

Роль генетических факторов в развитии суицидального поведения у лиц с зависимостью от синтетических катинонов

© А.Э. ГАРЕЕВА^{1,2}, У.Г. БАДРЕТДИНОВ¹, Э.А. АХМЕТОВА¹, К.О. КИНЯШЕВА², Т.Р. НАСИБУЛЛИН², Л.И. САМИГУЛЛИНА¹, И.Ф. ТИМЕРБУЛАТОВ¹, М.Ф. ТИМЕРБУЛАТОВА¹, А.Р. АСАДУЛЛИН¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ФГБНУ «Институт биохимии и генетики» Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявление генетических факторов риска развития суицидального поведения у зависимых от синтетических катинонов по полиморфным вариантам генов дофаминергической и серотонинергической систем.

Материал и методы. Обследовали 182 неродственных лица мужского пола с верифицированным диагнозом по МКБ-10 (рубрика F15) «Зависимость от стимуляторов», в моче которых методом газовой хромато-масс-спектрометрии были обнаружены вещества/метаболиты группы синтетических катинонов (a-PVP, MDPV). Был проведен анализ 6 полиморфных локусов генов дофаминергической и серотонинергической систем — rs1800497 *DRD2*, rs4646984 *DRD4*, VNTR 40 п.о. *SLC6A3*, rs27072 *SLC6A3*, rs6313 *HTR2A*, rs6296 *HTR1B*, осуществленный с помощью метода полимеразной цепной реакции синтеза ДНК и ПДРФ-анализом с последующим электрофорезом в 7–8% полиакриламидном геле.

Результаты и заключение. В результате проведенного исследования было установлено, что гены серотонинергической системы *HTR2A* и *HTR1B* могут рассматриваться как предикторы развития ряда эндофенотипов суицидального поведения у лиц, зависимых от синтетических катинонов.

Ключевые слова: полиморфные локусы, гены, зависимость от психоактивных веществ, синтетические катиноны, суицидальное поведение.

Информация об авторах:

Гареева А.Э. — <https://orcid.org/0000-0003-0254-3917>; e-mail: annagareeva@yandex.ru

Бадретдинов У.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-2227-3996>

Ахметова Э.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4053-6232>

Киняшева К.О. — <https://orcid.org/0000-0002-0519-740X>

Насибуллин Т.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-8823-8678>

Самигуллина Л.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1876-7325>

Тимербулатов И.Ф. — <https://orcid.org/0000-0001-5241-607>

Тимербулатова М.Ф. — <https://orcid.org/0000-0003-3540-9298>

Асадуллин А.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>

Автор, ответственный за переписку: Гареева Анна Эмировна — e-mail: annagareeva@yandex.ru

Как цитировать:

Гареева А.Э., Бадретдинов У.Г., Ахметова Э.А., Киняшева К.О., Насибуллин Т.Р., Самигуллина Л.И., Тимербулатов И.Ф., Тимербулатова М.Ф., Асадуллин А.Р. Роль генетических факторов в развитии суицидального поведения у лиц с зависимостью от синтетических катинонов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10):69–78. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010169>

The role of genetic factors in the development of suicidal behavior in individuals with dependence on synthetic cathinones

© A.E. GAREEVA^{1,2}, U.G. BADRETDINOV¹, E.A. AKHMETOVA¹, K.O. KINYASHEVA², T.R. NASIBULLIN², L.I. SAMIGULLINA¹, I.F. TIMERBULATOV¹, M.F. TIMERBULATOVA¹, A.R. ASADULLIN¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Institute of Biochemistry and Genetics, the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

Abstract

Objective. To identify polymorphisms in the genes of dopaminergic and serotonergic systems associated with the risk of suicidal behavior in individuals with dependence on synthetic cathinones.

Material and methods. One hundred and eighty-two men with the diagnosis of Substance dependence (ICD-10 F15) tested positive for metabolites of synthetic cathinones (a-PVP, MDPV) in the urine were studied. Genotyping was performed for rs1800497 *DRD2*, rs4646984 *DRD4*, VNTR 40 b.p. *SLC6A3*, rs27072 *SLC6A3*, rs6313 *HTR2A* and rs6296 *HTR1B* using PCR and RFLP technique.

Results and conclusion. It was found that the genes of the serotonergic system *HTR2A* and *HTR1B* are predictors of the development of some endophenotypes of suicidal behavior in individuals with dependence on synthetic cathinones.

Keywords: polymorphisms, genes, dependence on psychoactive substances, synthetic cathinones, suicidal behavior.

Information about the authors:

Gareeva A.E. — <https://orcid.org/0000-0003-0254-3917>; e-mail: annagareeva@yandex.ru

Badretdinov U.G. — <https://orcid.org/0000-0002-2227-3996>

Akhmetova E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4053-6232>

Kinyasheva K.O. — <https://orcid.org/0000-0002-0519-740X>

Nasibullin T.R. — <https://orcid.org/0000-0001-8823-8678>

Samigullina L.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1876-7325>

Timerbulatov I.F. — <https://orcid.org/0000-0001-5241-607>

Timerbulatova M.F. — <https://orcid.org/0000-0003-3540-9298>

Asadullin A.R. — <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>

Corresponding author: Gareeva A.E. — e-mail: annagareeva@yandex.ru

To cite this article:

Gareeva AE, Badretdinov UG, Akhmetova EA, Kinyasheva KO, Nasibullin TR, Samigullina LI, Timerbulatov IF, Timerbulatova MF, Asadullin AR. The role of genetic factors in the development of suicidal behavior in individuals with dependence on synthetic cathinones. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(10):69–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010169>

Суицидальное поведение (СП) является сложным многофакторным и распространенным явлением, в развитии которого играют роль генетические и средовые факторы. Коэффициент наследуемости СП составляет $h^2=45\%$ [1]. При этом эпидемиологические исследования демонстрируют факт накопления суицидального поведения в семьях [2]. Согласно модели суицидального континуума, суицидальное поведение включает мысли, намерения, попытки и завершённый суицид [3]. В настоящее время чрезвычайно актуальным является поиск генетических маркеров суицидального поведения в зависимости от фенотипа.

СП коррелирует с зависимостью от психоактивных веществ (ПАВ) и расстройствами настроения [2, 4]. Среди лиц, зависимых от психоактивных веществ, особенно велик риск развития суицидальных мыслей и попыток [3]. Частота суицидальных попыток варьирует и зависит от типа психоактивного вещества. При алкоголизме она составляет 16–29% [3], при кокаиновой наркомании — 32–44% [3], а при злоупотреблении опиатами — 39,3–42,7% [3]. У лиц, потребляющих синтетические катиноны (СК), наблюдается рост суицидов, особенно в состоянии отмены [5].

Среди потребителей рекреационных наркотиков все более популярными становятся синтетические производные катинона — «легальные наркотики» или «дизайнерские наркотики», отчасти из-за повышенного внимания средств массовой информации, онлайн маркетинга и широкой доступности [6]. СК являются мощными ингибиторами обратного захвата дофамина, серотонина и норадреналина [6]. Эти соединения могут влиять на дофаминергическую нейротрансмиссию в системе вознаграждения головного мозга, вовлеченной в патогенез развития зависимости от психоактивных веществ [6–8]. Некоторые СК могут вызывать эффекты, подобные другим психоактивным веществам, таким как кокаин и метамфетамин [6, 9]. Было выявлено, что употребление новых СК может влиять на экспрессию генов дофаминергической системы [6].

