

# Использование стратегии полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) для идентификации генетических маркеров суицидального поведения: описательный обзор литературы

Using the strategy of genome-wide association studies to identify genetic markers of suicidal behavior: a narrative review

doi: 10.17816/CP15495

Обзор

Vsevolod Rozanov<sup>1,2</sup>, Galina Mazo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

Всеволод Розанов<sup>1,2</sup>, Галина Мазо<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Several studies involving various suicidal phenotypes based on the strategy of the search of genome-wide associations with single nucleotide polymorphisms have been performed recently. These studies need to be generalized.

**AIM:** To systematize the findings of a number of genome-wide association studies (GWAS) for suicidal phenotypes, annotate the identified markers, analyze their functionality, and possibly substantiate the hypothesis holding that these phenotypes reflect a nonspecific set of gene variants that are relevant as relates to stress-vulnerability as a key endophenotype of suicidal behavior (SB).

**METHODS:** A search on the PubMed and related resources using the combinations “suicide AND GWAS” and “suicidal behavior AND GWAS” was performed. It yielded a total of 34 independent studies and meta-analyses.

**RESULTS:** For the 10 years since such studies emerged, they have undergone significant progress. Estimates of the SNP heritability of SB in some cases are comparable with estimates of heritability based on the twin method. Many studies show a high genetic correlation with the genomic markers of the most common mental disorders (depression, bipolar disorder, schizophrenia, post-traumatic stress disorder). At the same time, a genomic architecture specific to SB is also encountered. Studies utilizing the GWAS strategy have not revealed any associations of SB with candidate genes that had been previously studied in detail (different neurotransmitters, stress response system, polyamines, etc.). Frequently reported findings from various studies belong in three main groups: 1) genes involved in cell interactions, neurogenesis, the development of brain structures, inflammation, and the immune responses; 2) genes encoding receptors for neurotrophins and various components of the intracellular signaling systems involved in synaptic plasticity, embryonic development, and carcinogenesis; and 3) genes encoding various neuro-specific proteins and regulators.

**CONCLUSION:** In general, GWAS in the field of suicidology mainly serve the purpose of a deeper understanding of the pathophysiology of suicidal behavior. However, they also demonstrate growing capability in terms of predicting and preventing suicide, especially when calculating the polygenic risk score among certain populations (psychiatric patients) and in combination with tests of different modalities. From our point of view, there exists a set of markers revealed by the GWAS strategy that seems to point to a leading role played by stress vulnerability, an endophenotype that is formed during early development and which subsequently comes to play the role of key pathogenetic mechanism in SB.

## **АННОТАЦИЯ**

**ВВЕДЕНИЕ:** В последние годы накапливаются данные, полученные с использованием стратегии поиска ассоциаций различных суицидальных фенотипов с однонуклеотидными полиморфизмами, которые нуждаются в обобщении.

**ЦЕЛЬ:** Систематизировать находки полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) по суицидальным фенотипам, аннотировать выявленные маркеры, проанализировать их функциональность и найти возможные подтверждения гипотезы о том, что они отражают неспецифический набор генных вариантов, имеющих отношение к стресс-уязвимости как к ключевому эндофенотипу суицидального поведения.

**МЕТОДЫ:** Поиск материала осуществляли в базе данных PubMed по ключевым словосочетаниям «suicide AND GWAS», «suicidal behavior AND GWAS» с использованием взаимосвязанных источников, что позволило выявить 34 независимых исследования и метаанализа.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** За 10 лет с момента своего появления исследования этого типа продемонстрировали значительный прогресс. Оценки SNP-наследуемости суицидального поведения (СП) в ряде случаев приближаются к оценкам наследуемости близнецовым методом. Во многих исследованиях выявляется высокая генетическая корреляция с геномными маркерами наиболее распространённых психических расстройств (депрессия, биполярное расстройство, шизофрения, посттравматическое стрессовое расстройство), но в то же время обнаруживается и специфическая для СП геномная архитектура. Исследования в рамках стратегии GWAS не выявляют ассоциаций СП с наиболее детально исследованными ранее генами-кандидатами (медиаторные системы мозга, система стресс-реагирования, полиамины и др.). Повторяющиеся геномные находки относятся к трем основным группам: 1) гены, вовлечённые в межклеточные взаимодействия, формирование структур мозга, нейрогенез, воспаление и иммунные реакции; 2) гены, кодирующие рецепторы к нейротрофинам и различные компоненты внутриклеточных сигнальных систем, участвующих в синаптической пластичности, эмбриональном развитии и канцерогенезе; 3) гены, кодирующие различные нейроспецифические белки и регуляторы.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Стратегия GWAS в сфере суицидологии в основном служит целям более глубокого понимания патофизиологии СП, но при этом демонстрирует растущий потенциал в плане предикции и превенции суицидов, особенно при расчёте полигенного риска, среди определённых контингентов (психиатрические пациенты) и в сочетании с тестами других модальностей. Выявляемый средствами GWAS набор наиболее часто повторяющихся маркеров, с нашей точки зрения, отражает ведущую роль в генезе СП феномена стресс-уязвимости — формируемого в процессе раннего развития эндофенотипа, который впоследствии играет роль ключевого патогенетического механизма суицида.

**Keywords:** *suicidal behavior; genome-wide associative studies; genomic markers; stress vulnerability*

**Ключевые слова:** *суицидальное поведение; полногеномные ассоциативные исследования; геномные маркеры; стресс-уязвимость*

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение генетики суицида имеет давнюю историю. Склонность к самоубийству зачастую носит семейный характер — это замечено уже очень давно и всегда служило основанием для признания роли наследственности в этом трагическом событии, что подтверждено в специальных исследованиях [1]. Задачу оценки дифференциального вклада генов и среды в ту или иную форму поведения, психологическую черту или психическое расстройство решает поведенческая генетика (психогенетика) [1, 2]. Изучение генетики суицида на догеномном этапе построено с использованием семейного и близнецового метода, а также метода приемных детей. Исследования такого типа дают оценки наследуемости суицидального поведения (СП) в пределах 43–55%, отдавая оставшуюся долю влиянию среды в самом широком ее понимании (семья, воспитание, сверстники, стресс жизни, социальные факторы и т.д.) [3, 4].

На следующем этапе изучения вклада наследственности в СП, после секвенирования человеческого генома, и в связи с появлением недорогих методов идентификации вариантов отдельных генов, например, таких как полимеразная цепная реакция, генетика суицида длительное время развивалась в рамках парадигмы генов-кандидатов [2]. С точки зрения патофизиологии и психобиологии основную роль в СП играют такие важнейшие системы мозга, как серотонинергическая, система катехоламинов, ГАМК-ергическая (ГАМК —  $\gamma$ -аминомасляная кислота), система возбуждающих аминокислот, система стресс-реагирования и другие нейробиологические механизмы, определяющие стресс-диатез и связанные с ним основные предрасполагающие черты и паттерны поведения, которые могли бы привести к импульсивным или осознанным самоповреждающим действиям [5]. Однако, несмотря на сотни работ, проведенных в этом направлении, лишь небольшое число выявленных ассоциаций, например, с генами триптофангидроксилазы 2 (*TPH2*), транспортера серотонина (*5-HTT*) и нейротрофического фактора мозгового происхождения (*BDNF*) было подтверждено в независимых исследованиях [6]. В качестве причин частого несовпадения результатов упоминали такие факторы, как небольшие и не всегда моноэтнические выборки и неоднородность фенотипов [6]. СП сопутствует различным психопатологиям,

часть самоубийств совершается на фоне депрессии, биполярного расстройства, алкогольной или наркотической зависимости, а также шизофрении [7]. Это обстоятельство имеет большое значение для российской психиатрии, поскольку предупреждение суицидов среди пациентов с психическими расстройствами по-прежнему представляет собой сложную задачу, на которую направлены специальные исследования в рамках финансируемых государственными фондами программ. В то же время лишь незначительная часть пациентов с этими расстройствами совершает суицид, поэтому наследование СП можно попытаться отделить от наследования психических расстройств. Все это требует углубленного изучения генетических маркеров суицида в сопоставлении с маркерами перечисленных выше психопатологий, а также некоторых черт личности (таких, как агрессивность или импульсивность) [7].

