

DOI: <https://doi.org/10.17816/fm723>

Морфофункциональные изменения нейронального окружения при суициде

М.А. Кислов^{1, 2}, Д.С. Трусова¹, К.Н. Крупин^{1, 3}, М.С. Жиганова¹, А.В. Максимов²¹ Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Московский государственный областной университет, Мытищи, Российская Федерация³ ООО «Научно-исследовательская лаборатория морфологии человека», Самара, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Тема развития суицидального поведения остаётся актуальной на протяжении многих лет. С каждым годом появляется всё больше сообщений о новых морфологических изменениях в ткани головного мозга, в том числе рассматриваются вопросы изменения и влияния микроокружения на функциональную активность нейронов и взаимосвязь с развитием тех или иных психических заболеваний. Морфологические изменения могут быть не всегда очевидными и однозначными, поэтому в качестве дополнительного метода диагностики рассматривают иммуногистохимическое исследование на глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP).

Представленный аналитический обзор литературы касается состояния вопроса изучения морфологии микроглии, астроцитов, олигодендроцитов и гематоэнцефалического барьера при суициде. По обобщённым данным, наиболее характерной локализацией изменений при развитии суицидального поведения определены ядро шва, префронтальная и передняя поясная кора. Имеются данные о корреляции развития суицидального поведения с повышением воспалительных цитокинов в префронтальной коре, нарушением связи между астроцитами и олигодендроцитами в передней поясной коре, а также указание на вовлечение в процесс формирования суицидального поведения скорлупы, полосатого тела, предклинья и клина, орбитофронтальной коры.

Определение характерной морфологии смерти по причине самоубийства потенциально может стать доказательной базой для подтверждения или исключения факторов развития суицида при оценке причин смерти.

Необходимы дальнейшие исследования для формирования более чёткой картины изменений применительно к практике судебно-медицинской экспертизы, при этом иммуногистохимический анализ может рассматриваться потенциальным методом доказательной базой для понимания факторов суицида.

Ключевые слова: микроглия; астроциты; олигодендроциты; суицид; морфология.

Как цитировать:

Кислов М.А., Трусова Д.С., Крупин К.Н., Жиганова М.С., Максимов А.В. Морфофункциональные изменения нейронального окружения при суициде // *Судебная медицина*. 2023. Т. 9, № 2. С. 165–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/fm723>

DOI: <https://doi.org/10.17816/fm723>

Morphofunctional changes in the neuronal environment in suicide

Maxim A. Kislov^{1,2}, Daria S. Trusova¹, Konstantin N. Krupin^{1,3}, Marianna S. Zhiganova¹, Aleksandr V. Maksimov²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Moscow State Regional University, Mytishchi, Russian Federation

³ Scientific Research Laboratory of Human Morphology, Samara, Russian Federation

ABSTRACT

For many years, the topic of the development of suicidal behavior has remained relevant. Every year, there are more reports of new morphological changes in brain tissue, with particular emphasis on the effects of changes and the microenvironment on the functional activity of neurons and the relationship with the development of certain mental diseases. Because morphological changes are not always visible and apparent, immunohistochemical examination for glial fibrillary acid protein might be an additional diagnostic method.

The presented literature review is an analytical evaluation of the current status of the topic of studying the morphology of macroglia, astrocytes, oligodendrocytes, and the blood–brain barrier in suicide. According to generalized data, the most characteristic localizations of changes in the development of suicidal behavior are the suture nucleus and prefrontal and anterior cingulate cortex. There is evidence of a correlation between the development of suicidal behavior and an increase in inflammatory cytokines in the prefrontal cortex, a disruption in the connection between astrocytes and oligodendrocytes in the anterior cingulate cortex, and an indication of the involvement of the shell, striatum, preclivium, and wedge, orbitofrontal cortex in suicidal behavior formation.

When examining the causes of death, determining the characteristic morphology of suicide death can potentially constitute an evidence base for confirming or excluding factors of suicide development.

Further research is needed to form a clearer picture of the changes in relation to the practice of forensic medical examination; nonetheless, immunohistochemical analysis might be considered a potential method of evidence-based understanding suicide factors.

Keywords: astrocytes; microglia; morphology; oligodendrocytes; suicide.

To cite this article:

Kislov MA, Trusova DS, Krupin KN, Zhiganova MS, Maksimov AV. Morphofunctional changes in the neuronal environment in suicide. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2023;9(2):165–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/fm723>

Received: 05.05.2022

Accepted: 13.10.2022

Published: 26.01.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/fm723>

自杀过程中神经元环境的形态及功能变化

Maxim A. Kislov^{1,2}, Daria S. Trusova¹, Konstantin N. Krupin^{1,3}, Marianna S. Zhiganova¹, Aleksandr V. Maksimov²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

²Moscow State Regional University, Mytishchi, Russian Federation

³Scientific Research Laboratory of Human Morphology, Samara, Russian Federation

简评

多年来，自杀行为的发展一直是一个热门话题。每年关于脑组织存在新形态变化的报告越来越多，并且考虑微环境对神经元功能活动的变化和影响，以及与某些精神疾病发展的关系。形态变化不一定很明显，也不一定很明确，所以人们考虑将胶质纤维酸性蛋白（GFAP）的免疫组化检测作为一种补充诊断方法。

