
**ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ**

УДК 575.1, 616.89

ГЕНЕТИКА И ЭПИГЕНЕТИКА НЕСУИЦИДАЛЬНОГО САМОПОВРЕЖДАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ: НАРРАТИВНЫЙ ОБЗОР

© 2023 г. А. А. Кибитов^{1, 2, *}, Г. Э. Мазо²

¹Научный центр психического здоровья, Москва, 115522 Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева,
Санкт-Петербург, 192019 Россия

*e-mail: andreykibitov18@gmail.com

Поступила в редакцию 30.05.2023 г.

После доработки 18.07.2023 г.

Принята к публикации 20.07.2023 г.

Несуицидальное самоповреждающее поведение (НССП), или селфхарм, широко распространено, особенно среди людей молодого возраста. Тем не менее, несмотря на актуальность данной проблемы, НССП исследовалось в основном с психологических и социальных позиций, в то время как биологические основы НССП изучались в значительно меньшем объеме. Цель данного нарративного обзора — анализ всей доступной на данный момент литературы по генетике и эпигенетике НССП, являющихся одними из наиболее перспективных областей биологических исследований. Обсуждены и проанализированы все этапы развития генетических исследований НССП: от близнецовых исследований и изучения самоповреждений в рамках наследственных заболеваний к поиску генов-кандидатов, полногеномным исследованиям и изучению эпигенетических механизмов и взаимодействия “ген—среда”. Продемонстрирован значимый вклад генетических и эпигенетических факторов в развитие НССП, обсуждены преимущества и ограничения проведенных исследований, намечены перспективы развития дальнейших исследований в данной области.

Ключевые слова: несуицидальное самоповреждающее поведение, селфхарм, генетика, эпигенетика, наследуемость.

DOI: 10.31857/S0016675823120032, **EDN:** QDPGGW

Несуицидальное самоповреждающее поведение (НССП), или селфхарм, — это умышленное самоповреждение тканей тела без суицидального замысла и с целями, не согласующимися с социальными и культурными нормами [1]. По данным метаанализа эпидемиологических исследований НССП 2014 г., хотя бы единожды наносили самоповреждения 17.2% подростков и 5.5% молодых взрослых [2]. Более поздние данные, полученные в ходе пандемии COVID-19, свидетельствуют о сохранении и даже некотором увеличении распространенности НССП. Так, по данным метаанализа Н. Cheng с соавт. 2023 г. распространенность самоповреждающего поведения (у подростков и у взрослых) составила 15.8% [3]. Таким образом, из-за широкой распространенности данного феномена изучение НССП становится чрезвычайно актуальной задачей.

Кроме того, несмотря на наличие в термине слова “несуицидальное”, НССП тесно связано с суицидальным поведением, хотя и остается несколько обособленным от него феноменом. В ли-

тературе неоднократно было продемонстрировано увеличение риска совершения суицидальной попытки при наличии в анамнезе НССП [4].

Несуицидальное самоповреждающее поведение является результатом комплексного взаимодействия психологических, социальных и биологических факторов. Хотя вклад психологических и социальных факторов в развитие НССП изучен сравнительно хорошо, биологическим механизмам, лежащим в основе данного феномена, было уделено значительно меньшее внимание [5].

Особый интерес среди исследований биологических механизмов НССП представляют генетические исследования, так как поиск валидных генетических и эпигенетических маркеров НССП даст возможность лучше понять нейробиологические механизмы, обуславливающие возникновение данного феномена, а также возможные различия в его характеристиках. Несмотря на это, на сегодняшний день опубликовано относительно небольшое количество генетических исследований НССП. Тем не менее среди имеющихся гене-

тических исследований самоповреждений можно выделить ряд парадигм, отражающих общие тенденции развития генетических исследований в медицине: от близнецовых исследований и изучения самоповреждений в рамках наследственных заболеваний к поиску генов-кандидатов, полногеномным исследованиям и изучению эпигенетических механизмов и взаимодействия “ген—среда”.

Нами не было обнаружено обзоров литературы на русском языке, посвященных генетическим и эпигенетическим исследованиям НССП. В связи с этим мы проанализировали доступную в международных базах литературу и включили ее в настоящий нарративный обзор, описывающий развитие и современное состояние исследований, посвященных вкладу генетических факторов в развитие НССП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск доступной литературы проводился в базах научной литературы Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) и Российском Индексе Научного Цитирования (РИНЦ; https://elibrary.ru/project_risc.asp) в декабре 2022 г. Поиск в базе Pubmed проводили при помощи использования MeSH-термина “Self-Injurious Behavior” с подзаголовком “Genetics” (поисковое предложение: “Self-Injurious Behavior/genetics” [Mesh]). В базе данных РИНЦ поиск проводился при помощи поисковых предложений “самоповреждение ген”, “селфхарм ген”, “несуицидальное самоповреждение генетика”. Затем в полученных поисковых выдачах были отобраны оригинальные исследования, посвященные изучению наследственности и роли генетических и эпигенетических факторов в формировании самоповреждающего поведения.

В настоящий обзор не были включены исследования, посвященные изучению сугубо суицидальных попыток. Тем не менее во многих работах изучались самоповреждения в целом, без уточнения преследовали ли они суицидальную цель или нет. Для обозначения этого “широкого” феномена, изучавшегося в данных работах, далее по тексту используется термин “самоповреждение”. Если же в работе исследовалось именно несуицидальное самоповреждающее поведение, то для его обозначения далее по тексту используется соответствующий термин. Кроме того, в рамках данного нарративного обзора не исследовалась в полном объеме литература о самоповреждающем поведении при различных наследственных заболеваниях, сопряженных с умственной отсталостью. Несмотря на существование ряда гипотез, согласно которым самоповреждения при умственной отсталости и НССП *per se* у людей без особенностей интеллектуального развития могут иметь некоторое количество общих “патогенетических звеньев”, все же разнородность данных феноменов не позволяет объединить их в

одно целое [6]. На основании анализа литературы отобранные статьи были сгруппированы в тематические группы, отражающие различные аспекты генетических исследований НССП, и приведены в хронологическом порядке, отражающем историю развития данной области исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты поиска литературы

Всего в поисковой выдаче в базе Pubmed имелось 189 публикаций, в поисковой выдаче РИНЦ — 330 публикаций. После отбора согласно указанным выше критериям из базы Pubmed была отобрана 31 публикация. В поисковой выдаче РИНЦ нами не было обнаружено публикаций, подходящих под критерии. Были проанализированы полнотекстовые версии отобранной 31 публикации, после чего все они вошли в настоящий нарративный обзор (рис. 1). Информация о статьях, вошедших в данный обзор, приведена в табл. 1.

