

ОБЗОРНЫЕ  
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575.113:599.9

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ГЕНОМНАЯ ОСНОВА  
АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

© 2019 г. А. Ю. Драгович<sup>1</sup>, \*, С. А. Боринская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

\*e-mail: dragovich@vigg.ru

Поступила в редакцию 08.02.2019 г.

После доработки 26.03.2019 г.

Принята к публикации 15.04.2019 г.

К генетическим и геномным исследованиям агрессивного поведения проявляется большой интерес как в клинической медицине, что связано с направлением лечения пациентов с различными формами расстройств личности и психики, так и в правоохранительных органах, особенно в сфере прогнозирования преступлений разной силы тяжести. Кроме того, генетические исследования агрессивного поведения имеют огромный резонанс в сфере общественных и семейных отношений, затрагивая проблему отношения к ребенку в семье и обществе с самого раннего возраста. На эту тему публикуется огромное множество работ. В нашей обзорной статье рассматриваются исследования, связанные с генетической основой агрессивного/антисоциального поведения, данные молекулярно-генетических ассоциаций и метаанализов. Рассматриваются вопросы взаимодействия генотипа и окружающей (социальной) среды человека, эпигенетические механизмы реализации генотипа.

**Ключевые слова:** агрессивное/антисоциальное поведение, генетический полиморфизм, серотонинэргическая система генов, дофаминэргическая система генов, метаанализ, GWAS, моноамины, эпигенетика.

DOI: 10.1134/S0016675819090054

Агрессивное поведение (АП) является эволюционно консервативным признаком, который на протяжении всей эволюции человека имел большое значение для выживания, сплоченности группы и преимущества в оставлении потомства [1]. Однако неадекватная агрессия может нанести большой вред обществу, семьям и отдельным лицам, а также приводить к жестокому, антисоциальному и криминальному поведению [2]. В этом случае АП можно охарактеризовать как мотивированное деструктивное поведение, противоречащее нормам существования людей, приносящее им физический, моральный ущерб или вызывающее психологический дискомфорт. АП характерно также для лиц, страдающих нервно-психическими расстройствами, такими как синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [3, 4], шизофрения (ШИЗ), биполярное аффективное расстройство (БАР) и некоторые формы аутизма [5–7].

Необходимо отметить, что АП имеет несколько классификаций и подразделяется на большое число групп. Для нас наиболее важными являются два типа АП, которые демонстрируют высокую наследуемость. Это реактивная, или импульсивная, агрессия (немедленная реакция на угрозу или провокацию, наследуемость 20–43%) и активная, или преднамеренная (запланированная

агрессия, в результате которой агрессор получает вознаграждение или доминирование, – 32–48%) [8]. Оба типа агрессии могут быть физическими (удар, оскорбление и т.д. – более характерны для мужского пола) и реляционными/социальными (сплетни, лживые обвинения, исключения из групп и т.д. – более характерны для женского пола). Об этих типах агрессии в дальнейшем и пойдет речь.

По данным ВОЗ агрессия входит в число ведущих причин смертности во всем мире для людей в возрасте 15–44 лет, насилие стало серьезной проблемой уже не только для уголовного правосудия, но и для общественного здравоохранения [9]. В США ежегодное финансовое бремя, связанное с оказанием медицинской помощи жертвам насилия и отсутствия родительской заботы, оценивается в 124 млрд долларов [10].

Поэтому в целях прогнозирования АП криминалистами и специалистами смежных областей были проведены обширные популяционные исследования, позволившие выявить переменные, коррелирующие с фактором риска такого агрессивного поведения, которое приводит к проблемам с системой правосудия. К таким переменным относятся раса, пол, возраст, образование, соци-

альное и культурное окружение, а также характер и процессы развития личности [11–15]. Выявлен также ряд физиологических факторов, связанных с повышенным риском криминального/антисоциального поведения [16–18]. К ним относятся, например: 1) пониженная активность нервной системы [18–20], выявляемая по электрической активности мозга, она характеризуется низкой частотой сердечных сокращений в состоянии покоя [21]; 2) дефицит префронтальной коры и височных долей головного мозга, который присущ наиболее жестоким и склонным к психопатии преступникам [18, 22]; 3) нарушения головного мозга в правой орбитофронтальной коре, правой передней поясной коре и левой дорсолатеральной префронтальной коре [23]. Все перечисленные области коры и зоны головного мозга в той или иной степени отвечают за регуляцию и контроль психической деятельности – контроль социального (не агрессивного) поведения, нравственных и моральных ценностей, управление импульсивностью, эмоциями, реакциями на стимул; адаптация к ситуации, прогноз последствий своих действий. И понятно, почему нарушение именно этих участков мозга приводит к антисоциальному агрессивному или криминальному поведению.

Развитие генетики поведения и появление работ по наследуемости агрессивного поведения [24, 25 и др.], а также по генетическому контролю некоторых личностных характеристик, коррелирующих с агрессивным, криминальным и насильственным поведением (низкий самоконтроль – [26, 27]; негативная эмоциональность – [28]; психопатия – [29] и др.), привели к окончательному пониманию необходимости учета генетических факторов в прогнозировании агрессивного, антисоциального поведения, а также к последовательному изучению генетических факторов, участвующих в его формировании [30–33].

Цель данного обзора – обобщение результатов по генетическим и геномным основам агрессивного поведения. В обзоре рассматриваются вопросы наследуемости АП, выявления кандидатных генов и сигнальных путей, контролирующих формирование АП, суммируются данные по молекулярно-генетическим исследованиям последнего поколения, затрагиваются вопросы эпигенетического регулирования.

## НАСЛЕДУЕМОСТЬ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Для выявления генетической составляющей АП используется несколько методов. Наиболее широко используемый – это близнецовый метод.

**Близнецовый метод** оперирует сравнением двух типов близнецов – монозиготных (МЗ), у

которых ДНК одинакова на 100%, и дизиготных (ДЗ), имеющих 50% общей ДНК. Логика такого подхода заключается в том, что чем больше сходства по исследуемому признаку между МЗ близнецами по сравнению с ДЗ, тем выше вероятность того, что развитие признака обусловлено генами и тем выше оценки наследуемости. При оценке наследуемости учитывается и среда, которая окружает близнецов. Она подразделяется на общую и необщую. Общая среда одинакова у братьев и сестер и она делает их более похожими друг на друга. Это, например, стиль родительского воспитания, характеристики соседей, экономический статус семьи и пр. Необщая/частная окружающая среда является уникальной для каждого ребенка, способствует различиям между детьми, например разные друзья, школы, уникальный жизненный опыт и пр. [34]. Фенотипическая вариация признака, в данном случае агрессивного поведения, определяется суммой вариантов наследуемости, общей и необщей среды [35]. Для расчета наследуемости чаще используется уравнения логистической регрессии [36].

**Метод приемных детей** позволяет сравнить поведение усыновленного ребенка с поведением его биологических и приемных родителей. При условии отсутствия контакта со своими биологическими родителями фенотипическое сходство ребенка с ними будет определяться наследственностью, а сходство со своими приемными родителями – общей окружающей средой. Этот метод довольно эффективный, но он не используется так широко, как близнецовый, вследствие низкой частоты встречаемости.

**Генеалогический метод** позволяет проследить наследование признака в ряду поколений, учитывая степень родства. Этот метод менее эффективен, чем вышеперечисленные, так как сходство в поколениях может определяться не наследуемостью признака, а, например, социальной преемственностью. Однако метод может быть использован в ряду нескольких подходов для уточнения информации о роли генетических и средовых факторов в АП [35].