Результаты нейробиологических исследований показали, что в основе аддиктивного поведения и СП лежат изменения в функционировании нейромедиаторных систем головного мозга, что свидетельствует в пользу общности патогенетических механизмов этих расстройств [3]. Генетические исследования указывают на наличие общих генов или перекрест генов «genetic overlap», изменения в которых критичны для развития обоих заболеваний [2]. Так,

гены серотонинергической и дофаминергической систем рассматриваются в качестве основных генов-кандидатов.

Цель данного исследования — выявление генетических факторов риска развития СП у зависимых от СК по полиморфным локусам генов дофаминергической и серотонинергической систем rs1800497 *DRD2*, rs4646984 *DRD4*, VNTR 40 п.о., rs27072 *SLC6A3*, rs6313 *HTR2A*, rs6296 *HTR1B*.

Материал и методы

Обследовали 182 неродственных лица мужского пола с верифицированным диагнозом по МКБ-10 (рубрика F15) «Зависимость от стимуляторов», в моче которых методом газовой хроматомасс-спектрометрии, были обнаружены вещества/метаболиты группы синтетических катинонов (а-PVP, MDPV). Образцы крови зависимых от СК получали из Республиканского наркологического диспансера Минздрава Республики Башкортостан. Средний возраст обследованных составил $23,7 \pm 0,8$ года.

На использование клинического материала было получено информированное согласие всех больных.

Критерии включения больных в исследование: наличие синдрома зависимости от стимуляторов, регулярное употребление СК в течение последнего полугодия, отсутствие иных зависимостей, кроме как от кофеина и табака, возраст от 18 лет, родившиеся в Республике Башкортостан, основное время проживавшие на территории республики, отсутствие родственных связей между обследуемыми, мужской пол. **Критерии невключения:** отсутствие добровольного информированного согласия больного на участие в исследовании, наличие сопутствующей психической патологии (шизофрения, биполярное аффективное расстройство, эпилепсия) и выраженной неврологической симптоматики, женский пол, зависимость от других психоактивных веществ (кроме кофеина и никотина).

СК классифицировали и определяли при клиническом интервьюировании согласно классификации, предложенной П.Б. Зотовыми С.М. Уманским [10]: *внутренние формы:* антивитаальные переживания, суицидальные мысли, суицидальные замыслы, суицидальные намерения; *внешние формы:* суицидальные попытки, завершённый суицид. ДНК из венозной крови выделяли стандартным методом фенольной экстракции [11].

Анализ 6 полиморфных локусов генов дофаминергической и серотонинергической rs1800497 *DRD2*, rs4646984

Таблица 1. Оценка значения коэффициентов уравнения однофакторной логистической регрессии у зависимых от СК с суицидальными мыслями (СМ)
 Table 1. Estimation of the coefficients of the univariate logistic regression equation for dependent on synthetic cathinones with suicidal thoughts

Предиктор	СМ в период интоксикации				СМ в период абстиненции				СМ в период неупотребления			
	B	p	OR	95%CI	B	p	OR	95%CI	B	p	OR	95%CI
DRD2_rs1800497	0,49	0,229	0,229	0,46	0,46	0,26	0,77	0,49—1,21	0,20	0,20	0,51	0,24—1,08
A1/A1	-0,33	0,23	0,72	0,42—1,23	-0,400	0,092	0,671	0,42—1,07	-0,26	0,26	0,77	0,49—1,21
A1/A2	0,22	0,45	1,25	0,7—2,23	0,287	0,201	1,332	0,86—2,07	0,05	0,83	1,05	0,66—1,68
A2/A2	0,10	0,69	1,11	0,66—1,86	0,113	0,584	1,120	0,75—1,68	0,21	0,33	1,24	0,8—1,9
Константа	1,51	0,00	4,50	-0,476	-0,476	0,003	0,621	0,79	0,00	0,00	2,19	0,44—2,09
DRD4_rs4646984	0,40	0,581	0,581	0,46	0,46	0,91	0,91	0,44	0,44	0,44	12,44	0,44—2,09
L/L	-0,03	0,93	0,97	0,49—1,92	-0,205	0,493	0,815	0,45—1,46	-0,10	0,76	0,90	0,48—1,71
L/S	0,54	0,19	1,72	0,77—3,84	0,144	0,658	1,155	0,61—2,18	0,05	0,89	1,05	0,52—2,11
S/S	-0,51	0,38	0,60	0,19—1,87	0,061	0,907	1,063	0,38—2,96	0,05	0,93	1,05	0,34—3,22
Константа	1,43	0,00	4,17	-0,349	-0,349	0,211	0,706	0,87	0,00	0,00	2,38	8,84
Алель SLC6A3*10	0,65	0,09	1,92	0,9—4,12	-0,261	0,401	0,770	0,42—1,42	-0,17	0,61	0,84	0,44—1,62
Константа	1,14	0,00	3,12	-0,288	-0,288	0,234	0,750	0,92	0,00	0,00	2,50	0,22
SLC6A3_rs27072	0,17	0,125	0,658	-0,125	-0,125	0,658	0,883	0,51—1,53	0,81	0,81	0,81	0,001256
C/C	0,15	0,75	1,16	0,46—2,95	-0,483	0,052	0,617	0,38—1	-0,11	0,73	0,90	0,49—1,66
C/T	-0,68	0,09	0,50	0,23—1,12	0,608	0,127	1,836	0,84—4	-0,17	0,55	0,85	0,49—1,46
T/T	0,53	0,46	1,70	0,42—6,92	-0,138	0,538	0,871	0,27	0,55	1,31	1,31	0,54—3,21
Константа	1,95	0,00	7,05	0,262	0,262	0,262	0,93	0,93	0,00	0,00	2,54	0,22
HTR2A_rs6313	0,03	0,738	0,738	0,100	0,100	0,738	1,105	0,62—1,98	0,28	0,28	0,28	0,43
A/A	-0,81	0,01	0,45	0,24—0,83	-0,318	0,162	0,728	0,47—1,14	0,22	0,51	1,25	0,65—2,4
A/G	0,24	0,36	1,28	0,75—2,17	0,218	0,317	1,244	0,81—1,91	-0,36	0,13	0,70	0,44—1,11
G/G	0,56	0,04	1,75	1,02—3,02	-0,436	0,014	0,647	0,14	0,56	1,15	1,15	0,72—1,85
Константа	1,32	0,00	3,73	-0,436	-0,436	0,609	0,609	0,88	0,00	0,00	2,41	8,58
HTR1B_rs6296	0,37	0,367	0,367	-0,224	-0,224	0,367	0,799	0,49—1,3	0,20	0,20	0,20	2734,79
C/C	-0,27	0,51	0,76	0,34—1,73	-0,112	0,630	0,894	0,57—1,41	-0,25	0,43	0,78	0,42—1,45
C/G	-0,56	0,16	0,57	0,26—1,25	0,336	0,339	1,399	0,7—2,78	-0,54	0,07	0,58	0,32—1,06
G/G	0,83	0,24	2,29	0,58—9,05	-0,336	0,092	0,715	0,79	0,13	2,20	2,20	0,8—6,06
Константа	1,88	0,00	6,56	-0,336	-0,336	0,229	0,229	1,16	0,00	0,00	3,18	2,21

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3. B — коэффициент уравнения логистической регрессии, p — уровень статистической значимости OR (ExpB) — показатель соотношения шансов, 95% доверительный интервал.
 Note. Here and in table. 2, 3. B — coefficient of the logistic regression equation, p — level of statistical significance OR (ExpB) — indicator of the odds ratio (odds ratio), 95% d confidence interval.

