

О механизмах формирования суицидального поведения и возможностях его предикции на ранних этапах развития

В.А. Розанов

Институт последипломного и инновационного образования
Одесский национальный университет им. И.И. Мечникова

Резюме. В кратком обзоре литературы обсуждаются механизмы взаимодействия генетических, эпигенетических, личностных и психосоциальных факторов в формировании суицидальных наклонностей в рамках существующих моделей биопсихосоциального синтеза. Суицидальное поведение может быть спрогнозировано на основе анализа сочетания биологических, социальных и личностных факторов, однако необходимо исходить из того, что наследуется все же не суицидальность как таковая, а целый набор характеристик, которые могут послужить основой для суицидальности. При этом решающее значение имеют детско-родительские взаимоотношения и степень сепарации или привязанности в раннем детстве. Современная психогенетика, и особенно эпигенетика, претендуют на то, чтобы синтезировать и по-новому объяснить фрейдистские и постфрейдистские психологические конструкты. С другой стороны, молекулярная генетика, геномика и эпигеномика будут способствовать улучшению психического здоровья путем выработки новых высокотехнологичных решений в области предикции расстройств и неадаптивных поведенческих паттернов.

Ключевые слова: суицидальное поведение, модели, биопсихосоциальный синтез, нейробиология, психогенетика, эпигенетика, предикция.

Суицидальное поведение является специфическим для человека поведением, включающим (согласно модели суицидального континуума) суицидальные мысли, тенденции, намерения, высказывания, суицидальные попытки и завершённый суицид (самоубийство). Многие авторы считают, что самоубийство как таковое должно быть выделено из этого ряда в силу того, что лица, совершающие попытки или имеющие суицидальные тенденции, и лица, совершающие суицид, представляют собой два сильно различающихся контингента. Тем не менее, в настоящее время преобладает взгляд на суицидальное поведение как на некий усиливающийся во времени (при неблагоприятном течении) процесс (Wasserman D., 2001; Войцех В.Ф. 2007; Юрьева Л.Н., 2006). Суицидальное поведение коррелирует с такими видами поведения, как аутоагрессивное поведение (агрессия, направленная на самого себя) и аутодеструктивное поведение, куда принято включать определенные стили жизни с саморазрушающими проявлениями (аддикции, заброшенность, пренебрежение к своему здоровью и т.д.) (Farberow N.L., 1980; Шустов Д., 2004). Самоубийство представляет собой сложную междисциплинарную проблему и включает множество аспектов: от философских, социокультурных и психологических до медицинских, нейробиологических и генетических.

Наиболее важную в практическом отношении задачу представляет предикция суицидального поведения, поэтому внимание исследователей многих стран скон-

центрировано на суицидальности подростков и молодых людей. Применительно к подростковому возрасту все смерти, отмечаемые в возрасте до 13 лет и имеющие признаки самоубийства, по мнению многих авторов, следует рассматривать как несчастные случаи, поскольку считается, что детям незнакомо глубинное понимание собственной смерти, и поэтому снимается сама сущность самоубийства (Юрьева Л.Н., 2006). К счастью такие случаи достаточно редки (по данным многолетнего мониторинга в Одессе и Одесской области — не более 0,5% всех покончивших с собой в данной популяции). Однако самоубийства детей в возрасте до 18 лет включительно составляют уже около 3% общего количества самоубийств (Розанов В.А. и соавт., 2006). Эти случаи часто имеют кластерный характер, то есть индуцированы соответствующими формами поведения значимых людей (например самоубийствами молодежных кумиров) или сообщениями в средствах массовой информации об аналогичных случаях.

Среди подростков более распространены суицидальные попытки, то есть самоповреждения той или иной степени намеренности и тяжести (по медицинским последствиям), осуществляемые наиболее приемлемыми в данной культуре способами (унаследовано, прежде всего, самоотравления лекарственными препаратами и самопорезы, суммарно составляющие до 85% всех попыток). В общей сумме регистрируемых суицидальных попыток (число которых обычно превышает количество самоубийств на порядок) случаи с детьми в возрасте

до 18 лет составляют до 10% (Розанов В.А. и соавт., 2009). Эти проявления представляют серьезную семейную, школьную и медицинскую проблему, поэтому требуют углубленного анализа и разработки профилактических мер, поскольку предрасполагают к самоубийству, снижая «порог дозволенности» самоповреждающих действий. В связи с этим остро стоит вопрос о возможности предикции такого рода поведения среди подростков как на основе психологических наблюдений или тестов, так и на основе изучения биологических механизмов и разработки соответствующих диагностических подходов.

Мотивы, формы и виды суицидального поведения, в том числе среди подростков, чрезвычайно разнообразны, неоднородны. В силу этого можно обсуждать лишь некие общие модели, позволяющие приблизиться к пониманию причин такого поведения. В настоящее время приоритет имеют интегрирующие социопсихобиологические модели, учитывающие три основных измерения — социум (включая в первую очередь микросоциум — семью), индивидуум и личность (особенности личностной структуры, психологические характеристики, склонность к тем или иным формам поведения, когнитивные стили, поведенческая и психологическая устойчивость к стрессам, способность преодолевать трудности и т.д.) и биологические предрасположенности (психофизиологические данные, температура, нейробиологические механизмы и лежащие в их основе генетические факторы) (van Heeringen K. et al., 2000). Примером такой модели является модель

Дануты Вассерман (рис. 1), базирующаяся на концепции уязвимости к стрессам и влиянии факторов риска и устойчивости (протективных факторов) (Wasserman D., 2001). Согласно этой модели суицидальный процесс разворачивается во времени на фоне биологических предрасположенностей под влиянием социальных и личностных стрессоров в условиях защиты протективными факторами преимущественно социального порядка. Все модели являются значительным упрощением, поскольку перечисленные факторы всегда взаимозависимы и взаимодействие между ними носит очень сложный характер.