Самоповреждающее поведение при наследственных заболеваниях

Впервые поиск генетических причин развития самоповреждающего поведения был начат с изучения наследственных заболеваний. Известно, что при различных наследственных заболеваниях, ассоциированных с задержкой интеллектуального развития, может возникать самоповреждающее поведение. В число таких заболеваний входят синдром Ангельмана (делеция участка копии 15-й хромосомы), синдром Прадера—Вилли (делеция участка 15q11-13 отцовской копии 15-й хромосомы), синдром Корнелии де Ланге (мутации генов *NIPBL*, *SMC1A*), синдром Дауна (трисомия по 21-й хромосоме), синдром ломкой X-хромосомы (мультипликация повторяющегося участка CGG гена *FMRI*, расположенного в X-хромосоме), синдром Лоу (мутация гена *OCRL*), синдром Ретта (мутация гена *MECP2*), синдром Смит—Магенис (делеция участка 17-й хромосомы), туберозный склероз (мутация генов *TSC1*, *TSC2*), синдром Уильямса (делеция участка 7-й хромосомы) [7]. Однако самоповреждающее поведение при данных генетических заболеваниях, хотя и различается по частоте возникновения, является относительно неспецифическим и может рассматриваться как следствие задержки интеллектуального развития в целом [8].

Отдельно стоит выделить синдром Леша—Нихана — наследственное заболевание, связанное с мутацией гена *HPRT1*, приводящее к нарушению обмена пуриновых оснований и увеличению синтеза мочевой кислоты [9]. Синдром Леша—Нихана проявляется задержкой интеллектуального развития, хореоатетозом, спастическим церебральным параличом, а также крайне выраженным самоповреждающим поведением, начинающим

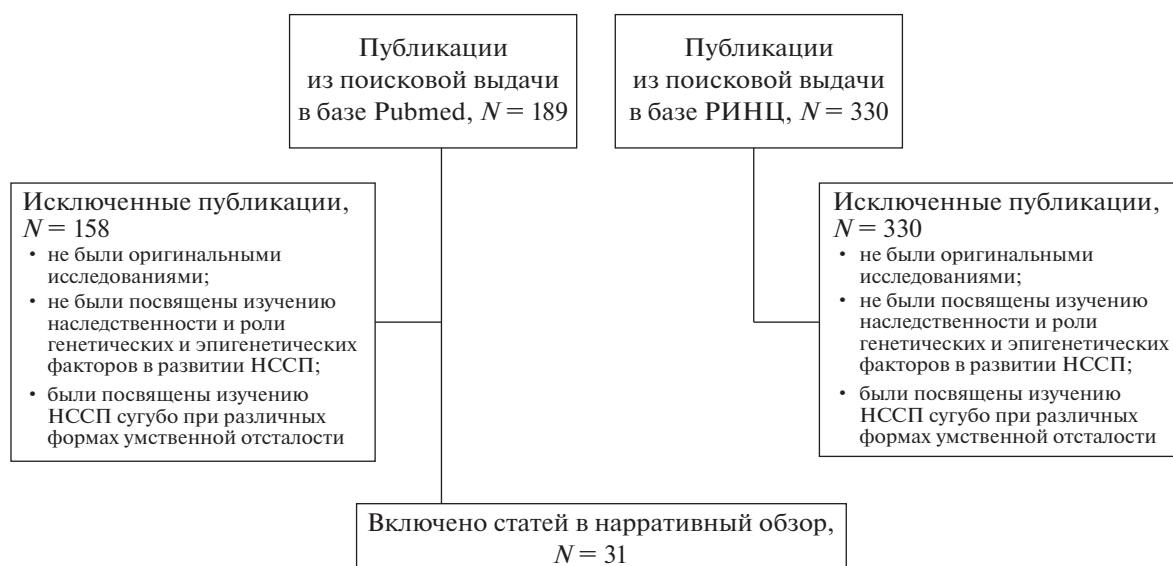


Рис. 1. Блок-схема процесса отбора статей для данного нарративного обзора.

проявляться в раннем детском возрасте и отличающимся многообразием и брутальностью его форм [10]. Выраженность самоповреждающего поведения при синдроме Леша–Нихана, отличающая его от других наследственных заболеваний, связанных с задержкой интеллектуального развития, дала возможность предположить, что на развитие самоповреждающего поведения самого по себе, как транснозологического клинического феномена, могут влиять определенные генетические факторы.

Одной из первых данную точку зрения высказала R.M. Palmour в опубликованном в 1983 г. обзоре исследований генетических факторов, влияющих на агрессивное и аутоагрессивное поведение. Автор предположила, что синдром Леша–Нихана может расцениваться как некая “модель”, наглядно демонстрирующая роль генетических аномалий в возникновении самоповреждающего поведения. По мнению автора, механизм, обуславливающий развитие самоповреждающего поведения даже вне рамок наследственных заболеваний и задержки интеллектуального развития, может являться пуринергическая система. В частности, автор приводит результаты собственного исследования на крысах, продемонстрировавшие усиление самоповреждающего поведения при использовании антагонистов аденозиновых рецепторов [11].

Тем не менее роль пуринергической системы и ее генов в развитии НССП вне рамок синдрома Леша–Нихана и задержки интеллектуального развития не была изучена. Нами не было обнаружено опубликованных литературных данных по этому вопросу, хотя имеются сообщения о ее роли в развитии ассоциированных с НССП клинических феноменов: расстройств настроения [12], суицидальности [13], агрессивности [14].

Семейные и близнецовые исследования самоповреждающего поведения

Исследования совокупного генетического вклада в развитие какого-либо феномена начинается с установления факта его *наследуемости*, для чего проводятся семейные и близнецовые исследования. По нашим данным, на сегодняшний день не опубликовано полноценных эпидемиологических исследований НССП с семейным дизайном. Однако имеются некоторые исследования, посвященные изучению ассоциации НССП и семейной отягощенности по данному феномену.

В исследовании T.L. Deliberto и M.K. Nock, опубликованном в 2008 г., было показано, что риск развития НССП возрастает при наличии семейной отягощенности зависимостями от ПАВ, суицидальными идеями и высоким уровнем насилия. Примечательно, что значимых ассоциаций с семейной отягощенностью самоповреждающим поведением, а также с семейной отягощенностью конкретными психическими расстройствами обнаружено не было [15].

В более позднем исследовании S. Kandsperger с соавт., опубликованном в 2021 г., также не было обнаружено значимой ассоциации между риском НССП и семейной отягощенностью НССП и другими психическими расстройствами [16].

Тем не менее в отличие от семейных исследований НССП работ с близнецовым дизайном было проведено достаточное количество. Впервые попытка оценить наследуемость самоповреждающего поведения (иными словами, какая доля вариативности по данному феномену обуславливается генетическими, а не средовыми факторами) при помощи близнецового метода была предпринята

Таблица 1. Данные и основные результаты включенных в обзор исследований, представленные в хронологическом порядке

