



МРНТИ 34.34.23

<https://doi.org/10.32523/2616-7034-2025-151-2-41-61>

Обзорная статья

Гены серотонинергической и дофаминергической системы и их полиморфизмы, ассоциированные с суицидальным поведением

А.Б. Тусупова*¹, Р.К. Татаева¹, Ж.П. Сембаева¹, С.И. Чухатина², О.Ю. Федоренко³,
М.М. Байбулова⁴

¹Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

²Многопрофильная городская больница №1, Астана, Казахстан

³НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, Россия

⁴Центр детско-юношеского туризма и краеведения, Астана, Казахстан

*Автор-корреспондент: aruzhan_1803@mail.ru

Аннотация. Суицидальное поведение представляет собой сложное многофакторное явление, обусловленное взаимодействием биологических, психологических, социальных и экологических факторов. Одним из ключевых направлений в изучении биологических основ суицидального поведения является исследование генетической предрасположенности, что подтверждается семейными, близнецовыми и молекулярно-генетическими исследованиями. Особую роль в регуляции аффективных состояний и суицидального поведения играют гены серотонинергической (TPH1, TPH2, 5HT2A, 5-HT1A, SLC6A4, 5-HT2C, MAOA) и дофаминергической (ANKK1, DRD2, COMT) систем. Серотонин является основным нейромедиатором, участвующим в регуляции настроения, импульсивности и стрессового ответа, а его дисбаланс ассоциируется с депрессией и повышенным риском суицидального поведения. Дофаминергическая система, в свою очередь, влияет на мотивацию, когнитивные процессы и реакцию на стресс, а её дисфункция может способствовать развитию импульсивности и эмоциональной нестабильности, что также повышает риск суицидальных действий. Несмотря на значительное количество исследований, направленных на изучение генетических предикторов суицидального поведения, их результаты остаются противоречивыми. Различия в выборке, методах генотипирования и статистической обработки данных, а также возможное влияние эпигенетических механизмов требуют комплексного анализа имеющихся данных и дальнейшего исследования молекулярных основ суицидального риска. Целью данного обзора является систематизация данных о генетических факторах, связанных с суицидальным поведением, на основе анализа научных публикаций за последние 12 лет (2013–2024 гг.). Изучение ассоциаций полиморфизмов генов может способствовать ранней диагностике и разработке эффективных стратегий превентивного вмешательства.

Ключевые слова: суицид, суицидальная попытка, гены-кандидаты, одонуклеотидные полиморфизмы, серотонинергическая система, дофаминергическая система

Поступила: 28.03.2025. Одобрена: 24.06.2025. Доступна онлайн: 04.07.2025

Введение

Генетические факторы, проявляющие либо моногенную, либо чаще мультигенную модель наследования, а также воздействие окружающей среды определяют как этиологию суицидального поведения (СП), так и формирование специфических черт поведения. Суицидальное поведение – это совокупность мыслей, намерений, высказываний и действий, направленных на лишение себя жизни. Оно включает в себя широкий спектр проявлений: от пассивных мыслей о смерти до активных суицидальных попыток и завершённого суицида. Оценки наследственности самоубийств среди близнецов варьируются от 21% до 50%, основываясь на отчетах о случаях заболевания и исследованиях на основе регистров, указывая на значительное влияние аддитивных генетических факторов [1]. Несмотря на убедительные доказательства наследования суицидальных мыслей (СМ) и действий, интерпретация результатов генетических исследований остается сложной задачей. Генетическая предрасположенность может повысить уязвимость к таким состояниям психического здоровья, как депрессия, биполярное расстройство или злоупотребление психоактивными веществами, которые часто связаны с риском СП [2–4].

Республика Казахстан занимает 20-е место в мире по уровню самоубийств. Эти цифры, вероятно, недооценивают истинный масштаб проблемы, поскольку многие самоубийства, вероятно, маскируются другими зарегистрированными причинами смерти. Учитывая оценочное соотношение завершённых самоубийств и попыток (1:10), количество СП в Казахстане остается тревожно высоким (4500 в 2021 году и 3700 в 2022 году) [5]. Эта сохраняющаяся проблема подчеркивает необходимость дальнейших исследований для лучшего понимания сложной природы и механизмов СП с целью разработки эффективных профилактических стратегий. В свою очередь, анализ социально-экономических факторов, таких, как безработица, финансовые трудности и экономическая нестабильность, выявил, что безработица является наиболее значимым фактором риска суицида как для населения в целом, так и для мужчин и женщин в казахской популяции [6].

Исследования ассоциаций по всему геному (GWAS) значительно продвинули понимание генетических основ психических расстройств. Масштабные исследования показали, что на эти состояния влияют многочисленные общие генетические вариации, причем каждая вариация вносит небольшой вклад в степень риска [7]. На сегодняшний день существует более двадцати GWAS, посвященных изучению генетических основ СП, которые отличались по составу популяций, этнической принадлежности участников, используемым фенотипам и дизайну исследований [8,9]. Однако большинство этих исследований были основаны на выборках европейского происхождения и имели недостаточную статистическую мощность для надежной идентификации генетических локусов, ассоциированных с суицидальностью. Определение у пациента комплекса биологических маркеров, характерных для людей с высоким риском совершения СП, дало бы возможность своевременно начать лечение [10]. Данный обзор направлен на обобщение и анализ данных о генетических факторах, связанных с суицидальным поведением, на основе научных публикаций, опубликованных в период с 2013 по 2024 год.

Взаимодействие генетических и средовых факторов в суицидальном поведении

Согласно теории диатеза-стресса, суицидальное поведение является результатом взаимодействия врожденных факторов уязвимости и факторов внешней среды, которые запускают суицидальные тенденции [11]. Исследования СП демонстрируют значительную роль генетических факторов в его межпоколенческой передаче. Риск СП у потомства, имеющих родителей с историей СП, возрастает в пять раз [12]. Популяционные исследования на больших выборках шведского населения позволили более точно оценить относительный вклад генетических и экологических факторов в эту передачу. O'Reilly и соавт. (2020) показали, что генетические факторы играют доминирующую роль в трансгенерационной передаче суицидального поведения [13]. Однако Kendler и коллеги (2020) в своем исследовании на той же популяции выявили более сбалансированное влияние генетических и экологических факторов, при этом родительские психиатрические и наркологические расстройства объясняют значительную часть генетического эффекта [14]. Оба исследования также продемонстрировали существенную генетическую корреляцию между СП и завершенными самоубийствами, но при этом обнаружили и некоторые различия в генетической архитектуре этих фенотипов.

Факторы окружающей среды, такие, как детская травма, насилие или подверженность насилию, могут взаимодействовать с генетической уязвимостью, повышая риск СМ [15]. Психологические факторы, включая импульсивность, безнадежность и чувство изоляции, также могут в значительной степени способствовать СМ и СП [16]. К биологическим факторам уязвимости относят генетические факторы, воспаление, нарушения в работе нейромедиаторных систем, а также изменения в уровне холестерина и функционировании оси "гипоталамус-гипофиз-надпочечники" [17]. Важно подчеркнуть, что самоубийство не вызывается исключительно одним фактором, а скорее возникает из-за сложной комбинации вышеуказанных элементов.