Таблица 2. Оценка значения коэффициентов уравнения однофакторной логистической регрессии у зависимых от СК с СП
 Table 2. Estimation of the coefficients of the univariate logistic regression equation for dependent on synthetic cathinones with suicidal acts

Предиктор	СП в период интоксикации					СП в период абстиненции					СП в период неупотребления					
	B	p	OR	95%CI	B	p	OR	95%CI	B	p	OR	95%CI	B	p	OR	95%CI
<i>DRD2_rs1800497</i>																
A1/A1	-0,21	0,62	0,81	0,52-1,26	-0,231	0,454	0,794	0,48-1,32	-0,116	0,524	0,890	0,52-1,53	-0,059	0,661	0,942	0,36-2,44
A1/A2	0,17	0,35	1,19	0,77-1,85	-0,075	0,376	0,928	0,55-1,56	0,320	0,673	1,377	0,77-2,45	0,407	0,902	1,502	0,52-4,32
A2/A2	0,04	0,86	1,04	0,7-1,54	0,306	0,228	1,358	0,83-2,23	-0,203	0,411	0,816	0,5-1,33	-0,347	0,410	0,707	0,31-1,61
Константа	0,33	0,03	1,39		1,304	0,000	3,682		1,407	0,000	4,085		2,832	0,000	16,980	
<i>DRD4_rs4646984</i>																
L/L	0,34	0,25	1,40	0,75-2,62	0,226	0,287	1,253	0,67-2,35	0,246	0,759	1,279	0,66-2,48	-0,178	0,342	0,837	0,29-2,43
L/S/T	0,56	0,11	1,75	0,89-3,46	0,560	0,129	1,751	0,85-3,61	0,039	0,916	1,039	0,51-2,14	1,129	0,144	3,091	0,68-14,05
S/S	-0,90	0,11	0,41	0,13-1,24	-0,786	0,138	0,456	0,16-1,29	-0,285	0,620	0,752	0,24-2,32	-0,951	0,237	0,386	0,08-1,87
Константа	-0,02	0,95	0,98		1,074	0,000	2,926		1,201	0,000	3,323		2,743	0,000	15,528	
Алель <i>SLC6A3*10</i>	-0,31	0,32	0,73	0,4-1,35	0,465	0,207	1,592	0,77-3,28	-0,329	0,400	0,720	0,34-1,55	-18,986	0,997	0,000	0-0
Константа	0,53	0,03	1,69		1,061	0,000	2,889		1,576	0,000	4,833		21,203	0,996	0,000	
<i>SLC6A3_rs27072</i>																
C/C	-0,32	0,39	0,73	0,4-1,31	-0,496	0,480	0,609	0,27-1,4	-0,269	0,738	0,764	0,38-1,53	0,863	0,488	2,371	0,53-10,66
C/T	-0,30	0,26	0,74	0,44-1,25	-0,336	0,393	0,714	0,33-1,55	-0,009	0,977	0,991	0,53-1,85	-0,405	0,260	0,667	0,23-1,91
T/T	0,62	0,17	1,86	0,77-4,54	0,832	0,239	2,298	0,57-9,19	0,278	0,600	1,321	0,47-3,74	-0,459	0,450	0,632	0,14-2,92
Константа	0,58	0,02	1,79		1,653	0,000	5,223		1,426	0,000	4,164		2,944	0,000	18,982	
<i>HTR2A_rs6313</i>																
A/A	0,42	0,41	1,53	0,82-2,84	0,002	0,659	1,002	0,49-2,03	0,436	0,460	1,546	0,66-3,6	12,330	0,403	226363,301	0-0
A/G	-0,22	0,33	0,80	0,51-1,25	-0,180	0,996	0,835	0,5-1,4	-0,358	0,312	0,699	0,4-1,23	-5,695	0,998	0,003	0-0
G/G	-0,20	0,38	0,82	0,53-1,27	0,178	0,507	1,195	0,71-2,03	-0,078	0,789	0,925	0,52-1,64	-6,635	0,998	0,001	0-0
Константа	0,47	0,01	1,59		1,333	0,000	3,793		1,510	0,000	4,528		8,873	0,997	7136,648	
<i>HTR1B_rs6296</i>																
C/C	-0,17	0,51	0,85	0,52-1,37	-0,585	0,336	0,557	0,25-1,23	-0,295	0,662	0,745	0,39-1,42	0,279	0,106	1,322	0,56-3,13
C/G	0,20	0,38	1,22	0,78-1,93	-0,399	0,146	0,671	0,31-1,45	-0,132	0,371	0,876	0,47-1,63	0,716	0,525	2,047	0,87-4,82
G/G	-0,04	0,92	0,96	0,48-1,93	0,984	0,160	2,675	0,68-10,55	0,427	0,677	1,533	0,55-4,25	-0,995	0,101	0,370	0,14-0,97
Константа	0,29	0,15	1,33		1,724	0,000	5,608		1,519	0,000	4,566		2,462	0,000	11,725	

Таблица 3. Коэффициенты уравнения логистической регрессии для генетических факторов риска развития СП у зависимых от СК
Table 3. The coefficients of the equation of logistic regression for genetic risk factors for the development of suicidal behavior in people dependent on synthetic cathinones

Маркер	B	Среднеквадратичная ошибка	p	OR	95% доверительный интервал для EXP(B)	
					нижняя граница	верхняя граница
Суицидальные мысли в период интоксикации						
HTR2A			0,033			
HTR2A_A/A	-0,806	0,318	0,011	0,446	0,239	0,832
HTR2A_A/G	0,245	0,270	0,364	1,278	0,753	2,168
HTR2A_G/G	0,562	0,277	0,043	1,753	1,019	3,017
Константа	1,317	0,204	0,000	3,733		
Суицидальные мысли в период неупотребления						
HTR1B			0,070			
HTR1B_C/C	-0,226	0,378	0,551	0,798	0,380	1,675
HTR1B_C/G	0,985	0,427	0,021	2,677	1,161	6,177
HTR1B_G/G	-0,759	0,488	0,120	0,468	0,180	1,219
DAT1_9/9	1,520	0,783	0,052	4,571	0,985	21,217
Константа	1,817	0,328	0,000	6,156		
Суицидальные поступки в период неупотребления						
HTR1B			0,050			
HTR1B_C/C	0,382	0,451	0,396	1,466	0,606	3,546
HTR1B_C/G	0,849	0,448	0,058	2,337	0,971	5,628
HTR1B_G/G	-1,231	0,522	0,018	0,292	0,105	0,811
Константа	2,382	0,516	0,000	10,823		

Таблица 4. Данные ROC-анализа

Table 4. ROC analysis data

AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч. b	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			нижняя граница	верхняя граница
Суицидальные мысли в период интоксикации				
0,612	0,057	0,045	0,500	0,723
Суицидальные мысли в период неупотребления				
0,732	0,070	0,003	0,594	0,870
Суицидальные поступки в период неупотребления				
0,718	0,074	0,016	0,573	0,862

Примечание. Для переменной или переменных результата проверки: предсказанная вероятность есть, по крайней мере, одна связь между группой положительного актуального состояния и группой отрицательного актуального состояния. Статистика может быть искажена.
 a. В соответствии с непараметрическим предположением.
 b. Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5

DRD4, VNTR 40 п.о. *SLC6A3*, rs27072 *SLC6A3*, rs6313 *HTR2A*, rs6296 *HTR1B* проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции синтеза ДНК и ПДРФ-анализом с последующим электрофорезом в 7–8% полиакриламидном геле [12–14].