Группа исследований	Размер выборки	Основной вывод	Ссылка
Пуринергическая гипотеза НССП	—	Первая попытка выявить связь между пуринергической системой и НССП	[11]
Ген-кандидат	384 госпитальных пациентов с самоповреждениями и 346 здоровых контролей	Не было обнаружено ассоциации между <i>SLC6A4</i> STin2 VNTR и НССП	[24]
Близнецовое исследование	247 пар близнецов (183 — монозиготы, 64 — однополые дизиготы)	Значимой наследуемости для НССП обнаружено не было	[18]
Ген-кандидат	467 пациентов с НССП	Было обнаружено, что мужчины с сериновым вариантом полиморфизма 5-HT2c (Cys23Ser) были более импульсивны (по шкале I-V-E), чем мужчины-носители цистеинового варианта	[25]
Ген-кандидат	195 пациентов с депрессией (из них 46 (24%) с НССП)	T-аллель гена <i>GAB3</i> оказался ассоциирован с более высоким риском НССП	[26]
Близнецовое исследование	5533 близнеца (1879 полных пар) и 1202 сиблинга	Наследуемость НССП была оценена в 26%	[19]
Ген-кандидат	399 женщин с РПП (из них 156 (39%) — с НССП)	Носители высокофункциональных аллелей MAOAuVNTR чаще сообщали о НССП. Прямой ассоциации с 5HTTLPR обнаружено не было	[27]
Близнецовое исследование	6265 пар близнецов	Наследуемость мыслей о самоповреждениях и суициде у женщин была оценена в 74%, у мужчин — 45%	[20]
Ген-кандидат	269 женщин с булимией	Носители одновременно низкофункционального аллеля (7 повторов) по полиморфизму <i>DRD4</i> 7R и обоих аллелей <i>Val</i> по полиморфизму <i>COMT</i> rs4680 имеют большую тенденцию к самоповреждениям	[28]
Ген—среда	392 человека с криминальной историей (26% — с НССП)	Ассоциация между эмоциональной детской травмой и НССП наблюдалась только у гомозигот по аллелю <i>Val</i> полиморфизма Val66Met <i>BDNF</i>	[31]
Ген-кандидат	147 пациентов (из них 22 (15%) — с НССП)	Генотип <i>SS</i> по полиморфизму 5HTTLPR был ассоциирован с комплексом личностных черт (высокие уровни враждебности, поиска новизны и избегания опасности при оценке по TPQ), связанных с самоповреждениями	[29]
Близнецовое исследование	10678 близнецов	Генетические факторы определяют значительную часть вариативности по НССП (37% у мужчин и 59% у женщин)	[21]

Таблица 1. Продолжение

Группа исследований	Размер выборки	Основной вывод	Ссылка
Эпигенетика	281 пациент с ПРЛ	Метилирование промоторного участка гена <i>NR3C1</i> у пациентов с ПРЛ ассоциировано как с детской травмой, так и с тяжестью самоповреждающего поведения	[36]
Ген-кандидат	64 ребенка и подростка с РАС	Выраженность самоповреждающего поведения увеличивается с увеличением количества аллелей <i>La</i> полиморфизма 5HTTLPR	[30]
Ген—среда	271 ребенок и подросток (8.6% — с НССП)	Было обнаружено, что у детей, перенесших выраженный межличностный стресс, носительство короткого аллеля 5HTTLPR увеличивает риск НССП	[32]
Близнецовое исследование	6082 близнеца	Наследуемость НССП составила 54%	[22]
Ген-кандидат/Ген—среда	702 заключенных мужского пола (из них 145 (20.7%) — с НССП)	Носители высоко- и среднеактивных генотипов 5HTTLPR (<i>LaLa</i> , <i>LaLg</i> , <i>SLa</i>) по сравнению с носителями низкоактивных (<i>LgLg</i> , <i>SLg</i> , <i>SS</i>) чаще проявляли аутоагрессию. Эффектов взаимодействия генотипа по 5HTTLPR и детской травмы обнаружено не было	[33]
Анализ данных GWAS	6237 взрослых участников (из них НССП — у 3.2%)	PRS для депрессивных симптомов не предсказывал вариабельности по НССП	[40]
Анализ данных GWAS	307 родственников пациентов с БАП и 166 участников из группы контроля в возрасте от 12 до 21 года	PRS для БАП не различались между участниками с НССП и без	[42]
Ген-кандидат/Ген—среда	258 пациентов с аффективными расстройствами	Была обнаружена ассоциация с НССП (на уровне тенденции) гаплотипа GAT по полиморфизмам rs737865, rs6269, rs4633. Также не было обнаружено значимого взаимодействия этих полиморфизмов с детской травмой	[34]
Близнецовое исследование	9526 близнецов (5.6% — с НССП)	У мужчин наследуемость составила 33–36%, у женщин — 46%	[23]
Анализ данных GWAS	105222 человека из когорты UK Biobank	PRS для аутизма значимо ассоциирован с НССП (max $R^2 = 0.13\%$)	[44]
Анализ данных GWAS	126291 человек из когорты UK Biobank	PRS для употребления каннабиса значимо предсказывал вариабельность по НССП ($R^2 = 0.21\%$), как и PRS для депрессии ($R^2 = 1.1\%$)	[45]

Таблица 1. Окончание

Группа исследований	Размер выборки	Основной вывод	Ссылка
GWAS	3308 женщин	Был проведен GWAS для фенотипа “идеи о суициде и самоповреждении”. Отдельных значимых локусов обнаружено не было. PRS для депрессии значимо предсказывал часть вариативности по данному фенотипу ($R^2 = 0.3\%$)	[46]
GWAS	153 560 человек из когорты UK Biobank (4.37% хотя бы раз наносили самоповреждения (как с суицидальной, так и с несуйцидальной целью))	Была обнаружена обратная ассоциация самоповреждений с С-РБ. Генетические факторы, ассоциированные с повышением С-РБ, снижали риск самоповреждений	[47]
Анализ данных GWAS	125 925 человек из когорты UK Biobank (из них 5520 — самоповреждения)	Часть вариативности по самоповреждениям значимо обуславливают PRS по депрессии, СДБГ, шизофрении, алкогольной зависимости и употреблению каннабиса	[48]
GWAS	Когорта UK Biobank (156 700 человек) и собственная когорта (8703 человека)	Единственным значимым геном, ассоциированным как с идеями, так и с действиями, является ген <i>DCC</i> . Кроме того, PRS для мыслей о самоповреждениях, но не PRS для самих самоповреждений, значимо предсказывал часть вариативности НССП	[49]
Ген-кандидат/Ген—среда	269 китайских подростков мужского пола (51.2% — с НССП)	У носителей аллеля <i>T</i> по полиморфизму T941G и аллеля <i>Met</i> по полиморфизму Val158Met наличие детской травмы не приводило к повышению риска НССП, в отличие от носителей остальных генотипов	[35]
GWAS	4959 человек из когорты ALSPAC (из них 17% — НССП)	SNP-наследуемость НССП по результатам GWAS была оценена в 0.132	[51]
Эпигенетика	15 подростков с депрессией и НССП и 15 здоровых контролей	У пациентов из группы депрессии + НССП был повышен уровень метилирования промоторного участка гена <i>SIRT1</i> . Плазменная концентрация белка Sirt1 была также значимо ниже	[37]
Ген—среда/Анализ данных GWAS	74482 пациента с самоповреждениями	В когорте пациентов с самоповреждениями ни один SNP не был значимо ассоциирован со средовым показателем	[52]

в исследовании K.L. Jang с соавт., опубликованном в 1996 г. Авторы изучали наследуемость множества феноменов, ассоциированных с расстройствами личности, на выборке из 483 пар близнецов. Согласно результатам исследования, значимой наследуемости самих самоповреждающих действий обнаружено не было, однако мысли о самоповреждениях, напротив, имели значимую наследуемость, оцененную авторами в 36% [17].

В исследовании P.A. Vernon с соавт., опубликованном в 1999 г., изучалась наследуемость различных видов агрессии (в том числе и аутоагрессия — самоповреждающее поведение). В исследовании приняли участие 247 пар близнецов. В ходе анализа авторами не было обнаружено значимого влияния генетических факторов на самоповреждающее поведение [18].