这篇分析文献综述涉及自杀中小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞和血脑屏障的形态研究的状况。根据综合数据，自杀行为发展过程中最具代表性的局部变化是由中缝核、前额叶皮层和前扣带回皮层决定的。一些证据表明，自杀行为的发展与前额叶皮层中炎症细胞因子的增加、前扣带回皮层中星形胶质细胞和少突胶质细胞之间的交流受损相关，并表明壳核、纹状体、楔前叶和楔叶、眶额皮层参与自杀行为的形成。

确定自杀死亡的特有形态学有可能为确认或排除死因评估中的自杀发展因素提供证据基础。

需要进一步研究，以便更清楚地了解法医鉴定实践中的变化，并且免疫组化分析被认为是了解自杀因素的潜在证据基础。

关键词：小胶质细胞；星形胶质细胞；少突胶质细胞；自杀；形态学。

To cite this article:

Kislov MA, Trusova DS, Krupin KN, Zhiganova MS, Maksimov AV. 自杀过程中神经元环境的形态及功能变化. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2023;9(2):165–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/fm723>

收到: 05.05.2022

接受: 13.10.2022

发布日期: 26.01.2023

ВВЕДЕНИЕ

Суицид — смерть, ставшая результатом определённого поведения, направленного на причинение вреда человеку самому себе. Ежегодно порядка 703 тыс. человек в мире заканчивают жизнь самоубийством [1]. Основной группой риска развития суицидального поведения, по данным Всемирной организации здравоохранения, являются молодые люди до 49 лет [2], а в группе 14–19 лет данная причина является четвёртой по значимости. Наиболее существенным фактором риска считается наличие в анамнезе предшествующих незавершённых попыток. Основной причиной развития суицидального поведения принято считать большое депрессивное расстройство, но не каждый депрессивный эпизод приводит к незавершённым попыткам суицида или к самоубийству.

Патофизиология депрессии, а соответственно, и суицид, до сих пор остаётся предметом внимания специалистов вследствие многообразия форм, этиологических факторов и коморбидности с другими психопатологическими синдромами. Однако результаты последних исследований демонстрируют функциональные и морфологические изменения определённых областей мозга, приводящих к развитию депрессивного расстройства [3, 4], в том числе рассматриваются вопросы изменения и влияния микроокружения на функциональную активность нейронов и взаимосвязь с развитием тех или иных психических заболеваний.

В данном обзоре мы изучили основные изменения, выявленные в астроцитах, олигодендроцитах, микроглии и гематоэнцефалическом барьере при завершённом суициде на данный момент. Перечисленные клетки представляют особый интерес, так как выполняют множество функций, ответственных за нормальное функционирование и жизнедеятельность нейронов, а следовательно, и когнитивные способности человека, его эмоциональное состояние.

МИКРОГЛИЯ, АСТРОЦИТЫ, ОЛИГОДЕНДРОЦИТЫ, ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР: ИЗМЕНЕНИЯ В КЛЕТКАХ ПРИ ЗАВЕРШЁННОМ СУИЦИДЕ

Микроглия

Это первичные иммунные клетки центральной нервной системы, имеющие определённое сходство с макрофагами в выполняемых функциях. Несмотря на это, клетки микроглии имеют не моноцитарное происхождение, а высеиваются из желточного мешка в период эмбриогенеза, во взрослом возрасте их популяция поддерживается за счёт самообновления [5]. Существуют исследования, демонстрирующие различную иммуногистохимическую

экспрессию CD39 [6] и CD45 [7] микроглией и моноцитарными макрофагами. Специфическими иммуногистохимическими маркерами для микроглии являются HAM-56 и CD68.

Под действием внешних (травма, инфекционные заболевания) или внутренних (стресс) факторов микроглия способна активироваться, способствуя тем самым выбросу провоспалительных цитокинов и нейротрансмиттеров [8], запуская процессы повреждения и преждевременной гибели нейронов [9]. В результате активации происходит также повышение выработки хинолиновой кислоты (QUIN) — токсического продукта и агониста рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA), уровень которой повышается и коррелирует с развитием суицидального поведения [10]. Образование QUIN осуществляется по кинурениновому пути метаболизма триптофана, что, в свою очередь, приводит к снижению выработки серотонина и его дефициту. Помимо серотонина происходит снижение кинурениновой кислоты (KYNA) — антагониста NMDA, подавляющей нейротрансмиссию глутамата [11]. С другой стороны, активация приводит к повышению содержания интерлейкинов, что обуславливает потерю торможения в глутаматергических нейронах и увеличение высвобождения глутамата [8, 11]. В исследованиях на посмертном материале головного мозга пациентов с психиатрическим заболеванием, совершивших суицид, и контрольной группы людей, скончавшихся ненасильственной смертью, была выявлена активация микроглии. Более крупные и округлые клетки с разветвлёнными отростками выявлялись с помощью иммуногистохимического маркера — HLA-DR-антигена — в ядре шва [12, 13]. В других исследованиях была выявлена активация микроглии в префронтальной [14] и передней поясной коре [15] в материале головного мозга людей, страдающих большим депрессивным синдромом, с завершённым суицидом, в сравнении с контрольной группой с внезапной смертью, где данных изменений не обнаружено.