Переходя к проблеме разработки каких-либо прогностических тестов, отметим следующее. Социально-этнические факторы (тесно связанные с этнопсихологическими и этнокультуральными) «работают» только на уровне статистических данных. Так, мы можем утверждать, что существуют исторически устойчивые различия между, например мусульманскими странами, где уровень самоубийств приближается к нулю, и странами Балтии (где уровень самоубийств максимален в мировом масштабе на данный период времени) или славянскими странами, характеризующимися устойчиво высокими уровнями (Bertolote J., Fleischmann A., 2009). При обсуждении причин наблюдающихся различий обычно рассматриваются культурные традиции, степень сплоченности общества и, в особенности, религиозная принадлеж-

ность. На уровне отдельной личности эти факторы не обладают никакой прогностической силой, но могут приниматься во внимание при оценке общей ситуации.

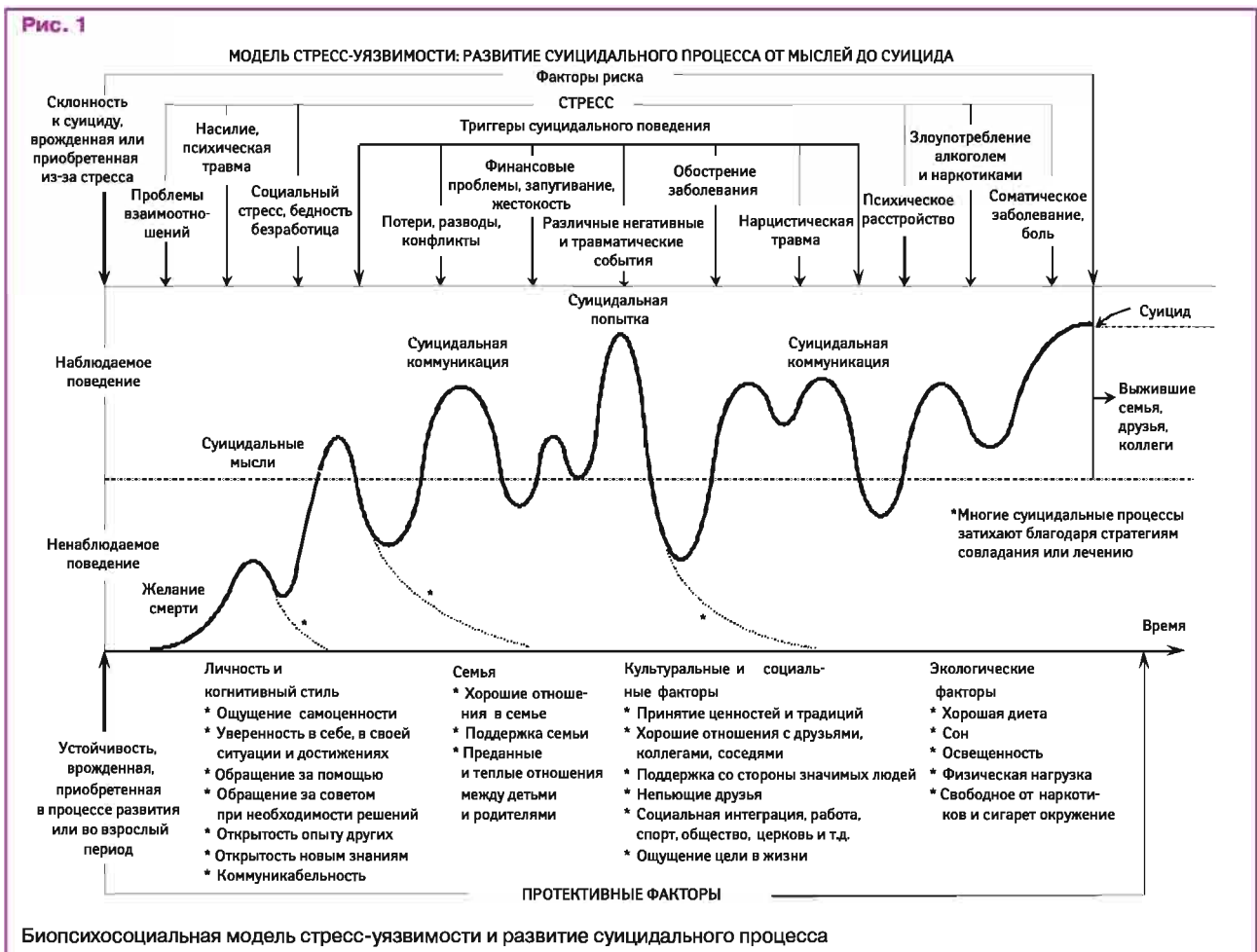
Следующий уровень, на котором могут действовать и, соответственно, оцениваться факторы повышенного риска — это групповой уровень. В этом смысле можно говорить о том, что частота самоубийств среди мужчин в 3–5 раз превышает таковую у женщин и, соответственно, мужской пол, средний возраст, принадлежность к определенной социальной группе (иммигранты, сексуальные меньшинства, безработные, аддикты и т.д.) свидетельствует о повышенном риске. Целый ряд шкал оценки риска суицида основан на суммировании баллов, связанных с принадлежностью к той или иной группе или с выраженностью некоторых клинических (депрессия) и когнитивных или мотивационных проявлений (Bech P., Awata S., 2009). Они в основном пригодны в условиях клинической оценки риска, однако не обладают прогностической силой на ранних этапах развития (хотя бы потому, например, что принадлежность детей или молодых людей к тем или иным группам не идентифицируется до наступления определенных обстоятельств).