В последние годы наблюдается отход от стратегии генов-кандидатов и переориентация на полногеномный поиск ассоциаций (*genome-wide association study*, GWAS) [8]. Этот тип исследований представляет собой полную противоположность стратегии генов-кандидатов, поскольку предполагает «не отягощенный гипотезами» поиск ассоциаций той или иной черты, патологии или поведения с широким набором полиморфизмов в геноме человека [8]. Ключевыми понятиями в рамках данного подхода становятся такие, как однонуклеотидные полиморфизмы (*single-nucleotide polymorphism*, SNP), наиболее распространенные вариации в геноме человека, их близость к тем или иным идентифицированным кодирующим участкам в геноме, возможное функциональное значение и суммарный вклад в наследуемость той или иной патологии или формы поведения. В основу стратегии GWAS положена концепция «распространенные патологии — распространенные полиморфизмы», то есть имеется в виду, что патологии, имеющие семейный характер с наследуемостью порядка 40%, могут быть объяснены крайне слабым влиянием сотен или тысяч полиморфизмов, также имеющих в популяции частоты аллелей порядка 40% [8]. Множество других соображений из области популяционной генетики — выявление прямых и непрямых эффектов, учет неравновесного сцепления и корреляций между полиморфизмами — привело к концептуальному пониманию, что одновременная

идентификация от 500 тыс. до 1 млн SNP при условии достаточно большой моноэтнической выборки должна обеспечить успешное выявление влияющих маркеров [8]. Инструментарий (диагностические чипы) для таких исследований представляют собой коммерческие продукты компаний «Illumina, Inc.» (США) и «Affymetrix» («Applied Biosystems», США).

Дизайн исследований в рамках данной стратегии в целом сводится к работам по типу «случай-контроль», где по большому числу маркеров сопоставляют популяции, проявляющие или не проявляющие поведение или черту (категориальный вариант) или демонстрирующие некий континуум черты или поведения (дименсиональный вариант). При этом большое влияние оказывают такие факторы, как однородность фенотипа и способы статистической обработки данных, основанные на нетривиальных подходах и специальном программном обеспечении, когда в качестве критерия значимости для всего генома устанавливают значения  $p < 7,2 \times 10^{-8}$  [9]. Вдобавок в рамках подхода GWAS используют специальные приемы (например, мультилокусный анализ, анализ с позиций белок-белковых взаимодействий или вероятных биохимических путей), когда набор SNP определяется возможной связью с метаболическими процессами [8]. Из идентифицируемых независимых маркеров риска, связанных с тем или иным расстройством (число которых может варьировать от нескольких десятков до нескольких сотен), на основе данных крупнейших на данный момент или наиболее информативных GWAS формируется оценка полигенного риска (polygenic risk score, PRS) [10]. Ценность PRS заключается в том, что этот показатель при определенных условиях может иметь предиктивное значение для отдельных индивидуумов. Таким образом, эффективность GWAS сильно зависит от объема накопленных данных, объединения выборок, сопоставления с имеющимися базами данных (депозиториями биомедицинских знаний) и используемых методов статистического анализа. Отдельную задачу представляет собой расчет наследуемости патологии с учетом всей суммы выявленных маркеров — так называемой SNP-наследуемости ( $h^2_{\text{snp}}$ ). В целом стратегия GWAS позволяет говорить о «геномной архитектуре» любой сложной черты, поведения или расстройства.

Несмотря на все ограничения, допущения и неопределенность, связанные с самим методом и обработкой

данных, GWAS уже доказали свою эффективность как способ установления геномной архитектуры некоторых заболеваний (например, макулярной дистрофии), а также привели к успехам фармакогенетики, в том числе в области психиатрии и наркологии [11]. В сфере суицидологии GWAS тоже получили немалое распространение несмотря на то, что в этом случае просматривается такая очевидная проблема: завершённое самоубийство (ЗС) — это относительно редкое явление (в глобальном масштабе — порядка 0,014% [12]), которое вряд ли следует расценивать как распространенное состояние. Однако при этом следует иметь в виду, что распространенность суицидальных попыток (СПП) в десятки раз выше, а суицидальные мысли (СМ), по разным данным, могут возникать у 20–30% людей в зависимости от выборки [13]. В то же время эти проявления суицидальности связаны между собой нелинейно, и если СМ и СПП в той или иной степени предсказывают будущие СМ и СПП, то они практически не имеют связи с будущим ЗС [14, 15]. Это говорит о необходимости изучения генетических маркеров для каждого из типов суицидального поведения, что усложняет задачу обобщения результатов GWAS в сфере суицидологии. В связи с этим вполне обоснованным выглядит тот факт, что в рамках международного проекта Psychiatric Genomics Consortium (PGC) сформировались Suicide Working Group и International Suicide Genetics Consortium (ISGC), куда входят исследователи, осуществляющие сбор и курацию постоянно накапливаемых данных, обмен информацией, проведение отдельных GWAS, уточнение фенотипов и выполнение метаанализов [16].

Учитывая все сложности, связанные с таким явлением, как суицид, в исследованиях в области генетики суицидальности используют разные подходы. Так, в последнее время больше внимания стали уделять не только широко распространенным, но и редким геномным вариациям, в том числе и вероятным мутациям *de novo*, что предусматривает такой методический прием, как секвенирование экзота (whole exome sequencing, WES) [17]. В этом случае используют альтернативный подход к выборке, когда необходимо найти и обследовать относительно небольшое число расширенных семей с СП в нескольких поколениях [18]. С точки зрения комбинированного подхода представляет интерес так называемая конвергентная

функциональная геномика (convergent functional genomics), использующая выявление генетических маркеров по РНК в крови. При этом применяют метод обратной транскрипции, а суицидальный риск прогнозируют на основе сопоставления нескольких независимых линий доказательств — генетических данных, психологических опросников, функциональных тестов (например, на стресс-реагирование) и биомаркеров [19]. Тем не менее «классические» GWAS по-прежнему остаются наиболее распространенной стратегией в сфере изучения генетической архитектуры СП.

Результаты проектов GWAS применительно к суицидальным фенотипам обобщались неоднократно. Так, в 2014 году Sokolowski и соавт. подвергли анализу 9 опубликованных на тот момент работ, в результате чего какой-либо общей закономерности установлено не было, и авторы отметили, что полногеномные находки редко воспроизводятся в независимых исследованиях [20]. В то же время были выражены надежды на большой потенциал таких исследований, особенно в плане выявления полигенных эффектов и расчета полигенного риска, а также было обращено внимание на значительное преобладание среди находок генов, вовлеченных в нейрогенез [20]. В 2020 году нами было рассмотрено уже 15 индивидуальных исследований на эту тему, при этом проведена работа по аннотированию всех упоминаемых в них генов, и наблюдаемые ассоциации рассмотрены под углом зрения патогенетической модели стресс-уязвимости как основы для понимания СП [21]. Основное заключение, вытекающее из нашего анализа, сводилось к тому, что GWAS в области СП не дают возможности установить ассоциации с патофизиологически предсказанными нейромедиаторными системами или системой стресс-реагирования, однако позволяют обнаружить большое число ассоциаций с генами, имеющими отношение к процессам развития и формирования нервной системы, нейропластичности, межклеточным взаимодействиям, клеточной адгезии и пролиферации, внутриклеточным сигнальным системам, и также к иммунным реакциям. Мы высказали предположение, что это является подтверждением моделей стресс-диатеза (или стресс-уязвимости), которые наиболее логично объясняют СП [4, 22]. В таких моделях феномен уязвимости рассматривают как результат действия неблагоприятных факторов

(тяжелый стресс, большое число невзгод и травматических событий) в период раннего развития, а суицид понимают как следствие того, что актуальные стрессоры в более поздние периоды жизни оказывают воздействие на уже «подготовленную почву» [22, 23]. Наиболее важными элементами в рамках этих представлений являются взаимодействия между генетическими факторами и средовыми влияниями, временными рамками этих влияний и теми наиболее чувствительными периодами развития, на которые эти влияния приходятся [21].

Поскольку стресс — это универсальная реакция, которая охватывает практически все системы организма, то вполне ожидаемо получить ассоциации с самыми разными генетическими маркерами, имеющими отношение к различным функциям организма, каждая из которых может вносить свой вклад в уязвимость. При этом может идти речь о нарушениях клеточных механизмов при формировании структур мозга, но также и о нарушениях других систем, например, системы нейрогуморальной регуляции, метаболической и иммунной системы [21]. Мы предположили, что необычный (зачастую необъяснимый с позиций патофизиологии СП) набор генетических маркеров отражает уязвимость к раннему травматическому стрессу, приводя к отклонениям от нормативного развития нервных структур, клеточному дисбалансу в отделах мозга, нарушениям синаптогенеза и нейропластичности со всеми вытекающими отсюда последствиями в виде структурных нарушений, обнаруживаемых методами нейровизуализации [21].

Действительно, в последние годы появляется все больше сведений о том, что у лиц разного возраста с историей СМ и СПП можно обнаружить отличия от нормативного созревания корковых и подкорковых структур, чаще всего — уменьшение объема вентральных и дорзальных отделов префронтальной коры, уменьшение поверхности правой части лобной коры, нарушение связей нижней лобной извилины и височных долей с другими отделами мозга [24–26]. Данные о таких нарушениях в мозге часто противоречивы, группы с СП трудно дифференцировать от групп с депрессией или биполярным расстройством, однако появляется все больше свидетельств того, что СП действительно может быть обусловлено особенностями тех структур мозга, которые ответственны за самоконтроль, рисковое поведение, импульсивность,

аффективные симптомы и ошибки принятия решений [24, 25]. Все вышеизложенное повышает интерес к дальнейшему поиску генетических маркеров суицидальности, в том числе посредством GWAS.