**Оценка наследуемости АП.** Исследования, использовавшие описанные выше методы, позволили показать, что оценки наследуемости АП, полученные разными авторами, варьируют в довольно широких пределах. Связано это, во-первых, с различными характеристиками выборок испытуемых. Они могут отличаться по возрасту, полу, принадлежности к определенным группам (больные/здоровые, преступники/не преступники, учащиеся/работающие, с образованием/без образования и др.) и т.д. Например, есть основания полагать, что у преступников-рецидивистов, которые участвовали в серьезных видах уголовного и насильственного преступления, оценки на-

следуемости могут достигать 70–80%, в то время как у нарушителей, совершавших преступления только в подростковом возрасте, эта оценка падает до 35% [36, 37]; показатели агрессивности у лиц с психиатрическими расстройствами в несколько раз выше, чем в популяциях здоровых людей [38, см. обзор 39]. Во-вторых, значения наследуемости АП зависят от методов оценки уровня агрессии, которые различаются у исследователей разных научных групп, а также от других специфических для исследования характеристик, которые трудно, а иногда даже невозможно сопоставить.

Несмотря на сложности в сопоставлении данных, полученных в разных исследовательских группах, большинство проведенных метаанализов представили близкие результаты, оценив наследуемость АП в усредненной популяции примерно в 50% [40–42]. На долю общей среды приходятся 10–20%, а необщей/частной среды – около 40% фенотипической вариации [35, 40, 43]. Единственный “выбивающийся” результат был получен в метаанализе Burt и Donnellan [44], в нем наследуемость АП оценивалась примерно в 65% фенотипической изменчивости, на долю общей среды приходилось 5%, а на долю необщей среды – 30% фенотипической изменчивости.

**Роль окружающей среды в развитии АП.** Примерно одинаковый вклад в общую фенотипическую вариацию АП как генетической (около 50%), так и средовой (около 50%) составляющей свидетельствует об их обоюдной важности в формировании АП [45–47]. Данные по относительному вкладу в фенотипическую вариацию АП двух типов среды – общей и частной – не являются однозначными. Если в приведенных выше работах численный перевес был за частной (необщей) средой (до 40%), то недавнее исследование криминального поведения на обширном материале МЗ и ДЗ близнецов позволило показать, что не индивидуальная, а общая среда, включающая культурный уровень членов семьи и соседей, социально-экономический статус семьи, играет главную роль при формировании личности и ее риске войти в противоречие с правосудием [33]. Несмотря на неоднозначность результатов по двум типам среды, они с успехом используются при разработке специальных программ по адаптации и реабилитации лиц с АП, а также просветительских программ для молодых семей с детьми [48].

Многочисленные исследования роли окружающей среды в развитии АП позволили сделать еще один очень важный вывод – у людей, переживших в детстве сильные стрессы, испытавших заброшенность (потеря матери или обоих родителей, родители с зависимостями, не обращающие внимания на своих детей и др.) или подвергавшихся насилию, АП формируется в несколько раз чаще, чем у людей с благополучным детством. Получен-

ные результаты статистически достоверны [49–52].

В целом суммируя результаты исследований, необходимо отметить высокую наследуемость АП, на которую влияют характеристики исследуемых групп – пол, возраст, отягощенность психиатрическими расстройствами и др., а также влияние на развитие АП общей и частной окружающей среды.

## ГЕНЫ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ, СВЯЗАННЫЙ С ФОРМИРОВАНИЕМ АП

Нейрохимические и физиологические исследования антисоциального, криминального поведения позволили определить сигнальные пути нейротрансмиссии, обеспечивающие регуляцию настроения, поведения, движения, обучения и многих когнитивных процессов (в том числе связанных с памятью, мотивацией, психическим и поведенческим статусом), как наиболее перспективные для исследования [18–20, 53, 54 и др.]. К этим сигнальным путям, в первую очередь, относятся серотониновый и дофаминовый [55]. Поэтому гены, обеспечивающие передачу нервного импульса посредством двух нейромедиаторов – серотонина и дофамина, а также гены, участвующие в метаболизме этих нейромедиаторов, стали первыми кандидатными генами в молекулярных исследованиях.

**Серотонинэргическая система.** Рассмотрим схему механизма передачи нервного импульса на примере серотонинэргической системы, играющей важную роль в обучении, памяти, сне, настроении.

Серотонин, или 5-гидрокситриптофан (5-НТ), синтезируется из аминокислоты триптофана при участии ферментов 5-триптофангидроксилазы I и II (ТРН1, ТРН2) и триптофандекарбоксилазы (ТН). Для передачи нервного импульса серотонин из везикул, в которых он собирается, выводится из пресинаптической мембраны в синаптическую щель и передает нервный импульс, воздействуя на специальные серотониновые рецепторы (*HTR2*, *HTR3*, *HTR5A*, *HTR4/6/7*) на постсинаптической мембране. Эти рецепторы в свою очередь передают сигнал дальше. Из синаптической щели серотонин перемещается обратно в пресинаптический нейрон посредством серотониновых авторецепторов (*HTR1A*, *HTR1B*), находящихся на пресинаптическом нейроне, а также через обратный захват серотонина в синаптической щели белком-переносчиком (ген *5-HTT* или *SLC6A4*), возвращающим 5-НТ обратно в пресинаптический нейрон. Вернувшись в пресинаптический нейрон, серотонин катаболизируется ферментом моноаминоксидазой А (МАОА) до 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НIAA).

Ген переносчика серотонина 5-НТТ или *SLC6A4* (расположен на хромосоме 17q11.1-q12 и состоит из 14 экзонов). Инсерционно-делеционный полиморфизм в промоторе (rs4795541), названный 5-НТТ-LPR, определяет существование двух аллелей. Они отличаются друг от друга последовательностью в 44 пн. Короткий аллель *S* (с делецией в 44 пн) по сравнению с длинным аллелем *L* (без делеции) характеризуется низкой экспрессией, что приводит к уменьшенному количеству белка-переносчика серотонина и, как следствие, к уменьшенному количеству серотонина, захваченного им из синаптической щели [56, 57]. Высокая экспрессия *L*-аллеля может ограничиваться за счет SNP (rs25531A>G) и при *G*-варианте опускаться до уровня *S*-аллеля [58], а также нивелироваться аллелем *C* (полиморфизм Cys23Ser – rs6318) гена рецептора *HTR2C*, расположенного на внеклеточном N-конце рецептора и потенциально изменяющего структуру или стабильность белка путем устранения дисульфидной связи [59].

Были исследованы различные варианты гена *SLC6A4* на предмет их связи с АП. В работах 2000-х гг. показана ассоциация носителей *S*-аллеля гена *SLC6A4* с импульсивным, или реактивным, АП. Это было продемонстрировано в исследованиях на разных группах населения – выборке из 82 детей с двухлетней историей АП ( $p = 0.049$ ) [60], 366 семьях, включающих 1187 испытуемых детей и их родителей ( $p = 0.037$ ) [61], выборке из 153 взрослых мужчин, обвиняемых в уголовных преступлениях ( $p = 0.001$ ) [62]. Результаты метаанализа, объединившего 18 исследований, с высоким уровнем достоверности ( $p = 7.59 \times 10^{-11}$ ) подтвердили ассоциацию короткого аллеля *S* гена *SLC6A4* с повышенным риском развития реактивного агрессивного, а также антисоциального поведения [63]. Кроме того, было установлено, что стрессовые события в раннем детстве в значительной степени влияют на связь *S*-аллеля с формированием насильственного и антисоциального поведения [64].