Гены серотонинергической и дофаминергической систем

Генетические варианты, потенциально способствующие дисфункции серотонинергической системы, всегда были в центре внимания ученых. Серотонин или 5-гидрокситриптамиин (5-НТ) является ключевым нейротрансмиттером, участвующим в регуляции настроения, агрессии, импульсивности и других эмоциональных состояний [18]. Генетические вариации в серотониновой системе могут влиять на уровень и функцию серотонина в мозге, что, в свою очередь, оказывает значительное влияние на эмоциональное состояние и поведение человека, включая риск СМ и СП. Изменения в уровне серотонина и дисфункция его рецепторов могут происходить по нескольким механизмам, затрагивающим его синтез, транспорт, рецепцию, деградацию и быть связаны с повышенной импульсивностью и агрессией, которые являются критическими факторами риска СП [19]. Аномальная регуляция серотониновых рецепторов может изменить чувствительность нейронов к серотонину, а именно к повышенной

активности 5-HT_{2A}-рецепторов (HTR2A A138G, rs6311, rs6313). Это может приводить к гиперреактивности в префронтальной коре, что ассоциируется с импульсивностью и агрессией [20]. Генетические вариации, влияющие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (например, в FKBP5), могут модулировать серотониновую активность через гиперсекрецию кортизола. Высокий уровень кортизола снижает экспрессию TRH2, что приводит к понижению уровня серотонина в ЦНС и увеличению риска депрессии и СП [21]. Понимание роли серотонинергической системы в СП может дать информацию о разработке более эффективных терапевтических стратегий и профилактических мер.

Ген триптофангидроксилаза 1

Фермент триптофангидроксилаза 1 является неотъемлемой частью пути биосинтеза серотонина. Этот фермент катализирует превращение триптофана в 5-гидрокситриптофан (5-HTP), начальный и ограничивающий скорость этап в производстве серотонина [22]. Существует два гена, кодирующих фермент триптофангидроксилазы (TRH), и оба они находятся в седьмом интроне: TRH-1, который расположен на хромосоме 11p15.3-14, имеет длину около 29 тысяч пар оснований и включает как минимум 11 экзонов. Ген TRH-2 расположен на хромосоме 12q21.1, размером 97 тысяч пар оснований и содержит 11 экзонов [23].

TRH1 в первую очередь экспрессируется в периферических тканях, в частности, в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта, тем самым играя важную роль в синтезе периферического серотонина. Генетические вариации в генах, таких, как TRH1 и TRH2, связаны с суицидальностью, что также подчеркивает наследственный компонент серотонинергической дисрегуляции [24]. Например, в европейской и турецкой популяциях полиморфизм A218C демонстрировал значимую связь с повышенным риском СП, тогда как в азиатских популяциях такой ассоциации обнаружено не было [25,26]. Исследование González-Castro и соавт. (2014) также подтвердило значительную ассоциацию полиморфизмов генов TRH-1 (A218C и A779C) с СП. В отношении полиморфизмов генов TRH-2 (G-703T, A-473T и G19918A) значимой связи с СП обнаружено не было. Эти результаты требуют дальнейшего подтверждения с использованием более крупных выборок и учета этнических различий [27]. Вариант гена TRH1 rs1800532 и недавние стрессовые жизненные события были независимо связаны с СП у сербских психиатрических пациентов [28]. Уменьшение объема серого вещества в лобных, височных долях и мозжечке у пациентов с депрессивным расстройством и СП может быть связано с нарушением серотонинергической системы, в которой важную роль играет фермент TRH1. Уменьшение объема серого вещества в лобных и височных долях, а также в мозжечке связано с нарушением нейропластичности, снижением синаптической плотности и дисфункцией серотонинергической системы [29]. Лобные доли участвуют в регуляции эмоций и контроля импульсов, а их атрофия может приводить к усилению негативных аффектов и суицидальных мыслей. Височные доли играют ключевую роль в обработке эмоциональных стимулов, а их уменьшение связано с повышенной реактивностью на стресс. Нарушение структуры мозжечка, участвующего

в когнитивной регуляции и эмоциональной стабильности, дополнительно усугубляет суицидальный риск. Аллель А полиморфизмов TRH1 rs1800532 и rs1799913 могут снижать активность фермента TRH1 через регуляцию экспрессии гена, стабильности мРНК или эпигенетические механизмы. Это приводит к снижению уровня серотонина, что связано с уменьшением объема серого вещества и повышенным риском депрессии и СП [30].

Ген триптофангидроксилаза 2

Фермент триптофангидроксилаза 2 (TRH2) преимущественно активен в центральной нервной системе [31]. Он является ключевым ферментом, ограничивающим скорость синтеза серотонина в мозге, и ее активность связана с различными психическими расстройствами [32]. Триптофангидроксилаза 2 (TRH2) – ген, который играет решающую роль в выработке серотонина. Согласно результатам метанализа Choong, несколько специфических однонуклеотидных полиморфизмов гена TRH2 (rs4570625, rs11178997, rs11178998, rs10748185, rs1843809, rs4290270, rs17110747) были связаны с одним или несколькими психическими заболеваниями, несмотря на небольшую величину эффекта [33]. Представленные варианты аллели могут снижать способность транскрипционных факторов (например, SP1) связываться с промотором, что ведет к снижению экспрессии TRH2 и, как следствие, к уменьшению продукции серотонина в нейронах ядра шва.

В свою очередь, полиморфизмы гена TRH2 SNP rs4570625 проявляют значимую ассоциацию с расстройствами настроения, самоубийством и шизофренией [34]. Полиморфизм rs7305115 гена TRH2 был ассоциирован с увеличенным риском СП в мексиканской популяции [35]. Этот полиморфизм, расположенный в кодирующей области TRH2, может приводить к изменению аминокислотной последовательности, это может повлиять на каталитическую активность фермента, его стабильность или способность эффективно использовать кофакторы (например, биоптерин). В то же время в исследовании Kilicaslan и коллег (2022) не было выявлено значимых различий в частоте аллелей rs1800532 гена TRH-1 и rs7305115, rs1386494 гена TRH-2, rs6355 гена SLC6A4 между группой суицида и контрольной группой, а также между мужчинами и женщинами в обеих группах [36].

Гены, кодирующие рецепторы 5-гидрокситриптамина

Серотониновые рецепторы представляют собой группу мембранных белков, опосредующих действие серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-НТ), относятся к семейству G-белок-сопряженных рецепторов (GPCR) и ионных каналов, которые участвуют в передаче сигнала от серотонина к внутриклеточным каскадам [37].

5-гидрокситриптамин рецептор 2A (5HTR2A) – ген, кодирующий рецептор 5-гидрокситриптамина 2A (5-НТ2A), белок, участвующий в регуляции настроения, когнитивных процессах, сенсорном восприятии и нейропластичности. Ген 5HTR2A локализуется на хромосоме 13 (13q14-q21), имеет длину 20 кб и включает три экзона. Полиморфизм C1019G (rs6295), расположенный в промоторной области гена рецептора серотонина 5-HTR1A, является одним из наиболее изученных генетических вариантов, ассоциированных с

различными психическими расстройствами. Несколько независимых исследований выявили ассоциацию между аллелем G полиморфизма rs6295 и повышенным риском развития пограничного расстройства личности [38]. В то же время Gonzalez-Castro и соавторы (2014) в своем мета-анализе не выявили значимой ассоциации между rs6295 и риском суицида [27]. Аналогичным образом Hofer и коллеги (2016) не обнаружили связи между этим полиморфизмом и текущим риском суицида или наличием СП в прошлом у пациентов с депрессивным расстройством [39]. Исследование Banlaki и коллег (2015) выявило интересную связь между аллелем T полиморфизма rs7322347 5-HT_{2A} рецептора серотонина и повышенными уровнями гнева и физической агрессии у взрослых без психиатрических заболеваний [40]. Этот результат предполагает, что аллель T полиморфизма rs7322347 может приводить к изменению уровней экспрессии гена HT_{2A} в префронтальной коре (ПФК) и миндалине – ключевых регионах, отвечающих за регуляцию эмоций и контроля импульсов.

Важно отметить то, что взаимодействие между рецепторами 5-HT_{1A} (5-гидрокситриптамиин рецептор 1A) и 5-HT_{2A} (5-гидрокситриптамиин рецептор 2A) играет важную роль в регуляции импульсивности и агрессии. Как известно, 5-HT_{1A} – это тормозной рецептор, активность которого подавляет агрессивное поведение. 5-HT_{2A}, напротив, может усиливать возбуждающие сигналы [41].