В более позднем близнецовом исследовании НССП M.A. Distel с соавт., опубликованном в

2010 г. и посвященном наследуемости пограничного расстройства личности (ПРЛ), авторы показали, что наследуемость НССП, рассматриваемого авторами в контексте ПРЛ, составляет 26% [19]. Стоит отметить, что данное исследование включало значительно большее, чем в работе P.A. Verhulst с соавт., число участников: 5533 близнеца и 1202 сиблинга.

В 2012 г. было опубликовано исследование R.R. Althoff с соавт., в котором в качестве исследуемого фенотипа были выбраны “мысли о самоповреждениях и самоубийстве”. Авторы включили 6265 пар близнецов и оценили наследуемость данного фенотипа в 74% у женщин и в 45% у мужчин [20].

В близнецовом исследовании НССП и суицидальных мыслей, опубликованном D.F. Maciejewski с соавт. в 2014 г., проведенном с участием 10678 близнецов из Австралийского регистра близнецов, было обнаружено, что генетические факторы обуславливают значительную часть вариативности по НССП (37% у мужчин и 59% у женщин), при этом была обнаружена значительная генетическая корреляция между НССП и суицидальными идеями [21].

В 2015 г. было опубликовано исследование L.R. Few с соавт., также проведенное с участием близнецов из Австралийского регистра (6082 однополых пар). Работа была посвящена изучению различий в наследуемости НССП и суицидальных попыток у близнецов, кон- и дискондартных в отношении раннего начала употребления алкоголя (до 15 лет). Была подтверждена наследуемость НССП (составившая 54%), а также обнаружена генетическая корреляция между НССП и ранним началом употребления алкоголя [22].

Последнее на сегодняшний день близнецовое исследование НССП было опубликовано L.S. Richmond-Rakerd с соавт. в 2019 г. Данное исследование также было проведено с участием близнецов из Австралийского регистра (9526 близнецов) и было посвящено изучению не только НССП и суицидальности, но и влияния детской травмы. Наследуемость НССП была оценена в 33–36% у мужчин и в 46% у женщин. Кроме того, была обнаружена генетическая корреляция между НССП (вместе с суицидальностью) и подверженностью детской травме. Авторы отмечают, что, по-видимому, общие генетические факторы влияют как на “восприимчивость” к травматичному детскому опыту, так и на развитие самоповреждений [23].

Таким образом, несмотря на некоторые данные об отсутствии ассоциации между НССП и семейной отягощенностью по данному феномену, результаты масштабных близнецовых исследований демонстрируют, что генетические факторы все же играют важную роль в предрасположенности к развитию НССП.

Исследования генов-кандидатов

Следующим этапом развития генетических исследований являлись молекулярно-генетические исследования, позволившие генотипировать выборку по заранее определенным генетическим полиморфизмам. Такой подход получил название “исследование генов-кандидатов”, так как предполагает предварительный выбор на основе уже имеющихся гипотез отдельных генов и поиск различий по исследуемым характеристикам между носителями различных генотипов по полиморфизмам данных генов. На сегодняшний день опубликовано относительно небольшое количество исследований ассоциации полиморфизмов различных генов-кандидатов с НССП. Данные исследования были сконцентрированы, главным образом, на полиморфизмах генов нейромедиаторных систем, при этом в части работ оценивались самоповреждения в целом (без разделения на суицидальные попытки и НССП).

Первым, согласно нашим данным, исследованием ассоциации конкретного полиморфизма с самоповреждениями является опубликованная в 1997 г. работа J. Evans с соавт., посвященная изучению влияния полиморфизма STin2 VNTR гена серотонинового транспортера *SLC6A4*. Данное исследование было проведено при участии 384 госпитальных пациентов с самоповреждениями (без разделения на суицидальные и несуйцидальные) и 346 здоровых контрольных испытуемых. Авторами не было обнаружено значимой ассоциации данного полиморфизма с самоповреждениями, однако среди пациентов выраженность тревоги была выше у носителей более коротких вариантов (STin2.9, STin2.10) [24].

В 2000 г. J. Evans с соавт. опубликовали исследование, посвященное влиянию полиморфизма гена триптофангидроксилазы *TPH* intron7 и полиморфизма Cys23Ser гена серотонинового рецептора 5-HT_{2c} *HTR2C* на импульсивность у пациентов с самоповреждениями (467 пациентов). Было обнаружено, что мужчины с сериновым вариантом полиморфизма Cys23Ser *HTR2C* были более импульсивны, чем мужчины-носители цистеинового варианта. Значимого влияния полиморфизма intron7 *TPH* обнаружено не было [25].

P.R. Joyce с соавт. в исследовании, опубликованном в 2006 г., на выборке из 195 пациентов с депрессией, показали наличие значимой ассоциации аллеля T по полиморфизму rs5443 гена *GNB3* (кодирует G-белок $\beta 3$, участвующий во внутриклеточной передаче сигнала) с более высоким риском НССП. Авторы выбрали данный полиморфизм для изучения в связи с данными о его ассоциации с ответом на антидепрессивную терапию у пациентов с депрессией [26].

В 2011 г. H. Steiger с соавт. опубликовали исследование, посвященное влиянию полиморфиз-

ма 5HTTLPR гена серотонинового транспортера *SLC6A4* и полиморфизма MAOAuVNTR гена моноаминоксидазы *MAOA* на НССП у пациенток с расстройствами пищевого поведения (РПП). Всего было включено 399 женщин с различными РПП. Авторы обнаружили, что носители высокофункциональных аллелей MAOAuVNTR чаще сообщали о НССП. Прямой ассоциации с 5HTTLPR обнаружено не было [27].

Ассоциации генетических полиморфизмов с НССП у пациенток с РПП оценивались и в исследовании L. Thaler с соавт. 2012 г. На выборке из 269 женщин с нервной булимией изучался ряд полиморфизмов генов дофаминергической системы: *DRD2* Taq1A (rs1800497), *DRD4* 7R, *COMT* Val158Met (rs4680), *DAT1* VNTR. Значимых влияний каждого из данных полиморфизмов по отдельности обнаружено не было, однако было показано, что носители одновременно низкофункционального аллеля (7 повторов) по полиморфизму *DRD4* 7R и обоих аллелей Val по полиморфизму *COMT* rs4680 имеют большую тенденцию к самоповреждениям [28].

В исследовании L. Dell'Osso с соавт., опубликованном в 2013 г., влияние генетических полиморфизмов оценивалось не только на само НССП, но и на ассоциированные с ним характерологические и личностные черты. В исследование были включены 147 пациентов и были изучены полиморфизмы 5HTTLPR гена *SLC6A4*, 218C>A гена *TPH* и Val158Met гена *COMT*. Значимого влияния данных полиморфизмов на НССП обнаружено не было. Однако генотип SS по полиморфизму 5HTTLPR был ассоциирован с комплексом личностных черт, связанных, по мнению авторов, с самоповреждениями: высокие уровни враждебности, поиска новизны и избегания опасности [29].