Астроциты

Астроциты являются многофункциональными глиальными клетками, чья роль заключается в поддержании и регуляции питания и метаболизма нейронов, а также синтезе факторов роста и поддержании гематоэнцефалического барьера [4]. С анатомической точки зрения они классифицируются на протоплазматические (содержатся в сером веществе и имеют множество ветвящихся отростков, концы которых обволакивают синапсы) и фибриллярные (располагаются в белом веществе и имеют длинные тонкие неразветвлённые отростки). Существуют и такие подтипы, как «пилоцитарные» астроциты, располагающиеся в перивентрикулярной области, мозжечке и спинном мозге; астроциты Бергмана, располагающиеся между клетками Пуркиньи в мозжечке. Основными иммуногистохимическими маркерами данных клеток являются глиально-фибрилярный кислый белок (GFAP),

глутаматный транспортёр GLT-1, Ca⁺-связывающий белок, S100, глутамин синтетаза (GS), коннексин, рецептор аквапорина (AQP4) и альдегиддегидрогеназа 1L1 (ALDH1L1) [16].

Исследования в группах людей, покончивших жизнь самоубийством, были найдены как морфологические, так и иммуногистохимические изменения в астроцитах в различных структурах мозга. Так, исследование S.G. Torres-Platas и соавт. [17] продемонстрировало наличие изменений фибриллярных астроцитов в передней поясной извилине (в части, прилегающей к дорсальной части колена мозолистого тела), которые были крупнее и имели более длинные и разветвлённые отростки, в отличие от клеток в контрольной группе. В то же самое время протоплазматические астроциты не имели значительных различий в группах сравнения. Участки изменений фибриллярных астроцитов у живых пациентов могут выглядеть как участки гиперинтенсивности белого вещества на магнитно-резонансной томограмме, что, в свою очередь, имеет взаимосвязь с развитием апатии, депрессии [18] и повышенным риском суицидального поведения [19–21]. С другой стороны, исследования на животных моделях демонстрируют снижение количества астроцитарных отростков в коре головного мозга [16].

Морфологические изменения могут быть не всегда очевидными и однозначными, поэтому дополнительным методом диагностики может служить иммуногистохимическое исследование на GFAP. Было отмечено, что при большом депрессивном расстройстве в таких областях, как базолатеральное ядро миндалина, орбитофронтальная кора, белое вещество вентральной префронтальной коры, наблюдается снижение плотности данного белка по сравнению с контрольной группой. В гиппокампе, чёрной субстанции, дорсолатеральной префронтальной, орбитофронтальной, энторинальной и передней поясной коре иммунореактивность астроцитов была схожей как у людей с депрессивным расстройством и завершённым суицидом, так и в контроле, скончавшихся от насильственных причин [22, 23]. Результаты исследований посмертного материала, взятого от людей, совершивших самоубийство и страдающих большим депрессивным расстройством, свидетельствуют о снижении в префронтальной коре и хвостом ядре виментин-иммунореактивных и GFAP-иммунореактивных астроцитов в сравнении с контрольной группой [24].

Олигодендроциты

Это глиальные клетки небольшого размера, ответственные за формирование и поддержание миелиновой оболочки отростков нейронов. В белом веществе они ориентированы вдоль волокон путей, а в сером встречаются в виде двух-трёх небольших тёмных ядрышек, которые прижаты к телам более крупных нейронов. Иммуногистохимически олигодендроциты позитивны для белка S100 и транскрипционного фактора Olig2. Олигодендроциты

играет роль в нейроциркуляции различных веществ, необходимых для поддержания когнитивных функций. В ряде работ выявлено снижение миелинизации префронтальной и затылочной коры у пациентов с тяжёлым депрессивным расстройством [25, 26]. Обнаруживается также снижение экспрессии антиоксидантных генов в группах с депрессией и суицидальным поведением при сравнении с контролем [27]. Имеются результаты исследований, что олигодендроциты чрезвычайно чувствительны к влиянию оксидативного повреждения из-за строения их липидных мембран, высокого содержания железа и метаболической активности [28]. Немногочисленные исследования на посмертном материале демонстрируют уменьшение плотности олигодендроцитов в миндалине при развитии депрессивного расстройства [29], что подтверждается наблюдаемым в другой работе изменением сигнализации нейротрофического фактора, секретируемого зрелыми олигодендроцитами, у самоубийц с депрессией [30].

Гематоэнцефалический барьер

Гематоэнцефалический барьер образован эндотелиальными клетками капилляров, концевыми ножками астроцитов, опоясывающих капилляр, и перицитами, расположенными в базальной мембране капилляра. Имеется несколько исследований, определивших увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера при развитии суицидального поведения [31–33], однако изменения его структуры, вероятнее всего, является исходом нейровоспаления, а не самостоятельной причиной развития суицидального поведения.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ДЛЯ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ СУИЦИДА ПРИ ОЦЕНКЕ ПРИЧИН СМЕРТИ: АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Определение характерной морфологии смерти по причине самоубийства достаточно актуальна с точки зрения понимания патофизиологии развития суицидального поведения и возможности его предотвращения. С другой стороны, при развитии данного направления гистологические и иммуногистохимические методы потенциально могут стать доказательной базой для подтверждения или исключения факторов развития суицида при оценке причин смерти.

С целью поиска информации о структурных изменениях в клетках головного мозга, окружающих нейроны, при развитии суицидального поведения нами выполнен аналитический обзор 72 статей из базы данных PubMed за период с 2004 по 2022 год, из них наибольший интерес вызвали 28 работ, включающих исследования морфологических особенностей клеточной структуры мозга на посмертном материале.