Если говорить об индивидуальном уровне, то совершенно естественно обратить внимание на особенности личности суицидентов. Несмотря на то что среди лиц, совершающих суицидальные попытки, часто

отмечают повышенную выраженность такой личностной черты, как нейротизм (негативная эмоциональность, тревога, злобная враждебность, стресс-уязвимость, склонность к депрессии и рефлексии) и такая черта как интроверсия, на сегодняшний день можно констатировать, что не выявлено никаких специфических личностных черт или их сочетаний, которые более или менее ясно указывали бы на склонность к самоубийству (Williams J.M., Pollock L.R., 2000). Никакими тестами такая склонность не может быть определена. Применяемые в некоторых военизированных структурах тесты типа «Прогноз» могут лишь выявить предрасполагающие факторы риска или оценить, насколько подросток в своей жизни имел возможность столкнуться с проявлениями суицидального поведения и, следовательно, может ли его копировать при неблагоприятных жизненных обстоятельствах. Тесты подобного рода используются для скрининга и «постановки на учет» на определенный период пребывания в составе организованного контингента, но не более.

Наибольшие надежды на получение неких прогностических данных в последнее время возлагается на биологические (а среди них — на генетические) маркеры суицидального поведения. Исследования, проведенные в последние десятилетия, позволяют утверждать, что к реализации суицидальных действий могут иметь отношение как нейрональные, так и немозговые

Рис. 1



(прежде всего эндокринные) факторы. Из числа нейрональных биохимических механизмов первое место занимает серотонинергическая система мозга, в частности в такой важнейшей области мозга, как префронтальная кора, имеющей непосредственное отношение к структуре личности, поведенческим стратегиям, перспективному планированию и рассудочному управлению. Кроме того, система серотонина в других отделах мозга участвует в реализации самых разных форм поведения и эмоций — агрессии, депрессии, тревоги, страха, пищевого и полового поведения. Эта система также задействована в механизмах шизофрении. Основным доказанным изменением серотониновой системы при суицидальности (как в форме попыток, так и самоубийства) и депрессии является ее дефицит в лобных отделах мозга. Считается, что поведенческая дисрегуляция и расторможенность, а также агрессивность, сопровождающие этот дефицит, вносят весомый вклад в суицидальность. Кроме того, дефицит серотониновой медиации является ведущим механизмом депрессии, что является наиболее частой предпосылкой к самоубийству или попытке. Специфика серотониновой регуляции в мозге лиц с аффективными расстройствами и суицидальными тенденциями подтверждена современными методами нейровизуализации (функциональная магнитно-резонансная томография — фМРТ), позитронно-эмиссионная томография) и считается генетически обусловленной чертой (Oquendo M.A., Mann J.J., 2001; Mann J.J., Currier D., 2007). Оценка нарушений в системе серотонина головного мозга считается одним из наиболее перспективных направлений в биологической индикации суицидального поведения.

Другими важнейшими мозговыми системами, имеющими отношение к суицидальности, являются дофаминергическая и норадренергическая. Первая из них (в мезолимбических структурах) как полагают, при той или иной степени истощения становится причиной ангедонии (неспособности испытывать удовлетворение от повседневной деятельности и, соответственно, депрессии), вторая (в нейронах голубого пятна) — причиной тревоги, беспокойства и неадекватной реакции на стрессовые ситуации. Нарушения в этих системах возникают под влиянием стрессов. Ряд исследований дают основание считать, что повторяющийся или хронический стресс истощает системы компенсации неприятных эмоций в дофаминергических мезолимбических структурах, а возникающее по той же причине истощение или гибель норадренергических нейронов голубого пятна приводит к неспособности мозговых структур оценивать реальную опасность сигналов окружающей среды (Arago V. et al., 1996; Damasio A., 1997; Nemeroff C.B., Vale W.W., 2005).

Определенный интерес представляют другие системы мозга, изученные, однако, значительно слабее, чем предыдущие. Так, нарушения ГАМК (гамма-аминомасляная кислота)-ергической системы мозга также

могут иметь отношение к развитию депрессии (Kaloupek A., Nutt D.J., 2006). В связи с такой распространенной чертой суицидентов, как склонность к обобщенным воспоминаниям, нарушения автобиографической памяти и неспособность выработать навыки преодоления жизненных трудностей, активно изучаются глутаматергическая и ГАМК-ергическая системы гиппокампа, непосредственно вовлеченные в процесс запоминания в этой структуре мозга (Müller N., Schwarz M.J., 2007). Считается, что гибель нейронов гиппокампа из-за гиперактивации глутаматергических процессов, или нарушение нейрогенеза в гиппокампе (Campbell S. et al., 2004), обусловленное токсическим действием гормонов стресса (о чем подробнее пойдет речь далее), и приводит к указанным когнитивным нарушениям.