Что же касается групп населения с расстройством психики, для которых характерно АП, – детей с СДВГ и взрослых людей с суицидальными попытками или клинической депрессией, то на репрезентативных выборках у них не выявлено ассоциаций между аллелями гена *SLC6A4* и АП [65, 66]. Это привело авторов к предположению о разной этиологии агрессии в этих группах испытуемых.

**Семейство серотониновых рецепторов (5-НТР)** включает семь разных типов. Это группа рецепторов, связанных с G-белком<sup>1</sup> (типы 1, 2 и 4–7), и лиганд-активируемые ионные каналы<sup>2</sup> (тип 3) [67].

<sup>1</sup> ГТФ-связывающие белки.

<sup>2</sup> Порообразующие белки, поддерживающие разность потенциалов, которая существует между внешней и внутренней сторонами клеточной мембраны.

Гены *HTR1A* и *HTR1B*, кодирующие ингибирующие авторецепторы 1А и 1В, считались основными кандидатами для ассоциации с АП [68, 69].

Однако для гена *HTR1A* (Chr 5q11.2-q13), в кодирующей последовательности которого выявлено несколько SNP, не выявлено четкой статистически достоверной связи с АП [70–72]. У гена *HTR1B* функциональный полиморфизм rs130058A>T в области промотора изменяет активность транскрипции, воздействуя на сайт связывания транскрипционного фактора AP1 [73]. Показано, что *T*-вариант с низкой экспрессией усиливает реактивное АП ( $n = 338$ ,  $p = 0.05$ ) [74]. Дополнительным доказательством регуляции уровня агрессии через уровень белка, контролируемого геном *HTR1B*, было обнаружение гаплотипов в 3'-UTR, у которых уменьшалась трансляция из-за того, что *A*-аллель (SNP rs13212041A/G) изменял сайт связывания miR-96, обеспечивая тем самым снижение экспрессии. Мужчины, несущие *G*-аллели, набирали больше баллов по шкале гнева и враждебности ( $n = 359$ ,  $p = 0.05$ ) [75], но с некоторым вкладом комбинации функциональных промоторов (rs11568817, rs130058) [76].

В отличие от авторецепторов типа 1 и белка-переносчика, которые участвуют в обратном захвате серотонина, рецепторы типа 2 являются положительными медиаторами передачи. Сообщается о нескольких вариантах полиморфизма в гене *HTR2A* (Chr 13q14-q21). Однако только два из них удалось связать с АП. Первый, SNP rs6311C>T в функциональном промоторе, был связан с повышенной импульсивностью и АП у гомозигот *C/C* ( $p = 0.03$  – для импульсивности;  $p = 0.01$  – для АП при  $n = 566$ ) у здоровых добровольцев из Германии [77] и у пациентов, страдающих алкоголизмом ( $n = 135$ ,  $p = 0.01$ ) [78]. Второй полиморфизм, SNP rs7322347A>T в интроне гена *HTR2A*, обеспечил значительную связь *T*-аллеля с враждебностью, гневом и физической агрессией, которая определялась по опроснику Buss-Perry и не имела вербального проявления в обществе. Исследование проведено на большой выборке неклинического взрослого населения Кавказа ( $n = 887$ ,  $p = 0.0007$ ) [79]. Этот *T*-аллель, согласно реестру miRBase, разрушает потенциальный сайт связывания miRNA [80, 81] и таким образом изменяет трансляцию [82]. Для гена *HTR2B* (2q36.3-q37.1) опровергнута информация, представленная в работе [83], о специфичном стоп-кодоне, приводящем к блокировке экспрессии гена. Это убедительно показано в исследовании на большой выборке из 794 финских заключенных (рецидивистах) [84].

**Дофаминэргическая система.** Дофамин является частью системы нейронной награды, включая активацию мотивированного поведения, работу реакции стресса и вознаграждения, регуляцию моторных функций и когнитивных

способностей. Принципы функционирования дофаминовой и серотониновой систем почти идентичны. Дофамин образуется из аминокислоты L-тирозин, главным образом в пресинапсах. Реакция катализируется ферментом тирозингидроксилазой. Синтезированный дофамин накапливается в везикулах и выпускается в синаптическую щель, часть его участвует в передаче нервного импульса, воздействуя на рецепторы постсинаптической мембраны, контролируемые генами *DRD1* (Chr 5q35.1), *DRD2* (Chr 11q23), *DRD3* (Chr 3q13.3), *DRD4* (Chr 11q15.5) и *DRD5* (4p16.1), и инициируя целый каскад реакций [см. 85]. Из синаптической щели часть дофамина возвращается в пресинаптический нейрон с помощью обратного захвата дофамина белком-переносчиком DAT1 (ген *SLC6A3*) и рецепторами *DRD2* и *DRD3*, имеющими также и функцию авторецепторов. В пресинаптическом нейроне “обратно захваченный” дофамин катаболизируется с участием ферментов — катехол-орто-метилтрансферазы (COMT) и моноаминоксидаз MAOA и MAOB.

При фармакологическом контроле уровня дофамина выявлено, что у людей с повышением уровня дофамина усиливается импульсивное (реактивное) AP (см. [86]). Поэтому для определения влияния на поведение человека уровня экспрессии гена переносчика дофамина *DAT1* (*SLC6A3*) был проведен эксперимент на выровненных выборках больных БАП ( $n = 16$ ), не способных принимать правильные решения (предполагалось, что для пациентов с БАП характерно снижение функции дофаминового белка-переносчика), на выборке здоровых добровольцев ( $n = 17$ ), а также на двух популяциях мышей: 1) с нокаутом гена *DAT* (KD мыши) и 2) дикого типа, одну часть которой подвергали воздействию ингибитора DAT, а вторую использовали в качестве контроля. В эксперименте оценивалось число правильно принятых решений во всех исследуемых группах. Показано, что мыслительные процессы, происходящие у мышей с острым или хроническим дефицитом белка-переносчика дофамина, имитировали мыслительные процессы у пациентов с БАП. В результате эксперимента статистически достоверно показано ( $F(1.31) = 6.7, p \leq 0.05$  — для людей;  $F(4.106) = 30.2, p \leq 0.001$  — для мышей KD и  $F(4.152) = 40.0, p \leq 0.001$  — для мышей с острой формой дефицита белка-переносчика), что хроническое и острое снижение функции *DAT* и, как следствие, снижение уровня белка-переносчика дофамина приводят к нарушениям в способностях принимать решения и к нарушению поведения [87].

Поскольку уровень переносчика дофамина определяет особенности поведенческих реакций, различные области его гена *SLC6A3* подверглись тщательному исследованию. Ген *SLC6A3* (Chr. 5p15.3) содержит 15 экзонов. 3'-UTR этого гена

характеризуется тандемным повтором в 40 пн (rs28363170), который может повторяться от трех до 11 раз (3г–11г). Наиболее распространены аллели 9г и 10г. Показано, что аллель 10г имеет более высокий уровень экспрессии [88]. Это показано на 35428 анализах с  $p < 0.05$ . Предполагалось, что генотипы 10г/10г, уменьшая количество дофамина в синаптической щели, в значительной степени определяют AP. Однако носители генотипа 9г/9г показали достоверное увеличение (в 6–10 раз) степени раздражительности и прямой агрессивности по сравнению с носителями генотипа 9г/10г в выборках из 104 наркозависимых и 125 здоровых людей ( $p = 0.004$ ), свидетельствуя, что генотип 9г/9г связан с AP как таковым, а не с наркотической зависимостью [89]. А исследование 184 взрослых мужчин, совершивших преступления, напротив, не обнаружило никакой связи между аллелями 9г и 10г и склонностью к совершению насильственных действий [64], а также формой активной агрессии. Таким образом, влияние экспрессии гена переносчика дофамина *SLC6A3* на развитие AP остается недоказанным.

