

# Современные представления о генетике агрессивного поведения

Ю.Д. Давыдова<sup>1</sup>, С.С. Литвинов<sup>1</sup>, Р.Ф. Еникеева<sup>1</sup>, С.Б. Малых<sup>2</sup>, Э.К. Хуснутдинова<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Институт биохимии и генетики, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Уфа, Россия

<sup>2</sup> Психологический институт Российской академии образования, Москва, Россия

<sup>3</sup> Кафедра генетики и фундаментальной медицины, Башкирский государственный университет, Уфа, Россия

Понимание механизмов нормального и патологического поведения человека представляет собой одну из актуальных проблем современной нейробиологии и медицины. Агрессивное поведение является неотъемлемой частью человеческой психики, однако стрессовые воздействия окружающей среды, предрасполагающие психические расстройства и перенесенные соматические заболевания могут служить причиной развития повышенной агрессивности, которая, в свою очередь, рассматривается как биологическая основа антисоциального поведения в человеческом обществе. Немаловажное значение в развитии агрессивного поведения принадлежит наследственным факторам, среди которых ключевая роль отводится нарушениям нейромедиаторного обмена в головном мозге, однако генетические механизмы, лежащие в его основе, до сих пор не ясны. Это обусловлено большим количеством однонуклеотидных замен, инсерций и делеций в структуре генов, кодирующих компоненты нейромедиаторных систем, каждый из которых привносит лишь небольшой вклад (1–2 %) в формирование признака. Среди ключевых генов-кандидатов развития агрессивного поведения традиционно рассматриваются гены серотонинергической (*TPH1*, *TPH2*, *HTR2A*, *SLC6A4*) и дофаминергической (*DRD4*, *SLC6A3*) систем, а также гены ферментов их метаболизма (*COMT*, *MAOA*). Кроме того, имеются данные об участии генов гипоталамо-гипофизарной системы (*OXT*, *OXTR*, *AVPR1A*, *AVPR1B*) и рецепторов половых гормонов (*ER1*, *AR*), генов семейства нейротрофинов (*BDNF*) и нейронального апоптоза (*CASP3*, *BAX*) в развитии агрессивности. Результаты полногеномных анализов ассоциаций (GWAS) позволяют говорить о вовлеченности в развитие агрессивного поведения генов нерецепторной тирозинкиназы *FYN*, трансмембранного белка нервной системы *LRRTM4*, нейротримины *NTM*, кадгерина *CDH13*, участвующего в клеточной адгезии, и фермента *DYRK1A*, участие которого отмечено в пролиферации клеток и синаптической пластичности. Эти и другие литературные данные дают возможность предположить, что формирование генетической предрасположенности к агрессивному поведению – весьма сложный процесс, затрагивающий функционирование большого числа генов. Кроме того, ни один из наиболее изученных генов-кандидатов не объясняет значительной вариабельности по данному признаку, по причине чего в этой области до сих пор существует ряд открытых вопросов.

Ключевые слова: агрессия; агрессивное поведение; генетика поведения; нейромедиаторные системы; полиморфные варианты.

## Recent advances in genetics of aggressive behavior

J.D. Davydova<sup>1</sup>, S.S. Litvinov<sup>1</sup>, R.F. Enikeeva<sup>1</sup>, S.B. Malykh<sup>2</sup>, E.K. Khusnutdinova<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of RAS, Ufa, Russia

<sup>2</sup> Psychological Institute, Russian Academy of Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Department of Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State University, Ufa, Russia

One of the most important problems of modern neurobiology and medicine is an understanding of the mechanisms of normal and pathological behavior of a person. Aggressive behavior is an integral part of the human psyche. However, environmental risk factors, mental illness and somatic diseases can lead to increased aggression to be the biological basis of anti-social behavior in a human society. An important role in development of aggressive behavior belongs to the hereditary factors that may be linked to abnormal functioning of neurotransmitter systems in the brain yet the underlying genetic mechanisms remain unclear, which is due to a large number of single nucleotide polymorphisms, insertions and deletions in the structure of genes that encode the components of the neurotransmitter systems. The most studied candidate genes for aggressive behavior are serotonergic (*TPH1*, *TPH2*, *HTR2A*, *SLC6A4*) and dopaminergic (*DRD4*, *SLC6A3*) system genes, as well as the serotonin or catecholamine metabolizing enzyme genes (*COMT*, *MAOA*). In addition, there is evidence that the hypothalamic-pituitary system genes (*OXT*, *OXTR*, *AVPR1A*, *AVPR1B*), the sex hormone receptors genes (*ER1*, *AR*), neurotrophin (*BDNF*) and neuronal apoptosis genes (*CASP3*, *BAX*) may also be involved in development of aggressive behavior. The results of Genome-Wide Association Studies (GWAS) have demonstrated that *FYN*, *LRRTM4*, *NTM*, *CDH13*, *DYRK1A* and other genes are involved in regulation of aggressive behavior. These and other evidence suggest that genetic predisposition to aggressive behavior may be a very complex process.

Key words: aggression; aggressive behavior; behavior genetics; neurotransmitter systems; polymorphisms.

### КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Давыдова Ю.Д., Литвинов С.С., Еникеева Р.Ф., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Современные представления о генетике агрессивного поведения. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018;22(6):716-725. DOI 10.18699/VJ18.415

### HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Davydova J.D., Litvinov S.S., Enikeeva R.F., Malykh S.B., Khusnutdinova E.K. Recent advances in genetics of aggressive behavior. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(6):716-725. DOI 10.18699/VJ18.415

УДК 616.89-008.444.9:575.162

Поступила в редакцию 29.03.2018

Принята к публикации 02.07.2018

© АВТОРЫ, 2018

✉ e-mail: julia.dmitrievna@list.ru

Согласно современным данным, нестабильные социально-экономические, биологические и экологические факторы динамично развивающегося общества оказывают значительное влияние на психологический статус индивидов и могут послужить предпосылками к развитию психопатологий различного характера. Агрессивное поведение (АП) – это сложный признак, который является показателем переживания стресса и подразумевает действия, нацеленные на причинение морального, физического и иного ущерба другому существу или объекту, а также самому себе (аутоагрессия или суицидальное поведение). В разумных пределах агрессия является важным компонентом социальной жизни человека, поскольку необходима для достижения поставленных целей, поддержания и повышения социального статуса индивида и преодоления межличностных конфликтов (Бэрон, Ричардсон, 2001). Однако аномальная или повышенная агрессия нередко становится причиной совершения преступлений различной степени тяжести. Данные МВД РФ указывают, что за 2017 г. в России было совершено около 2 млн преступлений, из которых на долю убийств и умышленного причинения тяжкого вреда здоровью приходится 9.7 и 24.6 тыс. случаев соответственно (Росстат, 2017). Подобная картина наблюдается в большинстве регионов, за исключением стран Южной и Центральной Америки, а также стран Южной Африки, в которых показатели преступности выше в два-три раза (UNODC, 2017). Таким образом, повышенная агрессивность – одна из наиболее важных социальных проблем в человеческом обществе.

### **Феноменология агрессивного поведения**

В настоящий момент любые формы АП в больших или малых размерах (буллинг, преступное поведение, терроризм и др.) представляют собой сложнейший многоаспектный феномен, знания о котором полны различных интерпретаций и классификаций. Большинство из них сходятся во мнении, что АП – это действие, направленное на причинение вреда или ущерба другому живому существу, не желающему подобного обращения (Бэрон, Ричардсон, 2001). Исходя из этого, АП может быть импульсивным или хорошо спланированным, направленным на причинение вреда жертве, или служить для достижения определенных целей, а также может рассматриваться как ответ на чужие негативные действия или как реакция по их предупреждению (Ткаченко, 2016). Различны и способы проявления агрессии, что может быть представлено в виде дихотомических классификаций, таких как физическая и вербальная, активная и реактивная, прямая или косвенная формы агрессии. Нередко агрессия ассоциируется с широким кругом негативных эмоций (злостью или ненавистью), мотивов (стремлением оскорбить или навредить) и негативных установок (расовыми или этническими предрассудками). Но несмотря на то, что все эти факторы, безусловно, играют важную роль в АП, их наличие не является необходимым условием для подобных действий (Бэрон, Ричардсон, 2001).

Следует отметить, что АП может проявляться у всех людей, как психически здоровых, так и имеющих психические расстройства. Очевидно, что в последнем случае влияние на формирование АП и реализацию агрессии

может оказывать целый ряд факторов, главным образом наличие конкретного психопатологического синдрома (Дмитриева, Шостакович, 2002). Среди таковых исследователи отмечают сумеречное расстройство сознания, биполярное расстройство, алкогольную зависимость, галлюцинаторно-бредовые, бредовые или аффективные психопатии и шизофрению (Дмитриева, Шостакович, 2002; Blanco et al., 2018; Waleewong et al., 2018). Причем отмечено, что риск совершения насильственных действий среди больных шизофренией является наиболее значительным по причине систематизированного бреда с высокой динамикой развития, исключая внутренние нормы и контроль (Дмитриева, Шостакович, 2002; Blanco et al., 2018). Известно, что АП может также предшествовать депрессивная реакция, протекающая по механизму «короткого замыкания», или влечение к самоубийству по мотивам самообвинения и искупления вины (Дмитриева, Шостакович, 2002).