Ряд работ посвящены механизмам клеточного взаимодействия в мозге при суицидальности. В частности, внимание уделяется нейротрофинам и другим регуляторным нейропептидам. Действительно, вполне возможно, что стрессы подрывают жизнеспособность нейронов и пластичность нервной ткани в силу угнетения продукции фактора роста BDNF (brain-derived neurotrophic factor — мозговой нейротрофический фактор). Есть данные о том, что концентрация этого важного регулятора выживаемости нервных клеток у жертв суицида снижается как в мозге, так и за его пределами, в том числе в крови (Devenci A. et al., 2007). Однако для использования этого показателя в качестве предиктора оснований нет, скорее он является маркером уже состоявшего самоповреждения.

Состояние указанных мозговых систем оценивается методами фМРТ или стало возможным в результате клинических наблюдений (спинальная пункция и определение продуктов метаболизма серотонина или других моноаминов). Использование этих показателей в форме простых тестов, пригодных для больших контингентов здоровых людей, пока бесперспективно. Накопление конечных метаболитов серотонина, дофамина или норадреналина в слюне или моче не может служить показателями состояния тонких процессов их метаболизма или медиаторного оборота в нервной ткани. Тесты с внешними раздражителями (притупленный выброс пролактина в ответ на нагрузку фенфлурамином или провоцирование резким снижением уровня триптофана в диете) неприемлемы по этическим соображениям. Существуют не прямые показатели, например, есть данные о том, что состояние серотониновой системы мозга может быть косвенно оценено по связыванию серотонина тромбоцитами крови, однако из-за многочисленных критических оценок они не получили развития в качестве прогностических тестов (Alda M., Hrdina P.D., 2000; Müller-Oerlinghausen R. et al., 2004). Исследования с нейровизуализацией, в ходе которых выявляются признаки метаболических дисфункций и перфузионных нарушений в лобных долях, пока высокотратны и неприемлемы при массовых обследованиях. Кроме того, эти

признаки очень малоспецифичны и отмечаются при разных психических нарушениях.

Значительно более перспективными ввиду своей точности, технологической простоты и доступности, а также экономичности — в связи со стремительным удешевлением, являются молекулярно-генетические приемы. В плане поиска генетических маркеров склонности к суицидальному поведению в настоящее время широким фронтом проводятся разнообразное исследования, в которых те или иные формы суицидальности (мысли, попытки или самоубийство) рассматриваются как фенотип, а биологические механизмы (вышеуказанные и др.) — как эндофенотипы (рис. 2). При этом поиск идет по пути выявления генных полиморфизмов, с той или иной степенью статистической вероятности связанных с указанным поведением. Эти исследования требуют больших выборок, моноэтнических групп и учета огромного числа приходящих факторов психосоциального характера. Основной проблемой является неопределенность и размытость фенотипа, особенно когда речь идет о суицидальных попытках. Основные вопросы возникают в связи с не до конца сформировавшимся определением самого феномена суицидальной попытки, оценкой степени намеренности умереть (многие суициденты на самом деле преследуют совсем иные цели), манипулятивными и коммуникативными характеристиками этой формы суицидального поведения. В меньшей степени это касается исследований завершенных самоубийств, в которых анализу подвергается аутопсийный материал и часто исследуется еще и экспрессия определенных генов. В последнем случае сложности связаны с посмертными изменениями, неопределенностью сроков смерти, критериями выбора структур мозга для исследования и т.д.

Рис. 2



Фенотип

Поведение, черты личности или расстройства



Эндофенотип

Сотни биологических механизмов центральной нервной системы и др.



Генотип

Около 20 000 генов

Связь поведения с генами осуществляется через множество биологических механизмов, которые можно рассматривать как эндофенотипы

Исследования генетической обусловленности суицидального поведения прошли несколько важных этапов — от классических психогенетических (семейные, близнецовые и с использованием метода приемных детей), до современных молекулярно-генетических, включая полномное сканирование. Поиск генных вариантов (так или иначе связанных с проявлениями суицидального фенотипа или с теми

или иными эндофенотипами) в основном преследует цель уточнения биологических механизмов суицидальности или построения новых гипотез (и на этой основе выявления новых эндофенотипов), но в то же время из виду не упускается возможность создания более или менее продуктивных прогностических тестов. В число генов-кандидатов входят в основном гены, имеющие отношение к уже перечисленным мозговым системам, однако в ряде случаев интересные находки заставляют предположить вовлеченность механизмов самого общего характера, как например, в нашей совместной работе, выявившей связь одного из вариантов субъединицы натриевого канала нейронов с суицидальными наклонностями человека (Wasserman D. et al., 2005). Огромный массив исследований в этом направлении относительно недавно обобщен в системных обзорах (Bondy B. et al., 2006; Rujecsky D. et al., 2007; Wasserman D. et al., 2009) и углубленный анализ этих работ не входит в наши задачи.

В контексте данной публикации важно отметить, что выявление связи того или иного полиморфизма, пусть даже и функционального (а подавляющая часть исследуемых точечных мутаций даже не относится к экзонным участкам, то есть по сути лишь находится поблизости от интересующих нас генов), с суицидальным фенотипом по большому счету еще ничего не означает. Значительная неопределенность связана, прежде всего, с очевидной полигенной природой такой сложной формы поведения как суицидальное и с тем обстоятельством, что наследуемость этого поведения, то есть вклад генотипа, оценивается в пределах 35–45%, в то же время значительную роль играет среда (Statham D. et al., 1998). Кроме того, гены и среда входят в довольно сложных взаимоотношениях, а в связи с тем, что речь идет о поведении человека, в эти взаимоотношения активно вмешивается личность с ее особенностями, мотивациями, привычками и когнитивными стилями, что делает проблему еще более сложной. Далее на примере модели стресс-уязвимости попытаемся показать, как решаются эти непростые вопросы на современном этапе развития науки и какие это сулит возможности в плане предикции суицидальности.