Наибольшее внимание в контексте СП привлекли полиморфизмы A-1438G (rs6311), T102C (rs6313) и His452Tyr (rs6314) гена 5HT_{2A}. Существующие исследования рассмотрели все SNP в гене [42]. При униполярной депрессии у пациентов с СП была проанализирована частота генотипа и аллелей полиморфизма 5-HT_{2A} rs6313, но авторы M.Li и соавт. (2022) подчеркнули, что данный полиморфизм не связан с СП у взрослых женщин с депрессией [43]. Другое исследование не подтвердило связь между аллелем C полиморфизма rs6313 рецептора 5-HT_{2A} и самоубийством [39]. Однако носительство генотипа C/C того же полиморфизма ассоциируется с повышенным риском СП у пациентов с шизофренией [44].

В то же время, согласно Ghasemi и коллеги (2018), полиморфизмы A1438G и C1354T в гене 5HT_{2A} не проявили значимой ассоциации с риском суицида или количеством стрессовых событий и потерь [45]. Аналогично исследование Hofer и соавт. (2016) заключило, что полиморфизм rs6313 в гене HT_{2A} (A/G) не показывает значимой ассоциации с риском самоубийства у пациентов с депрессией [39]. Также метаанализ, включающий 23 исследования ассоциаций, не выявил связь полиморфизма rs6313 с СП среди кавказцев и азиатов [46].

Ген, кодирующий серотониновый рецептор 5-HT_{2C} (5-гидрокситриптамиин рецептор 2C), локализован на длинном плече X-хромосомы в области q24 [41]. Этот рецептор играет важную роль в регуляции различных функций, включая настроение, аппетит и сон. Функциональный вариант C23S (rs6318) в гене HT_{2C}, кодирующем серотониновый рецептор 5-HT_{2C}, представляет собой однонуклеотидный полиморфизм, который приводит к замене аминокислоты цистеина (C) на серин (S) в позиции 23 белковой последовательности. Это может влиять на структуру и функциональные свойства рецептора, изменяя его конформацию, аффинность к серотонину или взаимодействие с

внутриклеточными сигнальными путями. В исследовании Karanovic и соавторов (2015), проведенном на сербской психиатрической выборке, авторы обнаружили ассоциацию между минорным аллелем С полиморфизма C23S и повышенным риском СП [47].

Ген-транспортер серотонина

Ген SLC6A4 кодирует серотониновый транспортер (SERT), регулирующий уровень серотонина (5-HT) в синаптической щели путем его обратного захвата в пресинаптический нейрон [48]. Этот процесс необходим для завершения серотонинергической передачи и поддержания нейротрансмиттерного баланса. SERT функционирует как натрий-зависимый симпортер: транспорт серотонина происходит совместно с двумя ионами Na^+ и одним ионом Cl^- , что обеспечивает электрохимический градиент, необходимый для активного переноса. После доставки внутрь клетки серотонин либо повторно используется в везикулах, либо разрушается ферментом моноаминоксидазой (MAO). Натрий-зависимость обусловлена необходимостью использования разницы концентраций Na^+ вне и внутри клетки для обеспечения энергонезависимого транспорта серотонина против его градиента. Ген расположен на хромосоме 17q11.1-17q12, кодирует белок, состоящий из 630 аминокислот с 12 трансмембранными доменами [48].

Ген SLC6A4 особенно важен для нейропсихиатрических функций и связан с риском развития различных психических расстройств, включая СП. Ген SLC6A4 включает функциональный полиморфизм промотора (5-HTTLPR). Длинный аллель (L) промотора характеризуется более высокой транскрипционной активностью. Короткий аллель (S) имеет более низкую транскрипционную активность [49]. Исследование Consolono и соавт. (2018) продемонстрировало, что экспрессия гена транспортера серотонина в периферической крови может служить перспективным биомаркером для прогнозирования СП у пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР) [50]. В результате исследования индийских ученых частота аллеля L-гена 5-HTTLPR была значительно выше у людей, совершивших самоубийство [51]. В свою очередь, исследование, проведенное среди жителей Новосибирска, выявило связь между генетическими вариациями гена SLC6A4, кодирующего транспортер серотонина, и наличием депрессии [52].

Ген моноаминоксидаза А

Ген MAOA (моноаминоксидаза А) кодирует фермент, катализирует окислительное дезаминирование моноаминовых нейротрансмиттеров, таких, как серотонин, дофамин и норэпинефрин. MAOA локализуется преимущественно в катехоламинергических и серотонинергических нейронах, особенно в лимбической системе и префронтальной коре, которые регулируют поведение, эмоции и стрессовые реакции. Известны два изофермента моноаминоксидазы: MAO-A и MAO-B, расположенные на хромосоме X в области p11.23-11.4. Ген MAOA содержит в своей промоторной области варибельное число tandemных повторов (VNTR) длиной 30 пар оснований [53]. Экспериментальные исследования *in vitro* выявили, что аллели с 3,5 или 4 копиями повторяющейся последовательности демонстрируют значительно более высокую транскрипционную

активность по сравнению с аллелями, содержащими 3 или 5 копий [54]. В работе Zhang и соавт. (2016), проведенной на выборке азиатских подростков, была обнаружена положительная связь между низкой активностью гена MAOA (аллель L) и склонностью к агрессивному поведению, особенно у тех, кто подвергался жестокому обращению в детстве [55]. В контексте физического или эмоционального насилия пациенты в группе MAOA-L демонстрировали большую тенденцию к агрессии, чем пациенты в группе MAOA-H [56]. При MAOA-L метаболизм серотонина замедляется, затем повышенный уровень 5-НТ в синапсах ведет к десенситизации 5-НТ-рецепторов (особенно 5-НТ1А, 5-НТ2А), что в свою очередь ведет к дисфункции ингибиторных нейронных цепей, вызывает импульсивность, агрессию и повышает риск суицида. Хронически повышенный уровень серотонина из-за низкоактивного варианта MAOA может привести к десенситизации серотонинергической системы, что в долгосрочной перспективе парадоксально снижает серотонинергическую активность и способствует аффективным расстройствам. Также 5-НТ участвует в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (НРА) оси, отвечающей за стресс-ответ. Дефицит 5-НТ ведет к гиперактивации НРА, это, в свою очередь, приводит к хроническому избытку кортизола, как следствие, появляется атрофия гиппокампа, приводящая к депрессии и суицидальности.

Связь между агрессивным поведением и СП можно объяснить с нейробиологической точки зрения через общий нейрохимический и генетический фон, включающий дисфункцию серотонинергической и катехоламинергической систем. Исследования пакистанской популяции показали, что взаимодействие между полиморфизмами гена MAOA и опытом насилия может оказывать значительное влияние на развитие агрессивного поведения [57]. Среди женщин с аффективным расстройством, которые ранее пытались совершить насильственное самоубийство, обнаружен повышенный уровень генотипа AA для однонуклеотидного полиморфизма rs5906957 гена MAOA [58]. Полиморфизмы гена MAOA могут модулировать реакцию на стрессовые события. Например, носители аллеля MAOA-L более чувствительны к раннему травматическому опыту, что повышает риск антисоциального поведения и агрессии. Исследование словенской популяции показало тенденцию к ассоциации аллеля 3R полиморфизма MAOA-uVNTR с самоубийством, особенно в случаях ненасильственных методов [59]. Полиморфизмы в этом гене также могут влиять на личностные черты, связанные с СП [60]. В исследовании Zhang и соавт. (2017) было обнаружено, что китайские подростки с высокой экспрессией аллеля MAOA-VNTR и генотипом 5-HTTLPR "SS" демонстрировали высокие тенденции к агрессии с увеличением СП в детстве [61].

Таким образом, гены серотонинергической системы (TPH1, TPH2, 5HTT2A, 5-HT1A, SLC6A4, 5-HT2C, MAOA) (Таблица 1) играют ключевую роль в регуляции аффективных состояний и СП. Дисфункция серотониновой нейротрансмиссии связана с повышенной импульсивностью, агрессией и нарушенной стресс-адаптацией, что повышает риск СМ и СП. Полиморфизмы в этих генах ассоциированы с изменениями серотонинового метаболизма, аномальной активацией стресс-реакции и суицидальным риском.