Необходимо отметить, что за несколько лет, прошедших с момента проведения нашего обзора [21], были опубликованы результаты нескольких новых GWAS в области СП, опирающиеся на все более многочисленные выборки, а также появились новые обобщающие аналитические работы. Так, относительно недавно опубликовали всесторонний обзор, одновременно посвященный генетике и эпигенетике СП во всех его проявлениях (несуицидальные самоповреждения, СМ, СПП, ЗС) с охватом всех известных генетических подходов [27]. Авторы обработали данные 31 классического GWAS, 7 полногеномных исследований с использованием вариаций копий генов (copy number variation, CNV) в качестве маркеров, 4 полноэкзомных исследований с выявлением редких маркеров, 39 исследований с оценкой полигенного риска, 4 исследований, построенных по принципу linkage studies (анализ сцепленного наследования), 438 исследований в рамках стратегии генов-кандидатов, из которых в 53 оценивали взаимодействие генов и среды (gene-environment interaction, GxE), 7 исследований с использованием менделевской рандомизации, 16 полноэпигеномных ассоциативных исследований (epigenome-wide association study, EWAS), 36 исследований, направленных на выявление метилирования ДНК генов-кандидатов, 13 работ по некодирующим РНК и 6 работ по выявлению модификаций гистонов [27]. В рамках этого всестороннего обзора авторы в разделе, посвященном GWAS, ограничились перечислением тех разнообразных клеточных и нейрометаболических путей, которые оказались среди выявленных сигналов, и уделили меньше внимания их функциональности и значению для понимания патофизиологии СП.

Цель настоящего обзора заключалась в том, чтобы систематизировать находки GWAS по суицидальным фенотипам, аннотировать выявленные маркеры, проанализировать их функциональность и найти возможные подтверждения ранее высказанного предположения, что они отражают неспецифический набор генных вариантов, имеющих отношение к стресс-уязвимости как к ключевому эндотипу СП. Вторичной целью было выйти на более высокий уровень обобщения и патогенетического

объяснения СП, чем техническое перечисление вовлеченных в ассоциации процессов или генов, представленное в обзоре [27]. Учитывая то, что в этой области постоянно появляются новые работы, одной из задач было охватить максимально возможное число публикаций, существовавших на конец 2023 года (прежде всего оригинальные GWAS, но также и мета-анализы). Такой обзор мог бы выступить в качестве полезной информационной базы для аналогичных исследований, которые проводятся в России.

## МЕТОДЫ

### Источники информации, стратегия поиска и критерии отбора

Обзор является итогом мониторинга всех новых появляющихся оригинальных исследований и обзоров, посвященных использованию и результативности стратегии GWAS применительно к сфере суицидологии, опубликованных начиная с 2014 года. Настоящая работа, связанная с аннотированием всех маркеров и составлением информативной таблицы источников, выполнена в период с января по декабрь 2023 года. Нами производился поиск источников, опубликованных в электронной англоязычной текстовой базе данных PubMed, по следующим ключевым словам: «suicide AND GWAS», «suicidal behavior AND GWAS». Кроме того, принимали во внимание взаимосвязанные источники, в том числе ссылки из предшествующих оригинальных исследований, данные ранее опубликованных обзоров (в том числе и наших собственных) и аналитических статей ведущих специалистов в этой области. С целью обобщения данных анализу подвергнуты все обнаруженные на декабрь 2023 года источники, всего 34 оригинальные работы. Включали публикации по всем суицидальным фенотипам вне зависимости от использованных определений СП, СМ и СПП. При этом анализировали только «классические» GWAS, первичной целью которых было проведение полногеномных ассоциативных исследований на основе высокоплотного сканирования и где в качестве маркеров использовали SNP. Данный обзор не является систематическим и не претендует на такую роль, согласно замыслу и задекларированной цели он направлен на поиск подтверждений ранее высказанных гипотез относительно того, почему суицидальные фенотипы ассоциированы с порой трудно объяснимыми геномными маркерами.

## Анализ результатов

Обнаруженные и отобранные для анализа публикации изучали в полнотекстовом варианте, в том числе включая дополнительную информацию, размещенную на сайтах журналов. Необходимые сведения выкопировывали и сводили в таблицу (табл. S1 в Приложении). Полученные данные рассматривали под следующим углом зрения:

- повышенное внимание к выборке, ее характеристикам, способам учета суицидального поведения и мышления;
- учет исключительно полногеномных маркеров (некоторые проекты GWAS в качестве дополнительной меры использовали стратегию генов-кандидатов на одной и той же выборке, что приводило к избыточному числу упоминаемых генов);
- широкий подход к анализу маркеров, то есть включение полиморфизмов в список не только исключительно при уровне значимости  $p < 7 \times 10^{-8}$ , но и номинальных (предположительных), то есть при значениях порядка  $p < N \times 10^{-7-6}$ ;
- особое внимание к показателю SNP-наследования;
- обязательное аннотирование ближайших генов и сопоставительный анализ их воспроизводимости на всем массиве данных.

Источником сведений о функциональной роли упоминаемых генов послужили ресурсы:

<https://www.genecards.org/>;

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>;

<https://www.uniprot.org>.

Все проанализированные публикации [28–61] сведены в табл. S1 в Приложении.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Эволюция методологии и результативность GWAS по суицидальным фенотипам

Если первые работы этого типа фактически были «побочным» результатом фармакогенетических проектов, в которых у части пациентов в процессе лечения наблюдалось усиление суицидальных тенденций, что и стало предметом рассмотрения [28–30], то все последующие проекты уже были целенаправленными исследованиями, посвященными СП или суицидальному мышлению. Так, если в работах [28–30] суицидальный фенотип представлял собой ответ на единственный вопрос о СМ из широко

используемых опросников на симптомы депрессии, то в других исследованиях [31–33] уже были использованы прямые вопросы относительно СП из структурированных диагностических интервью. Среди всех вошедших в обзор исследований СМ в качестве фенотипа представлены в 15 (45,5%), СПП — в 25 (75,8%), а ЗС — в 9 (27,3%) работах. В значительном числе исследований ( $n=14$ ) одновременно учитывались и СМ, и СПП, а иногда и ЗС, что и приводит к общей сумме более чем 100%.

В качестве инструментов для выявления и описания фенотипов различные авторы использовали отдельные вопросы из разных шкал на депрессию, Колумбийскую шкалу оценки тяжести суицида, Шкалу суицидальной идеации Бека, Шкалу намеренности суицидального акта Бека, а также, разделы, посвященные суицидальным тенденциям из психиатрических диагностических инструментов SCAN, CIDI 2.1, SCID и MINI (см. табл. S1). В ряде работ, особенно опубликованных в последние годы, авторы применяли собственные подходы, основанные на ранжировании суицидальности, как, например, в статье Zai и соавт. [54]. Такие приемы (оценка в баллах от 0 до 4–5 в зависимости от наличия СМ и СП и их тяжести) позволяют говорить о так называемой порядковой или ординальной суицидальности [27]. Кроме того, в ряде работ используются медицинские базы данных (национальные или региональные регистры смертности, психических расстройств, данные фронтальных оценок здоровья или потребления алкоголя среди больших контингентов), а в ряде случаев — еще и данные онлайн-опросов относительно своего психологического состояния или специализированных опросов, например, военных контингентов или ветеранов войн (см. табл. S1).

Таким образом, в GWAS по суицидальности применяется большое разнообразие фенотипов, выходящее за рамки трех основных показателей — СМ, СПП и ЗС. Все это, несомненно, отражается на результатах GWAS и их воспроизводимости. В связи с этим в настоящее время группа специалистов из состава Suicide Working Group of PGC работает над протоколом по стандартизации фенотипов. Поскольку в некоторых GWAS в том числе использованы показатели несуйцидальных самоповреждений (НССП), необходимо четкое отделение суицидальных тенденций от иных самоповреждений и достижение однотипности дефиниций.

Рассмотрев такой показатель, как размер и характеристики выборки, можно прийти к следующему заключению. В самых первых работах, объектом в которых выступали пациенты с депрессией и биполярным расстройством (БР), размер выборки определялся дизайном фармакогенетических задач и был равен от 400 до 2000 человек, среди которых 10–25% составляли лица с усилением СМ в процессе лечения. В последовавших после этого исследованиях с учетом специфики (пациенты с шизофренией, депрессией, семейные выборки и так далее) выборка могла составлять от нескольких десятков до нескольких тысяч человек. Практически во всех исследованиях, особенно при получении негативных результатов, авторы высказывали предположения, что с увеличением размера выборки можно будет добиться успеха. Логическим развитием стало объединение когорт по признаку наличия расстройства и суицидальных проявлений, при этом важным моментом оказалось использование больших баз данных генотипированных индивидуумов (например, UK BioBank). В последнем метаанализе объем выборки достиг более чем 40 тыс. человек (собранных из 22 когорт) с различными проявлениями суицидальности при более чем 900 тыс. контролей (см. табл. S1) [61]. При этом генотипирование осуществляли с использованием различных вариантов чипов производства «Illumina, Inc.» и «Affymetrics».