Что касается здоровых индивидов, то необходимо упомянуть о чертах, которые дают возможность говорить о предрасположенности к совершению агрессивных поступков. К ним, прежде всего, относятся: тревожность и страх социального неодобрения, предвзятая атрибуция враждебности, излишняя раздражительность и эмоциональная чувствительность (Бэрон, Ричардсон, 2001). Кроме того, причиной АП может послужить негативный характер детско-родительских взаимоотношений в период воспитания (King et al., 2018). Интересны также данные, сообщающие об эволюционной обусловленности различий в уровне агрессии у мужчин и у женщин, в связи с чем предпринимались исследования влияния гормонального статуса на АП (Бэрон, Ричардсон, 2001; Georgiev et al., 2013).

Несмотря на значительный прогресс в изучении АП, в связи с широким кругом определений, теорий и факторов до сих пор не выявлена целостная картина в описании механизмов развития, индивидуальных и половозрастных особенностей агрессии. Хотя и существуют заслуживающие внимания свидетельства о связи между индивидуальными и социально-демографическими факторами, психопатологическими состояниями и риском АП, их причинно-следственная направленность все еще требует дополнительных исследований.

### **Методы и подходы к изучению агрессивного поведения**

#### **Психологическая оценка агрессивного поведения**

В настоящее время существуют определенные наборы методов, направленных на выявление характера агрессивных проявлений у человека. Первостепенное значение в них отводится экспериментальному подходу, позволяющему опосредованно судить об уровне агрессии по независимым переменным. Для этих целей было разработано множество опросников, посвященных изучению общей агрессивности, АП в конкретных ситуациях или же отдельным фенотипам агрессии, таким как гнев или враждебность.

Наиболее известными опросниками являются: методика диагностики показателей и форм агрессии Басса–Дарки (BDHI), опросник агрессии Басса–Перри (BPAQ), шкала

ориентации гнева Ч.Д. Спилбергера, методика оценки агрессивности в отношениях А. Ассингера, методика личностной агрессивности и конфликтности Е.П. Ильина и П.А. Ковалева и т. д. К проективным методикам, которые также используют при изучении агрессии, относятся тест тематической апперцепции (ТАТ) и тест чернильных пятен Роршаха (Гурская, 2008).

### Нейрофизиологические исследования агрессивного поведения

В рамках нейрофизиологического подхода важную роль в детерминации АП играет взаимодействие специализированных структур головного мозга, призванных обеспечить адекватный ответ организма на изменения внешней или внутренней среды. В этом случае используются такие методы, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), функциональная магнитно-резонансная томография (ФМРТ), электроэнцефалография (ЭЭГ), метод вызванных потенциалов (ВП) и др. С помощью этих методов показано, что для индивидов с высоким уровнем АП характерны уменьшение объема миндалевидного комплекса (Pardini et al., 2014) и серого вещества в орбитофронтальной коре (Gansler et al., 2009), отклонения в паттерне и когерентности ЭЭГ (Рагозинская, 2015), а также снижение амплитуды компонента P300 ВП, типичное, в том числе, и для больных шизофренией (Гусев и др., 2009).

### Изучение наследственных факторов в регуляции агрессивного поведения

К настоящему времени проведено множество близнецовых исследований, предполагающих сравнение монозиготных близнецов, воспитывающихся в разных условиях постэмбрионального периода, которые доказывают роль наследственности в развитии АП. Установлено, что коэффициент наследуемости агрессивности составляет около 50 %: от 30 до 81 % для отдельных фенотипов агрессивности, в том числе и для антисоциального поведения (Viding et al., 2005; Tuvblad et al., 2011). Подобный разброс в значениях объясняется неоднородностью исследуемых групп, а также широким кругом средовых факторов, которые учитываются в конкретных исследованиях. Однако близнецовый метод позволяет произвести оценку наследуемости лишь в целом, без выявления конкретных маркеров, лежащих в основе развития данного признака.

Одной из наиболее ранних гипотез, призванной объяснить наследственную природу АП, является предположение о влиянии аномалий числа половых хромосом на уровень агрессии. Эта гипотеза была отражена в работе Мейера-Бальбурга, который отметил, что наличие избыточной Y-хромосомы ведет к увеличению уровня агрессии (например, 47XY-синдром, который чаще встречается среди лиц, находящихся в тюремном заключении), а избыточной X-хромосомы (например, 47XXX у женщин) – к его уменьшению (Meyer-Bahlburg, 1981; цит. по: Бэрон, Ричардсон, 2001), однако далеко не все исследования подтвердили эту гипотезу. Существуют данные, указывающие и на повышенную агрессию у мужчин с кариотипом 47XXY (синдром Клайнфельтера) (Stochholm et al., 2012). Кроме того, связь многих хромосомных аномалий с АП

может быть объяснена низким уровнем интеллекта или высоким уровнем импульсивности у индивидов, что и послужило, предположительно, причиной совершения преступлений (Бэрон, Ричардсон, 2001).

В последние десятилетия при изучении предрасположенности к АП все большее значение приобретают молекулярно-генетические исследования, ключевыми из которых являются поиск генов-кандидатов на основании их функциональной значимости, предполагающий исследование ассоциации признака с аллелями генов, вовлеченных в функционирование различных систем, а также полногеномный анализ ассоциаций (GWAS), в ходе которого исследуются сотни тысяч однонуклеотидных полиморфных локусов (SNP), покрывающих геном. Но несмотря на результаты многочисленных исследований, генетическая природа этой характеристики до сих пор остается малоизученной. Существует ряд теорий развития АП, главная роль в которых отводится нарушениям нейромедиаторного обмена в головном мозге, связанным с большим количеством однонуклеотидных замен, инсерций и делеций в структуре генов, кодирующих компоненты различных медиаторных систем. Однако точная идентификация генов, вовлеченных в регуляцию АП, затруднена, поскольку каждый из них привносит лишь небольшой вклад (1–2 %) в формирование признака (Казанцева, Хуснутдинова, 2017).

### Молекулярно-генетические маркеры предрасположенности к агрессивному поведению

#### Гены нейромедиаторных систем

На сегодняшний день в значительной степени изучена генетическая роль серотонинергической и дофаминергической систем в развитии АП человека. Установлено, что повышение активности серотонинергической системы ведет к снижению уровня агрессии, в то время как активация катехоламинергических систем, наоборот, ее стимулирует (Miczek et al., 2007). Таким образом, гены, кодирующие белки, которые участвуют в метаболизме серотонина и дофамина, являются кандидатами для агрессивного поведения.

Ключевой фермент биосинтеза серотонина – триптофангидроксилаза (tph), которая на первом лимитирующем этапе катализирует гидроксилирование триптофана до 5'-гидрокситриптофана с последующим декарбоксилированием до серотонина. Для данного фермента характерно наличие двух изоформ: tph-1 и tph-2, кодируемых генами *TPH1* (11p15.1) и *TPH2* (12q21.1) соответственно. Одним из наиболее изученных полиморфных сайтов в гене *TPH1* является однонуклеотидная замена *218A > C* (*rs1800532*) в интроне 7, ведущая к снижению уровня экспрессии гена, поскольку локализована в сайте связывания с транскрипционным фактором GATA. В ряде исследований показана связь «высокоактивного» аллеля \*A и/или генотипа \*A/\*A с аутоагрессией (Beden et al., 2016), а также генотипа \*C/\*C с высокими показателями по шкалам общей и вербальной агрессии у лиц с депрессивным расстройством (Koh et al., 2012). В гене *TPH2* широко исследуемым полиморфным вариантом является

замена  $-703G > T$  (*rs4570625*), которая определяет снижение транскрипционной активности гена. Результаты ассоциативных исследований аллелей локуса  $-703G > T$  в отношении агрессивности достаточно противоречивы, поскольку имеются данные, как указывающие на отсутствие ассоциаций аллеля  $*T$  с АП (Yoon et al., 2012), так и сообщающие об обратном (Laas et al., 2017). Подобные несоответствия, по мнению многих исследователей, могут быть обусловлены различиями в используемых выборках, связанными с размером выборки, этногеографическими и социально-экономическими факторами, а также с психологическим статусом и половой принадлежностью индивидов (Казанцева, Хуснутдинова, 2017).

Исследования полиморфных вариантов гена серотонинового транспортера *SLC6A4* (*5-HTT* или *SERT*; 17q11.2), который служит основным регулятором серотонинергической нейротрансмиссии в различных регионах мозга, позволили обнаружить варибельный участок длиной 44 п. н. в промоторе гена (*5-HTTLPR*), связанный с присутствием ( $*L$ ) или отсутствием ( $*S$ ) данного фрагмента. Кроме того, в инсерционной форме *5-HTTLPR\*L*, оказывающей стимулирующее воздействие на транскрипционную активность гена *SLC6A4*, отмечено существование еще одной замены  $-rs25531$  ( $A > G$ ), по причине чего некоторые исследователи рассматривают их как единый трехаллельный локус ( $*L_A$ ,  $*L_G$ ,  $*S$ ) (Wendland et al., 2006).