Исследования взаимосвязи генов рецепторов *DRD* с AP не привели к каким-либо однозначным результатам и нуждаются в подтверждении [90–92].

**Метаболизм нейромедиаторов (моноаминов).** Большое число работ посвящено исследованию системы генов, которая участвует в метаболизме нейромедиаторов. Это гены катехол-орто-метилтрансферазы — *COMT* (Chr 22q11.1-q11.2.) и моноаминоксидаз *MAOA* и *MAOB* (Xp 11.23-11.4).

COMT катаболизирует дофамин и действует как внутриклеточный, связанный с мембраной фермент в пресинаптическом нейроне, а также в синаптической щели в растворимой форме, лимитируя действие дофамина. На роль COMT в эмоциональном и социальном поведении указывают результаты исследований на мышах с нокаутом гена — у гетерозиготных самцов с дефицитом COMT выявили достоверное усиление AP [93].

Генетические исследования у людей сосредоточены в основном на функциональном SNP Val158Met (rs4680A>G). Аллель Met158 снижает активность фермента почти в 2 раза по сравнению с аллелем Val158 [94]. Показана достоверная ассоциация между аллелем Met158 и агрессивными чертами личности у взрослых в выборке из 149 пациентов БАП и 328 здоровых добровольцев ( $F(2/397) = 4.000, p = 0.008$ ) [95], с AP у пациентов с шизофренией ( $n = 80, p = 0.04$ ) [96] и у детей [97]. Однако последнее исследование [97], несмотря на большую выборку ( $n = 875, p = 0.001$ ), было проведено в популяции с высокой частотой жестокого обращения с детьми и высокой склонностью к гневу и нуждается в проверке. Предполагается, что ассоциация COMT Val158Met с AP связана с повышенным уровнем дофамина из-за

низкой скорости его деградации ферментом, кодируемым низкоактивным аллелем Met158. Для SNP rs6269 в промоторе COMT выявлена корреляция с ранней детской агрессией ( $n = 144$ ,  $p = 0.019$ ) [98]. Однако сами авторы считают значимость номинальной и рассматривают результат как тенденцию.

Моноаминоксидазы — митохондриальные ферменты, которые катаболизируют моноамины. Они кодируются двумя паралогами *MAOA* и *MAOB*, локализованными на X-хромосоме [99]. Серотонин деградируется в основном *MAOA*, а дофамин — как *MAOA*, так и (в меньшей степени) *MAOB* [100].

Ген *MAOA* заслуживает особого внимания, учитывая значительный объем исследований, которые ему посвящены. Именно *MAOA* наиболее последовательно ассоциируется с широким спектром антисоциального поведения.

Одним из самых ранних исследований, связывающих *MAOA* с антисоциальным поведением, было исследование родословной голландской семьи, в которой для мужчин было характерно АП, связанное с различными формами насилия, уголовного и антисоциального поведения (например, изнасилованиями, поджогами и др.); женщины этой семьи АП не проявляли, что свидетельствовало о X-хромосомном наследовании АП [24]. Генетическое тестирование показало, что мужчины с АП из этой семьи были носителями X-хромосомы с мутантным геном *MAOA*, в результате этой мутации передача нервного сигнала через серотонин работала неэффективно. Открытие воодушевило научный мир, так как предполагалось, что найден “ген преступности”. Но обнаруженная в голландской семье мутация оказалась крайне редкой и ею нельзя было объяснить повседневно совершаемых преступлений.

Поиск вариантов полиморфизма в гене *MAOA* оказался успешным. Был выявлен инсерционно-делеционный полиморфизм в промоторе гена (1.2 тпн выше от начала кодирующей области). Повторяющаяся последовательность в 30 пн присутствует в виде 2, 3, 3.5, 4 и 5 копий (г) [101]. Варианты с 3.5г и 4г контролируют синтез фермента с высокой активностью, а 2г и 3г — с активностью в 2–10 раз ниже. По уровню экспрессии варианта с 5г получены противоречивые данные [101–103].

Проведенные исследования обеспечили относительно сильную поддержку связи между аллелем *MAOA-L*, кодирующим фермент с низкой активностью, и АП, таким как правонарушения, психопатические личностные черты, участие в преступлениях, использование оружия и членство в банде [31, 84, 104–110]. Так, одно из самых крупных исследований проведено на нескольких группах финских заключенных, различающихся по тяжести преступлений (всего более 700 заклю-

ченных). Показана высокодостоверная связь низкоактивного генотипа *MAOA* с насильственными преступлениями (отношение шансов<sup>3</sup> (OR) 1.71,  $P = 2.9 \times 10^{-5}$ ; относительный риск 9%, доверительный интервал 95%, CI 4–15%). При этом мужчины и женщины не различались между собой по данной характеристике. Ассоциация усиливалась среди крайне жестоких преступников, эту группу составляли только мужчины (OR 2.66,  $P = 1.6 \times 10^{-4}$ , 16%, 95%, CI 8–24%).

Ассоциации аллеля 2г с АП посвящено ограниченное число работ. В них было показано, что аллель повышает риск особо тяжких преступлений с использованием оружия, которые влекут за собой арест, пожизненное заключение и пр. Однако во всех исследованиях анализировалась одна и та же выборка [103, 105, 106], поэтому к этим результатам надо относиться с осторожностью.

Есть также исследования, которые связывают АП не с низкоактивным, а с высокоактивным аллелем *MAOA-H*. Такая ассоциация показана в работе с преступниками, совершившими особо тяжкие преступления [111]. *MAOA-H* связывают с хищнической агрессией (результат достоверный, но очень маленькая выборка — 13 здоровых и 18 больных) [112], агрессивной реакцией на провокацию ( $n = 239$ ;  $p < 0.05$ ) [113, 114], низкой чувствительностью детей младшего возраста к страданиям матерей ( $n = 193$ ;  $p = 0.003$ ) [115]. Однако все эти исследования имеют небольшие выборки, поэтому требуют дополнительных подтверждений.

Несмотря на противоречивые данные о том, какие аллели обуславливают АП, ни один другой ген не был так последовательно связан с антисоциальным поведением, как ген *MAOA*.

Рассматриваемые исследования относятся к ассоциации генов-кандидатов и фокусируются на одном гене. Этот механизм известен как моногенный эффект. Однако сложные фенотипы, такие как антисоциальное поведение, как правило, не попадают под такую простую модель [116]. Они скорее являются результатом полигенной модели передачи информации. Это означает, что большинство генов, вероятно, будут иметь очень небольшое влияние на антисоциальное поведение, но при суммировании результат их действия должен составлять около 50% дисперсии для АП. Правдоподобной является и модель плейотропного эффекта генов, когда один ген влияет на несколько признаков. Воздействия, которые оказывают эти гены, рассматриваются как часть большого полигенного эффекта на каждый конкретный фенотип.

<sup>3</sup> Коэффициент несогласия (коэффициент несогласия еще называют отношением шансов или отношением рисков). Он используется для описания результатов логистической регрессии и вычисляется на основании таблицы, в ячейках которой показано количество наблюдаемых и предсказанных значений для бинарных зависимых переменных.

Хотя плейотропный эффект не исследован так же полно, как и полигенный, существуют данные о том, что он имеет прямое отношение к преступному, жестокому и агрессивному поведению [116].

## ГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Относительно недавно благодаря развитию новых технологий получил распространение подход, по которому одновременно изучается множество генов, контролирующих один признак [117], результаты суммируются, создавая индекс полигенного эффекта, учитывающего действие всех исследуемых генов. К такому роду исследований относится метод полногеномного анализа ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS). Он опирается на данные о геномах нескольких тысяч неродственных лиц по миллионам SNP, позволяя оценить сцепление между одиночным нуклеотидным полиморфизмом (SNP) и определенными признаками. Однако для статистической значимости SNP ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) требуются очень большие выборки и этого стандарта трудно достичь [116]. Несмотря на веские доказательства об участии ряда генов в формировании АП, GWAS этого не подтвердил. Один из самых обширных GWAS, выполненных консорциумом Early Genetics and Lifecourse Epidemiology (EAGLE), выявил ассоциации только с одним SNP (rs11126630), на уровне значимости  $p = 5.3 \times 10^{-8}$ . Среди “классических” кандидатов, оцениваемых EAGLE в своей базе данных, только один ген *AVPR1A*, кодирующий аргинин-вазопрессинный рецептор 1A, показал условную ассоциацию с агрессией ( $p = 1.6 \times 10^{-3}$ ) [118].

С накоплением информации и увеличением размеров выборки некоторые из генов и локусов риска могут появиться в будущих исследованиях по ассоциациям. Но на сегодняшний день данные по GWAS, связанные с такими сложными фенотипами как АП, недостаточно мощны для обнаружения взаимодействия вариантов малой пенетрантности [119, 120].

Наибольший вклад в понимание сложных генетических процессов, лежащих в основе АП, может внести комплексный подход, объединяющий несколько методов и направлений.

Так, в двух независимых группах заключенных в Финляндии, используя метод GWAS ( $n = 5983$ ), обнаружены ассоциации между геном *CDH13* (участвующим в кодировании белка адгезии нейронных мембран) на хромосоме 16q23.3 и АП у особо жестоких преступников, которые были заключены в тюрьму за 10 или более насильственных преступлений ( $P = 1.7 \times 10^{-6}$  для rs12919501 и  $6.8 \times 10^{-6}$  для rs4075942) [84]. Эти результаты согласовались с данными более ранних исследований, проведенных в выборках пациентов с шизо-

френией [121] и биполярным расстройством [122], что позволило подтвердить участие этого гена в формировании АП и предложить дисфункцию нейронной мембраны как вероятный фактор в этиологии АП [84].

Большой вклад в развитие генетических основ АП сделан на модельных животных. Интегральный подход к анализу генетики АП позволил определить у животных специфические функциональные группы генов, неизвестные ранее, которые могут играть роль в развитии агрессивности. Это гены углеводного обмена, окислительно-восстановительных процессов, гены сигнального пути ионотропного глутаматного рецептора, вовлеченного в работу синапсиса. Идентичность этих групп генов у позвоночных и беспозвоночных животных указывает на сходство генных сетей, лежащих в основе агрессии [123, 124].

Особого внимания заслуживает комплексный подход, опубликованный в работе Zhang-James et al. [124]. В этой работе интегрированы все известные данные по генам АП у человека и грызунов. Для этого использовано несколько категорий геномных данных: 1) гены человека из GWAS-исследований; 2) гены, обнаруженные в исследованиях транскриптома грызунов; 3) гены человека, вовлеченные в фенотипы АП у людей с моногенными заболеваниями (OMIM); 4) гены мыши из исследований по нокдауну целевых генов (KD). Всего в исследование вовлечено 1767 генов, которые ранжировались по их кумулятивному вкладу в уровень факторов риска для АП (из генов грызунов в работу были вовлечены только человеческие ортологи). В результате этого исследования был создан иерархический список из 40 топ-ранжированных и высоковажностных генов. Это гены, принадлежащие “классическим” сигнальным путям, которые принимают участие в биологических процессах, связанных с развитием и функционированием центральной нервной системы и поддержанием клеточной функции (нейротрансмиссия, синаптическая пластичность, развитие нейронов или гормональный сигналинг). И первую строчку в этом списке занимает ген *MAOA*, подтверждая свою важную роль в формировании АП. Комплексный подход расширил возможности исследования. Кроме “классических” сигнальных путей в работе выявлены пути, которые ранее не были связаны с АП напрямую. Например, сигнальный путь GPCR<sup>4</sup>, который опосредует передачу сигналов рецепторов (включая серотониновые, дофаминовые, метаболические глутаматные рецепторы, окситоциновые и вазопрессинные рецепторы, сигналинг ERK/MAPK<sup>5</sup> и Rho-GTPase<sup>6</sup>),

<sup>4</sup> GPCR – G-protein coupled receptor signaling pathway – сигнальный путь рецепторов, связанных с G-белком.

формирует внутриклеточные сигнальные каскады, которые распределяют клеточные ответы GPCR-сигналинга, аксональное наведение и рилин<sup>7</sup> – сигналинг (регуляция миграции и позиционирования нервных стволовых клеток) и определяют развитие нервной системы. В исследовании [124] впервые получена информация о связи АП с сигналингом рака, что, как предполагают авторы, обусловлено связью сигнальной системы рака и иммунной системы.

По результатам данного исследования вырисовывается модель, по которой некоторые гены из топ-списка функционируют в качестве важных узлов генетических сетей совместно с другими генами, играющими менее значимую роль. От неизменной работы центральных генов зависит вся стройность работы системы. Сбой в работе центральных генов изменяет работу системы и может приводить к формированию агрессивного фенотипа.

Таким образом, комплексные исследования, охватывающие большое количество генов и сигнальных путей, позволяют получить ценную информацию о сложных генетических взаимодействиях, которые лежат в основе агрессии, ранговые списки генов и сигнальных путей, участвующих в регуляции признака, а также обеспечивают данными для функциональных исследований в будущем.

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ И ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Еще в конце прошлого века было убедительно показано, что формированию АП у взрослых способствует пережитое ими в детстве жестокое обращение как со стороны родителей, так и близких взрослых. Жестокое обращение характеризуется низким уровнем любви и привязанности, высоким уровнем стресса, оскорблением и заброшенностью [49, 125].

Первое исследование, экспериментально доказавшее влияние окружающей среды на реализацию генетической информации, проведено Caspi et al. в 2002 г. [126]. В исследование были включены 1037 детей, которые тестировались каждые два года, начиная с трех лет и до 21 года. Показано, что представители мужского пола – носители аллеля *MAOA* с низкой экспрессией, подвергавшиеся жестокому обращению в детстве, до-

стоверно чаще, чем носители других генотипов, характеризовались АП ( $b = 0.68$ ,  $SE = 0.12$ ,  $t = 5.54$ ,  $P < 0.001$ ). Они составляли 12% всей выборки, но на них приходилось 44% всего АП, выявленного в исследованной группе, а 85% из них характеризовались разными формами или признаками АП. Это исследование представило первые доказательства взаимодействия между генетическим полиморфизмом, неблагоприятной окружающей средой и антисоциальным/агрессивным фенотипом.

Метаанализ подтвердил у мужчин взаимодействие “ген–среда” между низкоактивной формой *MAOA* и неблагоприятной обстановкой в детстве [127, 128]. В метаанализе [128] гарантия надежности была  $N = 93$ . Это означает, что для того чтобы результат метаанализа оказался неверным должно быть, по крайней мере, 93 неопубликованных исследования, в которых доказывалось отсутствие взаимодействия генов с окружающей средой. Полученные вероятности обеспечивают исследованию достаточно большую надежность.