В контексте нашего анализа наибольший интерес представляет результативность GWAS, под которой можно понимать выявление ассоциаций с определенными маркерами, их повторяемость и ценность с точки зрения функциональной геномики. Если в ранних (2015–2019 гг.) работах значимых широкогеномных ассоциаций как правило не обнаруживали, а найденные маркеры рассматривали как предположительные (номинальные), то начиная с исследования Strawbridge и соавт. [43] при опоре на большие контингенты и данные биобанков стали чаще выявлять маркеры при заданных критериях значимости ( $p < 5-7 \times 10^{-8}$ ). Чем большим было число случаев и контролей, тем с большей вероятностью обнаруживали такие маркеры (см. табл. S1). Наивысшей эффективностью в этом отношении обладали метаанализы Mullins и соавт. [57], Kimbrel и соавт. [60] и Docherty и соавт. [61].

В то же время во всех исследованиях подтвердили ранее замеченную закономерность, которая была

отражена в опубликованных до этого обзорных работах [20, 21, 27]. Речь, в частности, идет о том, что GWAS в области СП не подтверждают ассоциаций с наиболее ожидаемыми (каноническими) генами, принадлежащими моноаминовой и другим нейромедиаторным системам мозга, системе стресс-реагирования, системе нейротрофинов и другим системам, которые ранее были предметом многочисленных исследований в рамках стратегии генов-кандидатов. В то же время выявляется большое число ассоциаций с генами, продукты которых, на первый взгляд, довольно трудно связать с патофизиологией СП. Ситуацию позволяет прояснить анализ метаболических путей, анализ обогащения по функциональному признаку и анализ белок-белковых взаимодействий. Такое обобщение представлено, например, уже в работе Galfalvy и соавт., в которой выделены такие широкие кластеры, как «Клеточная сборка и организация», «Развитие и функционирование нервной системы», «Гибель и выживание клеток», «Иммунные заболевания», «Инфекционные заболевания» и «Воспалительный ответ» [41].

### **Расчет полигенного риска и воспроизводимость GWAS**

Расчет полигенного риска — широко используемый прием, присутствующий во множестве рассмотренных исследований. В работе Sokolowski и соавт. на фоне того, что по результатам GWAS ни один маркер не достиг полногеномной значимости, использовали комбинированный подход, когда были рассчитаны PRS для набора генов, «онтологически принадлежащих неврологическим функциям, процессам развития и синаптическим процессам» [36]. На этом основании авторы представили набор из 590 полигенов, ассоциированных с СПП; многие из которых оказались связаны с такими процессами, как клеточная адгезия и миграция, внутриклеточные сигнальные системы, в том числе ассоциированные с малыми гуанозинтрифосфат гидролазами (ГТФазами) и рецепторными тирозинкиназами. Все эти системы так или иначе связаны с гибелью и выживанием нейроцитов и синаптической пластичностью, то есть с развитием и формированием центральной нервной системы, в том числе при различных внешних (стрессовых) воздействиях [36]. В этой же работе был представлен список из 16 ассоциированных с СПП генов, которые

ранее были замечены в числе маркеров СП, а именно: *BDNF*, *CDH10*, *CDH12*, *CDH13*, *CDH9*, *CREB1*, *DLK1*, *DLK2*, *EFEMP1*, *FOXP3*, *IL2*, *LSAMP*, *NCAM1*, *NGF*, *NTRK2* и *TBC1D1*. В числе этих маркеров — гены, кодирующие известные факторы роста нервов, их рецепторы, белки-кадгерины (основные факторы клеточной адгезии), транскрипционные факторы, другие факторы клеточного роста и дифференцировки.

В связи с этим интересно проанализировать табл. S1 с точки зрения воспроизводимости результатов различных GWAS. В нашем обзоре первых 15 GWAS по суицидальным фенотипам с 2009 по 2015 год было установлено 4 гена, повторившихся в различных независимых исследованиях (*NTRK2*, *FOXP3*, *LSAMP* и *CTNNA3*) [21]. На данный момент по итогам анализа 34 работ нами обнаружено 27 повторяющихся генов, в том числе 8 генов, вовлеченных в межклеточные взаимодействия, нейрогенез и иммунные реакции, а именно: *LSAMP* (белок клеточной адгезии — участвует в целеуказании для отростков при развитии центральной нервной системы); *CDH13* (кадгерин 13 — член семейства основных Ca-зависимых регуляторов клеточной адгезии, тормозит рост аксонов при дифференцировке); *CNTN5* (контактин — член суперсемейства иммуноглобулинов, участвует в клеточных взаимодействиях); *NCAM1* (белок клеточной адгезии — член суперсемейства иммуноглобулинов); *DCC* (рецептор нетрина 1 — молекула адгезии, фактор, направляющий рост аксонов); *SEMA3A* (семафорин 3A — секретируемый иммуноглобулин, может выступать в качестве нейрорепульсивного или нейроаттрактивного агента, необходим для нормального развития нейроцитов); *NLGN1* (нейролигин — поверхностный нейрональный белок, фактор синаптической пластичности); *CTNNA3* (белок семейства винкулина/ $\alpha$ -катенина, участвует в межклеточных взаимодействиях). Также идентифицировано 2 гена, продукты которых связаны с состоянием межклеточного матрикса: *HS3ST1* (гепаран-сульфат-сульфотрансфераза — фермент синтеза антикоагулянта гепаран-сульфата) и *ABI3BP* (белок, связывающий гепарин и глюкозаминогликан). Таким образом, самая многочисленная группа генов ( $n=10$ ) так или иначе имеет отношение к межклеточным взаимодействиям, что критически важно для процессов раннего развития нервной ткани и поддержания ее состояния на протяжении жизни индивидуума.

На втором месте по численности ( $n=8$ ) оказалась группа генов, кодирующих рецепторы к нейротрофинам и компоненты внутриклеточных сигнальных систем, которые также вовлечены в процессы синаптической пластичности, нейрогенеза, эмбрионального развития и канцерогенеза, а именно: *GFRA1* (рецептор нейротрофинов GDNF и NTN); *NTRK2* (мембранная тирозинкиназа — рецептор нейротрофина BDNF); *RHEB* (универсальный GTP-связывающий белок — участвует в регуляции клеточного цикла и канцерогенеза у человека); *STK3* (серин/треониновая протеинкиназа — участвует в регуляции апоптоза, тормозит пролиферацию и рост опухолей); *SOX5* (транскрипционный фактор, имеющий отношение к гену *SRY* — важнейшему фактору, определяющему мужской пол, вовлеченному в эмбриональное развитие); *PDE4B* (фосфодиэстераза 4B — фактор внутриклеточного сигналинга); *RGS18* (регулятор G-белок-зависимой сигнальной системы) и *ZNF406* (цинковый палец ZFAT — участвует в регуляции транскрипции и иммунного ответа).

Третья сборная группа включает 9 генов, сюда вошли продукты, которые объединяет лишь то, что многие из них являются нейроспецифическими белками или имеют отношение к функциям нервной ткани. Это такие гены, как *BRINP3/FAM5C* (индуцируемый ретиноевой кислотой нейроспецифичный белок); *LRRTM4* (трансмембранный белок нервной ткани, обогащенный лейциновыми повторами); *LINC01392* (некодирующая РНК с неизвестными функциями); *MHC* (главный комплекс гистосовместимости); *SLC6A9* (транспортёр глицина); *FURIN* (субтилизин-подобная протеинконвертаза); *CACNG2* (субъединица кальциевого потенциал-зависимого канала); *FOXP3* (forkhead/winged helix transcription factor — транскрипционный фактор, который предположительно участвует в устранении ошибок при транскрипции); *LUZP2* (лейциновая «застежка-молния» — белок, предположительно вовлеченный в патогенез болезни Альцгеймера).

Таким образом, мы наблюдаем очевидный прогресс в плане воспроизводимости результатов GWAS в области суицидологии за последние 10 лет, при этом накапливается все больше данных в пользу того, что обнаруживаемые маркеры ассоциированы не с нейрорхимическими процессами и основными медиаторными системами, а с механизмами формирования клеточного состава нервной ткани, нейропластичности,

поддержания нейрональных и глиальных клеточных взаимодействий, гибелью и выживанием нейроцитов, сигнальными системами и иммунными реакциями. Эти механизмы вполне могут быть связаны с возникновением структурных нарушений в развивающемся мозге при ранних стрессовых воздействиях, формируя стресс-уязвимость — ведущий трансдиагностический эндотип, который может послужить основой как для собственно СП, так и психических расстройств, большинство которых так или иначе связано со стрессом [62].