При изучении генетики аутоагрессии и насильственного поведения у мужчин-заклоченных было установлено, что носители генотипов  $*L_A/*L_A$ ,  $*L_A/*L_G$ ,  $*S/*L_A$ , демонстрирующих высокий и промежуточные варианты активности гена *SLC6A4*, в большей степени склонны к аутоагрессии, по сравнению с носителями «низкоактивных» генотипов  $*L_G/*L_G$ ,  $*S/*L_G$ ,  $*S/*S$  (Gorodetsky et al., 2016). В то же время в ряде других работ для аллеля  $*S$  и/или генотипа  $*S/*S$  была показана достоверная ассоциация с АП, склонностью к насилию и аутоагрессии как у детей (Cicchetti et al., 2012), так и у взрослых индивидов (Lopez-Castroman et al., 2014). Это может быть обусловлено тем, что для коротких аллелей характерны так называемые кумулятивные отрицательные эффекты, по причине чего носители  $*S$ -аллелей в большей степени восприимчивы к воздействию негативных факторов среды (van Ijzendoorn et al., 2012).

Другим вариантом гена *SLC6A4*, который может быть ассоциирован с АП, является VNTR-полиморфизм *STin2* (17 п. н.) во 2 интроне гена. Отмечено, что наличие двенадцати повторов (*Stin2\*12*), по сравнению с девятью и десятью, приводит к повышению транскрипционной активности гена (MacKenzie, Quinn, 1999), которая, по мнению многих исследователей, в совокупности с аллелем *5-HTTLPR\*S* связана с повышенной агрессивностью (Hemmings et al., 2018).

В дофаминергической системе ген рецептора *DRD4* (11p15.5), наряду с геном дофаминового транспортера *SLC6A3* (или *DAT*; 5p15.33), является наиболее изучаемым геном-кандидатом при АП. В экзоне 3 гена *DRD4* находится варибельный регион, содержащий от двух до одиннадцати повторов размером в 48 п. н., причем наибольшая связывающая способность рецептора отмечена при четырех повторах, а при семи наблюдается

значительное снижение уровня экспрессии (VanNess et al., 2005). В ходе исследований агрессивного и антисоциального поведения установлено, что  $*7R$ -повторы чаще встречаются у лиц, осужденных за тяжкие преступления (Черепкова и др., 2016), в особенности столкнувшихся со стрессовыми факторами в детстве (Schlomer et al., 2015). В то же время на российской выборке заключенных показано, что носители аллеля  $*5R$  также демонстрируют высокий уровень агрессии, схожий с таковым у носителей аллеля  $*7R$  (Cherepkova et al., 2015), что согласуется с данными об аналогичных функциональных изменениях рецептора *DRD4* при наличии как пяти, так и семи повторов (Takeuchi et al., 2015).

В гене *SLC6A3* обнаружен тандемный повтор *VNTR40* (от 3 до 11 раз), однако вопрос о связи количества повторов с экспрессионной активностью гена до сих пор остается открытым. В многочисленных работах показана ассоциация как аллеля  $*10R$  с антисоциальным поведением (Черепкова и др., 2016), так и аллеля  $*9R$  (Qadeer et al., 2017), причем ранее ассоциация аллеля  $*9R$  с повышенным уровнем агрессивности была подтверждена в лонгитудном исследовании на близнецах (Young et al., 2002).

Недавние исследования подтверждают роль моноаминоксидазы-А (ген *MAOA*; Xp11.3) – фермента, катализирующего окислительное дезаминирование серотонина, дофамина и норадреналина, в регуляции АП. На сегодняшний день в гене *MAOA* человека выявлено несколько полиморфных вариантов, в том числе *VNTR30*, для которого описано шесть вариантов повторов, наименее функциональным из которых является аллель  $*3R$  (или  $*L$ ), снижающий транскрипцию в пять раз по сравнению с  $*4R$  ( $*H$ ). Большинство исследователей сообщает об ассоциации аллеля  $*L$  с импульсивностью и АП (Schlüter et al., 2016; Zhang et al., 2016), в том числе по причине жестокого обращения в детстве (Holz et al., 2016).

Еще одним ферментом, участвующим в деградации катехоламинов, является катехол-О-метилтрансфераза (*COMT*; 22q11.21), в кодирующей части гена которой обнаружен функциональный локус *Val158Met*, снижающий активность фермента на 40 %. Существуют данные, указывающие на ассоциацию аллеля  $*Met$  с повышенным уровнем агрессии у индивидов в возрасте до 18 лет (Albaugh et al., 2010), а в одном из метаисследований было высказано предположение, что данная замена приблизительно на 50 % увеличивает риск АП у мужчин, больных шизофренией (Singh et al., 2012). Кроме того, в работе (Hugen et al., 2015) показано значительное влияние аллеля  $*Met$  на уровень агрессивности у детей, воспитывающихся в неблагоприятных условиях, однако у носителей данного аллеля из благополучных семей уровень агрессивности был ниже, чем у носителей аллеля  $*Val$ .

Роль ГАМК как основного нейромедиатора, участвующего в торможении центральной нервной системы (ЦНС), в развитии АП изначально была доказана на модельных объектах, поскольку мыши с низким уровнем ГАМК и повышенной концентрацией ГАМК-деградирующего фермента АВАТ демонстрировали значительно более высокие показатели агрессии (Jager et al., 2017). У человека влияние на АП было отмечено со стороны полиморфных вариантов гена *GABRA2* (4p12), кодирующего

$\alpha_2$ -субъединицу GABA<sub>A</sub>-рецептора: повышенная агрессия наблюдалась у носителей аллелей *rs279826\*А* и *rs279858\*А* (Kiive et al., 2017).

### Гены гипоталамо-гипофизарной системы

Другое важнейшее звено, участвующее в регуляции психических функций, – это гипоталамо-гипофизарная система, ключевая роль в которой принадлежит окситоцину, выполняющему функции, связанные с родами и лактацией, и вазопрессину, оказывающему антидиуретическое и вазопрессорное влияние, для которых помимо классического спектра действий известны и «неклассические» эффекты. Например, установлено, что концентрационный баланс между окситоцином и вазопрессином определяет различные социальные и эмоциональные реакции, а его нарушение описано при депрессии, тревожности и аутизме (Тюзикив и др., 2015).

Эффект окситоцина (ген *OXT*; 20p13) прежде всего зависит от его взаимодействия с рецептором *OXTR* (3p25.3). Установлено, что пониженная экспрессия гена *OXT*, низкая концентрация окситоцина в спинномозговой жидкости, а также высокая связывающая способность рецептора *OXTR* приводят к повышению уровня агрессии как у грызунов, так и у человека (Lee et al., 2009; Calcagnoli et al., 2014), однако данные о связи полиморфных локусов в генах *OXT* и *OXTR* с АП не так однозначны. В одном из исследований агрессивных тенденций была выявлена ассоциация генотипов *OXT-rs6133010\*А/\*А* × *OXTR-rs2254298\*G/\*G* × *OXTR-rs53576\*А/\*G* с высоким уровнем физической агрессии (Yang et al., 2017), при этом в другой работе данная ассоциация не подтвердилась, но была отмечена роль генотипа *rs1042778\*Т/\*Т* в развитии антисоциального поведения у мужчин (Waller et al., 2016).

Некоторые авторы провели также анализ полиморфных вариантов генов *OXTR* у детей с АП. В работе (Hovey et al., 2016) обнаружена ассоциация генотипов *rs4564970\*С/\*С*, *rs53576\*G/\*А*, *rs7632287\*А/\*А* с АП у мальчиков, тогда как генотип *rs2254298\*G/\*G* был ассоциирован с агрессией у девочек. В другом исследовании частоты аллелей *rs237898\*А*, *rs237902\*С* были выше в группе мальчиков с АП, а *rs6770632\*Т* – в группе девочек (Malik et al., 2014).

Многочисленные данные указывают на то, что повышенная экспрессия гена вазопрессинового рецептора *AVPR1A* (12q14.2) в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса часто сопутствует тревожности и АП у грызунов (Gutzler et al., 2010). Дополнительное доказательство роли *AVPR1A* в регуляции агрессии было получено при исследовании генов-кандидатов (Parra et al., 2015), а также в одном из последних мета-анализов (van Donkelaar et al., 2018). Функциональные исследования на модельных объектах свидетельствуют и о важной роли гена *AVPR1B* в развитии АП. В частности, мыши с нокаутом по гену *AVPR1B* (1q32) в экспериментах демонстрировали значительное снижение уровня агрессии (Wersinger et al., 2002), а ассоциативные исследования в популяциях человека свидетельствуют о вовлеченности полиморфных локусов *rs35369693* и *rs28676508* в регуляцию агрессии у детей (Zai et al., 2012).