Статистическая обработка. Для оценки роли исследуемых факторов в формировании предрасположенности к развитию СП использовался метод построения логистических моделей регрессии с пошаговым исключением наименее значимых факторов.

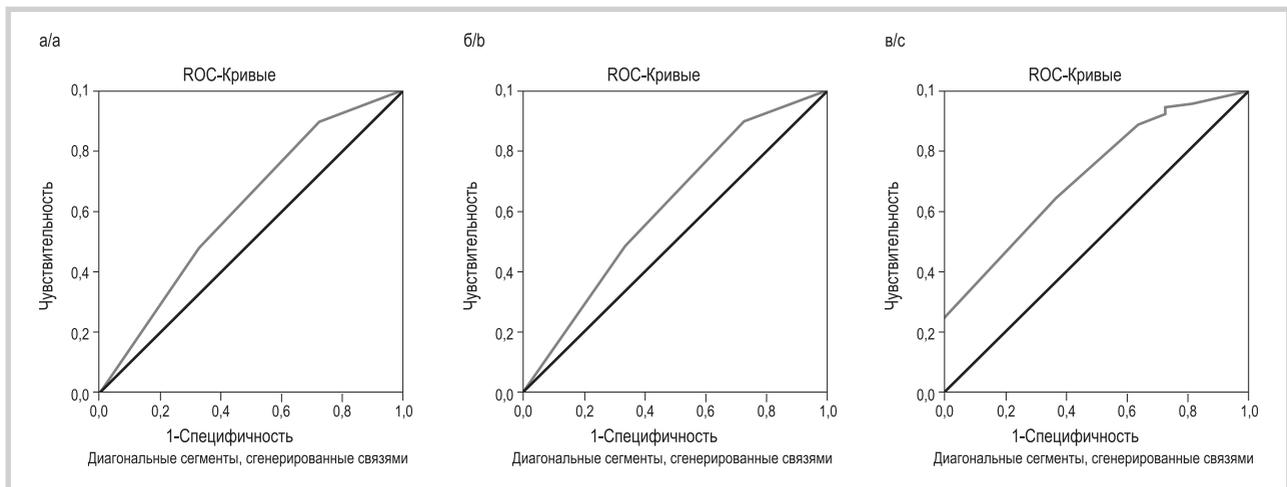
Для оценки адекватности полученных математических моделей использовались показатели площади под ROC-кривой (Area Under Curve — AUC) и 95% ДИ [15]. Анализ проводился с помощью пакета программ SPSS 22.0.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета.

Результаты

Данные, полученные при проведении логистического регрессионного анализа по всем изученным полиморфным вариантам генов, представлены в **табл. 1 и 2**. Было выявлено, что генотип *rs6313*G/G* гена *HTR2A* повышает (OR=1,75), а генотип *rs6313*A/A* гена *HTR2A*, напротив, понижает (OR=0,45) риск развития суицидальных мыслей у зависимых от СК. По остальным изученным полиморфным маркерам статистически значимых различий не обнаружено (**см. табл. 1, 2**).

Для построения методом логистической регрессии комплексной генетической модели риска развития СП у зависимых от СК в рассмотрение были приняты описанные нами ранее генетические маркеры: rs1800497 *DRD2*, rs4646984 *DRD4*, VNTR 40 п.о. *SLC6A3*, rs27072 *SLC6A3*, rs6313 *HTR2A*, rs6296 *HTR1B* [16].



Суицидальные феномены в разные периоды аддикции.

а — суицидальные мысли в период интоксикации; б — суицидальные мысли в период неупотребления; в — суицидальные поступки в период неупотребления.

Suicidal phenomenons in different period of addiction.

a — suicidal thoughts in the period of intoxication; b — suicidal thoughts in the period of disuse; c — suicidal acts in the period of disuse.

В табл. 3 приведены коэффициенты уравнения регрессии для его переменных — генетических маркеров, включенных в модель. Эти коэффициенты статистически значимы ($p < 0,05$) и характеризуют величину изменения риска развития суицидального поведения при носительстве каждого из генетических факторов риска.

Генетическая модель риска развития суицидального поведения у лиц, зависимых от СК, была построена методом логистической регрессии. Из табл. 3 видно, что коэффициенты уравнения регрессии достигли уровня статистической значимости по полиморфным локусам rs6313 *HTR2A*, rs6296 *HTR1B* генов. Было показано, что генотип *HTR2A**G/G ($p=0,043$; OR=1,753) является генетическим маркером повышенного риска, а генотип *HTR2A**A/A ($p=0,011$; OR=0,446) — генетическим маркером пониженного риска развития суицидальных мыслей в период интоксикации. Генотип *HTR1B**G/G ($p=0,018$; OR=0,292) является протективным для развития СП у лиц, зависимых от СК, в период неупотребления. Было обнаружено, что генотип *HTR1B**C/G ($p=0,021$; OR=2,677) повышает риск развития суицидальных мыслей в период неупотребления.

Прогностическая значимость генетических маркеров была оценена с помощью ROC-анализа (табл. 4, рисунок). Изученные отдельные генетические факторы риска в исследуемой выборке демонстрируют высокую прогностическую значимость оценки риска развития СП. Как видно из табл. 4, уровень значимости P_{AUC} варьировал от 0,03 у лиц с суицидальными мыслями в период неупотребления до 0,045 у лиц с суицидальными мыслями в период интоксикации.

Таким образом, изученные нами отдельные генетические маркеры могут быть релевантными для оценки их влияния на вероятность развития СП у лиц, зависимых от СК.

Обсуждение

Как указывалось выше, данное исследование было посвящено выявлению генетических маркеров риска развития СП с учетом точно описанного эндотипа

у лиц, зависимых от СК, по полиморфным локусам генов rs1800497 *DRD2*, rs4646984 *DRD4*, VNTR 40 п.о., rs27072 *SLC6A3*, rs6313 *HTR2A*, rs6296 *HTR1B*, вовлеченных в нейробиологические механизмы зависимости от ПАВ и СП.

Предыдущие исследования выявили, что базальные уровни метаболитов моноаминов в цереброспинальной жидкости намного ниже у лиц с униполярной депрессией, агрессивным поведением и СП [17].

Известно, что в основе СП и депрессивных расстройств лежит дисфункция серотонинергической системы в головном мозге [17]. Существует целое подмножество генов, белковые продукты которых вовлечены в патофизиологию депрессивных расстройств, зависимости от ПАВ и играют роль в развитии СП [17]. Рецепторы серотонина вовлечены в различные нейробиологические проявления, такие как агрессивность, тревожность, повышение аппетита, пониженная способность к обучению, ухудшение памяти; они являются также мишенями для нейрорегуляторов [18]. Известна важная роль рецептора серотонина *HTR2A* в регуляции развития головного мозга у плода и когнитивных функций у взрослых [18].

Известно, что полиморфные локусы (-1438G/A) rs6311 (промоторной области) и (102 T/C) rs6313 (кодирующего региона) гена *HTR2A* способны модулировать активность гена [19]. Активация рецепторов *HTR2A* модулирует уровни других нейротрансмиттеров, например ингибирует высвобождение дофамин [17].