### **Взаимодействие генов и среды по данным GWAS**

Решающая роль в генетике СП принадлежит взаимодействиям генов и среды, поскольку наследуется не сам признак, а уязвимость к среде. Это положение подтверждается теми немногочисленными GWAS, в которых удавалось оценить такое взаимодействие. Так, в работе Wendt и соавт. было идентифицировано несколько полногеномных маркеров, причем отличающихся у мужчин и женщин, которые демонстрировали взаимодействие суицидальности с различными средовыми психотравмирующими факторами, уровнем социальной поддержки и социоэкономическим статусом [55]. При этом обнаружили значимые GxE-ассоциации этих маркеров с данными нейровизуализации, в частности с объемом гиппокампа, миндалины и структурными особенностями пучков белого вещества, интегрирующих структуры мозга, вовлеченные в целенаправленное поведение. Один из полиморфизмов, в том числе ассоциированный с геном *CHST14* (карбогидрат-сульфотрансфераза — участвует в синтезе мукополисахаридов), показал взаимодействие с пережитым в детстве и в более позднем возрасте физическим и сексуальным насилием. Авторы пришли к выводу, что установленные взаимосвязи и взаимодействия указывают на синаптическую пластичность как на возможную мишень коррекции суицидальности и посттравматических состояний [55].

Используя различные подходы, в ряде других работ последних лет с помощью GWAS обнаружили генетические маркеры и ассоциации суицидальности с различными физиологическими и психобиологическими характеристиками. Так, в работе Levey и соавт. на материале проекта по изучению суицидальных рисков среди военнослужащих армии США был использован

подход, позволяющий оценить тяжесть СМ и суицидальных действий (ординальная суицидальность) [46]. При этом были определены ассоциации с генами *LDHB* (лактатдегидрогеназа, анаэробный обмен), *FAH* (катаболизм тирозина) и *ARNTL2* (регуляция циркадианного ритма) [46]. В работе Brick и соавт. обнаружилась ассоциация с геном *SEMA3A*, кодирующим белок семафорин 3А — секретлируемый иммуноглобулин, который необходим для нормального развития нейроцитов [47]. Этот ген также связан с коморбидной алкогольной зависимостью и депрессией, воспалительными процессами и патогенезом астмы. Интересно, что при этом наблюдалась значимая генетическая корреляция с нейрокогнитивными функциями, в частности с выполнением задач на идентификацию лицевой экспрессии [47]. В работе Russel и соавт. исследователи при помощи процедуры менделевской рандомизации установили ассоциацию между компонентами иммунной системы (интерлейкином 6 и С-реактивным белком) и самоповреждениями различной модальности (несуицидальными и суицидальными), тем самым подчеркивая связь между этими видами поведения [51]. Аналогичные результаты о генетической корреляции между СМ и несуицидальными самоповреждающими действиями получены в работе Campos и соавт. [52]. Связь СМ с различными зависимостями, опосредованная набором маркеров на хромосоме 16, определена и в работе Polimanti и соавт. [53].

Таким образом, с одной стороны, проведенный нами анализ подтверждает высказанные ранее гипотезы о роли обнаруживаемых генетических маркеров в формировании клеточных и регуляторных механизмов стресс-уязвимости, но он также и указывает на связь суицидальных фенотипов с различными патогенетически обоснованными явлениями — иммунными реакциями, которые прослеживаются при различных психических расстройствах как трансдиагностический феномен, а также с самоповреждающим поведением и зависимостями. В связи с этим особый интерес представляют такие аспекты, как перекрывание с различными психическими заболеваниями, являющимися факторами высокого риска суицида.

### **Генетическая корреляция с психическими расстройствами по данным GWAS**

Вопрос о том, какие общие полигены несут риск развития одновременно депрессии (или других

психических расстройств) и СП, и можно ли дифференцировать полигенные влияния, повышающие риск суицида при психических нарушениях, от собственно связанных с расстройствами, является одним из ключевых, и его затрагивают во многих работах [36, 37, 39–41, 44, 48, 49, 53, 54, 56, 57, 59, 61]. Практически во всех исследованиях такого типа устанавливали общие генотипы для СМ, СПП, ЗС и клинических фенотипов. Так, Sokolowski и соавт еще в 2016 году [36] обнаружили 750 генов, связанных с развитием нервной ткани, в большей мере присущих СПП, чем психиатрическим диагнозам. В то же время, пользуясь базами данных PGC по шизофрении (SCZ), БР и депрессии, они показали ассоциацию полигенов PGC-SCZ с СПП у пациентов как с диагнозами, так и без таковых и охарактеризовали маркеры перекрытия между PGC-SCZ и пациентами с СПП без диагнозов. Эти 590 маркеров также оказались в основном связаны с генами нейронального развития, что подчеркивает значение общих генов уязвимости для СПП и психических расстройств, в частности шизофрении, в том числе при отсутствии этого диагноза [36].

Mullins и соавт., используя данные нескольких клинических когорт (с депрессией, БР и шизофренией), рассчитали PRS для СПП при каждой из патологий, проведя после этого метаанализ [44]. Оказалось, что генетическая предрасположенность к тяжелой депрессии повышает риск СПП у пациентов с депрессией, БР и шизофренией. Авторы считают, что генетическая этиология СПП может быть и уникальной, и частично общей с тяжелой депрессией. Иными словами, лица, совершающие СПП, несут бремя аллелей риска депрессии, а не просто более высокую генетическую нагрузку, отвечающую за то психическое расстройство, от которого они страдают согласно диагнозам.

Предиктивная сила PRS в области психиатрии пока невелика: в предыдущих исследованиях было показано, что PRS при тяжелой депрессии объясняют приблизительно 2% различий в статусе пациентов с депрессией [63]. В то же время, исходя из результатов работы Mullins и соавт., PRS является перспективным показателем для оценки суицидального риска среди психиатрических пациентов, особенно по мере увеличения объема международных баз данных и накопления собственного генетического материала для различных этнических групп [44].

В этом отношении также весьма показательны работы Docherty и соавт. [50] и Li и соавт. [59]. В работе Docherty и соавт. на материале 3413 случаев ЗС (штат Юта, США) и более 14 тыс. контролей европейского происхождения помимо выявления нескольких высокозначимых полногеномных маркеров (см. табл. S1) были установлены генетические корреляции с рядом психиатрических и психологических черт и переменных. Среди них оказались (в порядке возрастания силы эффекта): потребление алкоголя, расстройства аутистического спектра, уровень IQ в детском возрасте, одиночество, депрессивная симптоматика, нарушение саморегуляции (расторженность) и диагнозы депрессии и шизофрении [50]. В работе Li и соавт. (на этом же материале, а также после метаанализа с использованием 8315 случаев и более 256 тыс. контролей европейского происхождения) получены положительные генетические корреляции между ЗС и депрессией, тревогой, стрессом, нарушениями сна, шизофренией и болевым синдромом, а также негативные корреляции в отношении курения и уровня образования/интеллекта [59]. Кроме того, в этой же работе при анализе дополнительных когорт установлены позитивные генетические корреляции между ЗС и БР, посттравматическим стрессовым расстройством, генерализованным тревожным расстройством, расстройствами аутистического спектра, синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), химическими зависимостями, нейротизмом, содержанием триглицеридов и холестерина в сыворотке крови и негативные — с субъективно оцениваемым благополучием, объемом внутречерепного пространства и когнитивными функциями [59]. Таким образом, PRS по итогам GWAS все чаще демонстрируют определенную предиктивную силу, логически объяснимую с позиций наших знаний о факторах риска и патогенезе СП.

### **Показатели SNP-наследуемости по данным GWAS**

Следует отметить, что по мере увеличения размера выборок и включения в анализ больших когорт из различных баз данных уточняются и показатели SNP-наследуемости (см. табл. S1). Они колеблются в довольно значительных пределах: от 1–2% [34, 58] до 24–48% [45, 46, 50] (последнее уже приближается к оценкам, полученным близнецовым методом [3]).