“Ген–среда” взаимодействие было проверено с использованием других генов. Было, например, показано, что *S*-аллель гена *SLC6A4* (переносчика обратного захвата серотонина) определяет насильственное поведение в зависимости от пережитых в детстве сильных стрессов ( $n = 189$ ;  $\chi^2 = 6.5$ ,  $p = 0.011$ ) [64]. Обширное исследование влияния взаимодействия “ген–среда” на агрессивное/криминальное поведение проведено Beaver в 2011 г. [129]. Было исследовано 13 различных криминальных сред, в которых оценивалось влияние генетических факторов на серьезность преступлений. Объединены данные четырех опросов, проведенных на большом фактическом материале с 1994 по 2003 г. с прослеживанием судьбы своих респондентов-подростков. Показана достоверная поддержка “ген–среда” взаимодействий на антисоциальных фенотипах, причем эффекты генов были значительно сильнее выражены в криминальной среде (наследуемость АП поднималась до 0.65) [129].

Тестирование взаимодействия генов и окружающей среды достаточно эффективно проводится при изучении эффекта одного генетического полиморфизма и одного среднего патогена, обычно в рамках регрессии, как это было показано ранее для генов серотонин- и дофаминэргической систем.

Исследования по взаимодействию “ген–среда” позволили дать объяснение вопросу, почему в одинаковой среде могут появляться как индивиды с АП, так и с социальным неагрессивным поведением.

Полученные из таких исследований данные позволяют предсказывать вероятность приводов в полицию, уголовных арестов, урон от преступлений и даже ранние проявления АП (см. [116]).

<sup>5</sup> ERK/MAPK – ERK (extracellular signal regulated kinase) – регулируемая внеклеточными сигналами киназа MAPK (mitogen-activated protein kinase) – митоген-активируемая протеинкиназа.

<sup>6</sup> Rho-GTPases – семейство клеточных сигнальных белков, подгруппа суперсемейства Ras малых ГТФ-гидролаз.

<sup>7</sup> Рилин – белок, содержащийся в мозге и в других тканях и органах тела человека и животных, регулирует миграцию и позиционирование нервных стволовых клеток, а также вносит вклад в работу механизмов памяти и обучения.

Таким образом, на сегодняшний день считается доказанным влияние среды на реализацию генетической информации. Поэтому появилась необходимость интерпретировать полученные результаты. Наиболее распространенная интерпретация — это модель “предрасположение к стрессу” (diathesis-stress model), рассматривающая генетические факторы как основу, задающую параметры поведения, а факторы окружающей среды — как условия для их реализации. Альтернативная менее распространенная интерпретация рассматривает генетический полиморфизм, например SNP, как маркеры пластичности организма. Гены определяют степень пластичности генотипа, а среда — направление, в котором он будет развиваться. Это означает, что генотипы с наибольшим числом пластичных аллелей окажутся лучшими, находясь в позитивной среде, и худшими, находясь в негативной окружающей среде [130, 131].

#### ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ГЕНОТИПА ПОД ВЛИЯНИЕМ СРЕДЫ

Очевидно, что генетические факторы и ранний социальный опыт, а также их взаимодействие играют важную роль в развитии хронического агрессивного поведения. Однако биологические механизмы, лежащие в основе этих взаимодействий, т.е. то, через какие механизмы реализуется влияние среды на развитие индивида, стали настоящим вызовом современной генетике и геномике. Это тема настолько обширна, что требует отдельного обзора, поэтому кратко упомянем здесь только некоторые факты.

Многочисленные исследования демонстрируют активное участие эпигенетических механизмов в ответе на стрессовые условия в раннем возрасте. Эпигенетические механизмы вызывают изменения в экспрессии генов главным образом путем ДНК-метилирования генов, участвующих в стрессовом ответе [132]. Так, в долговременном эксперименте на МЗ близнецах, дискордантных по жестокому отношению сверстников, показано возрастающее во времени метилирование промотора 5НТТ (*SLC6A4*) только у тех, кто подвергался издевательствам со стороны сверстников ( $F = 9.48$ ,  $p = 0.006$ ) [133]. У взрослых мужчин с высокой степенью детской агрессии выявлены более высокие уровни метилирования промотора гена *SLC6A4*, что связано с более низкими *in vivo* уровнями синтеза серотонина в левой и правой латеральной орбитофронтальной коре головного мозга (для левой  $r = -0.67$ ,  $p = 0.001$ ; для правой  $r = -0.47$ ,  $p = 0.04$ ) [134]. Примерно такая же картина наблюдалась и у женщин [135]. Гиперметилированием промотора гена *MAOA* обусловлена и сниженная экспрессия этого гена у 86 исследованных заключенных, которая приводит к изменению моноаминерги-

ческого гомеостаза в ЦНС [136], что обеспечивает поддержку связи между низкой активностью *MAOA* и антисоциальным поведением, описанную выше. Полученные результаты статистически достоверны, регрессионный анализ позволил получить  $P = 0.048$  ( $R^2 = 0.888$ ,  $F(44.13) = 2.34$ ).

Большая часть эпигенетических изменений исследована на моделях позвоночных и беспозвоночных животных. Было показано, что различные проявления материнской заботы оказывали влияние на степень метилирования ДНК и экспрессию генов. Эти изменения сохранялись у потомков на протяжении всей жизни [137, 138]. Кроме того, у разных видов зафиксирована важная роль альтернативного сплайсинга в пластичности развития [134, 138–140], а также уровня изменения структуры хроматина [141, 142]. Так, у крысят мужского пола пренатальный стресс повышал реактивную агрессию, обусловленную изменением экспрессии гена *MAOA*, которая индуцировалась увеличением уровня ацетилирования гистона 3 в промоторной области гена. У личинок сверхсоциального вида пчелы *Ceratina calcarata* удаление матери во время развития приводит к возникновению АП. Сравнение фенотипических и генетических различий между потомствами с матерями и без матерей позволило выявить различия в экспрессии более тысячи генов, альтернативный сплайсинг сотен генов и значительное изменение в профиле метилирования ДНК [143]. В обзоре [144] указывается еще на один механизм, регулирующий экспрессию генов, — это посттранскрипционная регуляция посредством микроРНК.

Таким образом, установлены главные эпигенетические механизмы, играющие активную роль в регуляции экспрессии генов при “ген–среда” взаимодействиях, формирующих АП. Это изменение профиля метилирования ДНК в генах, посттрансляционные модификации гистонов, альтернативный сплайсинг и посттранскрипционная регуляция посредством микроРНК.

Опираясь на результаты многочисленных исследований, можно сделать вывод, что генетическая основа определяет индивидуальную восприимчивость к условиям окружающей среды. В то же время различные условия окружающей среды дифференциально воздействуют на экспрессию генов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С конца XX в. проведено большое количество исследований по генетике АП. Благодаря им появилось четкое представление о той важной роли, которую играет генетика в формировании агрессивного/криминального поведения.

Показано, что АП наследуется и оценка наследуемости АП составляет в среднем для популяции

50%, а для криминального поведения она увеличивается до 70–80%. Многое сделано для выявления генов, участвующих в формировании АП и тех сигнальных и функциональных систем, к которым они принадлежат. В большинстве своем это гены, контролирующие проведение нервных импульсов, развитие и организацию нервной системы, а также гены, вовлеченные в контроль когнитивных способностей и развитие психических расстройств. Важную роль в формировании АП играет взаимодействие генов и среды, в которой развивается индивид и формируются его социальные отношения. Наиболее непротиворечивым из всех обнаруженных взаимодействий “ген–среда” является взаимодействие малоактивного аллеля гена *MAOA* и жестокого обращения с детьми в раннем возрасте, что приводит к проявлению агрессивного, антисоциального и криминального поведения во взрослом состоянии.