Особое внимание в современной «биологической суицидологии» уделяется системе реализации стресс-реакции, в наибольшей степени — так называемой гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Данная система привлекает внимание в связи с тем, что практически все ее компоненты (кортикотропин-релизинг-гормон — КРГ, аденокортикотропный гормон — АКТГ и кортизол) могут быть выявлены в крови, слюне или моче. Перспективность данной системы определяется также следующими факторами. Результаты целого ряда лонгитудинальных исследований в последние годы позволили по-новому оценить роль стресса в генезе суицидальности и тесно перекрывающихся с суицидальностью психопатологий, в частности депрессии,

посттравматического стрессового расстройства, антисоциального расстройства личности и некоторых других. Сама система реализации стресс-реагирования и последствия повреждающего стресса довольно хорошо изучены на разных этапах жизненного цикла (Weinstock M., 2001; Charmandari E. et al., 2005).

В результате этих исследований сформировались важные представления о значении стрессовой травматизации ребенка в определенные периоды его развития для всей последующей жизни. Психиатрии и психодинамической психологии давно была ясна роль ранней детской травмы в генезе различных психопатологий, однако с появлением новых данных стали понятны и биологические механизмы этой травматизации. Исследования периодизации стресса дают основание для следующих выводов. Если стресс имеет хронический и множественный характер — это является основанием для плохого психического здоровья в целом, и сопутствует индивидууму всю его жизнь в самых разных формах (неврозы, психопатии, аддикции, психические расстройства). Пренатальный стресс влечет за собой негативное программирование функций гиппокампа, амигдалы, фронтальной коры — отсюда проблемы когнитивной сферы, личностные девиации, тревога, страхи. Стресс в детском возрасте на фоне преимущественной уязвимости гиппокампа, в котором большую роль играют глутаматзависимые процессы потенцирования, порождает когнитивные дефициты, ранние школьные проблемы, неуспеваемость и т.д. Стресс в подростковом возрасте — это в основном уязвимость фронтальной и префронтальной коры, мезолимбика, отсюда проблемы взаимоотношений, личностные девиации, делинквентность, проблемы самооценки, аутоагрессия, аддикции, антисоциальное поведение. У взрослых и людей пожилого возраста стресс означает торможение нейрогенеза, ослабление выживаемости нейронов, формируя вторичный когнитивный дефицит, нарушения афферентивной сферы, стимулируя агрессию и аутоагрессию (Charmandari E. et al., 2003; Lupien S.J. et al., 2009). Естественно, наибольший интерес представляют механизмы повреждающего действия стресса в раннем и среднем детском возрасте, пока мозг еще созревает как биологическая система и окончательно не стабилизировался.

Психобиологические исследования стресса выявили ключевую роль «окон» или «критических периодов» раннего развития, в течение которых травма становится особенно опасной и повреждающей. Механизмы повреждения связаны с прямым действием компонентов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (КРГ, АКТГ и кортизола) на мозговые структуры. Кортизол, в частности, в комплексе со своими рецепторными белками выступает как транскрипционный фактор, регулируя работу генома (прежде всего нейронов). Функция КРГ не ограничивается управлением выброса АКТГ, он реализует многочисленные эффекты непосредственно

в мозге, как медиатор, влияя на различные нейрональные структуры. Если эти эффекты, затрагивающие геном и меняющие физиологию мозга, возникают на достаточно ранних стадиях развития, а стресс носит повреждающий характер (нарушение базовых потребностей в безопасности, отторжение родителями, разрыв связи с матерью прежде всего, заброшенность, невыполнение родителями своих обязанностей по заботе о ребенке, различные виды насилия), то следы этого стресса проявляются в физиологии последующего реагирования на стрессовые ситуации иного порядка. Уже во взрослом возрасте такие индивидуумы реагируют на различные неблагоприятные жизненные ситуации целым набором проблем — интенсивной тревогой, беспокойством, депрессией, агрессивными и аутоагрессивными проявлениями. При этом в крови выявляются патологически высокие (но иногда и патологически низкие) концентрации кортизола и АКТГ (Ladd C.O. et al., 2000; Rutter M., 2002).

Эти механизмы имеют общебиологическое значение и выявляются как у людей, так и у других приматов, а также у грызунов. Серия исключительно важных экспериментальных исследований, в частности, продемонстрировала, что материнский (материнский) стиль как позитивный, так и неблагоприятный, деструктивный, оставляет след в поведении самок детенышей животных в виде соответствующих поведенческих паттернов и сопровождается структурными и функциональными адаптациями в центральной нервной системе (Liu D. et al., 1997; 2000; Bardi M., Huffman M.A., 2002). Причем, если раньше подобные факты рассматривались как результат научения в самом общем понимании этого термина, то сегодня накапливаются данные, что в закреплении стилей поведения определенную роль играют эпигенетические перестройки в геноме — активация или ослабление функции больших групп генов в результате модификации самой ДНК (метилирование) или белковых (ацетилирование и др.) компонентов хроматина. Наряду с унаследованным относительно консервативным геномом, управление функциями осуществляется динамичным эпигеномом, который получает сигналы из внешней среды и трансформирует их в физиологические ответы различной длительности и устойчивости. Эпигеном особенно ярко проявляется в процессе передачи поведенческих паттернов как динамический интерфейс между наследуемым геномом, факторами среды и собственными поведенческими реакциями. Эти явления объясняют многое в эволюции поведения (макроуровень) и в жизненном цикле отдельной особи (микроуровень) (Meapey M.J., Szyf M., 2005; Champagne F.A., Curley J.P., 2009; Szyf M., 2009).