В то же время в большинстве работ приводятся оценки порядка 5–10% [43, 44, 49, 52, 57, 59, 61]. При этом, если для СПП значения  $h^2_{\text{snp}}$  чаще остаются в пределах 5–7%, то для ЗС они уже достигают 24,5% [50], что можно расценивать как следствие большей определенности фенотипа. Таким образом, преодолевается разрыв между оценками наследуемости по данным психогенетики и молекулярной генетики, характерный для психической патологии [64], который ставил под вопрос ценность полигенной оценки риска в целом [65]. Этому явлению, известному как «исчезновение наследуемости», можно найти различные объяснения [66]. Так, высказывались предположения о том, что множество распространенных вариантов с малыми эффектами еще только предстоит обнаружить, что влияние оказывают редкие варианты с выраженными эффектами, которые не обнаруживаются при генотипировании стандартными средствами GWAS, а также об избыточных оценках наследуемости при использовании психогенетических подходов [66]. В связи с этим интересно, что самые высокие оценки  $h^2_{\text{snp}}$  (35–48%) получены для моноэтнических образцов (Япония) [45], в то время как метаанализы полиэтнических когорт дают лишь средние значения [57, 59, 61].

### Метаанализы результатов GWAS

Итоги метаанализов последних лет представляют наибольший интерес. Так, в работе Mullins и соавт. [57] число случаев СПП составило 29 782 при числе контролей 519 961 (все — из базы данных ISGC), при этом были использованы методы анализа, позволяющие исключить генетические влияния на СПП, опосредованные психическими расстройствами. Геномной значимости для СПП достигли 2 локуса: главный комплекс гистосовместимости и межгенный локус на хромосоме 7, причем последний оставался связанным с СПП после исключения влияния психических расстройств и реплицировался в независимой когорте; локус также оказался вовлечен в рисковое поведение, курение и нарушения сна [57]. В этом метаанализе установили 6 генов, которые ранее упоминались и в предыдущих работах (см. табл. S1). В метаанализе Li и соавт. [59] таких генов было уже 10, причем авторы обращают основное внимание на ген *NLGN1*, который кодирует белок нейролиггин из семейства постсинаптических нейрональных белков. Белки из этого

семейства выступают в качестве лигандов для пре-синаптических агентов  $\beta$ -нейрексинов и вовлечены в формирование и ремоделирование синапсов в центральной нервной системе [59]. Представляет интерес также ген *ROBO2*, варианты которого ассоциированы с принадлежностью к утреннему хроно-типу (в связи с этим интересно вновь упомянуть ген *ARNTL2* из работы [46], связанный с циркадианными ритмами), а также с курением и математическими способностями [59].

Масштабный метаанализ был выполнен группой Kimbrel и соавт. в рамках программы «Миллион ветеранов», появление которой связано со стремлением купировать резкий рост числа суицидов среди ветеранов войн и военных конфликтов США [60]. В анализ вошли данные 633 778 генотипированных ветеранов, у 19% которых имелись те или иные формы СП, в качестве образца репликации использовали когорты из коллекции ISGC. Особенностью этого метаанализа является четкое разделение по принципу происхождения (европейцы, африканская, азиатская и латиноамериканская группа — на базе подхода, учитывающего происхождение, расу и этничность) и определение маркеров, присущих всем указанным группам, а также специфических для каждой из них. В метаанализе установлено более 200 высокозначимых индивидуальных маркеров, в том числе новых, таких как *ESR1* (рецептор к эстрогену), *TRAF3* (рецептор фактора некроза опухоли), *METTL15* (митохондриальная метилтрансфераза) и *MKNK1* (протеинкиназа, вовлеченная в стресс-реагирование) [60]. Анализ обогащения по функциональному признаку с использованием GWAS-каталога FUMA (Functional Mapping and Annotation of Genome-Wide Association Studies, <https://fuma.ctglab.nl/>) помог идентифицировать универсальные для всех этнических групп маркеры, экспрессируемые в мозге и в гипофизе, связанные с синаптическими механизмами, убиквитинированием, синтезом паратиреоидного гормона, аксональными взаимодействиями, дофаминергическими, глутаматергическими и окситоциновыми синапсами в мозге, внутриклеточным cAMP-зависимыми путями и клеточной адгезией. Самую высокую генетическую корреляцию ( $r > 0,75$ ) наблюдали между СП и депрессией и посттравматическим стрессовым расстройством, в то время как с шизофренией и БР она была существенно ниже ( $r = 0,36 - 0,29$ ) [60].

Наиболее полный на данный момент метаанализ выполнен группой Docherty и соавт., фенотипом в нем выступала СПП [61]. Выборка, собранная ISGC, включала данные о 43 871 случаях СПП из 22 когорт при числе контролей, приближающемся к миллиону с учетом происхождения, при этом значительная часть контролей была оценена клинически на предмет психических расстройств. В результате идентифицировали 12 локусов при  $p < 5 \times 10^{-8}$ . Ближайшими генами оказались: *DRD2* (рецептор дофамина 2-го типа), *SLC6A9* (транспортер глицина), *FURIN* (субтилизин-подобная протеинконвертаза), *NLGN1* (нейролигин), *SOX5* (транскрипционный фактор), *PDE4B* (фосфодиэстераза В) и *CACNG2* (субъединица кальциевого потенциал-зависимого канала). Все эти маркеры совпадают с ранее идентифицированными в других исследованиях (см. табл. S1). Авторами установлена общая генетическая вариативность СПП с СДВГ, курением и толерантностью к риску, в том числе после учета влияния коморбидных БР и посттравматического стрессового расстройства. Кроме того, множественный анализ позволил выявить 519 значимых множеств генов, затрагивающих такие сферы, как эпигенетические механизмы, регуляция и транскрипция генома, клеточные механизмы стресс-реагирования, репарация ДНК и иммунные реакции [61]. В работе также обнаружено значительное генетическое перекрытие с генами, ассоциированными с различными психическими и соматическими состояниями, в частности с курением, СДВГ, толерантностью к риску (характеристика, имеющая отношение к импульсивности и рисковому поведению) и легочной патологией. Авторы подчеркивают, что многие находки в метаанализе, касающиеся вовлеченности генов, связанных с эпигенетической регуляцией, а также выявленное перекрытие с психическими расстройствами, сочетаются с представлениями о стресс-диатезе как о ведущем патогенетическом механизме суицида [61].

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Интерпретация данных

По итогам анализа 34 оригинальных исследований и метаанализов нами определены и аннотированы 27 повторяющихся геномных маркеров, ассоциированных с различными суицидальными фенотипами. Если рассматривать каждый из них в отдельности, по-прежнему трудно объяснить их роль с точки

зрения прямого участия в СП. В то же время все чаще повторяющиеся в различных исследованиях гены и их продукты, на наш взгляд, можно уложить в определенную патогенетическую схему. Эта схема наиболее логично связана со стрессовыми воздействиями и феноменом стресс-уязвимости, который во многих моделях суицида рассматривают как ведущий эндотип СП [5, 21, 22]. Наличие ассоциаций с генами, вовлеченными в процессы формирования нервной ткани, нейропластичность, синаптогенез, клеточные взаимодействия и иммунные реакции в сочетании с накапливающимися данными эпигенетического характера и данными нейровизуализации, логично объясняет суицид как следствие ранних травматических воздействий и последующего взаимодействия этой «инкубированной травмы» с актуальными стрессорами жизни [21]. В этой схеме столь же логично выглядит роль психических расстройств, генетическая архитектура которых отчасти перекрывается с таковой для СП, и которые также в значительной степени обусловлены стресс-уязвимостью и взаимодействиями генов и среды [62]. Схема не претендует на полноту и универсальность, однако предоставляет возможность анализировать все новые находки будущих GWAS с точки зрения их соответствия этой концепции, что облегчает трактовку разнородных данных, получаемых в ходе исследований подобного рода.

Суицид — это исключительно сложный и многоаспектный полиэтиологический поведенческий феномен, в котором сочетаются нейробиологические, психиатрические, психологические и социальные причины и факторы. Одним из важнейших нерешенных вопросов, вызывающих споры, является вопрос о том, можно ли считать СП самостоятельной эволюционно сформировавшейся формой поведения или осложнением психических расстройств, особенно таких, как депрессия, пограничное расстройство личности или шизофрения. Результаты крупных метаанализов, выполненных в рамках ISGC, подчеркивают наличие геномной архитектуры, присущей только СП [67]. В то же время, в исследованиях на больших контингентах с использованием приемов классической психогенетики утверждается, что психические заболевания у родителей объясняют почти половину генетической передачи попыток самоубийства, но не влияют на передачу путем воспитания [68].

При том склонность к самоубийству также частично наследуется, но несмотря на то, что СПП и ЗС в генетическом плане отчасти взаимно перекрываются, они тем не менее отражают существование двух различных контингентов лиц: тех, кто совершает только попытки, и тех, кто на самом деле кончает с собой [68].

В связи с этим уточнение геномной архитектуры СП как трансдиагностического фенотипа в контексте основных психопатологий, причем не только депрессии, но и других расстройств, а также психологических конструктов, лежащих в основе СП, позволяет лучше понять механизмы СП, особенно с учетом того, что стресс-уязвимость может быть эндофенотипом как СП, так и психопатологий. Исследование генетики суицида с использованием стратегии GWAS будет развиваться (и уже развивается) в направлении совершенствования методов анализа, накопления геномных данных, привлечения мультиомиксных данных (эпигеномика, протеомика, метаболомика, микробиомика) [69], поэтому вопрос обобщения этих данных с позиций патогенеза СП всегда будет находиться на повестке дня.