Обширные исследования проведены для изучения биологических механизмов, через которые реализуется взаимодействие генов и среды. Многочисленные работы последних лет демонстрируют активную вовлеченность в эти процессы эпигенетических механизмов — метилирование ДНК, альтернативный сплайсинг, регуляция экспрессии генов через малые РНК, ацетилирование гистонов.

Однако, несмотря на огромные усилия ученых, многое в этиологии АП остается неясным. Пока не удастся создать прочную основу, или фундамент, на котором можно было бы строить сети из связанных и взаимодействующих между собой генетических, физиологических и биохимических систем, участвующих в формировании поведения.

Несмотря на многочисленные доказательства, указывающие на связь между АП и генотипом *MAOA*, нейробиологические основы этой связи остаются на удивление неуловимыми; немного известно о вмешательствах, которые могут уменьшить тяжесть патологической агрессии у генетически предрасположенных индивидов [145].

Получено много противоречивых результатов, которые требуют повторного проведения экспериментов и их верификации. Результаты, получаемые на модельных животных, часто не вписываются в картину формирования АП у человека, что гипотетически связано с разной этиологией АП у животных и человека. Многое остается непонятным и в контроле АП в разном возрасте и при некоторых психиатрических расстройствах. Так, исследования GWAS выявили у детей и взрослых всего шесть общих генов для АП, при этом метаанализ по детской агрессии и по АП взрослых не показывает генетической корреляции [124].

Прорывными могут стать исследования, охватывающие несколько разных направлений, которые могут привести к решению и уточнению мно-

гих вопросов формирования АП, как, например, исследования метаболизма человека, подтверждающие гипотезу о связи между микробиотой кишечника и АП (см. [39]). Данные метаболомики, интегрированные с генетической и эпигенетической информацией, позволяют создавать модели прогнозирования риска с более высокой специфичностью и чувствительностью по сравнению с теми, которые включают только генетические и эпигенетические данные [145]. Перспективны исследования генов и сигнальных путей, которые связаны с дегенеративными (прионными) заболеваниями [146], одновременно провоцирующими агрессивное и антисоциальное поведение. Они предлагают новые сигнальные пути (регуляция цитоскелета и ассоциированных с ней белков), никогда раньше не связывающиеся с агрессией [147].

Подобные исследования открывают новые перспективы в понимании этиологии, физиологии и нейробиологии агрессии, а также в создании моделей взаимодействия генов и генных сетей при формировании поведения.

Открытие молекулярных механизмов, регулирующих поведение человека, прокладывает путь к новому подходу в понимании формирования поведения человека, который будет способствовать новым достижениям в медицине, криминологии, а также системе воспитания и ухода за детьми.

Исследование проведено в рамках реализации Мероприятия 5 Научно-технической программы Союзного государства “Разработка инновационных геногеографических и геномных технологий идентификации личности и индивидуальных особенностей человека на основе изучения генофондов регионов Союзного государства” (“ДНК-идентификация”) по Государственному контракту от 26.09.2017 № 011-17.

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

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Gorodetsky E., Bevilacqua L., Carli V. et al.* The interactive effect of *MAOA* – *LPR* genotype and childhood physical neglect on aggressive behaviors in Italian male prisoners // *Genes Brain Behav.* 2014. V. 13. P. 543–549. <https://doi.org/10.1111/gbb.12140>
2. *Temcheff C.E., Serbin L.A., Martin-Storey A. et al.* Childhood aggression, withdrawal and likeability, and the use of health care later: A longitudinal study //

- СМАЖ. 2011. V. 183. P. 2095–2101.  
<https://doi.org/10.1503/cmaj.091830>
3. *McKay K.E., Halperin J.M.* ADHD, aggression, and antisocial behavior across the lifespan. Interactions with neurochemical and cognitive function // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001. V. 931. P. 84–96.  
<https://doi.org/1111/j.1749-6632.2001.tb05774.x>
  4. *Retz W., Rosler M.* The relation of ADHD and violent aggression: what can we learn from epidemiological and genetic studies? // *Int. J. Law Psychiatry.* 2009. V. 32. P. 235–243.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2009.04.006>
  5. *Bulgari V., Iozzino L., Ferrari C. et al.* Clinical and neuropsychological features of violence in schizophrenia: a prospective cohort study // *Schizophr. Res.* 2017. V. 181. P. 124–130.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.016>
  6. *Volavka J., Bilder R., Nolan K.* Catecholamines and aggression: The role of COMT and MAO polymorphisms // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004. V. 1036. P. 393–398.  
<https://doi.org/10.1196/annals.1330.023>
  7. *Manchia M., Carpiniello B., Valtorta F., Comai S.* Serotonin dysfunction, aggressive behavior, and mental illness: Exploring the link using a dimensional approach // *ACS Chem. Neurosci.* 2017. V. 8. № 5. P. 961–972.  
<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.6b00427>
  8. *Thornton L.C., Frick P.J., Crapanzano A.M., Terranova A.M.* The incremental utility of callous-unemotional traits and conduct problems in predicting aggression and bullying in a community sample of boys and girls // *Psychol. Assess.* 2013. V. 25. P. 366–378.  
<https://doi.org/10.1037/a0031153>
  9. *Lee B.X., Leckman J.F., Khoshnood K.* Violence, health, and South-North collaboration: Interdisciplinary research in light of the 2030 Agenda // *Soc. Sci. & Medicine.* 2015. V. 146. P. 236–242.  
<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.10.029>
  10. *Buckingham E.T., Daniolos P.* Longitudinal outcomes for victims of child abuse // *Curr. Psychiatry Rep.* 2013. V. 15. № 2. P. 342.  
<https://doi.org/10.1007/s11920-012-0342-3>
  11. *Sampson R.J., Lauritsen J.T.* Racial and ethnic disparities in crime and criminal justice in the United States // *Crime Justice.* 1997. V. 21. P. 311–374.  
<https://doi.org/10.1086/449253>
  12. *Walsh A.* Race and Crime: A Biosocial Analysis. N.Y.: Nova Science, 2004. 160 p.
  13. *Schilling E.A., Aseeltine R.J., Gore S.* Adverse childhood experiences and mental health in young adults: a longitudinal survey // *BMC Publ. Health.* 2007. V. 7. P. 30.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-30>
  14. *Rocque M., Welsh B.C., Raine A.* Biosocial criminology and modern crime prevention // *J. Crim. Justice.* 2012. V. 40. № 3. P. 306–312.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcrimjus.2012.05.003>
  15. *Owen T.* Criminological Theory: A Genetic-Social Approach. Basingstoke, UK: Palgrave Macmillan, 2014.  
<https://doi.org/10.1057/9781137316>
  16. *Farrington D.P.* The relationship between low resting heart rate and violence // *Biosocial Bases of Violence* / Eds. Raine A., Brennan P.A., Farrington D., Mednick S.A. N.Y.: Plenum, 1997. P. 89–106.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4648-8\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4648-8_6)
  17. *Raine A., Venables P.H., Mednick S.A.* Low resting heart rate at age 3 years predisposes to aggression at age 11 years: Evidence from the Mauritius Child Health Project // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 1997. V. 36. № 10. P. 1457–1464.  
<https://doi.org/10.1097/00004583-199710000-00029>
  18. *Raine A.* The biological basis of crime // *Crime: Public Policies for Crime Control* (2nd ed.) / Eds Wilson J.Q., Petersilia J. Oakland, CA: ICS Press, 2002. P. 43–74.
  19. *Hare R.D.* Without Conscience: The Disturbing World of the Psychopaths among Us. N.Y.: The Guilford Press, 1999. 236 p.
  20. *Lorber M.F.* Psychophysiology of aggression, psychopathy, and conduct problems: A meta-analysis // *Psycholog. Bull.* 2004. V. 130. № 4. P. 531–552.  
<https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.4.531>
  21. *Raine A., Portnoy J.* Biology of Crime // *The Future of Criminology* / Eds Cullen F.T., Wilcox P. Oxford Scholarship Online: Univ. Press, 2012.  
<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199917938.003.0004>
  22. *Choy O., Raine A., Hamilton R.H.* Stimulation of the prefrontal cortex reduces intentions to commit aggression: A randomized, double-blind, placebo-controlled, stratified, parallel-group trial // *J. Neurosci.* 2018. V. 38. № 29. P. 6505–6512.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3317-17.2018>
  23. *Yang Y., Raine A.* Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: A meta-analysis // *Psychiatry Res.: Neuroimaging.* 2009. V. 174. № 2. P. 81–88.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.03.012>
  24. *Brunner H.G., Nelen M., Breakefield X.O. et al.* Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A // *Science.* 1993. V. 262. P. 578–580.
  25. *Cohen P., Cohen J.* The clinician's illusion // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1984. V. 41. № 12. P. 1178–1182.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1984.01790230064010>
  26. *Boisvert D., Wright J.P., Knopik V., Vaske J.* Genetic and environmental overlap between low self-control and delinquency // *J. Quant. Criminol.* 2012. V. 28. P. 477–507.  
<https://doi.org/10.1007/s10940-011-9150-x>
  27. *Connolly E.J., Beaver K.M.* Examining the genetic and environmental influences on self-control and delinquency: Results from a genetically informative analysis of sibling pairs // *J. Interpers. Violence.* 2014. V. 29. P. 707–735.  
<https://doi.org/10.1177/0886260513505209>
  28. *Krueger R.F., South S., Johnson W., Iacono W.* The heritability of personality is not always 50%: gene – environment interactions and correlations between personality and parenting // *J. Pers.* 2008. V. 76. P. 1485–1522.  
<https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2008.00529.x>