A. Kolevzon с соавт. в опубликованном в 2014 г. исследовании изучали влияние полиморфизма 5HTTLPR гена *SLC6A4* на НССП у детей и подростков с расстройствами аутистического спектра (РАС). В исследование было включено 64 человека в возрасте до 18 лет с диагнозом РАС. Было обнаружено, что выраженность самоповреждающего поведения увеличивается с увеличением количества аллелей *La* по полиморфизму 5HTTLPR [30].

Исследования взаимодействия “ген–среда”

В некоторых исследованиях влияние генетических полиморфизмов на НССП оценивалось не только изолированно, но и с учетом их взаимодействия с различными средовыми факторами, так как согласно парадигме взаимодействия “ген–среда” (gene-environment interaction, GxE) генетические факторы могут не только сами по себе влиять на вероятность наличия определен-

ного фенотипа, но и модифицировать влияние ассоциированных с ним средовых факторов, иными словами изменять “чувствительность” к факторам риска. В контексте изучения НССП наиболее исследованным средовым фактором являлась пережитая детская травма.

Так, K. Bresin с соавт. в опубликованном в 2013 г. исследовании влияния детской травмы и полиморфизма Val66Met гена мозгового нейротрофического фактора *BDNF* на риск развития НССП, проведенном на выборке из 392 человек, показали, что ассоциация между эмоциональной детской травмой и НССП наблюдалась только у гомозигот по аллелю Val полиморфизма Val66Met *BDNF*, при этом значимого влияния самого полиморфизма обнаружено не было [31].

Аналогичным образом, согласно данным исследования B.L. Hankin с соавт. 2015 г., проведенном на выборке из 271 ребенка и подростка, ассоциация между выраженным межличностным стрессом и повышением риска НССП в большей степени проявлялась у носителей короткого аллеля по полиморфизму 5HTTLPR гена *SLC6A4* [32].

Влияние данного полиморфизма и детской травмы на аутоагрессивное поведение было также исследовано E. Gorodetsky с соавт. на выборке из 702 заключенных мужского пола. Было обнаружено, что носители высоко- и среднеактивных генотипов 5HTTLPR (*LaLa*, *LaLg*, *SLa*) по сравнению с носителями низкоактивных (*LgLg*, *SLg*, *SS*) чаще проявляли аутоагрессию. При этом эффектов взаимодействия генотипа по 5HTTLPR и детской травмы обнаружено не было [33].

A. Bernegger с соавт. в работе 2018 г. на выборке из 258 пациентов с аффективными расстройствами изучали влияние на НССП детской травмы и пяти полиморфизмов гена *COMT*: rs4633, rs4680 (Val158Met), rs737865, rs6269, rs165599. Влияния отдельных полиморфизмов на НССП, как и эффектов взаимодействия этих полиморфизмов с детской травмой, обнаружено не было. Однако была обнаружена ассоциация с НССП (на уровне тенденции) гаплотипа GAT по полиморфизмам rs737865, rs6269, rs4633 [34].

Влияние на НССП полиморфизма rs4680 (Val158Met) *COMT*, а также полиморфизма T941G *MAOA* и детской травмы изучалось на выборке из 269 подростков мужского пола в исследовании Y. Gao с соавт., опубликованном в 2021 г. Прямых ассоциаций полиморфизмов T941G *MAOA* и Val158Met *COMT* с НССП обнаружено не было. Однако у носителей аллеля *T* по полиморфизму T941G и аллеля *Met* по полиморфизму Val158Met наличие детской травмы не приводило к повышению риска НССП, в отличие от носителей остальных генотипов [35].

Таким образом, результаты исследований генотипов-кандидатов представляются противоречивыми

и сделать однозначный вывод о значимом влиянии исследуемых полиморфизмов затруднительно. Однако некоторые полиморфизмы, например 5HTTLPR гена *SLC6A4*, Val66Met гена *BDNF*, могут обуславливать свое влияние на риск развития НССП путем взаимодействия со средовыми факторами риска, главным образом с детской травмой. Эти данные позволяют рассматривать НССП как продукт комплексного взаимодействия “ген–среда”.

Эпигенетические исследования самоповреждений

Парадигма взаимодействия “ген–среда” предполагает не только уже рассмотренное выше влияние “гена на среду” – модулирующее воздействие генетических факторов на восприимчивость к средовым факторам риска, но и влияние “среды на ген” – воздействие средовых факторов на экспрессию генов посредством эпигенетических механизмов. По нашим данным, на сегодняшний день опубликовано всего два эпигенетических исследования самоповреждений.

В исследовании А. Martin-Blanco с соавт., опубликованном в 2014 г., на выборке из 281 пациента с ПРЛ было показано, что в образцах периферической крови метилирование промоторного участка гена *NR3C1* (кодирует рецептор к глюкокортикоидам) у пациентов с ПРЛ ассоциировано как с детской травмой, так и с тяжестью самоповреждающего поведения (как НССП, так и суицидных попыток). Таким образом, изменение экспрессии данного гена может являться одним из возможных механизмов, обуславливающих связь детской травмы и самоповреждений [36].

В 2021 г. были опубликованы результаты исследования L. Wang с соавт., посвященного изучению ассоциации метилирования промоторного участка гена *SIRT1*, ассоциированного с серотонинергической передачей, и депрессии с НССП. Исследование было проведено на небольшой выборке из 15 подростков с депрессией и имевшимся в ее рамках НССП и 15 здоровых контролей. Авторы обнаружили, что в группе пациентов с депрессией и НССП уровень метилирования промоторного участка *SIRT1* выше (на основании анализа образцов периферической крови). Однако в связи с особенностями дизайна исследования сделать вывод об ассоциации данной находки с НССП как трансоэпигенетическим феноменом, вне связи с депрессией, затруднительно [37].

Результаты данных исследований позволяют предположить определенный вклад эпигенетических механизмов в опосредование взаимодействий “ген–среда”, приводящих к развитию НССП. Тем не менее изучение конкретных эпигенетических механизмов и локусов риска является задачей для будущих исследований.

Полногеномные исследования самоповреждений

Следующий этап развития генетических исследований – полногеномные ассоциативные исследования (Genome-Wide Association Study, GWAS), позволяющие комплексно оценивать ассоциированные с интересующим фенотипом генетические полиморфизмы сразу во всем геноме, а не только изучать вклад отдельных генов-кандидатов, определенных на основании предварительных допущений и гипотез. Одним из важнейших практических результатов GWAS является вычисление полигенных шкал риска (Polygenic Risk Score, PRS). PRS рассчитываются путем умножения аллелей риска (показавших по результатам GWAS значимый вклад в увеличение риска наличия интересующего фенотипа), которые несет человек, на величину эффекта каждого варианта, а затем их суммирования. Иными словами, PRS позволяет оценить какой риск наличия интересующего фенотипа имеет человек, исходя из его индивидуальных генетических особенностей [38]. Помимо этого PRS могут применяться для оценки наличия или отсутствия общих генетических факторов для двух фенотипов. Если PRS по одному фенотипу значимо предсказывает вариабельность по другому фенотипу, можно предположить наличие общей “генетической основы”. Первые исследования НССП с использованием данных GWAS были выполнены именно в таком ключе и были посвящены возможности применения PRS для психических расстройств (по результатам соответствующих GWAS) для оценки риска НССП.

Так, в исследовании 2017 г. D.F. Maciejewski с соавт. попробовали применить PRS для депрессивных симптомов [39] для оценки риска НССП на выборке из 6237 человек. Было обнаружено, что данные PRS для депрессивных симптомов значимо не предсказывали вариабельности по НССП [40].