### Гены системы нейротрофического фактора

Кроме классических путей нейромедиаторной передачи, в настоящее время представляются интересными исследования генетики ферментов и рецепторов, вовлеченных в регуляцию нейротоксического и нейропротекторного ответов на стресс. Нейротрофические факторы (нейротрофины) – большая группа полипептидов, играющих ключевую роль в развитии и сохранении структур ЦНС (Porova et al., 2017), среди которых в мозге наиболее распространен фактор BDNF, кодируемый одноименным геном *BDNF* (11p14.1).

При анализе структуры гена *BDNF* у человека был выявлен функциональный локус *Val66Met* (*196G > А*; *rs6265*), который приводит к снижению секреции белка нейротрофина (Hong et al., 2011). В некоторых работах показано, что носители генотипа *\*Met/\*Met* характеризуются высоким уровнем агрессии (Kretschmer et al., 2014), в то время как другие исследователи такой взаимосвязи не выявили (Guan et al., 2014; Nagata et al., 2014). Кроме того, было отмечено, что модулирующий эффект генотипа *\*Met/\*Met* во многом определяется взаимодействием с такими средовыми факторами, как хронический стресс, негативный стиль родительского воспитания, жестокое обращение или сексуальное насилие в детстве, которые, в свою очередь, способствуют формированию агрессивного фенотипа (Wagner et al., 2010; Kretschmer et al., 2014; Avinun et al., 2018).

### Роль генов половых гормонов и их рецепторов

Как отмечалось ранее, существуют убедительные доказательства эволюционной гендер-специфичности агрессии, о чем может свидетельствовать мировая статистика преступности, в которой подавляющее число антисоциальных действий совершается лицами мужского пола (Бэррон, Ричардсон, 2001; Georgiev et al., 2013). В связи с этим изучение эффектов половых гормонов, оказываемых на психическое здоровье человека, приобретает все большую популярность в области психоэндокринологии.

Эстрогены – общая группа женских половых гормонов, активность которых в мозге обусловлена их взаимодействием с эстрогеновыми рецепторами ER $\alpha$  и ER $\beta$ , кодируемыми генами *ESR1* (6q25.1) и *ESR2* (14q23.3) соответственно. У человека в гене *ESR1* одним из функциональных локусов является повтор [TA]<sub>n</sub>, находящийся в неравновесии с локусами  $-397T > C$  (*rs2234693* или *PvuII*, по названию которого встречается альтернативное обозначение аллелей – *\*P* и *\*p*) и  $-351A > G$  (*rs9340799*; *XbaI* – аллели *\*X* и *\*x*). В немногочисленных исследованиях отмечена взаимосвязь между числом повторов [TA]<sub>n</sub> и уровнем физической агрессии у мужчин (Vaillancourt et al., 2012), а также аллелей *rs2234693\*P* и *rs9340799\*X* и гневом у девочек (Vermeersch et al., 2013).

Андрогены – мужские половые гормоны, тоже потенциально участвующие в регуляции активности ЦНС. Установлено, что протяженные полиглутаминовые участки ([CAG]<sub>n</sub>) в гене андрогенового рецептора *AR* (Xq12) снижают его функциональную активность. Кроме того, наблюдается значимая отрицательная связь между числом повторов и уровнем агрессии у мужчин (Butovskaya et al., 2015), что было также подтверждено при участии лиц,

осужденных за тяжкие преступления и изнасилования. Например, среднее число  $[CAG]_n$ -повторов у убийц и насильников составило 17.59 и 18.44 повтора соответственно, а в контрольной группе – 21.19 (Rajender et al., 2008).

### Гены нейронального апоптоза

Изучение нейрогенеза как важнейшего явления, лежащего в основе поддержания клеточного гомеостаза в нервной системе, приобретает сегодня все большую актуальность в связи с ростом психических расстройств в обществе. На сегодняшний день известно, что нарушения нейронального апоптоза выявляются при старении и различных нейропатологиях, сопровождающихся изменениями психологического статуса индивида. В том числе имеются немногочисленные исследования на модельных объектах, указывающих на связь процессов нейронального апоптоза с АП, которые могут послужить основой для проведения дальнейших молекулярно-генетических исследований у человека (Брагин и др., 2017).

Например, у крыс с высоким уровнем агрессии обнаружена повышенная экспрессия гена каспазы *CASP3* в гипоталамусе и уровня мРНК антиапоптотического гена *BCL-XL* в ядрах шва, а также пониженная экспрессия проапоптотического гена *BAX* в гиппокампе (Ильчибаева и др., 2016). В другом исследовании было отмечено, что у крыс с АП повышена экспрессия генов семейства индуцируемого гипоксией фактора 3 *EGLN3*, протеогликанового хондроитинсульфата *ACAN*, тирозингидроксилазы *TH* и нейропептида *NTS*, а также понижена экспрессия транскрипционных факторов *MEF2C* и *SOX2*, тирозинкиназного рецептора *ERBB3*, актин-связывающего белка цитоскелета *EZR* и вазоактивного кишечного пептида *VIP* в вентральной тегментальной области среднего мозга, а в периакведуктуме наблюдалась повышенная экспрессия генов белка *KIRREL3* и синтазы оксида азота *NOS1* (Брагин и др., 2017), причем участие *NOS1* в развитии АП было доказано ранее у человека (Rujescu et al., 2008).

### Полногеномный анализ ассоциаций (GWAS)

На данном этапе развития психогенетики одним из наиболее перспективных методов изучения сложных поведенческих признаков является метод полногеномного анализа ассоциаций (GWAS), в котором анализу подвергаются сразу тысячи однонуклеотидных замен. Однако к настоящему времени проведено лишь небольшое число GWAS по изучению АП у человека.

В рамках консорциума EAGLE в 2015 г. научный коллектив провел полногеномный анализ ассоциаций АП у 18988 детей в двух возрастных группах: в дошкольном возрасте 3–7 лет и в младшем школьном/подростковом возрасте 8–15 лет. Была выявлена наиболее значимая ассоциация с полиморфным локусом *rs11126630* как в общей выборке ( $p = 5.30 \cdot 10^{-8}$ ), так и в выборках дошкольного ( $p = 1.27 \cdot 10^{-5}$ ) и младшего школьного/подросткового возраста ( $p = 6.32 \cdot 10^{-7}$ ), который, как сообщают авторы, находится в межгенном регионе *LRRTM4* и *SNAR-H* (Parra et al., 2015). Существуют данные, указывающие на то, что хромосомный регион 2p12, в котором локализованы гены *LRRTM4* и *SNAR-H*, связан с риском аутоагрессии (Willour et al., 2007). Это также подтверждено в GWAS-

анализе суицидального поведения, в котором ген *LRRTM4* был ассоциирован с риском суицидальных тенденций у женщин (*rs10170138*,  $p = 9.27 \cdot 10^{-7}$ ) (Willour et al., 2012), что дает основания говорить и о его участии в механизмах внешненаправленной агрессии.

Продукт гена *LRRTM4* относится к семейству молекул клеточной адгезии, экспрессируется в зубчатой извилине гиппокампа и участвует в регуляции развития возбуждательного синапса посредством взаимодействия с пресинаптическими гепарансульфат-протеогликанами (HSPG) (Siddiqui et al., 2013). Кроме полиморфного локуса *rs11126630*, вблизи этого гена обнаружены замены *rs10169036*, *rs1176317*, *rs12613157*, *rs1542677*, *rs1542678*, различия по которым достигли уровня значимости как в общей выборке ( $p < 1.02 \cdot 10^{-6}$ ), так и в выборке детей младшего школьного/подросткового возраста ( $p < 2.90 \cdot 10^{-6}$ ) (Parra et al., 2015). Что касается *SNAR-H*, данный ген относится к семейству малых РНК, ассоциированных с ядерным фактором NF90, участвует в регуляции транскрипции и экспрессируется в нейронах (Parrott, Mathews, 2007). Однако его роль в регуляции поведения еще не до конца ясна и требует проведения дополнительных исследований.

Известно, что у индивидов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) помимо невнимательности и повышенной импульсивности часто выявляются признаки враждебности и агрессии, вследствие чего эти характеристики нередко анализируются совместно. При исследовании АП у 1060 взрослых индивидов с СДВГ отмечена наиболее сильная ассоциация с локусом *rs10826548* (транскрипт *lncRNA*;  $p = 1.07 \cdot 10^{-6}$ ), а также с *rs35974940* в гене нейротримина *NTM* ( $p = 1.26 \cdot 10^{-6}$ ), участвующего в клеточной адгезии и процессах роста нейритов в нейронах (Brevik et al., 2016).