Таблица 1

Гены серотонинергической системы

Ген	Функция	Хромосомное расположение	ОНП	Связь с суицидальным поведением	Дополнительная информация
TPH1 (Tryptophan Hydroxylase 1)	Кодирует фермент триптофан-гидроксилазу 1, катализирующий первый этап биосинтеза серотонина в периферической системе	11p15.3-p14	rs1800532, rs1799913	Нарушение биосинтеза серотонина может приводить к дефициту серотонина в организме, что связано с депрессией и нарушенной эмоциональной регуляцией, повышающими риск СП.	Участвует в синтезе серотонина вне мозга (например, в кишечнике и сосудах).
TPH2 (Tryptophan Hydroxylase 2)	Кодирует фермент триптофан-гидроксилазу 2, участвующий в синтезе серотонина в ЦНС	12q21.1	rs4570625, rs7305115, rs4641528	Дисфункция фермента приводит к снижению синтеза серотонина в мозге, что ассоциировано с нарушенной стрессовой реакцией, тревожностью, депрессией и суицидальностью.	Экспрессируется преимущественно в серотонинергических нейронах головного мозга.
5-HT _{2A} (Serotonin Receptor 2A, HTR2A)	Кодирует серотониновый рецептор 2A (5-HT _{2A}), участвующий в передаче нейросигналов	13q14-q21	rs6313, rs6311, rs6314	Аномальная активность рецептора 5-HT _{2A} может приводить к нарушениям нейротрансмиссии, влияя на эмоциональную регуляцию, импульсивность и восприимчивость к стрессу, что увеличивает риск СП.	Влияет на функции префронтальной коры и лимбической системы, участвующих в контроле эмоций.

5-HT1A (Serotonin Receptor 1A, HTR1A)	Кодирует серотониновый рецептор 1A (5-HT1A), ингибирующий нейрональную активность	5q12.3	rs6295	Снижение активности 5-HT1A-рецепторов приводит к дисфункции серотонинергической системы, увеличивая восприимчивость к стрессу и риск депрессии и суицидальности.	Важен для механизма торможения нейрональной активности в ответ на стрессовые стимулы.
SLC6A4 (Serotonin Transporter, SERT)	Кодирует мембранный переносчик серотонина (SERT), регулирующий обратный захват серотонина из синаптической щели	17q11.2	5-HTTLPR (S/L), rs25531	Измененная активность серотонинового транспортера может снижать уровень серотонина в синапсах, усиливая стрессовую реакцию и повышая риск СП.	Ген регулирует скорость обратного захвата серотонина, определяя уровень нейромедиатора в синаптической щели.
5-HT2C (Serotonin Receptor 2C, HTR2C)	Кодирует серотониновый рецептор 2C, регулирующий пищевое поведение, настроение и импульсивность	Xq23	rs6318	Дисфункция 5-HT2C-рецепторов связана с нарушенной регуляцией импульсивности и агрессии, что увеличивает риск СП.	Взаимодействует с дофаминовой системой, участвуя в механизмах контроля эмоций.
MAOA (Monoamine Oxidase A)	Кодирует фермент моноаминоксидазу А, разрушающий серотонин, дофамин и норадреналин	Xp11.3	uVNTR (3R/4R), rs6323, rs5906957	Гиперактивность или недостаточная активность MAOA приводит к дисбалансу моноаминов (серотонина, дофамина), что может вызывать повышенную импульсивность, агрессию и СП.	Важен для регуляции нейромедиаторного баланса и эмоциональной стабильности.

Ген COMT

Фермент COMT (катехол-о-метилтрансфераза) катализирует перенос метильной группы на катехоламины, что приводит к их инактивированию и выведению их

из организма [62]. COMT (катехол-о-метилтрансфераза) ген, кодирующий этот фермент, расположен на 22q11.2. хромосоме. Определенные комбинации генетических вариаций (гаплотипы) в гене COMT связаны с суицидальным поведением у пациентов с аффективными расстройствами, учитывая воздействие жестокого обращения в детстве. В группе из 258 пациентов гаплотип GAT (rs737865, rs6269, rs4633) был значительно связан с попытками суицида. Также была выявлена тенденция к самоповреждающему поведению и ненасильственным суицидальным попыткам, хотя эти связи не были статистически значимы после корректировки на множественные тесты. Аналогичные результаты того же исследования были получены для гаплотипа GATA (rs737865, rs6269, rs4633, rs4680) [63].

Мета-анализ, проведенный в 2017 году, исследуя связь между полиморфизмом COMT Val158Met и предрасположенностью к суициду, выявил, что у женщин наблюдалось статистически значимое влияние этого полиморфизма на риск суицида в гомозиготном и рецессивном моделях, в то время как у мужчин такой ассоциации не обнаружено [64]. Аналогичны результаты другого исследования, в котором у женщин, совершивших попытку суицида, генотип G/G гена COMT rs4680 встречается значительно чаще [65]. В другом исследовании гены SLC6A4, DRD2 и MAOA не показали значимой ассоциации с суицидальным поведением [66]. Пациенты с генотипом Met158 и аллелем Met имели повышенный риск суицидальных попыток. В то же время метанализ González-Castro TB и соавт. (2018) показал, что полиморфизм Val108/158Met гена COMT не связан с суицидальным поведением в общей популяции. Однако у мужчин этот полиморфизм повышает риск, у женщин – снижает. В азиатских популяциях он связан с суицидальным поведением. Эти результаты требуют дальнейшего изучения с использованием больших выборок [67].

Ген DRD2

Ген DRD2 (дофаминовый D2 рецептор) также участвует в регуляции суицидального поведения. DRD2 – ген, расположенный на хромосоме 11q23.3. Он кодирует подтип D2 рецептора дофамина, белка, который играет решающую роль в системе вознаграждения мозга [68]. Система вознаграждения мозга – это сложная нейронная сеть, регулирующая формирование положительных эмоций, мотивацию, обучение и поведение, связанное с получением удовольствия [69]. Основу системы вознаграждения составляет мезолимбический путь, включающий вентральную область покрышки как главный источник дофамина, нуклеус аккубенс как ключевую зону его действия, а также ПФК, гиппокамп и миндалину, участвующие в когнитивной обработке и эмоциональной оценке вознаграждений [70].

Дофамин, являясь основным медиатором системы вознаграждения, синтезируется из тирозина с участием ферментов тирозингидроксилазы и ДОФА-декарбоксилазы [71]. Его действие реализуется через активацию дофаминовых рецепторов, среди которых D1-рецепторы усиливают нейронную активность, а D2-рецепторы, напротив, обладают тормозящим эффектом. Полиморфизмы гена DRD2, такие, как rs1800497 (Taq1A), могут изменять экспрессию D2-рецепторов, что влияет на чувствительность организма к дофамину [72].

Исследования показывают, что снижение плотности D2-рецепторов связано с ослабленным контролем дофаминергической активности, что ведёт к уменьшению субъективного ощущения удовольствия и, как следствие, к развитию ангедонии [73]. В европеоидной расе с алкогольной зависимостью были изучены полиморфизмы SNP в генах DRD2 и ANKK1 у 169 пациентов, совершивших попытку самоубийств [74].

Полиморфизм Taq1A(rs1800497), упоминавшийся выше, находится в 3'-фланкирующей области DRD2, ассоциируется со сниженной экспрессией рецептора D2. Установлено, что плотность рецепторов DRD2 в полосатом теле изменяется в зависимости от генетического варианта полиморфизма rs1800497. Сниженная чувствительность к вознаграждению может сделать людей более восприимчивыми к стрессу и негативным эмоциям, которые являются известными факторами риска суицидальных мыслей.