Так, наиболее изученными являются клетки микроглии. Активация данного типа клеток приводит к дисрегуляции серотонинергической системы и истощению содержания серотонина и мелатонина [34]. При этом происходит повышение агрессивности и импульсивности. Основные изменения серотонинергических нейронов при развитии большого депрессивного расстройства и суицидального поведения наблюдаются в ядре шва [35]. Образование серотонина происходит из триптофана под действием 5-триптофангидроксилазы. Однако существует альтернативный — кинурениновый — путь его метаболизма, который запускается под действием провоспалительных цитокинов [34]. Его основным продуктом в микроглии является QUIN [36], которая, являясь агонистом NMDA-рецепторов, приводит к дисрегуляции глутамин-глутаматного цикла. Основным же местом регулирования активности синапсов являются астроциты, где происходит повторное поглощение глутамата [37]. В астроцитах из триптофана синтезируется и антагонист NMDA-рецепторов — KYNA [36]. Во многих исследованиях отмечается снижение кинурениновой кислоты при развитии большого депрессивного расстройства [38]. Сбой в системе глутамин-глутаматного цикла приводит к нарушению когнитивных способностей и также связан с развитием суицидального поведения.

Показано, что взаимодействие между нейронами и клетками глии может осуществляться с помощью микровезикул. Возникающие благодаря данному виду транспорта изменения в микроглии могут распространяться на окружающую её ткань [39]. Существуют данные, указывающие на снижение высвобождения экзосом из клеток микроглии при снижении серотонина [40]. Везикулы астроцитов также способствуют развитию активации микроглии, усугубляя тем самым развитие нейровоспаления за счёт высвобождения цитокинов и хемокинов. Везикулы олигодендроцитов высвобождаются за счёт активности глутамин-глутаматного цикла через NMDA-рецепторы. Их основная функция заключается в миелинизации волокон и защите олигодендроцитов от оксидативного стресса [41]. Можно предположить, что при развитии нарушений в глутаматергической системе процессы повреждения олигодендроглии и демиелинизации будут усугубляться, однако на данный момент нет данных, оценивающих экзосомы при развитии суицидального поведения.

Наиболее характерной локализацией изменений при развитии суицидального поведения определены ядро шва, префронтальная и передняя поясная кора. Имеются данные о корреляции развития суицидального поведения с повышением воспалительных цитокинов в префронтальной коре [42], а также нарушением связи между астроцитами и олигодендроцитами в передней поясной коре [43]. Существуют также исследования, которые указывают на вовлечение в процесс формирования данного поведения скорлупы, полосатого тела, предклинья и клина,

орбитофронтальной коры [44], однако морфологических данных об этих областях недостаточно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе литературы наиболее значимыми являются сообщения об активации микроглии в префронтальной коре и ядре шва, что приводит к развитию нарушений со стороны серотонинергической и глутаматергической системы прямым и опосредованным путём через продукцию провоспалительных цитокинов.

Развитие нейровоспаления связывают также с увеличением размеров и количества отростков фибриллярных астроцитов в передней поясной извилине, снижением GFAP и виментин-иммунореактивной астроглии в префронтальной коре и хвостом ядра. Фибриллярные астроциты передней поясной извилины становятся более крупными, с длинными и разветвлёнными отростками.

Данные об олигодендроглиальных морфологических изменениях свидетельствуют о демиелинизации участков префронтальной и затылочной коры. Морфологические исследования на посмертном материале демонстрируют уменьшение плотности олигодендроцитов в миндалине.

Под влиянием воспаления происходит увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера, однако патофизиология данного процесса неясна. В то же время нет данных о том, что только воспаление участвует в развитии описываемых выше изменений.

На данном этапе недостаточно исследований на аутопсийном материале, которые объединяли бы и рассматривали совокупность изменений, связывая их с конкретной локализацией.

Иммуногистохимический метод рассматривается в качестве потенциального метода, который может стать доказательной базой для понимания факторов суицида.

Необходимы дальнейшие исследования для формирования более чёткой картины патоморфологических изменений в структурах головного мозга применительно к практике судебно-медицинской экспертизы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию

перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.С. Трусова, М.С. Жиганова — сбор данных, написание текста рукописи; К.Н. Крупин — научное редактирование рукописи; М.А. Кислов, А.В. Максимов — рассмотрение и одобрение окончательного варианта рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization [Internet]. Suicide [cited 17 June 2021]. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>. Дата обращения: 17.09.2022.
2. Chesney E., Goodwin G.M., Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: A meta-review // *World Psychiatry*. World Psychiatric Association, 2014. Vol. 13, N 2. P. 153–160. doi: 10.1002/wps.20128
3. Vahid-Ansari F., Albert P.R. Rewiring of the serotonin system in major depression // *Front Psychiatry*. 2021. N 12. P. 802581. doi: 10.3389/fpsy.2021.802581
4. Lutz P.E., Mechawar N., Turecki G. Neuropathology of suicide: Recent findings and future directions // *Mol Psychiatry*. 2017. Vol. 22, N 10. P. 1395–1412. doi: 10.1038/mp.2017.141
5. Ginhoux F., Prinz M. Origin of microglia : current concepts and past controversies // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015. Vol. 7, N 8. P. a020537. doi: 10.1101/cshperspect.a020537
6. Butovsky O., Siddiqui S., Gabriely G., et al. Modulating inflammatory monocytes with a unique microRNA gene signature ameliorates murine ALS // *J Clin Invest*. 2012. Vol. 122, N 9. P. 3063–3083. doi: 10.1172/JCI62636
7. Rangaraju S., Raza S.A., Li N.X., et al. Differential phagocytic properties of CD45low microglia and CD45high brain mononuclear phagocytes-activation and age-related effects // *Front Immunol*. 2018. N 9. P. 405. doi: 10.3389/fimmu.2018.00405
8. Courtet P., Giner L., Seneque M., et al. Neuroinflammation in suicide: toward a comprehensive model // *World J Biol Psychiatry*. 2016. Vol. 17, N 8. P. 564–586. doi: 10.3109/15622975.2015.1054879
9. Mccarty M.F., Lerner A. Expert review of neurotherapeutics the second phase of brain trauma can be controlled by nutraceuticals that suppress DAMP-mediated microglial activation // *Expert Rev Neurother*. 2021. Vol. 21, N 5. P. 559–570. doi: 10.1080/14737175.2021.1907182
10. Steiner J., Walter M., Gos T., et al. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus : evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission ? // *J Neuroinflammation*. 2011. N 8. P. 94. doi: 10.1186/1742-2094-8-94
11. Baharikhooob P., Kolla N.J. Microglial dysregulation and suicidal-ity: A stress-diathesis perspective // *Front Psychiatry*. 2020. N 11. P. 781. doi: 10.3389/fpsy.2020.00781
12. Brisch R., Steiner J., Mawrin C., et al. Microglia in the dorsal raphe nucleus plays a potential role in both suicide facilitation and prevention in affective disorders // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017. Vol. 267, N 5. P. 403–415. doi: 10.1007/s00406-017-0774-1
13. Brisch R., Wojtylak S., Saniotis A., et al. The role of microglia in neuropsychiatric disorders and suicide // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022. Vol. 272, N 6. P. 929–945. doi: 10.1007/s00406-021-01334-z
14. Krzyżanowska M., Rebata K., Steiner J., et al. Reduced ribosomal DNA transcription in the prefrontal cortex of suicide victims: consistence of new molecular RT-qPCR findings with previous morphometric data from AgNOR-stained pyramidal neurons // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021. Vol. 271, N 3. P. 567–576. doi: 10.1007/s00406-021-01232-4
15. Torres-Platas S.G., Cruceanu C., Chen G.G., et al. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides // *Brain Behav Immun*. 2014. Vol. 42. P. 50–59. doi: 10.1016/j.bbi.2014.05.007
16. Kim R., Healey K.L., Sepulveda-Orengo M.T., Reissner K.J. Astroglial correlates of neuropsychiatric disease: From astrocytopathy to astrogliosis // *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry*. 2018. Vol. 87, Pt. A. P. 126–146. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.002
17. Torres-Platas S.G., Hercher C., Davoli M.A., et al. Astrocytic hypertrophy in anterior cingulate white matter of depressed suicides // *Neuropsychopharmacology*. 2011. Vol. 36, N 13. P. 2650–2658. doi: 10.1038/npp.2011.154
18. Oudega M.L., Siddiqui A., Wattjes M.P., et al. Are apathy and depressive symptoms related to vascular white matter hyperintensities in severe late life depression? // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2021. Vol. 34, N 1. P. 21–28. doi: 10.1177/0891988720901783
19. Grangeon M.C., Seixas C., Quarantini L.C., et al. White matter hyperintensities and their association with suicidality in major affective disorders: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies // *CNS Spectr*. 2010. Vol. 15, N 6. P. 375–381. doi: 10.1017/s1092852900029242
20. Sachs-Ericsson N., Hames J.L., Joiner T.E., et al. Differences between suicide attempters and nonattempters in depressed older patients: depression severity, white-matter lesions, and cognitive functioning // *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014. Vol. 22, N 1. P. 75–85. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.063
21. Lin C., Huang C.M., Karim H.T., et al. Greater white matter hyperintensities and the association with executive function in suicide attempters with late-life depression // *Neurobiol Aging*. 2021. Vol. 103. P. 60–67. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.12.016
22. Enache D., Pariante C.M., Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue // *Brain Behav Immun*. 2019. Vol. 81. P. 24–40. doi: 10.1016/j.bbi.2019.06.015