Кроме того, было выполнено несколько GWAS по отдельным фенотипам АП. В одном из таких исследований при участии 8747 человек в возрасте 45–64 лет был выявлен полиморфный локус *rs2148710* ( $p = 2.9 \cdot 10^{-8}$ ), ассоциированный с проявлениями гнева по шкале STAXI Ч.Д. Спилбергера. Установлено, что данный локус располагается в хромосомном регионе 6q21 в гене *FYN*, кодирующем нерецепторную тирозинкиназу, активность которой может быть связана с дисрегуляцией настроения. Поскольку постсинаптическое связывание нейротрофического фактора мозга BDNF с тирозинкиназным рецептором В активизирует нерецепторную тирозинкиназу, фосфорилирующую NDMA-рецепторы и инозитол-1,4,5-трифосфат-связанные каналы, то данные сигнальные пути, лежащие в основе регуляции внутриклеточного гомеостаза кальция (в частности, имеющего важное значение для функционирования ЦНС и выживания нейронов), могут быть вовлечены в формирование эмоциональных характеристик человека, в том числе черт гнева (Mick et al., 2014).

При изучении генетических основ антисоциального поведения с использованием полногеномного анализа у 543 финских преступников и 9616 индивидов из общей популяции наиболее сильные сигналы были выявлены в хромосомном регионе 6p21.2 для *rs4714329* ( $p = 1.6 \cdot 10^{-9}$ ) и *rs9471290* ( $p = 2.9 \cdot 10^{-7}$ ) вблизи генов *LINC00951* и *LRFN2*, экспрессия которых преимущественно наблю-

дается в мозжечке (Rautiainen et al., 2016). Кроме того, нарушения функционирования продукта гена *LRFN2*, участвующего в процессах клеточной адгезии, пластичности, а также в развитии возбуждательного синапса, традиционно связывают с рядом когнитивных нарушений (Bereczki et al., 2018).

Следует отметить, что GWAS-анализ, проведенный M.R. Rautiainen с коллегами, не является единичным исследованием насильственного и антисоциального поведения. Например, на той же выборке J. Tiipohinen с коллегами установил значимую ассоциацию с полиморфным вариантом *rs11649622* ( $p = 4.19 \cdot 10^{-6}$ ), расположенным на длинном плече хромосомы 16 (q23.3) в интронной области гена кадгерина (*CDH13*), участвующего в клеточной адгезии, а дополнительный анализ полиморфных вариантов гена позволил выявить ассоциацию гаплотипов *\*A/\*A* (*rs11649622*, *rs7190768*;  $p = 6.2 \cdot 10^{-7}$ ) и *\*G/\*G/\*A/\*A* (*rs12919501*, *rs4075942*, *rs11649622* и *rs7190768*;  $p = 7.0 \cdot 10^{-6}$ ) с чрезвычайно жестоким поведением у преступников (Tiipohinen et al., 2015).

Другим примером может служить исследование (Tielbeek et al., 2017), в котором результаты приведены с учетом половой принадлежности. Так, у женщин выявлена ассоциация с локусом *rs2764450* ( $p = 4.8 \cdot 10^{-8}$ ) на хромосоме 1 и *rs11215217* ( $p = 2.1 \cdot 10^{-8}$ ) на хромосоме 11. У мужчин при анализе ассоциаций с антисоциальным поведением наиболее сильный сигнал получен для *rs41456347* ( $p = 2.0 \cdot 10^{-8}$ ) на X хромосоме (Tielbeek et al., 2017). Ранее этот же автор указывал на ассоциацию с антисоциальным поведением локусов *rs12106331*, *rs2835702* и *rs2835771* ( $p = 8.7 \cdot 10^{-5}$ ) в гене *DYRK1A* (21q22.13), кодирующем фермент, который играет ключевую роль в сигнальном пути, пролиферации клеток и связан с синаптической пластичностью. Также *DYRK1A* является кандидатным геном для изучения риска развития умственной отсталости, поскольку локализован в критической хромосомной области для развития синдрома Дауна (Tielbeek et al., 2012).

## Заключение

Таким образом, агрессивное поведение представляет собой сложный, многофакторный признак, на развитие которого оказывают влияние как средовые, так и генетические факторы. Большинство проведенных исследований по изучению генетических основ АП ограничено ген-кандидатным подходом и анализом сцепления локусов генов, преимущественно вовлеченных в нейромедиаторный обмен. Кроме этого, существуют результаты ассоциативных исследований ряда генов, кодирующих ключевые нейротрансмиттеры и гормоны, а также вовлеченных в процессы синаптической пластичности и нейронального апоптоза, что свидетельствует о том, что формирование генетической предрасположенности к АП – весьма сложный процесс, затрагивающий нарушения в целом каскаде реакций и работе генов, каждый из которых привносит лишь небольшой вклад (1–2 % от общей вариативности) в развитие патологической агрессивности. Следует отметить, что не исключается и влияние генно-средовых взаимодействий, этногеографических и социокультурных факторов, а также половых особенностей на степень проявления агрессивного фенотипа, по причине чего учет данных характери-

стик в ходе будущих исследований, возможно, позволит устранить существующие противоречия и приблизиться к пониманию природы АП.

Несмотря на то что за последние десятилетия проведено достаточно много генетических исследований АП как в норме, так и при патологии, число полногеномных исследований все еще остается незначительным. Результаты GWAS, обобщенные в рамках данного обзора, имеют достаточно противоречивый характер, с трудом реплицируются в работах других авторов, однако сходятся в том, что ключевыми процессами, задействованными в формировании агрессивного фенотипа, являются процессы клеточной адгезии, синаптической пластичности и нейрогенеза, изменения в которых традиционно рассматривались в контексте основных причин для развития когнитивных нарушений и нейродегенеративных расстройств. Исходя из этого, гены, вовлеченные в данные процессы, могут рассматриваться в качестве потенциальных генетических маркеров для дальнейшего исследования основ АП, поскольку ранее они не изучались при ген-кандидатном подходе.

Предполагается, что значительный вклад в понимание механизмов развития АП могут внести комплексные исследования эпигенетических факторов, таких как метилирование и ацетилирование ДНК и гистонов, а также микроРНК, участвующих в регуляции экспрессии целевых генов. Кроме того, актуальным представляется построение и анализ генных сетей, описывающих взаимосвязи между молекулярно-генетическими маркерами, ассоциированными с агрессивностью, что позволит определить новые гены-кандидаты для дальнейших экспериментальных исследований механизмов АП.

## Благодарности

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ-офи-м «Геномика агрессивного и депрессивного поведения человека» № 17-29-02195.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы/References

- Брагин А.О., Сайк О.В., Чадаева И.В., Деменков П.С., Маркель А.Л., Орлов Ю.Л., Рогов Е.И., Лаврик И.Н., Иванисенко В.А. Роль генов апоптоза в контроле агрессивного поведения, выявленная с помощью комбинированного анализа ассоциативных генных сетей, экспрессионных и геномных данных по серым крысам с агрессивным поведением. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(8):911-919. DOI 10.18699/VJ17.312. [Bragin A.O., Saik O.V., Chadaeva I.V., Demenkov P.S., Markel A.L., Orlov Yu.L., Rogaev E.I., Lavrik I.N., Ivanisenko V.A. Role of apoptosis genes in aggression revealed using combined analysis of ANDSystem gene networks, expression and genomic data in grey rats with aggressive behavior. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017; 21(8):911-919. DOI 10.18699/VJ17.312. (in Russian)]
- Бэрн Р., Ричардсон Д. Агрессия. СПб.: Питер, 2001. [Baron R., Richardson D. (Eds.) Human Aggression. New York: Plenum Publ., 1994. Russ. ed.: Baron R., Richardson D. Aggression. St. Petersburg: Piter Publ., 2001. (in Russian)]
- Гурская И.Ю. Методологические проблемы исследования проявления агрессивного поведения. Учен. зап. Пед. ин-та СГУ им. Н.Г. Чернышевского. Сер. Психология. Педагогика. 2008;