Ген ANKK1

Ген ANKK1 (анкириновый повтор и киназный домен, содержащий 1) тесно связан с геном дофаминального рецептора D2 (DRD2) на участке хромосомы 11q23.1 [75]. Ген ANKK1 кодирует предполагаемую киназу ANKK1. ANKK1 – это белок, содержащий анкириновые повторы и домен киназы. Он расположен на хромосоме 11q23.2 и состоит из восьми экзонов, образующих последовательность примерно 13 тысяч нуклеотидов [76]. Ген ANKK1 имеет решающее значение для правильного функционирования нейронов в полосатом теле, области мозга, участвующей в вознаграждении и мотивации. Нарушения в ANKK1 могут привести к поведенческим изменениям, аналогичным тем, которые наблюдаются у людей с определенным вариантом (аллель A1) полиморфизма Taq1A. Данный аллель A1 находится примерно на 10 тысяч пар оснований ниже гена DRD2 полиморфизма Taq1A (rs1800497T) [77]. Ген ANKK1, связанный с зависимостью и структурой мозга, может потенциально способствовать возникновению суицидальных мыслей посредством нескольких механизмов. Как сообщается в литературе, злоупотребление психоактивными веществами может привести к ряду проблем с психическим здоровьем, включая депрессию, тревогу и психоз [78]. Эти состояния могут увеличить риск возникновения суицидальных мыслей. Ген ANKK1, связанный с зависимостью, по-разному экспрессируется в ходе клеточного цикла в нейронных предшественниках [79]. Эти аномалии могут ухудшить способность человека справляться со стрессом, потенциально увеличивая риск суицидальных мыслей. В результате, роль ANKK1 в дофаминовой системе и структуре мозга также может сделать людей более восприимчивыми к негативным последствиям стресса, что может способствовать суицидальным мыслям и поведению.

Заключение

Генетические исследования суицидального поведения представляют одно из наиболее перспективных направлений в психиатрии и нейробиологии, поскольку они позволяют глубже понять механизмы, лежащие в основе формирования суицидального риска. Совокупность данных указывает на то, что предрасположенность

к суицидальному поведению обусловлена взаимодействием ряда биологических процессов, включая нейромедиаторную дисрегуляцию, гиперактивность стресс-осей, нарушение нейропластичности и нейроиммунные сдвиги. Особую значимость в патогенезе суицидальности приобретают гены серотониновой системы (TRH1, TRH2, 5HTR2A, 5-HT1A, SLC6A4, 5-HT2C, MAOA), регулирующие синтез, транспорт и метаболизм серотонина, чьи дисфункции ассоциируются с повышенной импульсивностью, нарушенной эмоциональной регуляцией и сниженной способностью к адаптации в стрессовых условиях. Наряду с этим гены дофаминергической системы (ANKK1, DRD2, COMT), отвечающие за модуляцию вознаграждения и поведенческих реакций, могут усиливать негативный эмоциональный фон и формировать суицидальные мысли в сочетании с хроническими стрессовыми воздействиями. В совокупности эти изменения отражают сложное взаимодействие генетических, эпигенетических и внешнесредовых факторов, при котором эпигенетические механизмы, такие, как метилирование ДНК и модификации гистонов, способны как усиливать, так и ослаблять патологические эффекты. Выявление и изучение новых генетических предикторов, а также их связи с факторами среды и психическим статусом, открывают перспективы для разработки инновационных терапевтических стратегий и профилактических мер. В частности, персонализированные подходы, нацеленные на коррекцию эпигенетических и нейротрансмиттерных дисбалансов, могут существенно повысить эффективность лечения и снизить вероятность повторных суицидальных попыток, что подчёркивает критическую важность дальнейших комплексных исследований в этой области.

Вклад авторов

А.Б. – написание оригинального текста, оформление работы; **Р.Т.** - редактирование текста, получение финансирования; **С.Ч.** – сбор данных; **О.Ф.** – анализ данных, **М.Б.** – анализ данных.

Финансирование

Данная научно-исследовательская работа выполнена при поддержке программы целевого финансирования – BR18574196 – «Изучение генетических механизмов формирования суицидального поведения для разработки стратегий прогнозирования и профилактики суицида».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм

Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

Список литературы

1. Lopes F, McMahon F. The Promise and Limits of Suicide Genetics. American Journal of Psychiatry. 2019;176:600–2. doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19060613

2. Allegrini AG, Cheesman R, Rimfeld K, et al. The p factor: genetic analyses support a general dimension of psychopathology in childhood and adolescence. *J Child Psychol Psychiatry*. 2020;61:30–9. doi.org/10.1111/jcpp.13113
3. Fehling KB, Selby EA. Suicide in DSM-5: Current Evidence for the Proposed Suicide Behavior Disorder and Other Possible Improvements. *Front Psychiatry*. 2020;11:499980. doi.org/10.3389/fpsyt.2020.499980
4. Lee PH, Anttila V, Won H, et al. Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell*. 2019;179:1469–1482.e11. doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.020
5. Makhanova AM, Ponamareva OA, Tatayeva RK. The Relationship between blood cholesterol and suicidal behaviour. *BULLETIN of the LN Gumilyov Eurasian National University BIOSCIENCE Series*. 2023;144:95–114
6. Inoue K, Seksenbayev N, Chaizhunusova N, et al. An Exploration of the Labor, Financial, and Economic Factors Related to Suicide in the Republic of Kazakhstan. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:6992. doi.org/10.3390/ijerph18136992
7. Sullivan PF, Geschwind DH. Defining the Genetic, Genomic, Cellular, and Diagnostic Architectures of Psychiatric Disorders. *Cell*. 2019;177:162–83. doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.015
8. González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, Genis-Mendoza AD, et al. Identification of gene ontology and pathways implicated in suicide behavior: Systematic review and enrichment analysis of GWAS studies. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2019;180:320–9. doi.org/10.1002/ajmg.b.32731
9. Mirkovic B, Laurent C, Podlipski M-A, et al. Genetic Association Studies of Suicidal Behavior: A Review of the Past 10 Years, Progress, Limitations, and Future Directions. *Front Psychiatry*. 2016;7. doi.org/10.3389/fpsyt.2016.00158
10. Makhanova AM, Ponamareva OA, Tatayeva RK. A thesiographic picture of the blood of patients who have made a suicide attempt. *ResearchGate*. 2024;1:51–63. doi.org/10.53065/kaznmu.2024.68.1.005
11. Baharikhoob P, Kolla NJ. Microglial Dysregulation and Suicidality: A Stress-Diathesis Perspective. *Front Psychiatry*. 2020;11:781. doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00781
12. Brent DA, Melhem NM, Oquendo M, et al. Familial Pathways to Early-Onset Suicide Attempt: A 5.6-Year Prospective Study. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:160–8. doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2141
13. O'Reilly LM, Kuja-Halkola R, Rickert ME, et al. The intergenerational transmission of suicidal behavior: an offspring of siblings study. *Transl Psychiatry*. 2020;10:1–11. doi.org/10.1038/s41398-020-0850-6
14. 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. *AJP*. 2020;177:928–35. doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20010017
15. González-Castro TB, Juárez-Rojop IE, Tovilla-Zárate CA, et al. Gene-environment interaction between HPA-axis genes and trauma exposure in the suicide behavior: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2023;164:162–70. doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.06.011
16. Arango-Tobón OE, Tabares ASG, Serrano SJO. Structural Model of Suicidal Ideation and Behavior: Mediating Effect of Impulsivity. *An Acad Bras Cienc*. 2021;93:e20210680. doi.org/10.1590/0001-3765202120210680
17. Tatayeva R, Tussupova A, Koygeldinova S, et al. The Level of Serotonin and the Parameters of Lipid Metabolism Are Dependent on the Mental Status of Patients with Suicide Attempts. *Psychiatry International*. 2024;5:773–92. doi.org/10.3390/psychiatryint5040053