В опубликованном в том же году исследовании Н.С. Wilcox с соавт. на выборке из 307 родственников пациентов с БАП и 166 контролей было показано, что PRS для БАП [41] не различались между участниками с НССП и без [42].

Тем не менее V. Warriar с соавт. в 2019 г. на выборке из 105222 человек из когорты UK Biobank показали, что PRS для аутизма [43] значимо ассоциированы с самоповреждениями ($\max R^2 = 0.13\%$) и что между двумя данными фенотипами существует соответствующая генетическая корреляция ($r_g = 0.48$). Необходимо отметить, что для фенотипирования по самоповреждениям в когорте UK Biobank был использован вопрос: “Вы когда-либо нанесли себе умышленно самоповреждения, вне зависимости от того, хотели ли вы покончить с собой или нет? (Have you deliberately harmed yourself, whether or not you meant to end your life?)”. Подобный подход к фенотипированию не позволяет

разграничить самоповреждения с несуицидальными и суицидальными целями, что является ограничением этого и других исследований на базе этой когорты [44].

К. Hodgson с соавт. в своем исследовании, опубликованном в 2020 г., также показали на выборке из когорты UK Biobank (126291 человек), что вариабельность по самоповреждениям (как с несуицидальными, так и с суицидальными целями) значимо предсказывают PRS для депрессии ($R^2 = 1.1\%$) и PRS для употребления каннабиса ($R^2 = 0.21\%$) [45].

В 2020 г. были опубликованы результаты сразу нескольких полногеномных исследований фенотипов, имеющих отношения к НССП. Н. Shen с соавт. провели GWAS для фенотипа “мысли о суициде и самоповреждениях” на выборке, состоящей из 3308 женщин латиноамериканского происхождения. Отдельных значимых локусов обнаружено не было, но PRS для депрессии значимо предсказывал часть вариабельности по данному фенотипу ($R^2 = 0.3\%$) [46].

А.Е. Russell с соавт. провели GWAS по самоповреждениям (как несуицидальным, так и суицидальным) на выборке из 153560 человек из когорты UK Biobank и изучали генетическую корреляцию с факторами воспаления. Ни одного локуса с полногеномной значимостью для самоповреждений обнаружено не было. Ассоциации между генетическими факторами, связанными с интерлейкином-6 (когорта SardiNIA) и самоповреждениями, обнаружено не было. При этом была обнаружена обратная ассоциация с С-реактивным белком: генетические факторы, ассоциированные с повышением С-РБ (когорта 1000G), снижали риск самоповреждений [47].

К.Х. Lim с соавт. на выборке из 125925 человек из когорты UK Biobank использовали данные 24 GWAS, чтобы выявить потенциальные факторы риска самоповреждающего поведения. Было обнаружено, что с риском самоповреждений ассоциированы PRS для депрессии, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, биполярного аффективного расстройства, шизофрении, алкогольной зависимости и употребления каннабиса [48].

В исследовании А.И. Campos с соавт. были исследованы когорта UK Biobank (156700 человек) и собственная когорта взрослых жителей Австралии (8703 человека) [49]. Был проведен GWAS как по самим самоповреждениям (как несуицидальным, так и суицидальным), так и по мыслям о них. Было обнаружено, что с мыслями о самоповреждениях ассоциированы полиморфизмы rs4865733 и rs7721698, а с самими самоповреждениями — rs567805973. В ходе данной работы при использовании тестов ассоциаций с генами (gene-based association tests) был обнаружен ряд генов, ассоциированных с идеями о самоповреждениях (*SYT14*,

RPP14, *FAM172A*, *SEMA3D*, *DCC*, *DDX27*, *ZNFXT1*) и с самими самоповреждениями (*LINGO2*, *DCC*, *FBXO27*, *WRB*). Единственным значимым геном, ассоциированным как с идеями, так и с действиями, являлся ген *DCC*, кодирующий рецептор к нетрину-1 — белок, играющий важную роль в формировании префронтальной коры [50]. Кроме того, при анализе собственной когорты было показано, что PRS для мыслей о самоповреждениях, но не PRS для самих самоповреждений, значимо предсказывал часть вариабельности именно по несуицидальному самоповреждающему поведению [49].

Единственный на сегодняшний день GWAS именно НССП был проведен А.Е. Russell с соавт. на выборке из 4959 человек из когорты Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). Авторами не были приведены данные об ассоциациях конкретных полиморфизмов с НССП, однако общая SNP-наследуемость (single nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм) НССП была оценена в 0.132 (13.2% вариабельности обуславливаются генетическими факторами). Также была показана значимая ассоциация PRS для коэффициента интеллекта, употребления алкоголя, образования (только для НССП, но не для суицидальных попыток); PRS для попытки суицида, СДВГ, РАС, нейротизма (и для НССП, и для суицидальных попыток). PRS для депрессии был сильнее ассоциирован с суицидальными самоповреждениями, но не с НССП [51].

Наконец, в недавнем исследовании С. Li с соавт. на полногеномном уровне изучалось взаимодействие “ген—среда”. Была проведена оценка влияния совокупности средовых факторов (курение, потребление алкоголя, физическая активность, средний доход), объединенных в общий “средовой показатель” (environmental score), на различные генетические локусы риска самоповреждений (как суицидальных, так и не суицидальных) на когорте UK Biobank (74482 участника). Авторы не обнаружили ни одного локуса, который бы значимо взаимодействовал с данным средовым показателем [52]. Можно предположить, что в развитии НССП взаимодействие каких-либо генетических факторов с исследуемыми средовыми факторами не играет существенной роли.

Таким образом применение PRS позволило выявить генетическую корреляцию между самоповреждениями и рядом психических расстройств. Тем не менее практически во всех GWAS самоповреждений использовался слишком широкий фенотип, включавший, помимо НССП, также суицидальные попытки. Соответственно возникает проблема оценки релевантности полученных результатов в отношении именно несуицидальных самоповреждений, которые представляют собой отдельный, не связанный прямо с суицидальными

ми попытками, феномен. В связи с этим все еще существует необходимость проведения полногеномных исследований НССП на достаточно больших выборках, что позволит выявить конкретные локусы риска развития данного феномена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Опубликованные на сегодняшний день данные литературы подтверждают предположение о значимом вкладе генетических факторов в развитие несуйцидального самоповреждающего поведения. Данные близнецовых исследований демонстрируют высокие уровни наследуемости (30–70%); кроме того, в GWAS НССП А.Е. Russel с соавт. показан достаточный уровень SNP-наследуемости (13.2%). Результаты полногеномных исследований и исследований генов-кандидатов позволяют предположить наличие определенных локусов риска НССП (например, гена рецептора к нетрину-1 DCC), а также “генетическое перекрытие” НССП с различными психиатрическими расстройствами.

При этом, помимо прямого влияния, генетические факторы взаимодействуют со средовыми, формируя комплексное взаимодействие “ген–среда”, обуславливающее развитие НССП. При этом, с одной стороны, генетические факторы могут влиять на чувствительность к средовым факторам, с другой стороны, экспрессия самих генов может изменяться под воздействием средовых факторов посредством эпигенетических механизмов.