- 1(3-4):13-17. [Gurskaya I.Y. Methodological problems in the research of aggressive behavior. *Uchenye Zapiski Pedagogicheskogo Instituta Saratovskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Ser. Psichologiya. Pedagogica = Scientific Reports of the Chernyshevskiy Pedagogical Institute, Saratov State University, Ser: Psychology. Pedagogics.* 2008;1(3-4):13-17. (in Russian)]
- Гусев Е.И., Коновалова А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Gusev E.I., Konovalova A.N., Skvortsova V.I., Geht A.B. *Neurology: The National Guide.* Moscow: GJeOTAR-Media Publ., 2009. (in Russian)]
- Дмитриева Т.Б., Шостакович Б.В. Агрессия и психическое здоровье. СПб.: Юридический центр Пресс, 2002. [Dmitrieva T.B., Shostakovich B.V. *Aggression and Mental Health.* St. Petersburg: Yuridichesky Center Publ., 2002. (in Russian)]
- Ильчибаева Т.В., Цыбко А.С., Кожемякина П.В., Науменко В.С. Экспрессия генов апоптоза в мозге крыс с генетически детерминированной защитно-оборонительной агрессией. *Молекуляр. биология.* 2016;50(5):814-820. DOI 10.7868/S0026898416030071. [Ilchibaeva T.V., Tsybko A.S., Kozhemyakina R.V., Naumenko V.S. Expression of apoptosis genes in the brain of rats with genetically defined fear-induced aggression. *Molecular Biology (Moscow).* 2016;50(5):719-724. DOI 10.1134/S0026893316030079.]
- Казанцева А.В., Хуснутдинова Э.К. Гены vs Среда, или что управляет нашим поведением. Уфа: РИЦ БашГУ, 2017. [Kazantseva A.V., Khunutdinova E.K. *Genes vs Environment, or What Controls Our Behavior.* Ufa: Bashkirian State University, 2017. (in Russian)]
- Рагозинская В.Г. Особенности спектральной мощности ЭЭГ при аутоагрессии. *Изв. вузов. Уральский регион.* 2015;2:97-104. [Ragozinskaya V.G. Features of EEG spectral power in autoaggression. *Izvestiya Vysshih Uchebnykh Zavedenij. Uralskij Region = Proceedings of Higher Educational Institutions. Ural Region.* 2015; 2:97-104. (in Russian)]
- Росстат: Федеральная служба государственной статистики. 2017. Режим доступа: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/). [Rosstat: Russian Federal State Statistics Service. 2017. Available at: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/) (in Russian)]
- Ткаченко О.Н. Генетические корреляты агрессивности у человека: обзор литературы. *Соц.-экол. технологии.* 2016;3:68-86. [Tkachenko O.N. Genetic correlations of a person's aggression: literature review. *Socialno-Ecologicheskie Tekhnologii = Environment and Human: Environmental Studies.* 2016;3:68-86. (in Russian)]
- Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Вазопрессин: неклассические эффекты и роль в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний. Эффективная фармакотерапия. 2015;26:38-50. [Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Tishova Yu.A. Vasopressin: nonclassical effects and the role in the development of age-related diseases. *Effectivnaya Farmacoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2015;26:38-50. (in Russian)]
- Черепкова Е.В., Афтанас Л.И., Максимов В.Н., Меньшанов П.Н. Частоты встречаемости вариантов 3' VNTR полиморфизма гена дофаминового транспортера *SLC6A3* у людей, склонных к антисоциальному поведению. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2016;162(7):95-98. [Cherepkova E.V., Aftanas L.I., Maksimov N., Menshanov P. Frequency of 3' VNTR polymorphism in the dopamine transporter gene *SLC6A3* in humans predisposed to antisocial behavior. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016;162(1):82-85. DOI 10.1007/s10517-016-3551-7.]
- Albaugh M.D., Harder V.S., Althoff R.R., Rettew D.C., Ehli E.A., Lengyel-Nelson T., Davies G.E., Ayer L., Sulman J., Stanger C., Hudziak J.J. COMT Val158Met genotype as a risk factor for problem behaviors in youth. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2010;49(8):841-849. DOI 10.1016/j.jaac.2010.05.015.
- Avinun R., Davidov M., Mankuta D., Knafo-Noam A. Predicting the use of corporal punishment: Child aggression, parent religiosity, and the BDNF gene. *Aggress. Behav.* 2018;44(2):165-175. DOI 10.1002/ab.21740.
- Beden O., Senol E., Atay S., Ak H., Altintoprak A.E., Kiyan G.S., Petin B., Yaman U., Aydin H.H. TPH1 A218 allele is associated with suicidal behavior in Turkish population. *Leg. Med. (Tokyo).* 2016;21:15-18. DOI 10.1016/j.legalmed.2016.05.005.
- Berezcki E., Branca R.M., Francis P.T., Pereira J.B., Baek J.H., Hortobágyi T., Winblad B., Ballard C., Lehtiö J., Aarsland D. Synaptic markers of cognitive decline in neurodegenerative diseases: a proteomic approach. *Brain.* 2018;141(2):582-595. DOI 10.1093/brain/awx352.
- Blanco E.A., Duque L.M., Rachamalla V., Yuen E., Kane J.M., Gallego J.A. Predictors of aggression in 3.322 patients with affective disorders and schizophrenia spectrum disorders evaluated in an emergency department setting. *Schizophr. Res.* 2018;195:136-141. DOI 10.1016/j.schres.2017.10.002.
- Brevik E.J., van Donkelaar M.M., Weber H., Sánchez-Mora C., Jacob C., Rivero O., Kittel-Schneider S., Garcia-Martínez I., Aebi M., van Hulzen K., Cormand B., Ramos-Quiroga J.A., Lesch K.P., Reif A., Ribasés M., Franke B., Posserud M.B., Johansson S., Lundervold A.J., Haavik J., Zayats T. Genome-wide analyses of aggressiveness in attention-deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr.* 2016;171(5):733-747. DOI 10.1002/ajmg.b.32434.
- Butovskaya M.L., Lazebny O.E., Vasilyev V.A., Dronova D.A., Karelin D.V., Mabulla A.Z., Shibalev D.V., Shackelford T.K., Fink B., Ryskov A.P. Androgen receptor gene polymorphism, aggression, and reproduction in tanzanian foragers and pastoralists. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136208. DOI 10.1371/journal.pone.0136208.
- Calcagnoli F., de Boer S.F., Beiderbeck D.I., Althaus M., Koolhaas J.M., Neumann I.D. Local oxytocin expression and oxytocin receptor binding in the male rat brain is associated with aggressiveness. *Behav. Brain Res.* 2014;261:315-322. DOI 10.1016/j.bbr.2013.12.050.
- Cherepkova E.V., Maksimov V.N., Aftanas L.I., Menshanov P.N. Genotype and haplotype frequencies of the DRD4 VNTR polymorphism in the men with no history of ADHD, convicted of violent crimes. *J. Crim. Justice.* 2015;43(6):464-469. DOI 10.1016/j.jcrimjus.2015.10.002.
- Cicchetti D., Rogosch F.A., Thibodeau E. The effects of child maltreatment on early signs of antisocial behavior: genetic moderation by tryptophan hydroxylase, serotonin transporter, and monoamine oxidase-a-genes. *Dev. Psychopathol.* 2012;24(3):907-928. DOI 10.1017/S0954579412000442.
- Gansler D.A., McLaughlin N.C., Iguchi L., Jerram M., Moore D.W., Bhadelia R., Fulwiler C. A multivariate approach to aggression and the orbital frontal cortex in psychiatric patients. *Psychiatry Res.* 2009;171(3):145-154. DOI 10.1016/j.psychres.2008.03.007.
- Georgiev A.V., Klimczuk A.C.E., Traficante D.M., Maestripieri D. When violence pays: a cost-benefit analysis of aggressive behavior in animals and humans. *Evol. Psychol.* 2013;11(3):678-699.
- Gorodetsky E., Carli V., Sarchiapone M., Roy A., Goldman D., Enoch M.A. 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;15(5):465-473. DOI 10.1111/gbb.12293.
- Guan X., Dong Z.Q., Tian Y.Y., Wu L.N., Gu Y., Hu Z.Q., Zhang X. Lack of association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and aggressive behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2014;215(1):244-245. DOI 10.1016/j.psychres.2013.10.017.
- Gutzler S.J., Karom M., Erwin W.D., Albers H.E. Arginine-vasopressin and the regulation of aggression in female Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Eur. J. Neurosci.* 2010;31(9):1655-1663. DOI 10.1111/j.1460-9568.2010.07190.x.
- Hemmings S.M.J., Xulu K., Sommer J., Hinsberger M., Malan-Muller S., Tromp G., Elbert T., Weierstall R., Seedat S. Appetitive and reactive aggression are differentially associated with the STin2 genetic variant in the serotonin transporter gene. *Sci. Rep.* 2018;8: 6714. DOI 10.1038/s41598-018-25066-8.
- Holz N., Boecker R., Buchmann A.F., Blomeyer D., Baumeister S., Hohmann S., Jennen-Steinmetz C., Wolf I., Rietschel M., Witt S.H., Plichta M.M., Meyer-Lindenberg A., Schmidt M.H., Esser G., Bana-