Итак, генетический компонент суицидального поведения — это, прежде всего, унаследованные варианты многочисленных генов, имеющих отношение к формированию поведенческих реакций. Но это лишь базовый уровень, определяющий

предрасположенность (или диатез) в понимании биологической суицидологии. Само «носительство» мало что означает, поскольку предрасположенность носит «интерактивный» характер — она проявляется только при неблагоприятных средовых воздействиях, причем на определенных (ранних) этапах развития личности. Такие эффекты получили название «средового программирования». У обладателей определенных генотипов, например гомозиготных носителей функционального полиморфизма промоторного участка гена серотонинового транспортера (длинного аллеля), с большей вероятностью развивается клиническая депрессия при накоплении жизненных стрессов, если в детстве они испытывали повреждающий стресс. Аналогично носители определенного полиморфизма, сцепленного с геном моноаминоксидазы А, при условии ранней детской травматизации, затем, в период подросткового взросления, с большей вероятностью формируют антисоциальное расстройство личности. У носителей варианта гена, кодирующего белок из семейства нейтрофилина, изменяющего эффективность связывания кортизола с его рецептором, при условии раннего средового программирования, чаще устанавливают диагноз посттравматического стрессового расстройства (Caspi A. et al., 2002; 2003; Binder E.B. et al., 2008). Такие данные пока еще довольно редки, поскольку требуют длительного наблюдения больших когорт испытуемых, когда при рождении берется ДНК и весь дальнейший жизненный цикл в реальных неизменных условиях существования является предметом пристального наблюдения (число контактов с полицией, алкоголь, наркотики, суицидальные попытки, успехи или неудачи в школе и т.д.). Вероятно, в ближайшие годы появится большее количество таких данных, поскольку несколько первых работ в этом направлении имели значительный научный и общественный резонанс.

Что же касается эпигенетических эффектов социальных интеракций, то их механизмы подтверждены и эпигенетические маркеры суицидальности уже выявлены. Так, в одной из последних важных работ по этому направлению показано, что раннее отнятие крысят от матери, приводящее к гиперсекреции кортикостерона во взрослом состоянии, обусловлено снижением метилирования гена, кодирующего выброс вазопрессина, что замыкает механизм через усиление секреции вазопрессина паравентрикулярными ядрами гипоталамуса, поскольку последний стимулирует секрецию АКГТ (Murgatroyd C. et al., 2009). Иными словами, стрессовые события раннего детства через эпигенетические эффекты программируют работу постмитотических нейронов гипоталамуса на период всей оставшейся жизни. В другой работе прямо продемонстрировано, что в мозге жертв самоубийства, переживших в детстве насилие, степень метилирования гена, кодирующего одну из субъединиц рецептора глюкокортикоидов, повышена, что влечет за собой торможение синтеза

этой субъединицы и, по-видимому, запускает цикл гиперактивности всей гипоталамо-гипофиз-адреналовой оси (McGowan P.O. et al., 2009). Эти работы и ряд аналогичных им замыкают связь между экспериментальными исследованиями на приматах и грызунах и ситуацией с человеком. В этой связи большой интерес представляет вопрос об обратимости сформировавшихся в раннем возрасте эпигенетических программ, например под влиянием психотерапии или благоприятного социального окружения (семьи). Эпигенетические перестройки возможны не только в период раннего развития, но и в течение всей жизни, следовательно, их коррекция также может быть следствием всей траектории развития индивидуума.

Итак, при изучении генетической детерминации поведения необходимо учитывать, что в процессе взаимодействия генов и среды возникают новые закономерности, связанные с тем, что мы имеем дело с поведением, которое активно вмешивается в это взаимодействие. Гены, среда, эпигенетические эффекты и поведение (детско-родительские взаимоотношения, привычки, мотивы и волевые решения) вступают в сложные взаимоотношения. Фактически мы имеем бесконечную череду выборов, бифуркаций, когда гены, подталкивая к тем или иным поступкам, получают либо подкрепление и фиксацию эффекта, либо не получают такого подкрепления и не срабатывают по механизму эпигенов. При этом гены порой активно выбирают себе среду, в результате чего их носитель оказывается в той или иной жизненной ситуации. Имеет значение не только первичная детерминация (предрасположенность или уязвимость), но и эффекты среды, которые усиливают или ослабляют эту уязвимость. В последнем случае возникает сопротивление, устойчивость — случаи, когда в ужасных условиях вырастают стеничные и стремящиеся к успеху личности.

Таким образом, модели предрасположенности (в том числе модель стресс-уязвимости Дануты Вассерман) подвергаются ревизии с точки зрения сложной ковариации генов и среды. В этих условиях становится понятно, что какая-либо предикация должна быть комплексной, то есть учитывать сразу множество факторов, таких как исходная генетическая предрасположенность, степень средового повреждения в раннем детстве, характер взаимодействия генов и среды, путь становления и развития личности, актуальный сформировавшийся тип реагирования в социуме, а также многие психосоциальные и личностные моменты, которым здесь мало уделено внимания (импульсивность, поиск новизны, пути и приемы саморегуляции и т.д.). Эти личностные характеристики также частично генетически обусловлены и формируются по тем же механизмам — в ходе сложного взаимодействия генотипов со средой. Они, а также детско-родительские взаимоотношения (транзакции, игры и смысловые послылы) представляют собой еще один важный механизм, кото-

рый часто анализируется в отрыве от вышеприведенных, но который на самом деле тесно связан с предыдущими. Вообще современная психогенетика претендует на то, чтобы объединить и по-новому объяснить фрейдистские и постфрейдистские психологические конструкты. Особое место в этом синтезе играют представления об эпигенетических механизмах средового программирования.