18. Menon V, Kattimani S. Suicide and Serotonin: Making Sense of Evidence. *Indian J Psychol Med.* 2015;37:377–8. doi.org/10.4103/0253-7176.162910
19. Glick AR. The role of serotonin in impulsive aggression, suicide, and homicide in adolescents and adults: a literature review. *Int J Adolesc Med Health.* 2015;27:143–50. doi.org/10.1515/ijamh-2015-5005
20. Nedic Erjavec G, Tudor L, Nikolac Perkovic M, et al. Serotonin 5-HT_{2A} receptor polymorphisms are associated with irritability and aggression in conduct disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2022;117:110542. doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110542
21. Hernández-Díaz Y, Genis-Mendoza AD, González-Castro TB, et al. Association and Genetic Expression between Genes Involved in HPA Axis and Suicide Behavior: A Systematic Review. *Genes.* 2021;12:1608. doi.org/10.3390/genes12101608
22. Martínez A, Knappskog PM, Haavik J. A structural approach into human tryptophan hydroxylase and its implications for the regulation of serotonin biosynthesis. *Curr Med Chem.* 2001;8:1077–91. doi.org/10.2174/0929867013372616
23. Bennett PJ, McMahon WM, Watabe J, et al. Tryptophan hydroxylase polymorphisms in suicide victims. *Psychiatr Genet.* 2000;10:13–7. doi.org/10.1097/00041444-200010010-00003
24. Antypa N, Serretti A, Rujescu D. Serotonergic genes and suicide: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23:1125–42. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.03.013
25. Genis-Mendoza AD, Hernández-Díaz Y, González-Castro TB, et al. Association between TPH1 polymorphisms and the risk of suicide behavior: An updated meta-analysis of 18,398 individuals. *Front Psychiatry.* 2022;13:932135. doi.org/10.3389/fpsyt.2022.932135
26. Beden O, Senol E, Atay S, et al. TPH1 A218 allele is associated with suicidal behavior in Turkish population. *Legal Medicine.* 2016;21:15–8. doi.org/10.1016/j.legalmed.2016.05.005
27. González-Castro TB, Juárez-Rojop I, López-Narváez ML, et al. Association of TPH-1 and TPH-2 gene polymorphisms with suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2014;14:196. doi.org/10.1186/1471-244X-14-196
28. Karanović J, Ivković M, Jovanović VM, et al. Tryptophan Hydroxylase 1 Variant rs1800532 is Associated with Suicide Attempt in Serbian Psychiatric Patients but does not Moderate the Effect of Recent Stressful Life Events. *Suicide Life Threat Behav.* 2016;46:664–8. doi.org/10.1111/sltb.12246
29. Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry.* 2020;25:530–43. doi.org/10.1038/s41380-019-0615-x
30. Lee SM, Lee S, Kang WS, et al. Gray Matter Volume Reductions Were Associated with TPH1 Polymorphisms in Depressive Disorder Patients with Suicidal Attempts. *Psychiatry Investig.* 2018;15:1174–80. doi.org/10.30773/pi.2018.11.01
31. Sinenko SA, Kuzmin AA, Skvortsova EV, et al. Tryptophan Hydroxylase-2-Mediated Serotonin Biosynthesis Suppresses Cell Reprogramming into Pluripotent State. *Int J Mol Sci.* 2023;24:4862. doi.org/10.3390/ijms24054862
32. Kulikov AV, Popova NK. Tryptophan hydroxylase 2 in seasonal affective disorder: underestimated perspectives? *Reviews in the Neurosciences.* 2015;26. doi.org/10.1515/revneuro-2015-0013
33. Choong MY, Tee SF, Tang PY. Meta-analysis of polymorphisms in TPH2 gene and suicidal behavior. *Psychiatry Res.* 2014;220:1163–6. doi.org/10.1016/j.psychres.2014.07.076
34. Ottenhof KW, Sild M, Lévesque ML, et al. TPH2 polymorphisms across the spectrum of psychiatric morbidity: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;92:29–42. doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.018
35. López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, González-Castro TB, et al. Association analysis of TPH-1 and TPH-2 genes with suicidal behavior in patients with attempted suicide in Mexican population. *Compr Psychiatry.* 2015;61:72–7. doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.05.002

36. Kilicaslan DY, Cumaogullari O, Emiral E, et al. Investigation of polymorphic variants of SLC6A4, TPH-1, and TPH-2 genes in cases of completed suicide 2022. doi.org/10.31083/jomh.2021.116
37. Polter AM, Li X. 5-HT1A receptor-regulated signal transduction pathways in brain. *Cell Signal*. 2010;22:1406–12. doi.org/10.1016/j.cellsig.2010.03.019
38. Joyce PR, Stephenson J, Kennedy M, et al. The presence of both serotonin 1A receptor (HTR1A) and dopamine transporter (DAT1) gene variants increase the risk of borderline personality disorder. *Front Genet*. 2014;4:313. doi.org/10.3389/fgene.2013.00313
39. Höfer P, Schosser A, Calati R, et al. The impact of serotonin receptor 1A and 2A gene polymorphisms and interactions on suicide attempt and suicide risk in depressed patients with insufficient response to treatment—a European multicentre study. *International Clinical Psychopharmacology*. 2016;31. doi.org/10.1097/YIC.0000000000000101
40. Banlaki Z, Elek Z, Nanasi T, et al. Polymorphism in the serotonin receptor 2a (HTR2A) gene as possible predisposal factor for aggressive traits. *PLoS One*. 2015;10:e0117792. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117792
41. Parajulee A, Kim K. Structural studies of serotonin receptor family. *BMB Rep*. 2023;56:527–36. doi.org/10.5483/BMBRep.2023-0147
42. Ben-Efraim YJ, Wasserman D, Wasserman J, et al. Family-based study of HTR2A in suicide attempts: observed gene, gene × environment and parent-of-origin associations. *Mol Psychiatry*. 2013;18:758–66. doi.org/10.1038/mp.2012.86
43. Li M, Wang H, Li J, et al. Peer victimization, depression, and non-suicidal self-injury among Chinese adolescents: the moderating role of the 5-HTR2A gene rs6313 polymorphism. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2022;16:108. doi.org/10.1186/s13034-022-00532-4
44. Wang J-Y, Jia C-X, Lian Y, et al. Association of the HTR2A 102T/C polymorphism with attempted suicide: a meta-analysis. *Psychiatr Genet*. 2015;25:168–77. doi.org/10.1097/YPG.0000000000000091
45. Ghasemi A, Seifi M, Baybordi F, et al. Association between serotonin 2A receptor genetic variations, stressful life events and suicide. *Gene*. 2018;658:191–7. doi.org/10.1016/j.gene.2018.03.023
46. González-Castro TB, Tovilla-Zárate C, Juárez-Rojop I, et al. Association of the 5HTR2A gene with suicidal behavior: CASE-control study and updated meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2013;13:25. doi.org/10.1186/1471-244X-13-25
47. Karanović J, Šviković S, Pantović M, et al. Joint effect of ADARB1 gene, HTR2C gene and stressful life events on suicide attempt risk in patients with major psychiatric disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2015;16:261–71. doi.org/10.3109/15622975.2014.1000374
48. Baudry A, Pietri M, Launay J-M, et al. Multifaceted Regulations of the Serotonin Transporter: Impact on Antidepressant Response. *Front Neurosci*. 2019;13:91. https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00091
49. Goldman N, Gleit DA, Lin Y-H, et al. The Serotonin Transporter Polymorphism (5-HTTLPR): Allelic Variation and Links with Depressive Symptoms. *Depress Anxiety*. 2010;27:260–9. doi.org/10.1002/da.20660
50. Consoloni J-L, Ibrahim EC, Lefebvre M-N, et al. Serotonin transporter gene expression predicts the worsening of suicidal ideation and suicide attempts along a long-term follow-up of a Major Depressive Episode. *European Neuropsychopharmacology*. 2018;28:401–14. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.015
51. Sivaramakrishnan S, Venkatesan V, Paranthaman SK, et al. Impact of Serotonin Pathway Gene Polymorphisms and Serotonin Levels in Suicidal Behaviour. *Medical Principles and Practice*. 2023;32:250–9. doi.org/10.1159/000534069
52. Gafarov VV, Gromova EA, Gubina MA, et al. Association of Polymorphisms of the Serotonin Transporter Gene SLC6A4 with Depression. *Neurosci Behav Physi*. 2024;54:655–9. doi.org/10.1007/s11055-024-01645-3