- schewski T., Brandeis D., Laucht M. Evidence for a sex-dependent *MAOA* × Childhood stress interaction in the neural circuitry of aggression. *Cereb. Cortex.* 2016;26(3):904-914. DOI 10.1093/cercor/bhu249.
- Hong C.J., Liou Y.J., Tsai S.J. Effects of BDNF polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain Res. Bull.* 2011;86(5-6):287-297. DOI 10.1016/j.brainresbull.2011.08.019.
- Hovey D., Lindstedt M., Zettergren A., Jonsson L., Johansson A., Melke J., Kerekes N., Anckarsäter H., Lichtenstein P., Lundström S., Westberg L. Antisocial behavior and polymorphisms in the oxytocin receptor gene: findings in two independent samples. *Mol. Psychiatry.* 2016;21(7):983-988. DOI 10.1038/mp.2015.144.
- Hygen B.W., Belsky J., Stenseng F., Lydersen S., Guzey I.C., Wichstrøm L. Child exposure to serious life events, COMT, and aggression: Testing differential susceptibility theory. *Dev. Psychol.* 2015; 51(8):1098-1104. DOI 10.1037/dev0000020.
- Jager A., Amiri H., Bielczyk N., van Heukelum S., Heerschap A., Aschrafi A., Poelmans G., Buitelaar J.K., Kozicz T., Glennon J.C. Cortical control of aggression: GABA signalling in the anterior cingulate cortex. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2017. DOI 10.1016/j.euroneuro.2017.12.007.
- Kiive E., Laas K., Vaht M., Veidebaum T., Harro J. Stressful life events increase aggression and alcohol use in young carriers of the *GABRA2* rs279826/rs279858 A-allele. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2017;27(8):816-827. DOI 10.1016/j.euroneuro.2017.02.003.
- King A.R., Ratzak A., Ballantyne S., Knutson S., Russell T.D., Pogalz C.R., Breen C.M. Differentiating corporal punishment from physical abuse in the prediction of lifetime aggression. *Aggress. Behav.* 2018;44(3):306-315. DOI 10.1002/ab.21753.
- Koh K.B., Kim C.H., Choi E.H., Lee Y.J., Seo W.Y. Effect of tryptophan hydroxylase gene polymorphism on aggression in major depressive disorder and undifferentiated somatoform disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 2012;73(5):e574-e579. DOI 10.4088/JCP.11m07342.
- Kretschmer T., Vitaro F., Barker E.D. The association between peer and own aggression is moderated by the BDNF Val-Met polymorphism. *J. Res. Adolesc.* 2014;24(1):177-185. DOI 10.1111/jora.12050.
- Laas K., Kiive E., Mäestu J., Vaht M., Veidebaum T., Harro J. Nice guys: Homozygosity for the TPH2 -703G/T (rs4570625) minor allele promotes low aggressiveness and low anxiety. *J. Affect Disord.* 2017;215:230-236. DOI 10.1016/j.jad.2017.03.045.
- Lee R., Ferris C., Van de Kar L.D., Coccaro E.F. Cerebrospinal fluid oxytocin, life history of aggression, and personality disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(10):1567-1573. DOI 10.1016/j.psyneuen.2009.06.002.
- Lopez-Castroman J., Jaussent I., Beziat S., Guillaume S., Baca-Garcia E., Genty C., Olié E., Courtet P. Increased severity of suicidal behavior in impulsive aggressive patients exposed to familial adversities. *Psychol. Med.* 2014;44(14):3059-3068. DOI 10.1017/S0033291714000646.
- MacKenzie A., Quinn J. A serotonin transporter gene intron 2 polymorphic region, correlated with affective disorders, has allele-dependent differential enhancer-like properties in the mouse embryo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999;96(26):15251-15255.
- Malik A.I., Zai C.C., Berall L., Abu Z., Din F., Nowrouzi B., Chen S., Beitchman J.H. The role of genetic variants in genes regulating the oxytocin-vasopressin neurohumoral system in childhood-onset aggression. *Psychiatr. Genet.* 2014;24(5):201-210. DOI 10.1097/YPG.0000000000000044.
- Meyer-Bahlburg H.F.L. Sex chromosomes and aggression in humans. In: Brain P.P., Benton D. (Eds.) *The Biology of Aggression*. Rockville: MD, 1981;109-123.
- Mick E., McGough J., Deutsch C.K., Frazier J.A., Kennedy D., Goldberg R.J. Genome-Wide Association Study of proneness to anger. *PLoS One.* 2014;9(1):e87257. DOI 10.1371/journal.pone.0087257.
- Miczek K.A., de Almeida R.M., Kravitz E.A., Rissman E.F., de Boer S.F., Raine A. Neurobiology of escalated aggression and violence. *J. Neurosci.* 2007;27(44):11803-11806. DOI 10.1523/JNEUROSCI.3500-07.2007.
- Nagata T., Kobayashi N., Shinagawa S., Yamada H., Kondo K., Nakayama K. Plasma BDNF levels are correlated with aggressiveness in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2014;121(4):433-441. DOI 10.1007/s00702-013-1121-y.
- Pappa I., St Pourcain B., Benke K., Cavadin A., Hakulinen C., Nivard M.G., Nolte I.M., Tiesler C.M., Bakermans-Kranenburg M.J., Davies G.E., Evans D.M., Geoffroy M.C., Grallert H., Groen-Blokhuys M.M., Hudziak J.J., Kemp J.P., Keltikangas-Järvinen L., McMahon G., Mileva-Seitz V.R., Motazed E., Power C., Raitakari O.T., Ring S.M., Rivadeneira F., Rodriguez A., Scheet P.A., Seppälä I., Snieder H., Standl M., Thiering E., Timpson N.J., Veenstra R., Velders F.P., Whitehouse A.J., Smith G.D., Heinrich J., Hypönen E., Lehtimäki T., Middeldorp C.M., Oldehinkel A.J., Pennell C.E., Boomsma D.I., Tiemeier H. A genome-wide approach to children's aggressive behavior: *The EAGLE consortium*. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2015;171(5):562-572. DOI 10.1002/ajmg.b.32333.
- Pardini D.A., Raine A., Erickson K., Loeber R. Lower amygdala volume in men is associated with childhood aggression, early psychopathic traits, and future violence. *Biol. Psychiatry.* 2014;75(1):73-80. DOI 10.1016/j.biopsych.2013.04.003.
- Parrott A.M., Mathews M.B. Novel rapidly evolving hominid RNAs bind nuclear factor 90 and display tissue-restricted distribution. *Nucleic Acids Res.* 2007;35(18):6249-6258. DOI 10.1093/nar/gkm668.
- Popova N.K., Ilchibaeva T.V., Naumenko V.S. Neurotrophic factors (BDNF and GDNF) and the serotonergic system of the brain. *Biochemistry (Moscow).* 2017;82(3):308-317. DOI 10.1134/S0006297917030099.
- Qadeer M.I., Amar A., Mann J.J., Hasnain S. Polymorphisms in dopaminergic system genes; association with criminal behavior and self-reported aggression in violent prison inmates from Pakistan. *PLoS One.* 2017;12(6):e0173571. DOI 10.1371/journal.pone.0173571.
- Rajender S., Pandu G., Sharma J.D., Gandhi K.P., Singh L., Thangaraj K. Reduced CAG repeats length in androgen receptor gene is associated with violent criminal behavior. *Int. J. Legal Med.* 2008; 122(5):367-372. DOI 10.1007/s00414-008-0225-7.
- Rautiainen M.R., Paunio T., Repo-Tiihonen E., Virkkunen M., Ollila H.M., Sulkava S., Jolanki O., Palotie A., Tiihonen J. Genome-wide association study of antisocial personality disorder. *Transl. Psychiatry.* 2016;6(9):e883. DOI 10.1038/tp.2016.155.
- Rujescu D., Giegling I., Mandelli L., Schneider B., Hartmann A.M., Schnabel A., Maurer K., Möller H.J., Serretti A. NOS-I and -III gene variants are differentially associated with facets of suicidal behavior and aggression-related traits. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2008;147B(1):42-48. DOI 10.1002/ajmg.b.30569.
- Schlomer G.L., Cleveland H.H., Vandenberg D.J., Feinberg M.E., Neiderhiser J.M., Greenberg M.T., Spoth R., Redmond C. Developmental differences in early adolescent aggression: a gene × environment × intervention analysis. *J. Youth Adolesc.* 2015;44(3):581-597. DOI 10.1007/s10964-014-0198-4.
- Schlüter T., Winz O., Henkel K., Eggermann T., Mohammadkhani-Shali S., Dietrich C., Heinzel A., Decker M., Cumming P., Zerres K., Piel M., Mottaghy F.M., Vernaleken I. MAOA-VNTR polymorphism modulates context-dependent dopamine release and aggressive behavior in males. *Neuroimage.* 2016;125:378-385. DOI 10.1016/j.neuroimage.2015.10.031.
- Siddiqui T.J., Tari P.K., Connor S.A., Zhang P., Dobie F.A., She K., Kawabe H., Wang Y.T., Brose N., Craig A.M. An LRRTM4-HSPG complex mediates excitatory synapse development on dentate gyrus granule cells. *Neuron.* 2013;79(4):680-695. DOI 10.1016/j.neuron.2013.06.029.
- Singh J.P., Volavka J., Czobor P., Van Dorn R.A. A meta-analysis of the Val158Met COMT polymorphism and violent behavior in schizophrenia. *PLoS One.* 2012;7(8):e43423. DOI 10.1371/journal.pone.0043423.
- Stochholm K., Bojesen A., Jensen A.J., Juul S., Gravholt C.H. Criminality in men with Klinefelter's syndrome and XYY syndrome: a