### Ограничения

Обзор носит описательный характер, использованная нами схема поиска ограничена, что, возможно, отразилось на характере проанализированных данных. Это, а также концентрация исключительно на SNP при том, что существуют и другие маркеры, является основным ограничением работы.

### Практическая ценность GWAS по суицидам

На данном этапе трудно ожидать прогностической ценности генетических маркеров в общей популяции, однако среди контингентов с высоким риском (например, среди пациентов психиатрических клиник) это представляется весьма реалистичным. В особенности это касается расчетов полигенного риска, который предоставляет все большие предиктивные возможности, в том числе на индивидуальном уровне, при условии выявления заданного набора маркеров и сопоставления с постоянно накапливающимися базами генетических данных. Несмотря на многие неопределенности и разнообразие аналитических подходов, результаты GWAS в сфере суицидологии постепенно, по мере достижения большей численности собираемых

образцов, при учете этничности и по мере пополнения международных баз генетической информации, позволяют не только подтвердить некоторые патогенетические гипотезы, но и дают основание надеяться (в сочетании с тестами различной модальности) на их практическое применение для предикции и превенции суицидов, что является конечной целью всех исследований в этой области.

### Перспективы дальнейших исследований

По итогам нашего обзора можно высказать мнение, что повышение эффективности суицидологических исследований с использованием стратегии GWAS связано с несколькими направлениями, а именно:

- стандартизация фенотипов на основе более точных определений всех проявлений СП;
- использование клинически наиболее хорошо себя зарекомендовавших шкал суицидального риска;
- увеличение численности выборок и их стандартизация с точки зрения этнической принадлежности и происхождения;
- однородность клинических образцов и их детальная психиатрическая верификация;
- стратификация образцов по признаку возраста с фокусом на подростков и молодежь, а также по полу — на мужчин и женщин;
- интеграция генетических данных с психологическими конструктами суицида;
- широкое использование международных баз генетической информации.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруживаемый посредством GWAS набор наиболее часто повторяющихся маркеров, с нашей точки зрения, отражает ведущую роль в генезе СП феномена стресс-уязвимости — формируемого в процессе раннего развития эндофенотипа, который впоследствии играет роль ключевого патогенетического механизма суицида. Стратегия GWAS в сфере суицидологии в основном служит целям более глубокого понимания патофизиологии СП, но при этом демонстрирует растущий потенциал в плане предикции и превенции суицидов (особенно при расчете полигенного риска) среди определенного контингента людей (психиатрические пациенты) и в сочетании с тестами других модальностей.

## История публикации

Статья поступила: 10.01.2024

Статья принята: 10.06.2024

Публикация: 24.06.2024

**Вклад авторов:** Все авторы приняли участие в подготовке и утвердили окончательный вариант рукописи.

**Финансирование:** Исследование поддержано РФФ (грант № 23-15-00347).

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Дополнительные данные

Дополнительные материалы к данной статье можно найти в онлайн-версии:

Табл. S1: <https://doi.org/10.17816/CP15495-145289>

## Цитировать:

Розанов В.А., Мазо Г.Э. Использование стратегии полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) для идентификации генетических маркеров суицидального поведения: описательный обзор литературы // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т. 5, No 3. CP15495. doi: 10.17816/CP15495

## Информация об авторах

**\*Всеволод Анатольевич Розанов**, д.м.н., Профессор, кафедра психологии здоровья и отклоняющегося поведения, Санкт-Петербургский государственный университет; главный научный сотрудник, отделения пограничных расстройств и психотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9641-7120>, e-Library SPIN-code: 1978-9868, Researcher ID: M-2288-2017 E-mail: [v.rozanov@spbu.ru](mailto:v.rozanov@spbu.ru)

**Галина Элевна Мазо**, д.м.н., руководитель отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

\*автор, ответственный за переписку

## Список литературы

1. Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(12):1145–52. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830120085015
2. McGuffin P, Marusic A, Farmer A. What can psychiatric genetics offer suicidology? *Crisis*. 2001;22(2):61–5. doi: 10.1027//0227-5910.22.2.61
3. Voracek M, Loibl LM. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119(15–16):463–75. doi: 10.1007/s00508-007-0823-2
4. Edwards AC, Ohlsson H, Moscicki E, et al. On the genetic and environmental relationship between suicide attempt and death by suicide. *Am J Psy*. 2021;178(11):1060–9. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20121705
5. Mann JJ, Rizk MM. A Brain-centric model of suicidal behavior. *Am J Psychiatry*. 2020;177(10):902–16. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20081224
6. Tsai SJ, Hong CJ, Liou YJ. Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(4):809–17. doi: 10.1016/j.pnpb.2010.10.014
7. Bondy B, Buettner A, Zill P. Genetics of suicide. *Mol Psychiatry*. 2006;11(4):336–51. doi: 10.1038/sj.mp.4001803
8. Bush WS, Moore JH. Chapter 11: Genome-wide association studies. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(12):e1002822. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002822
9. Dudbridge F, Gusnanto A. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genet Epidemiol*. 2008;32(3):227–34. doi: 10.1002/gepi.20297
10. Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med*. 2020;12:44. doi: 10.1186/s13073-020-00742-5
11. Clinical Psychopharmacogenetics. In: Nasyrova RF, Neznanov NG, editors. St.Petersburg: DEAN; 2020. 408 p. Russian.
12. Mental Health and Substance Use (MSD). Suicide prevention: A global imperative. In: World Health Organization, editor. Geneva: Switzerland: WHO Press; 2014. 92 p.
13. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, et al. Suicide and suicidal behavior. *Epidemiol Rev*. 2008;30(1):133–54. doi: 10.1093/epirev/mxn002
14. McHugh CM, Corderoy A, Ryan CJ, et al. Association between suicidal ideation and suicide: Meta-analyses of odds ratios, sensitivity, specificity and positive predictive value. *BJPsych Open*. 2019;5(2): e18. doi: 10.1192/bjo.2018.88
15. Belsher BE, Smolenski DJ, Pruitt LD, et al. Prediction models for suicide attempts and deaths: A systematic review and simulation. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(6):642–51. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.0174
16. Fadista J, Manning AK, Florez JC, Groop L. The (in)famous GWAS P-value threshold revisited and updated for low-frequency variants. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(8):1202–5. doi: 10.1038/ejhg.2015.269
17. Sokolowski M, Wasserman D. Genetic origins of suicidality? A synopsis of genes in suicidal behaviours, with regard to evidence diversity, disorder specificity and neurodevelopmental brain transcriptomics. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;37:1–11. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.06.002
18. Niculescu AB, Levey DF, Phalen PL, et al. Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Mol Psychiatry*. 2015;20(11):1266–85. doi: 10.1038/mp.2015.112
19. Sokolowski M, Wasserman J, Wasserman D. Genome-wide association studies of suicidal behaviors: A review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(10):1567–77. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.08.006
20. Rozanov VA, Mazo GE, Kulemin NA. Genome-wide association studies in suicidology: A review of recent achievements. *Russ J Genet*. 2020;56:769–85. doi: 10.1134/S1022795420070121