53. Manca M, Pessoa V, Lopez AI, et al. The Regulation of Monoamine Oxidase A Gene Expression by Distinct Variable Number Tandem Repeats. *J Mol Neurosci*. 2018;64:459–70. doi.org/10.1007/s12031-018-1044-z
54. Kõks G, Prans E, Ho XD, et al. Genetic interaction between two VNTRs in the MAOA gene is associated with the nicotine dependence. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245:733–9. doi.org/10.1177/1535370220916888
55. Zhang Y, Ming Q, Wang X, et al. The interactive effect of the MAOA-VNTR genotype and childhood abuse on aggressive behaviors in Chinese male adolescents. *Psychiatr Genet*. 2016;26:117–23. doi.org/10.1097/YPG.0000000000000125
56. Schlüter T, Winz O, Henkel K, et al. MAOA-VNTR polymorphism modulates context-dependent dopamine release and aggressive behavior in males. *Neuroimage*. 2016;125:378–85. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.03
57. Shah SS, Mohyuddin A, Colonna V, et al. Monoamine Oxidase A gene polymorphisms and self reported aggressive behaviour in a Pakistani ethnic group. *J Pak Med Assoc*. 2015;65:818–24
58. Ludwig B, Carlberg L, Kienesberger K, et al. Monoamino Oxidase A Gene Single-Nucleotide Polymorphisms and Methylation Status and the Risk of Violent Suicide Attempts in Affective Disorder Patients. *Front Psychiatry*. 2021;12:667191. doi.org/10.3389/fpsyt.2021.667191
59. Uršič K, Zupanc T, Paska AV. Analysis of promoter polymorphism in monoamine oxidase A (MAOA) gene in completed suicide on Slovenian population. *Neurosci Lett*. 2018;673:111–5. doi.org/10.1016/j.neulet.2018.02.063
60. Balestri M, Calati R, Serretti A, et al. Maa and Maob polymorphisms and personality traits in suicide attempters and healthy controls: a preliminary study. *Psychiatry Res*. 2017;249:212–7. doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.020
61. Zhang Y, Ming Q-S, Yi J-Y, et al. Gene-Gene-Environment Interactions of Serotonin Transporter, Monoamine Oxidase A and Childhood Maltreatment Predict Aggressive Behavior in Chinese Adolescents. *Front Behav Neurosci*. 2017;11:17. doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00017
62. Qayyum A, Zai CC, Hirata Y, et al. The Role of the Catechol-o-methyltransferase (COMT) Gene Val158Met in Aggressive Behavior, A Review of Genetic Studies. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13:802–14. doi.org/10.2174/1570159X13666150612225836
63. Bernegger A, Kienesberger K, Carlberg L, et al. The Impact of COMT and Childhood Maltreatment on Suicidal Behaviour in Affective Disorders. *Sci Rep*. 2018;8:692. doi.org/10.1038/s41598-017-19040-z
64. Sadeghiyeh T, Hosseini Biouki F, Mazaheri M, et al. Association between Catechol-O-Methyltransferase Val158Met (158G/A) Polymorphism and Suicide Susceptibility: A Meta-analysis. *J Res Health Sci*. 2017;17:383
65. Sun S, Hu X, Zhang J-Y, et al. The COMT rs4680 polymorphism and suicide attempt in rural Shandong, China. *Psychiatric Genetics*. 2016;26:1. doi.org/10.1097/YPG.0000000000000133
66. Sanabrais-Jiménez MA, Aguilar-García A, Hernández-Muñoz S, et al. Association study of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) rs4680 Val158Met gene polymorphism and suicide attempt in Mexican adolescents with major depressive disorder. *Nord J Psychiatry*. 2022;76:202–6. doi.org/10.1080/08039488.2021.1945682
67. González-Castro TB, Hernández-Díaz Y, Juárez-Rojop IE, et al. The role of COMT gene Val108/158Met polymorphism in suicidal behavior: systematic review and updated meta-analysis. *NDT*. 2018;14:2485–96. doi.org/10.2147/NDT.S172243

68. Blum K, Bowirrat A, Elman I, et al. Evidence for the DRD2 Gene as a Determinant of Reward Deficiency Syndrome (RDS). Clin Exp Psychol. 2023;9:8–11
69. Rademacher L, Schulte-Rüther M, Hanewald B, et al. Reward: From Basic Reinforcers to Anticipation of Social Cues. 2015;30:207–21. doi.org/10.1007/7854_2015_429
70. Saberi B. Reward System Components in Addictive Disorders. OAJAP. 2019;2. doi.org/10.33552/OAJAP.2019.02.000535
71. Ford CP. The role of D2-autoreceptors in regulating dopamine neuron activity and transmission. Neuroscience. 2014;282:13–22. doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.01.025
72. Richter A, Barman A, Wüstenberg T, et al. Behavioral and Neural Manifestations of Reward Memory in Carriers of Low-Expressing versus High-Expressing Genetic Variants of the Dopamine D2 Receptor. Front Psychol. 2017;8:654. doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00654
73. Blum K. Molecular role of dopamine in anhedonia linked to reward deficiency syndrome RDS and anti-reward systems. Front Biosci. 2018;10:309–25. doi.org/10.2741/s518
74. Jasiewicz A, Samochowiec A, Samochowiec J, et al. Suicidal Behavior and Haplotypes of the Dopamine Receptor Gene (DRD2) and ANKK1 Gene Polymorphisms in Patients with Alcohol Dependence – Preliminary Report. PLoS One. 2014;9:e111798. doi.org/10.1371/journal.pone.0111798
75. Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. Hum Mutat. 2004;23:540–5. doi.org/10.1002/humu.20039
76. Manning G, Whyte DB, Martinez R, et al. The protein kinase complement of the human genome. Science. 2002;298:1912–34. doi.org/10.1126/science.1075762
77. Stice E, Spoor S, Bohon C, et al. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. Science. 2008;322:449–52. doi.org/10.1126/science.1161550
78. Koeneke A, Ponce G, Troya-Balseca J, et al. Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1 Gene, and Addiction Vulnerability. Int J Mol Sci. 2020;21:2516. doi.org/10.3390/ijms21072516
79. España-Serrano L, Guerra Martín-Palanco N, Montero-Pedrazuela A, et al. The Addiction-Related Protein ANKK1 is Differentially Expressed During the Cell Cycle in Neural Precursors. Cereb Cortex. 2017;27:2809–19. doi.org/10.1093/cercor/bhw129

Серотонергиялық және дофаминергиялық жүйенің гендері және олардың суицидтік мінез-құлықпен байланысты полиморфизмдері

А.Б. Тусупова*¹, Р.К. Татаева¹, Ж.П. Сембаева¹, С.И. Чухатина², О.Ю. Федоренко³, М.М. Байбулова⁴

¹Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

²№1 көпсалалы қалалық аурухана, Астана, Қазақстан

³Психикалық денсаулық ғылыми-зерттеу институты, Томск ұлттық ғылыми медициналық орталығы, Томск, Ресей

⁴Балалар мен жасөспірімдер туризмі және өлкетану орталығы, Астана, Қазақстан

Аңдатпа. Суицидтік мінез-құлық биологиялық, психологиялық, әлеуметтік және қоршаған орта факторларының өзара әрекеттесуінен туындайтын күрделі көп факторлы құбылыс. Суицидтік