- 23.** Cobb J.A., O'Neill K., Milner J., et al. Density of GFAP-immunoreactive astrocytes is decreased in left hippocampi in major depressive disorder // *Neuroscience*. 2016. Vol. 316. P. 209–220. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.12.044
- 24.** O'Leary L.A., Belliveau C., Davoli M.A., et al. Widespread decrease of cerebral vimentin-immunoreactive astrocytes in depressed suicides // *Front Psychiatry*. 2021. Vol. 12. P. 640963. doi: 10.3389/fpsy.2021.640963
- 25.** Sacchet M.D., Gotlib I.H. Myelination of the brain in major depressive disorder: An in vivo quantitative magnetic resonance imaging study // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 2200. doi: 10.1038/s41598-017-02062-y
- 26.** Kumar A., Gupta R.C., Thomas M.A., et al. Biophysical changes in normal-appearing white matter and subcortical nuclei in late-life major depression detected using magnetization transfer // *Psychiatry Res*. 2004. Vol. 130, N 2. P. 131–140. doi: 10.1016/j.psychres.2003.12.002
- 27.** Chandley M.J., Szebeni A., Szebeni K., et al. Markers of elevated oxidative stress in oligodendrocytes captured from the brainstem and occipital cortex in major depressive disorder and suicide // *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry*. 2022. N 117. P. 110559. doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110559
- 28.** Cheli V.T., Corrales J., Paez P.M., Pasquini J.M. Iron metabolism in oligodendrocytes and astrocytes, implications for myelination and remyelination // *ASN Neuro*. 2020. Vol. 12. P. 1759091420962681. doi: 10.1177/1759091420962681
- 29.** Hamidi M., Drevets W.C., Price J.L. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes // *Biol Psychiatry*. 2004. Vol. 55, N 6. P. 563–569. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.11.006
- 30.** Maheu M., Lopez J.P., Crapper L., et al. MicroRNA regulation of central glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) signaling in depression // *Transl Psychiatry*. 2015. Vol. 5, N 2. P. e511. doi: 10.1038/tp.2015.11
- 31.** Bayard-Burfield L., Alling C., Blennow K., et al. Impairment of the blood-CSF barrier in suicide attempters // *Eur Neuropsychopharmacol*. 1996. Vol. 6, N 3. P. 195–199. doi: 10.1016/0924-977x(96)00020-x
- 32.** Ventorp F., Bay-Richter C., Sauro A., et al. The CD44 ligand hyaluronic acid is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and is associated with increased blood–brain barrier permeability // *J Affect Disord*. 2016. Vol. 193. P. 349–354. doi: 10.1016/j.jad.2015.12.069
- 33.** Tra L., Westrin A. Six autoantibodies associated with autoimmune encephalitis are not detectable in the cerebrospinal fluid of suicide attempters // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 4. P. e0176358. doi: 10.1371/journal.pone.0176358
- 34.** Wisłowska-Stanek A., Kotosowska K., Maciejak P. Neurobiological basis of increased risk for suicidal behaviour // *Cells*. 2021. Vol. 10, N 10. P. 2519. doi: 10.3390/cells10102519
- 35.** Matthews P.R., Harrison P.J. A morphometric, immunohistochemical, and in situ hybridization study of the dorsal raphe nucleus in major depression, bipolar disorder, schizophrenia, and suicide // *J Affect Disord*. 2012. Vol. 137, N 1-3. P. 125–134. doi: 10.1016/j.jad.2011.10.043
- 36.** Steiner J., Walter M., Gos T., et al. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? // *J Neuroinflammation*. 2011. N 8. P. 94. doi: 10.1186/1742-2094-8-94
- 37.** Fullana N., Gasull-Camós J., Tarrés-Gatius M., et al. Astrocyte control of glutamatergic activity: downstream effects on serotonergic function and emotional behavior // *Neuropharmacology*. 2020. N 166. P. 107914. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107914
- 38.** Ogyu K., Kubo K., Noda Y., et al. Kynurenine pathway in depression: a systematic review and meta-analysis // *Neurosci Biobehav Rev*. 2018. N 90. P. 16–25. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.03.023
- 39.** Brites D., Fernandes A. Neuroinflammation and depression: Microglia activation, extracellular microvesicles and microRNA dysregulation // *Front Cell Neurosci*. 2015. N 9. P. 476. doi: 10.3389/fncel.2015.00476
- 40.** Glebov K., Löchner M., Jabs R., et al. Serotonin stimulates secretion of exosomes from microglia cells // *Glia*. 2015. Vol. 63, N 4. P. 626–634. doi: 10.1002/glia.22772
- 41.** Kumari M., Anji A. Small but mighty — exosomes, novel intercellular messengers in neurodegeneration // *Biology (Basel)*. 2022. Vol. 11, N 3. P. 413. doi: 10.3390/biology11030413
- 42.** Pandey G.N., Rizavi H.S., Zhang H., et al. Abnormal protein and mRNA expression of inflammatory cytokines in the prefrontal cortex of depressed individuals who died by suicide // *J Psychiatry Neurosci*. 2018. Vol. 43, N 6. P. 376–385. doi: 10.1503/jpn.170192
- 43.** Tanti A., Lutz P.E., Kim J., et al. Evidence of decreased gap junction coupling between astrocytes and oligodendrocytes in the anterior cingulate cortex of depressed suicides // *Neuropsychopharmacology*. 2019. Vol. 44, N 12. P. 2099–2111. doi: 10.1038/s41386-019-0471-z
- 44.** Bani-Fatemi A., Tasmim S., Graff-Guerrero A., et al. Structural and functional alterations of the suicidal brain: An updated review of neuroimaging studies // *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018. N 278. P. 77–91. doi: 10.1016/j.psychres.2018.05.008