В настоящее время идут дискуссии относительно неоднородности результатов по изучению полиморфного маркера T102C гена *HTR2A*. Так, была установлена ассоциация аллеля rs6313*C гена *HTR2A* с суицидальными мыслями у больных с большим депрессивным расстройством (БДР) из Канады [20], с повышением риска развития суицидальных попыток у испанцев, больных БДР [21], генотипа rs6313*C/C гена *HTR2A* с развитием СП у больных шизофренией из Республики Башкортостан [22].

Результаты настоящего исследования показали, что генотип *HTR2A**G/G (OR=1,753) является генетическим марке-

ром повышенного риска, а генотип *HTR2A**A/A (OR=0,446) — генетическим маркером пониженного риска развития суицидальных мыслей в период интоксикации, и частично согласуются с результатами ряда работ [17, 2—22].

Рецептор 1В серотонина (*HTR1B*) имеет важное значение в регуляции серотонинергической нейротрансмиссии. Было обнаружено, что мыши-нокауты по гену *HTR1B* проявляли тягу к наркотическим веществам и алкоголю, импульсивную агрессию, пониженную тревожность, повышенное исследовательское и сексуальное поведение по сравнению с мышами «дикого типа» [23]. Повышенная экспрессия гена *HTR1B* у крыс приводила к усилению тревожности [24]. Таким образом, активация *HTR1B* рецепторов может играть роль в снижении агрессивного и импульсивного поведения.

Нуклеотидная замена 861G>C (rs6296) [25], представляет синонимичную замену в кодирующем регионе гена *HTR1B* (6q14.1), возможно, влияет на вторичную структуру мРНК [26]. Наличие гаплотипа *HTR1B**G*G (861G>C и -261C>G) ассоциировано с повышением транскрипции гена *HTR1B* [26]. Снижение количества сайтов связывания рецептора *HTR1B* в мозге выявлено у лиц с СП, депрессией, алкогольной зависимостью и патологической агрессией, несущих аллель *HTR1B**C [27, 28].

Молекулярно-генетические исследования полиморфного локуса rs6296 гена *HTR1B* в отношении психических расстройств демонстрируют противоречивые результаты. Так, показана ассоциация как аллеля *HTR1B**C локуса 861G>C с алкогольной зависимостью [27], так и аллеля *HTR1B**G и генотипа *HTR1B**G/*G с никотиновой зависимостью [29] и суицидальным поведением [30]. W. Као и соавт. [17] установили, что генотип rs6296*C/G гена *HTR1B* является рискованным для развития суицидальных мыслей у больных с БДП из Тайваня. Механизм, лежащий в основе суицидальных мыслей, может быть связан с негативным влиянием аллеля rs6296*C гена *HTR1B* на уровень мРНК гена *HTR1B*. У лиц с низким уровнем мРНК гена *HTR1B* может наблюдаться злобность, враждебность, что в свою очередь может приводить к мыслям о самоубийстве [17]. Но эти данные не нашли подтверждения в других работах [31].

В данном исследовании было установлено, что генотип *HTR1B**C/G (OR=2,677) является генетическим маркером повышенного риска развития суицидальных мыслей в период неупотребления, что согласуется с результатами ряда авторов [17, 30, 32].

Дофамин является одним из важнейших нейротранмиттеров головного мозга. Его роль в развитии заболеваний зависимостей является относительно понятной. Дофамин действует на структуры мозга, контролирующие движение, эмоции, способность испытывать удовольствие и боль. Согласно некоторым исследованиям на животных, даже однократный прием алкоголя отражается повышенной биоэлектрической активностью нейронов вентральной области покрышки и увеличением высвобождения дофамина в прилежащем ядре. Эти эффекты не ослабевают в случае хронической алкогольной интоксикации. Напротив, наблюдалось снижение активности дофаминергической системы при абстинентном синдроме и, следовательно, дофаминергическая система может быть вовлечена в развитие осложнений, связанных с абстиненцией, так же как это может стимулировать злоупотребление алкоголем [33].

Учитывая сказанное, нельзя исключать, что снижение активности дофаминергической активности может являть-

ся определяющим фактором суицидальных попыток. Следовательно, мы можем предположить, что гены дофаминергической системы могут быть вовлечены в общий этиопатогенез как зависимостей от психоактивных веществ, включая алкоголь, так и СП. Результаты предыдущих исследований подтверждают роль гена *DRD2* как потенциального гена-кандидата, вовлеченного в общий этиопатогенез этих расстройств [33].

Ген *DRD2* локализован в хромосомной области 11q23.2. Полиморфный локус rs1800497 (Taql A) в гене *ANKK1*, кодирующий негативным регулятором NF-κB (ядерного фактора Карра-В) транскрипционного фактора (ТФ) [34]. Поскольку регуляция гена *DRD2* осуществляется ТФ NF-κB, можно предположить, что однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) Taql A (rs1800497) может опосредованно влиять на плотность рецептора DRD2 [34]. Несмотря на то что ОНП rs1800497 локализуется в гене *ANKK1*, он находится в неравновесии по сцеплению с ОНП гена *DRD2* (rs1800498, rs1079597) [35], что в потенциале могло бы объяснить роль дофаминергической системы в этиопатогенезе психических заболеваний и болезней зависимости.

Известно об ассоциации данного полиморфного варианта rs1800497 гена *DRD2* с развитием опийной наркомании [13, 34], алкоголизмом [36], синдромом гиперактивности с дефицитом внимания у европейцев [37]. Также показана ассоциация полиморфного локуса rs1700497 гена *DRD2* с импульсным расстройством личности у малазийцев [38]. Было обнаружено, что изменение функционирования DRD2 рецепторов повышает риск развития зависимости от табакокурения у больных шизофренией женщины европейского, азиатского, афро- и латиноамериканского, происхождения [39]. Кроме этого, был обнаружен протективный эффект аллеля rs1800497*C гена *DRD2* к развитию нервной анорексии у китайцев [40].

В результате данного исследования не установлено ассоциации однонуклеотидного полиморфного варианта rs1800497 гена *DRD2* с риском развития СП у лиц, зависимых от СК, что частично согласуется с результатами работы U. Preuss и соавт. [41].

Рецептор DRD4 может играть значительную роль в когнитивных и эмоциональных процессах, протекающих в префронтальной коре головного мозга, модулируя синаптическую пластичность [42].

Установлено, что один из полиморфных локусов, представляющий дубликацию участка 120 п.о. в промоторном регионе гена (rs4646984), локализованный на расстоянии 1,2 kb от иницирующего кодона, участвует в регуляции экспрессии гена *DRD4* и, следовательно, может быть вовлечен в этиопатогенез зависимости от психоактивных веществ и других психических заболеваний [42, 43]. Ранее было установлено, что данный полиморфный локус rs4646984 гена *DRD4* содержит сайты связывания таких транскрипционных факторов, как GR, MEK-1, Rad-1, Zeste, Sp-1 и MBF-1 [44, 45].

В ряде исследований показано статистически значимое преобладание длинного аллеля rs4646984*L у больных шизофренией китайцев [46, 47] и европейцев [48] по сравнению с контролем. Выявлено, что аллели с меньшим количеством повторов (аллель S**DRD4* — от 2 до 4 единиц повторов) дубликации 120 п.о. в промоторном регионе являются генетическими маркерами риска развития синдрома гиперактивности с дефицитом внимания (СГДВ) у египтян [49]. В результате многочисленных исследований была установлена ассоциация полиморфного варианта rs4646984

гена *DRD4* с агрессивным и антисоциальным поведением [50], расстройством поведения [51] и деструктивным поведением [52], которое может являться предиктором развития зависимости от психоактивных веществ у подростков.