- cohort study. *BMJ Open*. 2012;2:e000650. DOI 10.1136/bmjopen-2011-000650.
- Takeuchi H., Tomita H., Taki Y., Kikuchi Y., Ono C., Yu Z., Sekiguchi A., Nouchi R., Kotozaki Y., Nakagawa S., Miyauchi C.M., Iizuka K., Yokoyama R., Shinada T., Yamamoto Y., Hanawa S., Araki T., Hashizume H., Kunitoki K., Sassa Y., Kawashima R. Cognitive and neural correlates of the 5-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene in a population lacking the 7-repeat allele. *Neuroimage*. 2015;110:124-35. DOI 10.1016/j.neuroimage.2015.01.053.
- Tielbeek J.J., Johansson A., Polderman T.J.C., Rautiainen M.R., Jansen P., Taylor M., Tong X., Lu Q., Burt A.S., Tiemeier H., Viding E., Plomin R., Martin N.G., Heath A.C., Madden P.A.F., Montgomery G., Beaver K.M., Waldman I., Gelernter J., Kranzler H.R., Farrer L.A., Perry J.R.B., Munafo M., LoParo D., Paunio T., Tiihonen J., Mous S.E., Pappa I., de Leeuw C., Watanabe K., Hammerslag A.R., Salvatore J.E., Aliev F., Bigdeli T.B., Dick D., Faraone S.V., Popma A., Medland S.E., Posthuma D. Genome-Wide Association Studies of a broad spectrum of antisocial behavior. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(12):1242-1250. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2017.3069.
- Tielbeek J.J., Medland S.E., Benyamin B., Byrne E.M., Heath A.C., Madden P.A., Martin N.G., Wray N.R., Verweij K.J. Unraveling the genetic etiology of adult antisocial behavior: a genome-wide association study. *PLoS One*. 2012;7(10):e45086. DOI 10.1371/journal.pone.0045086.
- Tiihonen J., Rautiainen M.R., Ollila H.M., Repo-Tiihonen E., Virkkunen M., Palotie A., Pietiläinen O., Kristiansson K., Joukamaa M., Lauerma H., Saarela J., Tyni S., Vartiainen H., Paananen J., Goldman D., Paunio T. Genetic background of extreme violent behavior. *Mol. Psychiatry*. 2015;20(6):786-792. DOI 10.1038/mp.2014.130.
- Tuvblad C., Narusyte J., Grann M., Sarnacki J., Lichtenstein P. The genetic and environmental etiology of antisocial behavior from childhood to emerging adulthood. *Behav. Genet*. 2011;41(5):629-640. DOI 10.1007/s10519-011-9463-4.
- United Nations Office on Drugs and Crime "UNODC": Reports on world crime trends. 2017. Available at: <https://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/statistics/crime/reports-on-world-crime-trends.html>
- Vaillancourt K.L., Dinsdale N.L., Hurd P.L. Estrogen receptor 1 promoter polymorphism and digit ratio in men. *Am. J. Hum. Biol*. 2012;24(5):682-689. DOI 10.1002/ajhb.22297.
- Van Donkelaar M.M.J., Hoogman M., Pappa I., Tiemeier H., Buitelaar J.K., Franke B., Bralten J. Pleiotropic contribution of *MECOM* and *AVPR1A* to aggression and subcortical brain volumes. *Front. Behav. Neurosci*. 2018;12:61. DOI 10.3389/fnbeh.2018.00061.
- Van Ijzendoorn M.H., Belsky J., Bakermans-Kranenburg M.J. Serotonin transporter genotype 5HTTLPR as a marker of differential susceptibility? A meta-analysis of child and adolescent gene-by-environment studies. *Transl. Psychiatry*. 2012;2:e147. DOI 10.1038/tp.2012.73.
- VanNess S.H., Owens M.J., Kilts C.D. The variable number of tandem repeats element in *DAT1* regulates *in vitro* dopamine transporter density. *BMC Genet*. 2005;6:55. DOI 10.1186/1471-2156-6-55.
- Vermeersch H., T'sjoen G., Kaufman J.M., Van Houtte M. ESR1 polymorphisms, daily hassles, anger expression, and depressive symptoms in adolescent boys and girls. *Horm. Behav*. 2013;63(3):447-453. DOI 10.1016/j.yhbeh.2012.11.017.
- Viding E., Blair R.J., Moffitt T.E., Plomin R. Evidence for substantial genetic risk for psychopathy in 7-year-olds. *J. Child Psychol. Psychiatr*. 2005;46(6):592-597. DOI 10.1111/j.1469-7610.2004.00393.x.
- Wagner S., Baskaya Ö., Dahmen N., Lieb K., Tadić A. Modulatory role of the brain-derived neurotrophic factor Val<sup>66</sup>Met polymorphism on the effects of serious life events on impulsive aggression in borderline personality disorder. *Genes Brain Behav*. 2010;9(1):97-102. DOI 10.1111/j.1601-183X.2009.00539.x.
- Walewong O., Laslett A.M., Chenhall R., Room R. Harm from others' drinking-related aggression, violence and misconduct in five Asian countries and the implications. *Int. J. Drug Policy*. 2018;56:101-107. DOI 10.1016/j.drugpo.2018.03.015.
- Waller R., Corral-Frías N.S., Vannucci B., Bogdan R., Knodt A.R., Hariri A.R., Hyde L.W. An oxytocin receptor polymorphism predicts amygdala reactivity and antisocial behavior in men. *Soc. Cogn. Affect Neurosci*. 2016;11(8):1218-1226. DOI 10.1093/scan/nsw042.
- Wendland J.R., Martin B.J., Kruse M.R., Lesch K.P., Murphy D.L. Simultaneous genotyping of four functional loci of human *SLC6A4*, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol. Psychiatry*. 2006;11(3):224-226. DOI 10.1038/sj.mp.4001789.
- Wersinger S.R., Ginns E.I., O'Carroll A.M., Lolait S.J., Young W.S. Vasopressin V1b receptor knockout reduces aggressive behavior in male mice. *Mol. Psychiatry*. 2002;7:975-984. DOI 10.1038/sj.mp.4001195.
- Willour V.L., Seifuddin F., Mahon P.B., Jancic D., Pirooznia M., Steele J., Schweizer B., Goes F.S., Mondimore F.M., Mackinnon D.F., Bipolar Genome Study Consortium, Perlis R.H., Lee P.H., Huang J., Kelsoe J.R., Shilling P.D., Rietschel M., Nöthen M., Cichon S., Gurling H., Purcell S., Smoller J.W., Craddock N., Depaulo J.R., Schulze T.G., McMahon F.J., Zandi P.P., Potash J.B. A genome-wide association study of attempted suicide. *Mol. Psychiatry*. 2012;17(4):433-444. DOI 10.1038/mp.2011.4.
- Willour V.L., Zandi P.P., Badner J.A., Steele J., Miao K., Lopez V., MacKinnon D.F., Mondimore F.M., Schweizer B., McInnis M.G., Miller E.B., Depaulo J.R., Gershon E.S., McMahon F.J., Potash J.B. Attempted suicide in bipolar disorder pedigrees: evidence for linkage to 2p12. *Biol. Psychiatry*. 2007;61(5):725-727. DOI 10.1016/j.biopsych.2006.05.014.
- Yang L., Wang F., Wang M., Han M., Hu L., Zheng M., Ma J., Kang Y., Wang P., Sun H., Zuo W., Xie L., Wang A., Yu D., Liu Y. Association between oxytocin and receptor genetic polymorphisms and aggression in a northern Chinese Han population with alcohol dependence. *Neurosci. Lett*. 2017;636:140-144. DOI 10.1016/j.neulet.2016.10.066.
- Yoon H.K., Lee H.J., Kim L., Lee M.S., Ham B.J. Impact of tryptophan hydroxylase 2 G-703T polymorphism on anger-related personality traits and orbitofrontal cortex. *Behav. Brain Res*. 2012;231(1):105-110.
- Young S.E., Smolen A., Corley R.P., Krauter K.S., DeFries J.C., Crowley T.J., Hewitt J.K. Dopamine transporter polymorphism associated with externalizing behavior problems in children. *Am. J. Med. Genet*. 2002;114(2):144-149.
- Zai C.C., Muir K.E., Nowrouzi B., Shaikh S.A., Choi E., Berall L., Trépanier M.O., Beitchman J.H., Kennedy J.L. Possible genetic association between vasopressin receptor 1B and child aggression. *Psychiatry Res*. 2012;200(2-3):784-788. DOI 10.1016/j.psychres.2012.07.031.
- Zhang Y., Ming Q., Wang X., Yao S. The interactive effect of the *MAOA*-VNTR genotype and childhood abuse on aggressive behaviors in Chinese male adolescents. *Psychiatr. Genet*. 2016;26(3):117-123. DOI 10.1097/YPG.0000000000000125.

#### ORCID ID

J.D. Davydova [orcid.org/0000-0003-3508-4710](https://orcid.org/0000-0003-3508-4710)  
S.S. Litvinov [orcid.org/0000-0002-5999-149X](https://orcid.org/0000-0002-5999-149X)  
R.F. Enikeeva [orcid.org/0000-0002-4301-5283](https://orcid.org/0000-0002-4301-5283)  
S.B. Malych [orcid.org/0000-0002-3786-7447](https://orcid.org/0000-0002-3786-7447)  
E.K. Khusnutdinova [orcid.org/0000-0003-2987-3334](https://orcid.org/0000-0003-2987-3334)