мінез-құлықтың биологиялық негіздерін зерттеудің негізгі бағыттарының бірі генетикалық бейімділікті зерттеу болып табылады, бұл отбасылық, егіздік және молекулалық-генетикалық зерттеулермен расталады. Серотонергиялық (TPH1, TPH2, 5HTR2A, 5-HT1A, SLC6A4, 5-HT2C, MAOA) және дофаминергиялық (ANKK1, DRD2, COMT) жүйелердің гендері аффективті күйлер мен суицидтік мінез-құлықты реттеуде ерекше рөл атқарады. Серотонин көңіл-күйді, импульсивтілікті және стресстік реакцияны реттеуге қатысатын негізгі нейротрансмиттер болып табылады және оның теңгерімсіздігі депрессиямен және суицидтік мінез-құлық қаупінің жоғарылауымен байланысты. Дофаминергиялық жүйе, өз кезегінде, мотивацияға, когнитивтік процестерге және стресске жауап беруге әсер етеді және оның дисфункциясы импульсивтіліктің және эмоционалдық тұрақсыздықтың дамуына ықпал етуі мүмкін, бұл сонымен қатар суицидтік әрекеттер қаупін арттырады. Суицидтік мінез-құлықтың генетикалық предикторларын зерттеуге бағытталған көптеген зерттеулерге қарамастан, олардың нәтижелері қарама-қайшы болып қала береді. Сынамаларды іріктеу, генотиптеу әдістері мен статистикалық деректерді өңдеудегі айырмашылықтар, сондай-ақ эпигенетикалық механизмдердің ықтимал әсері қолда бар деректерді жан-жақты талдауды және суицид қаупінің молекулярлық негіздерін одан әрі зерттеуді талап етеді. Бұл шолудың мақсаты – соңғы 12 жылдағы (2013–2024) ғылыми жарияланымдарды талдау негізінде суицидтік мінез-құлықпен байланысты генетикалық факторлар туралы деректерді жүйелеу. Гендік полиморфизм қауымдастығын зерттеу ерте диагностиканы және алдын алудың тиімді стратегияларын әзірлеуді жеңілдетуі мүмкін.

Түйін сөздер: суицид, өзіне қол жұмсау әрекеті, кандидат гендер, бір нуклеотидтік полиморфизм, серотонергиялық жүйе, дофаминергиялық жүйе

Serotonergic and dopaminergic system genes and their polymorphisms associated with suicidal behavior

**A.B. Tussupova^{*1}, R.K. Tatayeva¹, Zh.P. Sembaeva¹, S.I. Chukhatina², O.Yu. Fedorenko³,
M.M. Baibulova⁴**

¹*L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan*

²*Multidisciplinary City Hospital No. 1, Astana, Kazakhstan*

³*Research Institute of Mental Health, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia*

⁴*Center for Children and Youth Tourism and Local History, Astana, Kazakhstan*

Abstract. Suicidal behavior is a complex, multifactorial phenomenon caused by the interaction of biological, psychological, social, and environmental factors. One of the key areas in the study of the biological basis of suicidal behavior is the study of genetic predisposition, which is confirmed by family, twin, and molecular genetic studies. A special role in the regulation of affective states and suicidal behavior is played by genes of the serotonergic (TPH1, TPH2, 5HTR2A, 5-HT1A, SLC6A4, 5-HT2C, MAOA) and dopaminergic (ANKK1, DRD2, COMT) systems. Serotonin is the main neurotransmitter involved in the regulation of mood, impulsivity, and stress response, and its imbalance is associated with depression and an increased risk of suicidal behavior. The dopaminergic system, in turn, affects motivation, cognitive processes, and stress response, and its dysfunction can contribute to the development of impulsivity and

emotional instability, which also increases the risk of suicidal actions. Despite a significant number of studies aimed at studying the genetic predictors of suicidal behavior, their results remain contradictory. Differences in the sample, genotyping methods, and statistical processing of data, as well as the possible influence of epigenetic mechanisms, require a comprehensive analysis of the available data and further research into the molecular basis of suicide risk. The purpose of this review is to systematize data on genetic factors associated with suicidal behavior, based on an analysis of scientific publications over the past 12 years (2013–2024). The study of associations of gene polymorphisms can contribute to early diagnosis and the development of effective preventive intervention strategies.

Keywords: suicide, suicide attempt, candidate genes, single-nucleotide polymorphisms, serotonergic system, dopaminergic system

Сведения об авторах:

Тусупова Аружан Боранкуловна – автор-корреспондент, докторант образовательной программы «Биология – 8D05107» кафедры общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет им. Л.Н.Гумилева, Кажымукана, 13, 010000, Астана, Казахстан.

Татаева Роза Кабдыгалиевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Кажымукана, 13, 010000, Астана, Казахстан.

Сембаева Жибек Пернебековна – доктор философии (Ph.D), и.о. профессора, кафедра общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Кажымукана, 13, 010000, Астана, Казахстан.

Чухатина Светлана Ильинична – заведующая отделением нефрологии, токсикологии, гастроэнтерологии, Многопрофильная городская больница №1, пр. Кошкарбаева, 66, 010000, Астана, Казахстан.

Федоренко Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, 634050, Набережная реки Ушайки, 10, Томск, Россия.

Байбулова Мира Мейрамовна – магистр, ГККП "Центр детско-юношеского туризма и краеведения" акимата г. Астаны, ул. Тамшалы, 24, 010000, Астана, Казахстан.

Авторлар туралы мәліметтер:

Тусупова Аружан Боранкуловна – хат-хабар авторы, «Биология – 8D05107» білім беру бағдарламасының докторанты, жалпы биология және геномика кафедрасы, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13, 010000, Астана, Қазақстан.

Татаева Роза Кабдыгалиевна – медицина ғылымдарының докторы, профессор, жалпы биология және геномика кафедрасы, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13, 010000, Астана, Қазақстан.

Сембаева Жібек Пернебековна – PhD докторы, профессор м.а., жалпы биология және геномика кафедрасы, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13, 010000, Астана, Қазақстан.

Чухатина Светлана Ильинична – №1 көпсалалы қалалық аурухананың нефрология, токсикология, гастроэнтерология бөлімінің меңгерушісі, Қошқарбаев даңғылы, 66, 010000, Астана, Қазақстан.

Федоренко Ольга Юрьевна – медицина ғылымдарының докторы, жетекші ғылыми қызметкер, молекулярлық генетика және биохимия зертханасы, психикалық денсаулық ғылыми-зерттеу институты, Томск ұлттық ғылыми медициналық орталығы, Ушайки өзенінің жағалауы, 10, 634050, Томск, Ресей.

Байбулова Мира Мейрамовна – магистр, Астана қаласы әкімдігінің «Балалар-жасөспірімдер туризмі және өлкетану орталығы» МКҚК, көшесі Тамшалы 24, 010000, Астана, Қазақстан.

Authors' information:

Tussupova Aruzhan Borankulovna – corresponding author, doctoral student of the educational program “Biology – 8D05107”, Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Kazhymukhan 13, 010000, Astana, Kazakhstan.

Tatayeva Roza Kabdygalievna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Kazhymukhan 13, 010000, Astana, Kazakhstan.

Sembayeva Zhibek Pernebekovna – Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Kazhymukhan 13, 010000, Astana, Kazakhstan.

Chukhatina Svetlana Ilyinichna – Head of the Department of Nephrology, Toxicology, Gastroenterology, Multidisciplinary City Hospital No. 1, Koshkarbayev Ave., 66, 010000, Astana, Kazakhstan.

Fedorenko Olga Yuryevna – Doctor of Medical Sciences, leading researcher, laboratory of molecular genetics and biochemistry of the Research Institute of Mental Health of the Tomsk National Research Medical Center, 634050, Ushaiki River Embankment 10, Tomsk, Russia.

Baibulova Mira Meyramovna – Master's degree, State Enterprise "Center for Children and Youth Tourism and Local History", Akimat of Astana, Tamshaly St. 24, 010000, Astana, Kazakhstan.