В настоящем исследовании не удалось установить генетических маркеров, повышающих риск развития СП у индивидов с зависимостью от СК, что частично согласуется с результатами ряда исследований [53].

Важную роль в дофаминергической нейротрансмиссии играет переносчик дофамина *SLC6A3* (*DAT1*), ограничивающий активность дофаминергической системы в синапсах путем обратного поглощения нейромедиатора в пресинаптические терминалы, и влияющий на концентрацию дофамина в стриатуме [54]. Исследование полиморфного локуса *VNTR* гена *SLC6A3* и импульсивного и самонаправленного агрессивного поведения у лиц с пограничными расстройствами личности не выявило существенной взаимосвязи [55]. Предыдущие исследования продемонстрировали повышение частоты генотипа *VNTR*10/10* гена *SLC6A3* у подростков с патологической агрессией [41, 56] и установили, что полиморфный локус *VNTR* гена *SLC6A3* может служить главным генетическим маркером антисоциального поведения у совершивших преступления подростков [57]. Кроме того, показана ассоциация между *VNTR* — полиморфизмом гена *SLC6A3* и алкоголизмом [58] и наркоманией [12].

В ходе данного исследования не удалось выявить генетических маркеров риска развития СП у лиц, зависимых от СК, по полиморфному локусу *VNTR* гена *SLC6A3*, что частично согласуется с результатами исследования U. Preuss

и соавт. [41], не выявившими ассоциации данного полиморфного локуса гена *SLC6A3* с агрессивным поведением у зависимых от алкоголя немцев. Аналогичные результаты были получены при обследовании даготов из Танзании [59].

Данные литературы по рассматриваемому вопросу достаточно противоречивы, что может быть связано с различными частотами аллелей в разных этнических группах, а также клинической гетерогенностью исследуемых выборок.

Настоящее исследование демонстрирует, что гены серотонинергической системы являются предикторами развития ряда эндотипов СП у зависимых от СК.

Было установлено, что генотип *HTR2A*G/G* является генетическим маркером повышенного риска развития суицидальных мыслей в период интоксикации. Генотип *HTR1B*C/G* повышает риск развития суицидальных мыслей в период неупотребления. Генотип *HTR1B*G/G* является протективным для развития СП у лиц, зависимых от СК, в период неупотребления.

В заключение можно отметить, что выделенные нами генетические маркеры могут быть использованы как основа для создания прогностического теста, позволяющего оценивать индивидуальный риск развития СП у зависимых от СК. Однако полученные нами результаты требуют подтверждения при изучении других популяций, причем особый интерес представляют перспективные исследования.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mirkovic B, Laurent C, Podlipiski MA, Frebourg T, Cohen D, Gerardin P. Genetic Association Studies of Suicidal Behavior: A Review of the Past 10 Years, Progress, Limitations, and Future Directions. *Front Psychiatry*. 2016;(23)7:158. eCollection 2016. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00158>
- Erlangsen A, Appadurai V, Wang Y, Turecki G, Mors O, Werge T, Mortensen PB, Starnawska A, Borglum AD, Schork A, Nudel R, Bakvad-Hansen M, Bybjerg-Grauholm J, Hougaard DM, Thompson WK, Nordentoft M, Agerbo E. Genetics of suicide attempts in individuals with and without mental disorders: a population-based genome-wide association study. *Mol Psychiatry*. 2018;1. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0218-y>
- López-Goñi JJ, Fernández-Montalvo J, Arteaga A, Haro B. Suicidal ideation and attempts in patients who seek treatment for substance use disorder. *Psychiatry Res*. 2018;269:542-548. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.100>
- Icek R, Karsinti E, Lépine JP, Bloch V, Brousse G, Bellivier F, Vorspan F. Serious suicide attempts in outpatients with multiple substance use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2017;181:63-70. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.08.037>
- Klavz J, Gorenjak M, Marinsek M. Suicide attempt with a mix of synthetic cannabinoids and synthetic cathinones: Case report of non-fatal intoxication with AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, alpha-PHP, alpha-PVP and 4-CMC. *Forensic Sci Internat*. 2016;265:121-124. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.01.018>
- Botanas CJ, Yoon SS, de la Peña JB, Dela Peña IJ, Kim M, Woo T, Seo JW, Jang CG, Park KT, Lee YH, Lee YS, Kim HJ, Cheong JH. A novel synthetic cathinone, 2-(methylamino)-1-(naphthalen-2-yl) propan-1-one (BMAPN), produced rewarding effects and altered striatal dopamine-related gene expression in mice. *Behav Brain Res*. 2017;317:494-501. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.10.016>
- Paillet-Loilier M, Cesbron A, Le Boisselier R, Bourguine J, Debruyne D. Emerging drugs of abuse: current perspectives on substituted cathinones. *Subst Abuse Rehabil*. 2014;5:37-52. <https://doi.org/10.2147/SAR.S37257>
- Асадуллин А.Р., Ахметова Э.А., Ненастьева А.Ю. Катиноны. Новая реальность. *Наркология*. 2017;16:1:87-92. Asadullin AR, Akhmetova EA, Nenastieva AYU. Cathinones. New reality. *Narkologiya*. 2017;16(1):87-92. (In Russ.)
- Xu P, Qiu Y, Zhang Y, Bai Y, Xu P, Liu Y, Kim JH, Shen HW. The effects of 4-methylethcathinone on conditioned place preference, locomotor sensitization and anxiety-like behavior: a comparison with methamphetamine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(4):1-7. <https://doi.org/10.1093/ijnp/nyv120>
- Зотов П.Б., Уманский С.М. Клинические формы и динамика суицидального поведения. *Суицидология*. 2011;1:3-7. Zotov PB, Umansky SM. Clinical forms and dynamics of suicidal behavior. *Suitsidologiya*. 2011;1:3-7. (In Russ.)
- Mathew CG. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. Methods in molecular biology. *Nucleic Acids*. 1984;2:31-34. <https://doi.org/10.1385/0-89603-064-4:31>
- Галеева А.Р., Гареева А.Э., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Оценка VNTR-полиморфизма в генах переносчиков серотонина и дофамина у мужчин с опийной наркоманией. *Молекулярная биология*. 2002;36(4):593-598. Galeeva AR, Gareeva AE, Yuryev EB, Khusnutdinova EK. VNTR polymorphisms of the serotonin transporter and dopamine transporter genes in male opiate addicts. *Molekulyarnaya Biologiya*. 2002;36(4):593-598. (In Russ.) https://molecbio.ru/downloads/mbm36/MBM36_4_0593.pdf
- Гареева А.Э., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций NcoI и TaqI полиморфизма гена D2 рецептора дофамина с опийной наркоманией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(4):46-49.