Предикация суицидальности на ранних этапах развития — очень сложная, но выполнимая задача, хотя и с не очень большой прогностической силой. Она должна базироваться на сочетании биологических, социальных и личностных элементов и быть непрямой — можно исходить из того, что наследуется (и моделируется средовыми воздействиями) все же не суицидальность как таковая, а целый набор характеристик, которые могут, в свою очередь, послужить важной предрасполагающей основой для суицидальности. Применительно к подросткам, когда речь идет чаще всего о суицидальных попытках, эта задача даже более реалистична, поскольку самоповреждения у подростков тесно коррелируют с иными проявлениями — конфликтностью, некоммуникабельностью, импульсивностью, личностными девиациями, нарушениями саморегуляции, антисоциальными проявлениями. Разработка набора предикторов (оценок факторов риска) возможна на основе соответствующих исследований и при учете множества факторов — социальных, психологических и биологических. Современная молекулярная генетика, геномика и эпигеномика открывают новые перспективы развития этого направления и, безусловно, будут способствовать улучшению психического здоровья за счет нового взгляда на сущность и механизмы возникновения психических нарушений и выработки новых высокотехнологичных решений в области предикации расстройств и неадаптивных поведенческих паттернов.

Литература

- Войцех В.Ф. (2007) Клиническая суицидология. Миклош, Москва, 280 с.
- Розанов В.А., Захаров С.Е., Кривада Г.Ф., Пироженов Л.А. (2006) Завершенные самоубийства в Одесском регионе за период 2000–2002 гг. Укр. вісн. психоневрології, 14(46): 92–95.
- Розанов В.А., Захаров С.Е., Жужуленко П.Н., Кривада Г.Ф. (2009) Данные мониторинга суицидальных попыток в г. Одессе за период 2001–2005 гг. Соц. и клин. психиатрия, 19(2): 35–41.
- Шустов Д. (2004) Аутоагрессия, суицид и алкоголизм. Когито-Центр, Москва, 216 с.
- Юрьева Л.Н. (2006) Клиническая суицидология. Пороги, Днепропетровск, 470 с.
- Arango V., Underwood M.D., Mann J.J. (1996) Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: preliminary results. Biol. Psychiatry, 39(1): 112–120.
- Aida M., Hrdina P.D. (2000) Distribution of platelet 5-HT_{2A} receptor densities in suicidal and non-suicidal depressives and control subjects. Psychiatry Res., 94(3): 273–277.
- Bardi M., Huffman M.A. (2002) Effects of maternal style on infant behavior in Japanese macaques (*Macaca fuscata*). Dev. Psychobiol., 41(4): 364–372.
- Bech P., Awata S. (2009) Measurement of suicidal behavior with psychometric scales. In: D. Was-

serman, C. Wasserman (Eds.) Oxford Textbook on Suicidology and Suicide Prevention, Oxford University Press, New York, p. 305–312.

Bertolote J.M., Fleischmann A. (2009) A global perspective on the magnitude of suicide mortality. In: Wasserman D., Wasserman C. (Eds.) Oxford Textbook on Suicidology and Suicide Prevention, Oxford University Press, New York, p. 91–98.

Binder E.B., Bradley R.G., Liu W. et al. (2008) Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA*, 299(11): 1291–1305.

Bondy B., Buettner A., Zill P. (2006) Genetics of suicide. *Mol. Psychiatry*, 11(4): 336–351.

Campbell S., Marriott M., Nahmias C., MacQueen G.M. (2004) Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry*, 161(4): 598–607.

Caspi A., McClay J., Moffitt T.E. et al. (2002) Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297(5582): 851–854.

Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. et al. (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631): 386–389.

Champagne F.A., Curley J.P. (2009) Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 33(4): 593–600.

Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. (2005) Endocrinology of the stress response. *Ann. Rev. Physiol.*, 67: 259–284.

Charmandari E., Kino T., Souvatzoglou E., Chrousos G.P. (2003) Pediatric stress: hormonal mediators and human development. *Horm. Res.*, 59(4): 161–179.

Damasio A. (1997) Towards a neuropathology of emotion and mood. *Nature*, 386(6627): 769–770.

Devecli A., Aydemir O., Taskin O. et al. (2007) Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: a comparative study with depression. *Neuropsychobiology*, 56(2–3): 93–97.

Farberow N.L. (Ed.) (1980) The many faces of suicide: indirect self-destructive behavior. McGraw-Hill Book Co, New York, 245 p.

Heeringen van K., Hawton K., Williams M. (2000) Pathways to suicide: an integrative approach. In: K. Hawton, K. van Heeringen (Eds.) *The International Book of Suicide and Attempted Suicide*, John Wiley & Sons, Chichester, New York, p. 9–28.

Kalueff A., Nutt D.J. (2006) Role of GABA in anxiety and depression. *Depress. Anxiety*, 24(7): 495–517.

Ladd C.O., Huot R.L., Thrivikraman K.V. et al. (2000) Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. *Prog. Brain Res.*, 122: 81–103.

Liu D., Diorio J., Tannenbaum B. et al. (1997) Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 277(5332): 1659–1662.