21. van Heeringen K, Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry*. 2014;1(1):63–72. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70220-2
22. Wasserman D., Sokolowski M. Stress-vulnerability model of suicidal behaviours. In: D. Wasserman, editor. *Suicide. An Unnecessary Death*. 2nd edition; NY: Oxford University Press; 2016. P. 27–37.
23. Gifuni AJ, Chakravarty MM, Lepage M, et al. Brain cortical and subcortical morphology in adolescents with depression and a history of suicide attempt. *J Psychiatry Neurosci*. 2021;46(3):E347–E357. doi: 10.1503/jpn.200198
24. van Velzen LS, Dauvermann MR, Colic L, et al. Structural brain alterations associated with suicidal thoughts and behaviors in young people: results from 21 international studies from the ENIGMA Suicidal Thoughts and Behaviours consortium. *Mol Psychiatry*. 2022;27(11):4550–60. doi: 10.1038/s41380-022-01734-0
25. Kim GW, Farabaugh AH, Vetterman R, et al. Diminished frontal pole size and functional connectivity in young adults with high suicidality. *J Affect Disord*. 2022;310:484–92. doi: 10.1016/j.jad.2022.04.069
26. Mirza S, Docherty AR, Bakian A, et al. Genetics and epigenetics of self-injurious thoughts and behaviors: Systematic review of the suicide literature and methodological considerations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2022;189(7–8):221–46. doi: 10.1002/ajmg.b.32917
27. Laje G, Allen AS, Akula N, et al. Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19:666–74. doi: 10.1097/FPC.0b013e32832e4bcd
28. Perroud N, Uher R, Ng MY, et al. Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(1):68–77. doi: 10.1038/tpj.2010.70
29. Menke A, Domschke K, Czamara D, et al. Genome-wide association study of antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37:797–807. doi: 10.1038/npp.2011.257
30. Schosser A, Butler AW, Ising M, et al. Genome wide association scan of suicidal thoughts and behaviour in major depression. *PLoS One*. 2011;6:e20690. doi: 10.1371/journal.pone.0020690
31. Perlis RH, Huang J, Purcell S, et al. Genome-wide association study of suicide attempts in mood disorder patients. *Am J Psychiatry*. 2010;167:1499–507. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10040541
32. Willour VL, Seifuddin F, Mahon PB, et al. A genome-wide association study of attempted suicide. *Mol Psychiatry*. 2012;17:433–44. doi: 10.1038/mp.2011.4
33. Mullins N, Perroud N, Uher R, et al. Genetic relationships between suicide attempts, suicidal ideation and major psychiatric disorders: a genome-wide association and polygenic scoring study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014;165B:428–437. doi: 10.1002/ajmg.b.32247
34. Zai CC, Gonçalves VF, Tiwari AK, et al. A genome-wide association study of suicide severity scores in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2015;65:23–29. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.11.002
35. Sokolowski M., Wasserman J., Wasserman D. Polygenic associations of neurodevelopmental genes in suicide attempt. *Mol Psychiatry*. 2016;21(10):1381–90. doi: 10.1038/mp.2015.187
36. Bani-Fatemi A, Graff A, Zai C, et al. GWAS analysis of suicide attempt in schizophrenia: Main genetic effect and interaction with early life trauma. *Neurosci Lett*. 2016;622:102–6. doi: 10.1016/j.neulet.2016.04.043
37. Stein MB, Ware EB, Mitchell C, et al. Genomewide association studies of suicide attempts in US soldiers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017;174(8):786–97. doi: 10.1002/ajmg.b.32594
38. Kimbrel NA, Garrett ME, Dennis MF, et al. A genome-wide association study of suicide attempts and suicidal ideation in U.S. military veterans. *Psychiatry Res*. 2018;269:64–9. doi: 10.1016/j.psychres.2018.07.017
39. Galfalvy H, Zalsman G, Huang YY, et al. A pilot genome wide association and gene expression array study of suicide with and without major depression. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(8):574–82. doi: 10.3109/15622975.2011.597875
40. Galfalvy H, Haghighi F, Hodgkinson C, et al. A genome-wide association study of suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015;168(7):557–63. doi: 10.1002/ajmg.b.32330
41. Coon H, Darlington TM, DiBlasi E, et al. Genome-wide significant regions in 43 Utah high-risk families implicate multiple genes involved in risk for completed suicide. *Mol Psychiatry*. 2020;25(11):3077–90. doi: 10.1038/s41380-018-0282-3
42. Strawbridge RJ, Ward J, Ferguson A, et al. Identification of novel genome-wide associations for suicidality in UK Biobank, genetic correlation with psychiatric disorders and polygenic association with completed suicide. *EBioMedicine*. 2019;41:517–25. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.005
43. Mullins N, Bigdeli TB, Børghlum AD, et al. GWAS of suicide attempt in psychiatric disorders and association with major depression polygenic risk scores. *Am J Psychiatry*. 2019;176(8):651–60. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18080957
44. Otsuka I, Akiyama M, Shirakawa O, et al. Genome-wide association studies identify polygenic effects for completed suicide in the Japanese population. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(12):2119–24. doi: 10.1038/s41386-019-0506-5
45. Levey DF, Polimanti R, Cheng Z, et al. Genetic associations with suicide attempt severity and genetic overlap with major depression. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):22. doi: 10.1038/s41398-018-0340-2
46. Brick LA, Marraccini ME, Micalizzi L, et al. Overlapping genetic effects between suicidal ideation and neurocognitive functioning. *J Affect Disord*. 2019;249:104–111. doi: 10.1016/j.jad.2019.02.003
47. González-Castro TB, Martínez-Magaña JJ, Tovilla-Zárate CA, et al. Gene-level genome-wide association analysis of suicide attempt, a preliminary study in a psychiatric Mexican population. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(12):e983. doi: 10.1002/mgg3.983
48. Erlangsen A, Appadurai V, Wang Y, et al. Genetics of suicide attempts in individuals with and without mental disorders: a population-based genome-wide association study. *Mol Psychiatry*. 2020;25(10):2410–21. doi: 10.1038/s41380-018-0218-y
49. Docherty AR, Shabalin AA, DiBlasi E, et al. Genome-wide association study of suicide death and polygenic prediction of clinical antecedents. *Am J Psychiatry*. 2020;177(10):917–27. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.19101025
50. Russell AE, Ford T, Gunnell D, et al. Investigating evidence for a causal association between inflammation and self-harm: A multivariable Mendelian Randomisation study. *Brain Behav Immun*. 2020;89:43–50. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.065
51. Campos AI, Verweij KJH, Statham DJ, et al. Genetic aetiology of self-harm ideation and behaviour. *Sci Rep*. 2020;10(1):9713. doi: 10.1038/s41598-020-66737-9

52. Polimanti R, Levey DF, Pathak GA, et al. Multi-environment gene interactions linked to the interplay between polysubstance dependence and suicidality. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):34. doi: 10.1038/s41398-020-01153-1
  53. Zai CC, Fabbri C, Hosang GM, et al. Genome-wide association study of suicidal behaviour severity in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2021;22(9):722–31. doi: 10.1080/15622975.2021.1907711
  54. Wendt FR, Pathak GA, Levey DF, et al. Sex-stratified gene-by-environment genome-wide interaction study of trauma, posttraumatic-stress, and suicidality. *Neurobiol Stress*. 2021;14:100309. doi: 10.1016/j.ynstr.2021.100309
  55. Lybech LKM, Calabró M, Briuglia S, et al. Suicide related phenotypes in a bipolar sample: Genetic Underpinnings. *Genes (Basel)*. 2021;12(10):1482. doi: 10.3390/genes12101482
  56. Mullins N, Kang J, Campos AI, et al. Dissecting the shared genetic architecture of suicide attempt, psychiatric disorders, and known risk factors. *Biol Psychiatry*. 2022;91(3):313–27. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.05.029
  57. Kimbrel NA, Ashley-Koch AE, Qin XJ, et al. A genome-wide association study of suicide attempts in the million veterans program identifies evidence of pan-ancestry and ancestry-specific risk loci. *Mol Psychiatry*. 2022;27(4):2264–72. doi: 10.1038/s41380-022-01472-3
  58. Li QS, Shabalín AA, DiBlasi E, et al. Genome-wide association study meta-analysis of suicide death and suicidal behavior. *Mol Psychiatry*. 2023;28:891–900. doi: 10.1038/s41380-022-01828-9
  59. Kimbrel NA, Ashley-Koch AE, Qin XJ, et al. Identification of novel, replicable genetic risk loci for suicidal thoughts and behaviors among US Military Veterans. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(2):135–45. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.3896
  60. Docherty AR, Mullins N, Ashley-Koch AE, et al. GWAS Meta-analysis of suicide attempt: identification of 12 genome-wide significant loci and implication of genetic risks for specific health factors. *Am J Psychiatry*. 2023;180(10):723–38. doi: 10.1176/appi.ajp.21121266
  61. Riboni FV, Belzung C. Stress and psychiatric disorders: from categorical to dimensional approaches. *Curr Opin Behav Sci*. 2017;14:72–7. doi: 10.1016/j.cobeha.2016.12.011
  62. Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med*. 2020;12:44. doi: 10.1186/s13073-020-00742-5
  63. Uher R, Zwickler A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene-environmental causation of mental illness. *World Psychiatry*. 2017;16(2):121–9. doi: 10.1002/wps.20436
  64. Middeldorp CM, Wray NR. The value of polygenic analyses in psychiatry. *World Psychiatry*. 2018;17(1):26–8. doi: 10.1002/wps.20480
  65. Yang J, Zeng J, Goddard M, et al. Concepts, estimation and interpretation of SNP-based heritability. *Nat Genet*. 2017;49:1304–1310. doi: 10.1038/ng.3941
  66. DiBlasi E, Kang J, Docherty AR. Genetic contributions to suicidal thoughts and behaviors. *Psychol Med*. 2021;51(13):2148–55. doi: 10.1017/S0033291721001720
  67. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, et al. The sources of parent-child transmission of risk for suicide attempt and deaths by suicide in Swedish national samples. *Am J Psychiatry*. 2020;177(10):928–35. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20010017
  68. Mirza S, Fries GR. What is the future of suicide genetics? *Braz J Psychiatry*. 2023;45(1):3–4. doi: 10.47626/1516-4446-2022-2812
-