- Gareeva AE, Yuryev EB, Khusnutdinova EK. An analysis of the associations of NcoI and TaqI polymorphism of the D2 receptor dopamine gene with opium addiction. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;104(4):46-49. (In Russ.).
https://e-library.kazangmu.ru/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64
14. Юрьев Е.Б., Гареева А.Э., Гайсина Д.А., Хуснутдинова Э.К. Анализ полиморфизма ДНК в генах триптофан гидроксилазы (TPH), 1B рецептора серотонина (5HT1B) и D4 рецептора дофамина (DRD4) у больных с опийной наркоманией. *Медицинская генетика*. 2005;4(6):294-294.
Yuryev EB, Gareeva AE, Gaysina DA, Khusnutdinova EK. Analysis of DNA polymorphism in tryptophan hydroxylase (TPH), 1B serotonin receptor (5HT1B) and D4 dopamine receptor (DRD4) genes in patients with opium addiction. *Meditsinskaya Genetika*. 2005;4(6):294-294. (In Russ.).
https://webirbis.spsl.nsc.ru/irbis64r_01/cgi/cgiirbis_64
 15. Петри А., Сэбин К. *Наглядная статистика в медицине*. Пер. с англ. Леонова В.П. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа; 2003.
Petri A, Sabin K. *Visual statistics in medicine*. Translated from English by Leonov V.P. M.: Publishing house GEOTAR-Media; 2003. (In Russ.).
https://bookre.org/reader
 16. Асадуллин А.Р., Ахметова Э.А., Насифуллин А.И., Бадретдинов У.Г., Урицкий Б.Л. Клиническо-генетические особенности суицидального поведения больных, зависимых от синтетических катинонов. *Суицидология*. 2018;9(4):61-73.
Asadullin AR, Akhmetova EA, Nasifullin AI, Badretdinov UG, Uritsky BL. Clinical and genetic features of suicidal behavior of patients dependent on synthetic cathinones. *Suicidologia*. 2018;9(4):61-73. (In Russ.).
https://doi.org/10.32878/suiciderus.18-09-04(33)-61-73
 17. Kao WT, Yang MC, Lung FW. Association between HTR1B alleles and suicidal ideation in individuals with major depressive disorder. *Neurosci Lett*. 2017;638:204-210.
https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.12.043
 18. Paquette AG, Marsit CJ. The developmental basis of epigenetic regulation of HTR2A and psychiatric outcomes. *J Cell Biochem*. 2014;115(12):2065-2072.
https://doi.org/10.1002/jcb.24883
 19. Parsons MJ, Mata I, Veperet M, Iribarren-Iriso F, Arroyo B, Sainz R, Arranz MJ, Kerwin R. A dopamine D2 receptor gene — related polymorphism is associated with schizophrenia in a Spanish population isolate. *Psychiatr Genet*. 2007;17(3):159-163.
https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e328017f8a4
 20. Du L, Faludi G, Palkovits M, Bakish D, Hrdina PD. Tryptophan hydroxylase gene 218A/C polymorphism is not associated with depressed suicide. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2000;3(03):215-220.
https://doi.org/10.1017/S1461145700001954
 21. Arias B, Gastó C, Catalán R, Gutiérrez B, Pintor L, Fañanás L. The 5-HT(2A) receptor gene 102T/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Med Genet*. 2001;105(8):801-804.
https://doi.org/10.1002/ajmg.10099
 22. Галактионова Д.Ю., Гра О.А., Низамутдинов И.И., Шершов В.Е., Кузнецова В.Е., Чудинов А.В., Гареева А.Э., Закиров Д.Ф., Хуснутдинова Э.К., Лысов Ю.П., Наседкина Т.В. Анализ ассоциации полиморфизма генов HTR2A, BDNF и SLC6A4 с развитием параноидной формы шизофрении и суицидального поведения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(10):39-44.
Galaktionova DYu, Gra OA, Nizamutdinov II, Shershov VE, Kuznetsova VE, Chudinov AV, Gareeva AE, Zakirov DF, Khusnutdinova EK, Lysov YuP, Nasedkina TV. An association study of polymorphisms in HTR2A, BDNF and SLC6A4 genes with paranoid schizophrenia and suicidal behavior. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(10):39-44. (In Russ.).
https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhatrii-im-sksorskakova/2012/10/downloads/ru/03199772982012109
 23. Zhuang X, Gross C, Santarelli L, Compan V, Trillat AC, Hen R. Altered emotional states in knockout mice lacking 5-HT1A or 5-HT1B receptors. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(2):52-60.
https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00047-0
 24. Clark MS, Sexton TJ, McClain M, Root D, Kohen R, Neumaier JF. Overexpression of 5-HT1B receptor in dorsal raphe nucleus using Herpes Simplex Virus gene transfer increases anxiety behavior after inescapable stress. *J Neurosci*. 2002;22(11):4550-4562.
https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-11-04550.2002
 25. Lappalainen J, Dean M, Charbonneau L, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D. Mapping of the serotonin 5-HT1D beta autoreceptor gene on chromosome 6 and direct analysis for sequence variants. *Am J Med Genet*. 1995;60(2):157-161.
https://doi.org/10.1002/ajmg.1320600214
 26. Duan J, Sanders AR, Molen JE, Martinolich L, Mowry BJ, Levinson DF, Crowe RR, Silverman JM, Gejman PV. Polymorphisms in the 5'-untranslated region of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene affect gene expression. *Mol Psychiatry*. 2003;8(11):901-910.
https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001403
 27. Huang YY, Oquendo MA, Friedman JM, Greenhill LL, Brodsky B, Malone KM, Khait V, Mann JJ. Substance abuse disorder and major depression are associated with the human 5-HT1B receptor gene (HTR1B) G861C polymorphism. *Neuropsychopharmacol*. 2003;28(1):163-169.
https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300000
 28. Arango V, Huang YY, Underwood MD, Mann JJ. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J Psychiatr Res*. 2003;37(5):375-386.
https://doi.org/10.1016/S0022-3956(03)00048-7
 29. Lerer E, Kanyas K, Karni O, Ebstein RP, Lerer B. Why do young women smoke? II. Role of traumatic life experience, psychological characteristics and serotonergic genes. *Mol Psychiatry*. 2006;11(8):771-781.
https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001855
 30. New AS, Gelernter J, Goodman M, Mitropoulou V, Koenigsberg H, Silverman J, Siever LJ. Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. *Biol Psychiatry*. 2000;50(1):62-65.
https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01108-8
 31. Stefulj, Jasminka, et al. «Serotonin 1B (5HT-1B) receptor polymorphism (G861C) in suicide victims: Association studies in German and Slavic population. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2004;127.1:48-50.
https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20174
 32. Lappalainen J, Long JC, Eggert M, Ozaki N, Robin RW, Brown GL, Naukarinen H, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(1):989-994.
https://www.biomedsearch.com/nih/Linkage-antisocial-alcoholism-to-serotonin/9819067.html
 33. Jasiewicz A, Samochowiec A, Samochowiec J, Małeczka I, Suchaneczka A, Grzywacz A. 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(11):1-10.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111798
 34. Cai M, Su Z, Zou H, Zhang Q, Shen J, Zhang L, Wang T, Yang Z, Li C. Association between the traditional Chinese medicine pathological factors of opioid addiction and DRD2/ANKK1 TaqIA polymorphisms. *BMC Complement Alter Med*. 2015;15(1):2-8.
https://doi.org/10.1186/s12906-015-0727-z
 35. Singh G, Talwar I, Sharma R, Sandhu HS, Matharoo K, Bhanwer AJ. Analysis of ANKK1 (rs1800497) and DRD2 (rs1079597, rs1800498) variants in five ethnic groups from Punjab, North—West India. *Gene*. 2016;584(1):69-74.
https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.03.009
 36. Галеева А.Р., Юрьев Е.Б., Валинурова И.Р., Хуснутдинова Э.К. Изучение полиморфизма гена d2-рецептора дофамина у мужчин разной этнической принадлежности с острым алкогольным психозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000;7:37-40.
Galeyeva AR, Yuryev EB, Valinurova IR, Khusnutdinova EK. Study of the d2-dopamine receptor gene polymorphism in men of different ethnicity with acute alcoholic psychosis. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2000;7:37-40. (In Russ.).
https://www.mediasphera.ru/neurol/neur-mn.htm
 37. Pan YQ, Qiao L, Xue XD, Fu JH. Association between ANKK1 (rs1800497) polymorphism of DRD2 gene and attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2015;590:101-105.
https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.01.076
 38. Zainal Abidin S, Tan EL, Chan SC, Jaafar A, Lee AX, Abd Hamid MH, Abdul Murad NA, Pakarul Razy NF, Azmin S, Ahmad Annuar A, Lim SY, Cheah PS, Ling KH, Mohamed Ibrahim N. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behavior among Malaysian Parkinson's disease patients. *BMC Neurol*. 2015;15(1):2-10.
https://doi.org/10.1186/s12883-015-0316-2
 39. Hirasawa-Fujita M, Bly MJ, Ellingrod VL, Dalack GW, Domino EF. Genetic variation of the mu opioid receptor (OPRM1) and dopamine D2 receptor (DRD2) is related to smoking differences in patients with schizophrenia but not bipolar disorder. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2017;11(1):39-48.
https://doi.org/10.3371/1935-1232-11.1.39
 40. Peng S, Yu S, Wang Q, Kang Q, Zhang Y, Zhang R, Jiang W, Qian Y, Zhang H, Zhang M, Xiao Z, Chen J. Dopamine receptor D2 and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms associated with anorexia nervosa in Chinese Han population. *Neurosci Lett*. 2016;616:147-151.
https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.01.036

