Bromberg M.* et al., 2001-b. Family-based association study of serotonin transporter promoter in suicidal adolescents: no association with suicidality but possible role in violence traits // *Am J. Med. Genet.* Vol. 105. P. 239–245.
202. *Zalsman G., Frisch A., Lewis R.* et al., 2004. DRD4 receptor gene exon III polymorphism in inpatient suicidal adolescents // *J. Neur. Transm.* Vol. 111. P. 1593–1603.
203. *Zalsman G., Frisch A., Baruch-Movshovits R.* et al., 2005. Family-based association study of 5-HT(2A) receptor T102C polymorphism and suicidal behavior in Ashkenazi inpatient adolescents // *Int. J. Adol. Med. Health.* Vol. 17. P. 231–238.
204. *Zalsman G., Huang Y. Y., Oquendo M. A.* et al., 2006. Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression // *Am. J. Psychiatry.* Vol. 163. P. 1588–1593.
205. *Zammit S., Jones G., Jones S. J.* et al., 2004. Polymorphisms in the MAOA, MAOB, and COMT genes and aggressive behavior in schizophrenia // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 128B. P. 19–20.
206. *Zhou Z., Roy A., Lipsky R.* et al., 2005. Haplotype-based linkage of tryptophan hydroxylase 2 to suicide attempt, major depression, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in 4 populations // *Arch. Gen. Psychiatry.* Vol. 62. P. 1109–1118.
207. *Zhu M. Y., Juorio A. V.*, 1995. Aromatic L-amino acid decarboxylase: biological characterization and functional role // *Gen. Pharmacol.* Vol. 26. P. 681–696.
208. *Zhuang X., Gross C., Santarelli L.* et al., 1999. Altered emotional states in knockout mice lacking 5-HT1A or 5-HT1B receptors // *Neuropsychopharmacol. Suppl.* 2. P. 52–60.
209. *Zill P., Buettner A., Eisenmenger W.* et al., 2004-a. Regional mRNA expression of a second tryptophan hydroxylase isoform in postmortem tissue samples of two human brains // *Eur. Neuropsychopharmacol.* Vol. 14. P. 282–284.
210. *Zill P., Buttner A., Eisenmenger W.* et al., 2004-b. Single nucleotide polymorphism and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene in suicide victims // *Biol. Psychiatry.* Vol. 56. P. 581–586.

#### Genetic control of predisposition for suicide

*O. N. Tikhodeyev*

#### ☼ SUMMARY:

From multiple twin studies, it is known that predisposition for suicide significantly depends on the genotype, approximately for 30–50 %. Many laboratories search for the genes controlling this trait. In the present article, the obtained data are briefly reviewed. Suicidal behavior strongly associates with at least two polymorphisms: with short promoter of the SLC6A4 gene and 158Met haplotype of the COMT gene. Moreover, the data observed lead to proposition that some manifestations of suicidal behavior are quite autonomous and therefore should be analyzed as separate traits. Among them are completed suicide and its various simulations (non-lethal attempts), violent and non-violent forms of suicidal behaviour, as well as single and multiple attempts. Otherwise, when suicidal behavior is analyzed in general, association approach is usually vain.

#### ☼ KEY WORDS:

Suicide, suicidal attempt, aggression, predisposition, genetic control, serotonin, serotonin transporter, catechol-O-methyltransferase