REFERENCES

- 1.** World Health Organization [Internet]. Suicide [cited 17 June 2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>. Accessed: 17.09.2022.
- 2.** Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014;13(2):153–160. doi: 10.1002/WPS.20128
- 3.** Vahid-Ansari F, Albert PR. Rewiring of the serotonin system in major depression. *Front Psychiatry*. 2021;12:802581. doi: 10.3389/fpsy.2021.802581
- 4.** Lutz PE, Mechawar N, Turecki G. Neuropathology of suicide: recent findings and future directions. *Mol Psychiatry*. 2017;22(10):1395–1412. doi: 10.1038/mp.2017.141
- 5.** Ginhoux F, Prinz M. Origin of microglia : current concepts and past controversies. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(8):a020537. doi: 10.1101/cshperspect.a020537
- 6.** Butovsky O, Siddiqui S, Gabriely G, et al. Modulating inflammatory monocytes with a unique microRNA gene signature ameliorates murine ALS. *J Clin Invest*. 2012;122(9):3063–3087. doi: 10.1172/JCI62636
- 7.** Rangaraju S, Raza SA, Li NX, et al. Differential phagocytic properties of CD45^{low} microglia and CD45^{high} brain mononuclear phagocytes-activation and age-related effects. *Front Immunol*. 2018;(9):405. doi: 10.3389/fimmu.2018.00405

8. Courtet P, Giner L, Seneque M, et al. Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model. *World J Biol Psychiatry*. 2016;17(8):564–586. doi: 10.3109/15622975.2015.1054879
9. Mccarty MF, Lerner A. Expert review of neurotherapeutics the second phase of brain trauma can be controlled by nutraceuticals that suppress DAMP-mediated microglial activation. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(5):559–570. doi: 10.1080/14737175.2021.1907182
10. Steiner J, Walter M, Gos T, et al. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: Evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J Neuroinflammation*. 2011;(8):94. doi: 10.1186/1742-2094-8-94
11. Baharikhoob P, Kolla NJ. Microglial dysregulation and suicidality: a stress-diathesis perspective. *Front Psychiatry*. 2020;11:781. doi: 10.3389/FPSYT.2020.00781
12. Brisch R, Steiner J, Mawrin C, et al. Microglia in the dorsal raphe nucleus plays a potential role in both suicide facilitation and prevention in affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;267(5):403–415. doi: 10.1007/S00406-017-0774-1
13. Brisch R, Wojtylak S, Saniotis A, et al. The role of microglia in neuropsychiatric disorders and suicide. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;272(6):929–945. doi: 10.1007/S00406-021-01334-Z
14. Krzyżanowska M, Rebała K, Steiner J, et al. Reduced ribosomal DNA transcription in the prefrontal cortex of suicide victims: consistence of new molecular RT-qPCR findings with previous morphometric data from AgNOR-stained pyramidal neurons. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(3):567–576. doi: 10.1007/S00406-021-01232-4
15. Torres-Platas SG, Cruceanu C, Chen GG, et al. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Brain Behav Immun*. 2014;42:50–59. doi: 10.1016/j.bbi.2014.05.007
16. Kim R, Healey KL, Sepulveda-Orengo MT, Reissner KJ. Astroglial correlates of neuropsychiatric disease: From astrocytopathy to astrogliosis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2018;87(Pt A):126–146. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.002
17. Torres-Platas SG, Hercher C, Davoli MA, et al. Astrocytic hypertrophy in anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(13):2650–2658. doi: 10.1038/NPP.2011.154
18. Oudega ML, Siddiqui A, Wattjes MP, et al. Are apathy and depressive symptoms related to vascular white matter hyperintensities in severe late life depression? *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2021;34(1):21–28. doi: 10.1177/0891988720901783
19. Grangeon MC, Seixas C, Quarantini LC, et al. White matter hyperintensities and their association with suicidality in major affective disorders: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *CNS Spectr*. 2010;15(6):375–381. doi: 10.1017/s1092852900029242
20. Sachs-Ericsson N, Hames JL, Joiner TE, et al. Differences between suicide attempters and nonattempters in depressed older patients: depression severity, white-matter lesions, and cognitive functioning. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(1):75–85. doi: 10.1016/J.JAGP.2013.01.063
21. Lin C, Huang CM, Karim HT, et al. Greater white matter hyperintensities and the association with executive function in suicide attempters with late-life depression. *Neurobiol Aging*. 2021;103:60–67. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.12.016
22. Enache D, Pariante CM, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun*. 2019;81:24–40. doi: 10.1016/j.bbi.2019.06.015
23. Cobb JA, O'Neill K, Milner J, et al. Density of GFAP-immunoreactive astrocytes is decreased in left hippocampi in major depressive disorder. *Neuroscience*. 2016;316:209–220. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.12.044
24. O'Leary LA, Belliveau C, Davoli MA, et al. Widespread decrease of cerebral vimentin-immunoreactive astrocytes in depressed suicides. *Front Psychiatry*. 2021;12:640963. doi: 10.3389/fpsy.2021.640963
25. Sacchet MD, Gotlib IH. Myelination of the brain in major depressive disorder: An in vivo quantitative magnetic resonance imaging study. *Sci Rep*. 2017;7(1):2200. doi: 10.1038/S41598-017-02062-Y
26. Kumar A, Gupta RC, Thomas MA, et al. Biophysical changes in normal-appearing white matter and subcortical nuclei in late-life major depression detected using magnetization transfer. *Psychiatry Res*. 2004;130(2):131–140. doi: 10.1016/J.PSYCHRESNS.2003.12.002
27. Chandley MJ, Szebeni A, Szebeni K, et al. Markers of elevated oxidative stress in oligodendrocytes captured from the brainstem and occipital cortex in major depressive disorder and suicide. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry*. 2022;(117):110559. doi: 10.1016/J.PNPBP.2022.110559
28. Cheli VT, Correale J, Paez PM, Pasquini JM. Iron metabolism in oligodendrocytes and astrocytes, implications for myelination and remyelination. *ASN Neuro*. 2020;12:1759091420962681. doi: 10.1177/1759091420962681
29. Hamidi M, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol Psychiatry*. 2004;55(6):563–569. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.11.006
30. Maheu M, Lopez JP, Crapper L, et al. MicroRNA regulation of central glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) signalling in depression. *Transl Psychiatry*. 2015;5(2):e511. doi: 10.1038/TP.2015.11
31. Bayard-Burfield L, Alling C, Blennow K, et al. Impairment of the blood-CSF barrier in suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1996;6(3):195–199. doi: 10.1016/0924-977x(96)00020-x
32. Venter F, Bay-richter C, Sauro A, et al. The CD44 ligand hyaluronic acid is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and is associated with increased blood-brain barrier permeability. *J Affect Disord*. 2016;193:349–354. doi: 10.1016/j.jad.2015.12.069
33. Tra L, Westrin A. Six autoantibodies associated with autoimmune encephalitis are not detectable in the cerebrospinal fluid of suicide attempters. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176358. doi: 10.1371/journal.pone.0176358
34. Wisłowska-Stanek A, Kotosowska K, Maciejak P. Neurobiological basis of increased risk for suicidal behaviour. *Cells*. 2021;10(10):2519. doi: 10.3390/cells10102519
35. Matthews PR, Harrison PJ. A morphometric, immunohistochemical, and in situ hybridization study of the dorsal raphe nucleus in major depression, bipolar disorder, schizophrenia, and suicide. *J Affect Disord*. 2012;137(1-3):125–134. doi: 10.1016/J.JAD.2011.10.043
36. Steiner J, Walter M, Gos T, et al. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: Evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J Neuroinflammation*. 2011;8:94. doi: 10.1186/1742-2094-8-94
37. Fullana N, Gasull-Camós J, Tarrés-Gatius M, et al. Astrocyte control of glutamatergic activity: downstream effects on serotonergic function and emotional behavior. *Neuropharmacology*. 2020;(166):107914. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107914