41. Preuss UW, Koller G, Samochowiec A, Zill P, Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Wong J, Soyka M. Serotonin and Dopamine Candidate Gene Variants and Alcohol- and Non-Alcohol-Related Aggression. *Alcohol Alcohol*. 2015;50(6):690-699. <https://doi.org/10.1093/alcac/agv057>
42. Rajagopal V, Sundaresan L, Rajkumar AP, Chittybabu C, Kuruvilla A, Srivastava A, Balasubramanian P, Jacob KS, Jacob M. Genetic association between the DRD4 promoter polymorphism and clozapine-induced sialorrhea. *Psychiatr Genet*. 2014;24(6):273-276. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000058>
43. D'Souza UM, Russ C, Tahir E, Mill J, McGuffin P, Asherson PJ, Craig IW. Functional effects of a tandem duplication polymorphism in the 5' flanking region of the DRD4 gene. *Biol Psychiatry*. 2004;56(9):691-697. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.008>
44. Seaman MI, Fisher JB, Chang F, Kidd KK. Tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4). *Am J Med Genet*. 1999;88(6):705-709. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19991215\)88:6<705::aid-ajmg22>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19991215)88:6<705::aid-ajmg22>3.0.co;2-f)
45. McCracken JT, Smalley SL, McGough JJ, Crawford L, Del'Homme M, Cantor RM, Nelson SF. Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Molecular Psychiatry*. 2000;5:5:531. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000770>
46. Xing QH, Wu SN, Lin ZG, Li HF, Yang JD, Feng GY, Wang MT, Yang WW, He L. Association analysis of polymorphisms in the upstream region of the human dopamine D4 receptor gene in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;65(1):9-14. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00064-1](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00064-1)
47. Lai JH, Zhu YS, Huo ZH, Sun RF, Yu B, Wang YP, Chai ZQ, Li SB. Association study of polymorphisms in the promoter region of DRD4 with schizophrenia, depression, and heroin addiction. *Brain Res*. 2010;1359:227-232. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.08.064>
48. Srivastava V, Varma PG, Prasad S, Semwal P, Nimgaonkar VL, Lerer B, Deshpande SN, BK T. Genetic susceptibility to tardive dyskinesia among schizophrenia subjects: IV. Role of dopaminergic pathway gene polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(2):111-117. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000184957.98150.0f>
49. Shahin O, Meguid NA, Raafat O, Dawood RM, Doss M, Bader El Din NG, El Awady MK. Polymorphism in variable number of tandem repeats of dopamine D4 gene is a genetic risk factor in attention deficit hyperactive Egyptian children: pilot study. *Biomark Insights*. 2015;10:33-38. <https://doi.org/10.4137/BMI.S18519>
50. Beaver KM, Wright JP, Delisi M, Walsh A, Vaughn MG, Boisvert D, Vaske J. A gene x gene interaction between DRD2 and DRD4 is associated with conduct disorder and antisocial behavior in males. *Behav Brain Funct*. 2007;3:30. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-3-30>
51. Bukstein OG. Disruptive behavior disorders and substance use disorders in adolescents. *J Psychoactive Drugs*. 2000;32:67-79. <https://doi.org/10.1080/02791072.2000.10400213>
52. Mallard TT, Doorley J, Esposito-Smythers CL, McGeary JE. Dopamine D4 receptor VNTR polymorphism associated with greater risk for substance abuse among adolescents with disruptive behavior disorders: Preliminary results. *Am J Addict*. 2016;25(1):56-61. <https://doi.org/10.1111/ajad.12320>
53. McGeary J. The DRD4 exon 3 VNTR polymorphism and addiction-related phenotypes: A review. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;93:222-229. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.03.010>
54. Pavlov KA, Chistiakov DA, Chekhonin VP. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *J Appl Genet*. 2012;53(1):61-82. <https://doi.org/10.1007/s13353-011-0069-6>
55. Nemoda Z, Lyons-Ruth K, Szekely A, Bertha E, Faludi G, Sasvari-Szekelely M. Association between dopaminergic polymorphisms and borderline personality traits among at-risk young adults and psychiatric inpatients. *Behav Brain Funct*. 2010;6:4. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-6-4>
56. Guo G, Roettger ME, Shih JC. Contribution of the DAT1 and DRD2 genes to serious and violent delinquency among adolescents and young adults. *Hum Genet*. 2007;121(1):125-136. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0244-8>
57. Vaughn MC, DeLisi M, Beaver KM, Wright JP. DAT1 and 5HTT are associated with pathological criminal behavior in a nationally representative sample of youth. *Crim Justice Behav*. 2009;36(11):1113-1124. <https://doi.org/10.1177/0093854809342839>
58. Галева А.Р., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Оценка VNTR-полиморфизма в гене переносчика дофамина у мужчин разной этнической принадлежности с острым алкогольным психозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2001;5:43-45. Galeeva, AR, Yuryev EB, Khusnutdinova, E.K. Evaluation of VNTR polymorphism in the dopamine transporter gene in men of different ethnicity with acute alcoholic psychosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001;5:43-45. (In Russ.). <https://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx>
59. Butovskaya ML, Vasilyev VA, Lazebny OE, Suchodolskaya EM, Shibalev DV, Kulikov AM, Karelin DV, Burkova VN, Mabulla A, Ryskov AP. Aggression and polymorphisms in AR, DAT1, DRD2, and COMT genes in Datoga pastoralists of Tanzania. *Sci Rep*. 2013;3:1-8. <https://doi.org/10.1038/srep03148>

Поступила 12.04.2019

Received 12.04.2019

Принята к печати 20.04.2019

Accepted 20.04.2019