Тем не менее сравнительно небольшое количество генетических исследований НССП, а также неоднородность использовавшихся фенотипов не дают возможности выделить конкретные и однозначные локусы риска НССП. Необходимы дальнейшие молекулярно-генетические, в том числе полногеномные, и эпигенетические исследования с использованием узкого фенотипа НССП (без объединения с суицидными попытками) для изучения конкретных генетических и эпигенетических факторов, ассоциированных с НССП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами был проведен первый, по нашим данным, нарративный обзор генетических и эпигенетических исследований НССП на русском языке. Несмотря на небольшой объем литературы по данному вопросу, опубликованные исследования демонстрируют значительную роль генетических и эпигенетических механизмов, а также взаимодействия “ген–среда” в развитии НССП. Были очерчены направления для будущих исследований, которые позволят с большей степенью достоверности выявить конкретные локусы риска НССП, что в перспективе может быть полезным для понимания патогенетических механизмов развития

данного феномена и выявления потенциальных специфических фармакотерапевтических мишеней.

Работа поддержана грантом РНФ № 23-15-00347.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. International Society for the Study of Self-Injury. What is Non-Suicidal Self-Injury? 2022. <https://www.itriples.org/what-is-nssi>
2. Swannell S.V., Martin G.E., Page A. et al. Prevalence of nonsuicidal self-injury in nonclinical samples: Systematic review, meta-analysis and meta-regression // *Suicide Life-Threatening Behav.* 2014. V. 44. № 3. P. 273–303. <https://doi.org/10.1111/sltb.12070>
3. Cheng H., Wang D., Wang L. et al. Global prevalence of self-harm during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis // *BMC Psychol.* 2023. V. 11. № 1. P. 149. <https://doi.org/10.1186/s40359-023-01181-8>
4. Grandclerc S., De Labrouhe D., Spodenkiewicz M. et al. Relations between nonsuicidal self-injury and suicidal behavior in adolescence: A systematic review // *PLoS One.* 2016. V. 11. № 4. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153760>
5. Kaess M., Hooley J.M., Klimes-Dougan B. et al. Advancing a temporal framework for understanding the biology of nonsuicidal self-injury: An expert review // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021. V. 130. P. 228–239. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.08.022>
6. Oliver C., Richards C. Self-injurious behaviour in people with intellectual disability // *Curr. Opin. Psychiatry.* 2010. V. 23. № 5. P. 412–416. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32833cfb80>
7. Huismans S., Mulder P., Kuijk J. et al. Self-injurious behavior // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. V. 84. P. 483–491. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.027>
8. Arron K., Oliver C., Moss J. et al. The prevalence and phenomenology of self-injurious and aggressive behaviour in genetic syndromes // *J. Intellect. Disabil. Res.* 2011. V. 55. № 2. P. 109–120. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01337.x>
9. Lesch M., Nyhan W.L. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function // *Am. J. Med.* 1964. V. 36. № 4. P. 561–570. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(64\)90104-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(64)90104-4)
10. Harris J.C. Lesch–Nyhan syndrome and its variants: Examining the behavioral and neurocognitive phenotype // *Curr. Opin. Psychiatry.* 2018. V. 31. № 2. P. 96–102. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000388>
11. Palmour R.M. Genetic models for the study of aggressive behavior // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry.* 1983. V. 7. № 4–6. P. 513–517. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(83\)90018-0](https://doi.org/10.1016/0278-5846(83)90018-0)

12. Ortiz R., Ulrich H., Zarate C.A., Machado-Vieira R. Purinergic system dysfunction in mood disorders: A key target for developing improved therapeutics // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. 2015. V. 57. P. 117–131. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.10.016>
13. Gonçalves M.C.B., Corrêa-Velloso J., Naaldijk Y. et al. Purinergic modulation of pathways associated to suicidal behavior // *Mol. Psychiatry*. 2020. V. 25. № 3. P. 514–516. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0088-3>
14. Mrug S., Mrug M. Uric acid excretion predicts increased aggression in urban adolescents // *Physiol. Behav.* 2016. V. 163. P. 144–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.05.014>
15. Deliberto T.L., Nock M.K. An exploratory study of correlates, onset, and offset of non-suicidal self-injury // *Arch. Suicide Res.* 2008. V. 12. № 3. P. 219–231. <https://doi.org/10.1080/13811110802101096>
16. Kandsperger S., Jarvers I., Ecker A. et al. Emotional reactivity and family-related factors associated with self-injurious behavior in adolescents presenting to a child and adolescent psychiatric emergency service // *Front. Psychiatry*. 2021. V. 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.634346>
17. Jang K.L., Livesley W.J., Vernon P.A., Jackson D.N. Heritability of personality disorder traits: A twin study // *Acta Psychiatr. Scand.* 1996. V. 94. № 6. P. 438–444. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09887.x>
18. Vernon P.A., McCarthy J.M., Johnson A.M. et al. Individual differences in multiple dimensions of aggression: A univariate and multivariate genetic analysis // *Twin Res.* 1999. V. 2. № 1. P. 16–21. <https://doi.org/10.1375/136905299320566068>
19. Distel M.A., Willemsen G., Ligthart L. et al. Genetic covariance structure of the four main features of borderline personality disorder // *J. Pers. Disord.* 2010. V. 24. № 4. P. 427–444. <https://doi.org/10.1521/pedi.2010.24.4.427>
20. Althoff R.R., Hudziak J.J., Willemsen G. et al. Genetic and environmental contributions to self-reported thoughts of self-harm and suicide // *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* 2012. V. 159 B. № 1. P. 120–127. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32010>
21. Maciejewski D.F., Creemers H.E., Lynskey M.T. et al. Overlapping genetic and environmental influences on nonsuicidal self-injury and suicidal ideation // *JAMA Psychiatry*. 2014. V. 71. № 6. P. 699. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.89>
22. Few L.R., Werner K.B., Sartor C.E. et al. Early onset alcohol use and self-harm: A discordant twin analysis // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2015. V. 39. № 11. P. 2134–2142. <https://doi.org/10.1111/acer.12889>
23. Richmond-Rakerd L.S., Trull T.J., Gizer I.R. et al. Common genetic contributions to high-risk trauma exposure and self-injurious thoughts and behaviors // *Psychol. Med.* 2019. V. 49. № 3. P. 421–430. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001034>
24. Evans J., Battersby S., Ogilvie A.D. et al. Association of short alleles of a VNTR of the serotonin transporter gene with anxiety symptoms in patients presenting after deliberate self-harm // *Neuropharmacology*. 1997. V. 36. № 4–5. P. 439–443. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(97\)00027-0](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(97)00027-0)
25. Evans J., Reeves B., Platt H. et al. Impulsiveness, serotonin genes and repetition of deliberate self-harm (DSH) // *Psychol. Med.* 2000. V. 30. № 6. P. 1327–1334. <https://doi.org/10.1017/S0033291799002822>
26. Joyce P.R., McKenzie J.M., Mulder R.T. et al. Genetic, developmental and personality correlates of self-mutilation in depressed patients // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2006. V. 40. № 3. P. 225–229. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1614.2006.01778.x>
27. Steiger H., Fichter M., Bruce K.R. et al. Molecular-genetic correlates of self-harming behaviors in eating-disordered women: Findings from a combined Canadian-German sample // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. 2011. V. 35. № 1. P. 102–106. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.09.012>
28. Thaler L., Groleau P., Badawi G. et al. Epistatic interactions implicating dopaminergic genes in bulimia nervosa (BN): Relationships to eating- and personality-related psychopathology // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. 2012. V. 39. № 1. P. 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.05.019>
29. Dell'Osso L., Mandelli L., Carlini M. et al. Temperamental and genetic predictors of suicide attempt and self-mutilation // *Neuropsychobiology*. 2013. V. 68. № 4. P. 250–257. <https://doi.org/10.1159/000356228>
30. Kolevzon A., Lim T., Schmeidler J. et al. Self-injury in autism spectrum disorder: An effect of serotonin transporter gene promoter variants // *Psychiatry Res.* 2014. V. 220. № 3. P. 987–990. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.09.018>
31. Bresin K., Sima Finy M., Verona E. Childhood emotional environment and self-injurious behaviors: The moderating role of the BDNF Val66Met polymorphism // *J. Affect. Disord.* 2013. V. 150. № 2. P. 594–600. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.050>
32. Hankin B.L., Barrocas A.L., Young J.F. et al. 5-HTTLPR × interpersonal stress interaction and nonsuicidal self-injury in general community sample of youth // *Psychiatry Res.* 2015. V. 225. № 3. P. 609–612. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.037>
33. Gorodetsky E., Carli V., Sarchiapone M. et al. Predictors for self-directed aggression in Italian prisoners include externalizing behaviors, childhood trauma and the serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR // *Genes, Brain Behav.* 2016. V. 15. № 5. P. 465–473. <https://doi.org/10.1111/gbb.12293>
34. Bernegger A., Kienesberger K., Carlberg L. et al. The impact of COMT and childhood maltreatment on suicidal behaviour in affective disorders // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-19040-z>
35. Gao Y., Xiong Y., Liu X., Wang H. The effects of childhood maltreatment on non-suicidal self-injury in male adolescents: The moderating roles of the monoamine oxidase a (maoa) gene and the catechol-o-methyltransferase (comt) gene // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. V. 18. № 5. P. 1–13. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052598>
36. Martín-Blanco A., Ferrer M., Soler J. et al. Association between methylation of the glucocorticoid receptor gene, childhood maltreatment, and clinical severity in borderline personality disorder // *J. Psychiatr. Res.* 2014. V. 57. № 1. P. 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.06.011>