38. Ogyu K, Kubo K, Noda Y, et al. Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;(90):16–25. doi: 10.1016/J.NEUBIOREV.2018.03.023
39. Brites D, Fernandes A. Neuroinflammation and depression: Microglia activation, extracellular microvesicles and microRNA dysregulation. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:476. doi: 10.3389/fncel.2015.00476
40. Glebov K, Löchner M, Jabs R, et al. Serotonin stimulates secretion of exosomes from microglia cells. *Glia*. 2015;63(4):626–634. doi: 10.1002/glia.22772
41. Kumari M, Anji A. Small but mighty — exosomes, novel intercellular messengers in neurodegeneration. *Biology (Basel)*. 2022;11(3):413. doi: 10.3390/BIOLOGY11030413
42. Pandey GN, Rizavi HS, Zhang H, et al. Abnormal protein and mRNA expression of inflammatory cytokines in the prefrontal cortex of depressed individuals who died by suicide. *J Psychiatry Neurosci*. 2018;43(6):376–385. doi: 10.1503/JPN.170192
43. Tanti A, Lutz PE, Kim J, et al. Evidence of decreased gap junction coupling between astrocytes and oligodendrocytes in the anterior cingulate cortex of depressed suicides. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(12):2099–2111. doi: 10.1038/S41386-019-0471-Z
44. Bani-Fatemi A, Tasmim S, Graff-Guerrero A, et al. Structural and functional alterations of the suicidal brain: an updated review of neuroimaging studies. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018;(278):77–91. doi: 10.1016/J.PSYCHRESNS.2018.05.008

ОБ АВТОРАХ

* Трусова Дарья Сергеевна;

адрес: Российская Федерация, 119992, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9062-8031>;
eLibrary SPIN: 6906-9238;
e-mail: trusova_d_s@student.sechenov.ru

Кислов Максим Александрович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9303-7640>;
eLibrary SPIN: 3620-8930;
e-mail: kislov@1msmu.ru

Крупин Константин Николаевич, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6999-8524>;
eLibrary SPIN: 1761-8559;
e-mail: krupin@1msmu.ru

Жиганова Марианна Сергеевна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1741-4229>;
eLibrary SPIN: 3031-8173;
e-mail: zhiganova.marianna@yandex.ru

Максимов Александр Викторович, д.м.н., доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-4448>;
eLibrary SPIN: 3134-8457;
e-mail: mcsim2004@inbox.ru

AUTHORS' INFO

* Daria S. Trusova;

address: 8 bld. 2 Trubetskaya street, 119992 Moscow,
Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9062-8031>;
eLibrary SPIN: 6906-9238;
e-mail: trusova_d_s@student.sechenov.ru

Maxim A. Kislov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9303-7640>;
eLibrary SPIN: 3620-8930;
e-mail: kislov@1msmu.ru

Konstantin N. Krupin, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6999-8524>;
eLibrary SPIN: 1761-8559;
e-mail: krupin@1msmu.ru

Marianna S. Zhiganova;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1741-4229>;
eLibrary SPIN: 3031-8173;
e-mail: zhiganova.marianna@yandex.ru

Aleksandr V. Maksimov, MD, Dr. Sci. (Med), Assistant Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-4448>;
eLibrary SPIN: 3134-8457;
e-mail: mcsim2004@inbox.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author