Liu D., Diorio J., Day J.C. et al. (2000) Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat. Neurosci.*, 3(8): 799–806.

Lupien S.J., McEwen B.S., Gunnar M.R., Heim C. (2009) Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat. Rev. Neurosci.*, 10(6): 434–445.

Mann J.J., Currier D. (2007) A review of prospective studies of biological predictors of suicidal behavior in mood disorders. *Arch. Suicide Res.*, 11(1): 3–16.

Meaney M.J., Szyf M. (2005) Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neurosci.*, 28(9): 456–463.

McGowan P.O., Sasaki A., D'Alessio A.C. et al. (2009) Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat. Neurosci.*, 12(3): 342–348.

Müller N., Schwarz M.J. (2007) The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view on depression. *Mol. Psychiatry*, 12(11): 988–1000.

Müller-Oerlinghausen R., Roggenbach J., Franke L. (2004) Serotonergic platelet markers of suicidal behavior — do they really exist? *J. Affect. Disord.*, 79(1–3): 13–24.

Murgatroyd C., Patchev A.V., Wu Y. et al. (2009) Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nat. Neurosci.*, 12(12): 1559–1566.

Nemeroff C.B., Vale W.W. (2005) The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drugs discovery. *J. Clin. Psychiatry*, 66(Suppl.7): 5–13.

Oquendo M.A., Mann J.J. (2001) Neuroimaging findings in major depression, suicidal behavior and aggression. *Clin. Neurosci. Res.*, 1: 377–380.

Rujesky D., Thalmeyer A., Möller H.J. et al. (2007) Molecular genetics findings in suicidal behavior: what is beyond the serotonergic system? *Arch. Suicide Res.*, 11(1): 17–40.

Rutter M. (2002) The interplay of nature, nurture, and developmental influences: the challenge ahead for mental health. *Arch. Gen. Psychiatry*, 59(11): 996–1000.

Statham D.J., Heath A.C., Madden P.A. et al. (1998) Suicidal behavior: an epidemiological and genetic study. *Psychol. Med.*, 28(4): 839–855.

Szyf M. (2009) The early life environment and the epigenome. *Biochim. Biophys. Acta*, 1790(9): 878–885.

Wasserman D. (Ed.) (2001) *Suicide. An unnecessary death.* Martin Dunitz, London, 287 p.

Wasserman D., Geijer T., Rozanov V.A., Wasserman J. (2005) Suicide attempt and basic mechanisms in neural conduction: Relationships to the SCN8A and VAMP4 genes. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 133B(1): 116–119.

Wasserman D., Sokolowski M., Wasserman J., Rujesku D. (2009) Neurobiology and genetics of suicide. In: D. Wasserman, C. Wasserman (Eds.) *Oxford Textbook on Suicidology and Suicide Prevention*, Oxford University Press, New York, p. 165–182.

Weinstock M. (2001) Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Prog. Neurobiol.*, 65(5): 427–451.

Williams J.M., Pollock L.R. (2000) The psychology of suicidal behavior. In: K. Hawton, K. van Heeringen (Eds.) *The International Book of Suicide and Attempted Suicide*, John Wiley & Sons, Chichester, New York, p. 79–94.

Механізми формування суїцидальної поведінки та можливості її предикції на початкових етапах розвитку

V.A. Rozanov

Резюме. У короткому огляді літератури обговорюються механізми взаємодії генетичних, епігенетичних, особистісних та

психосоціальних факторів у формуванні суїцидальних схильностей у межах існуючих моделей біопсихосоціального синтезу. Суїцидальна поведінка може бути спрогнозована на основі аналізу поєднання біологічних, соціальних та особистісних факторів, але необхідно враховувати, що наслідкується все жне суїцидальність як така, а певний набір характеристик, які можуть слугувати основою для суїцидальності. При цьому вирішальне значення мають стосунки між дитиною та батьками і ступінь сепарації чи прихильності у ранньому дитинстві. Сучасна психогенетика, і особливо епігенетика, претендують на те, щоб синтезувати та по-новому пояснити фрейдистські та постфрейдистські психологічні конструкції. З іншого боку, молекулярна генетика, геноміка та епігеноміка сприятимуть поліпшенню психічного здоров'я шляхом прийняття нових високотехнологічних рішень у галузі предикції розладів та неадаптивних поведінкових патернів.

Ключові слова: суїцидальна поведінка, моделі, біопсихосоціальний синтез, нейробіологія, психогенетика, епігенетика, предикція.

Mechanisms of suicidal behavior and perspectives of its' prediction on the early stages of development

V.A. Rozanov

Summary. In this short review the interaction of genetic, epigenetic, personality and psycho-social factors in genesis of suicidal behavior is discussed within the existing models of psycho-bio-social synthesis. Suicidality may be predicted on the basis of the analysis of complex interaction of biological, social and personality variables, on the other hand it is not suicidality itself which is heritable but a complex of features which may be a strong basis for suicidality. Child-parent relations, separation or attachments are crucial in this sense. Modern behavioral genetics and especially epigenetics have a potential for synthetic explanation of psychodynamic constructs. On the other hand molecular genetics, genomics and epigenomics are opening perspectives for mental health promotion by deeper understanding of mental problems and developing new techniques for prediction of disorders and maladaptive behaviors.

Key words: suicidal behavior, models, bio-psycho-social synthesis, neurobiology, behavioral genetics, epigenetics, prediction.

Адрес для переписки:

Розанов Всеволод Анатольевич
65125, Одесса, ул. Базарная, 48, офис 1
E-mail: rozanov@te.net.ua