37. Wang L., Zheng D., Liu L. et al. Relationship between SIRT1 gene and adolescent depressive disorder with nonsuicidal self-injury behavior: Based on gene methylation and mRNA expression // *Medicine (Baltimore)*. 2021. V. 100. № 31. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026747>
38. Kullo I.J., Lewis C.M., Inouye M. et al. Polygenic scores in biomedical research // *Nat. Rev. Genet.* 2022. V. 23. № 9. P. 524–532. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00470-z>
39. Hek K., Demirkan A., Lahti J. et al. A genome-wide association study of depressive symptoms // *Biol. Psychiatry*. 2013. V. 73. № 7. P. 667–678. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.09.033>
40. Maciejewski D.F., Renteria M.E., Abdellaoui A. et al. The association of genetic predisposition to depressive symptoms with non-suicidal and suicidal self-injuries // *Behav. Genet.* 2017. V. 47. № 1. P. 3–10. <https://doi.org/10.1007/s10519-016-9809-z>
41. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4 // *Nat. Genet.* 2011. V. 43. № 10. P. 977–983. <http://www.nature.com/articles/ng.943doi:10.1038/ng.943>
42. Wilcox H.C., Fullerton J.M., Glowinski A.L. et al. Traumatic stress interacts with bipolar disorder genetic risk to increase risk for suicide attempts // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2017. V. 56. № 12. P. 1073–1080. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.09.428>
43. Grove J., Ripke S., Als T.D. et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder // *Nat. Genet.* 2019. V. 51. № 3. P. 431–444. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0344-8>
44. Warriar V., Baron-Cohen S. Childhood trauma, lifetime self-harm, and suicidal behaviour and ideation are associated with polygenic scores for autism // *Mol. Psychiatry*. 2019. V. 26. № 5. P. 1670–1684. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0550-x>
45. Hodgson K., Coleman J.R.I., Hagenaars S.P. et al. Cannabis use, depression and self-harm: phenotypic and genetic relationships // *Addiction*. 2020. V. 115. № 3. P. 482–492. <https://doi.org/10.1111/add.14845>
46. Shen H., Gelaye B., Huang H. et al. Polygenic prediction and GWAS of depression, PTSD, and suicidal ideation/self-harm in a Peruvian cohort // *Neuropsychopharmacology*. 2020. V. 45. № 10. P. 1595–1602. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0603-5>
47. Russell A.E., Ford T., Gunnell D. et al. Investigating evidence for a causal association between inflammation and self-harm: A multivariable Mendelian randomisation study // *Brain. Behav. Immun.* 2020. V. 89. P. 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.065>
48. Lim K.X., Rijdsdijk F., Hagenaars S.P. et al. Studying individual risk factors for self-harm in the UK Biobank: A polygenic scoring and Mendelian randomisation study // *PLoS Med.* 2020. V. 17. № 1. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003137>
49. Campos A.I., Verweij K.J.H., Statham D.J. et al. Genetic aetiology of self-harm ideation and behaviour // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66737-9>
50. Manitt C., Eng C., Pokinko M. et al. DCC orchestrates the development of the prefrontal cortex during adolescence and is altered in psychiatric patients // *Transl. Psychiatry*. 2013. V. 3. № 12. P. e338–e338. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.105>
51. Russell A.E., Hemani G., Jones H.J. et al. An exploration of the genetic epidemiology of non-suicidal self-harm and suicide attempt // *BMC Psychiatry*. 2021. V. 21. № 1. P. 207. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03216-z>
52. Li C., Liang X., Cheng S. et al. A multi-environments-gene interaction study of anxiety, depression and self-harm in the UK Biobank cohort // *J. Psychiatr. Res.* 2022. V. 147. P. 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.01.009>

Genetics and Epigenetics of Nonsuicidal Self-Injury: a Narrative Review

A. A. Kibitov^{a, b, *} and G. E. Mazo^b

^a*Mental Health Research Center, Moscow, 115522 Russia*

^b*Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, 192019 Russia*

^{*}*e-mail: andreykibitov18@gmail.com*

Nonsuicidal self-injury (NSSI), or self-harm is widely spread, especially among the young people. However, despite the problem's relevance, NSSI was investigated mainly from the psychological and social perspective, while a fairly small number of biological studies of NSSI have been published to date. The aim of this narrative review was to analyze all the currently available publications on the genetics and epigenetics of NSSI – one of the most promising areas in biological research. We discussed and analyzed all stages of genetic research of NSSI: from twin studies and studies of self-harm in the framework of hereditary diseases to candidate genes, genome-wide, epigenetic and gene-environment interactions studies. We demonstrated data indicating significant contribution of genetic and epigenetic factors to the development of NSSI, discussed advantages and limitations of analyzed studies, outlined prospects for further research in this area.

Keywords: nonsuicidal self-injury, self-harm, genetics, epigenetics, heritability.