29. *Beaver K.M.* Genetic influences on being processed through the criminal justice system: Results from a sample of adoptees // *Biol. Psychiatry*. 2011. V. 69. P. 282–287.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.007>
30. *Chabris C.F., Lee J.J., Cesarini D. et al.* The fourth law of behavior genetics // *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 2015. V. 24. P. 304–312.  
<https://doi.org/10.1177/0963721415580430>
31. *Schwartz J.A., Beaver K.M.* Evidence of a gene  $\times$  environment interaction between perceived prejudice and MAOA genotype in the prediction of criminal arrests // *J. Crim. Justice*. 2011. V. 39. P. 378–384.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcrimjus.2011.05.003>
32. *Polderman T.J., Benyamin B., De Leeuw C.A. et al.* Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies // *Nature Genet.* 2015. V. 47. №7. P. 702–709.  
<https://doi.org/10.1038/ng.3285>
33. *Boutwell B.B., Connolly E.J.* On the heritability of criminal justice processing // *SAGE Open*. 2017. P. 1–31.  
<https://doi.org/10.1177/2158244017723408>
34. *Beaver K.M.* Nonshared environmental influences on adolescent delinquent involvement and adult criminal behavior // *Criminology*. 2008. V. 46. P. 341–369.  
<https://doi.org/10.1111/j.1745-9125.2008.00112.x>
35. *Plomin R., DeFries J.C., Knopik V.S., Neiderhiser J.* *Behavior Genetics* (6th ed.). N.Y.: Worth Publ., 2013. 560 p.
36. *Barnes J.C., Beaver K.M., Boutwell B.B.* Examining the genetic underpinnings to Moffitt's developmental taxonomy: A behavioral genetic analysis // *Criminology*. 2011. V. 49. P. 923–954.  
<https://doi.org/10.1111/j.1745-9125.2011.00243.x>
37. *DiLalla L.F., Gottesman I.I.* Biological and genetic contributors to violence: Widom's untold tale // *Psychol. Bull.* 1991. V. 109. P. 125–129.  
<https://doi.org/10.1037//0033-2909.109.1.125>
38. *Tsiouris J.A., Kim S.Y., Brown W.T., Cohen I.L.* Association of aggressive behaviours with psychiatric disorders, age, sex and degree of intellectual disability: a large-scale survey // *J. Intellect. Disabil. Res.* 2011. V. 55. № 7. P. 636–649.  
<https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328306a090>
39. *Manchia M., Fanos V.* Targeting aggression in severe mental illness: The predictive role of genetic, epigenetic, and metabolomic markers // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2017. V. 77. P. 32–41.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.024>
40. *Porsch R.M., Middeldorp C.M., Cherny S.S. et al.* Longitudinal heritability of childhood aggression // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2016. V. 171. № 5. P. 697–707.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32420>
41. *Tuvblad C., Baker L.A.* Human aggression across the lifespan: Genetic propensities and environmental moderators // *Adv. Genet.* 2011. V. 75. P. 171–214.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380858-5.00007-1>
42. *Ferguson C.J.* Genetic contributions to antisocial personality and behavior: A meta-analytic review from an evolutionary perspective // *J. Soc. Psychol.* 2010. V. 150. P. 160–180.  
<https://doi.org/10.1080/00224540903366503>
43. *Turkheimer E.* Three laws of behavior genetics and what they mean // *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 2000. V. 9. P. 160–164.  
<https://doi.org/10.1111/1467-8721.00084>
44. *Burt S.A., Donnellan M.B.* Development and validation of the subtypes of antisocial behavior questionnaire // *Aggress. Behav.* 2009. V. 35. P. 376–398.  
<https://doi.org/10.1002/ab.20314>
45. *Chen C., Liu C., Chen C. et al.* Genetic variations in the serotonergic system and environmental factors contribute to aggressive behavior in Chinese adolescents // *Physiol. Behav.* 2015. V. 138. P. 62–68.  
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.09.005>
46. *Kendler K.S., Ohlsson H., Morris N.A. et al.* A Swedish population-based study of the mechanisms of parent-offspring transmission of criminal behavior // *Psychol. Med.* 2015. V. 45. P. 1093–1102.  
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.09.005>
47. *Laucht M., Brandeis D., Zohsel K.* Gene-environment interactions in the etiology of human violence // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2014. V. 17. P. 267–295.  
[https://doi.org/10.1007/7854\\_2013\\_260](https://doi.org/10.1007/7854_2013_260)
48. *Lee B.X.* Causes and cures XV: Synthesis and integration // *Aggress. Violent Behav.* 2017. V. 35. P. 91–96.  
<https://doi.org/10.1016/j.avb.2017.04.001>
49. *Widom C.S.* The cycle of violence // *Science*. 1989. V. 244(4901). P. 160–166.  
<https://doi.org/10.1126/science.2704995>
50. *Widom C.S.* *Handbook of Antisocial Behavior* / Eds Stoff D.M., Breiling J., Maser J.D. N.Y.: Wiley, 1997. 624 p.
51. *Rutter M., Giller, H., Hagell A.* *Antisocial Behavior by Young People*. Cambridge: Cambr. Univ. Press, 1998. 478 p.
52. *Keiley M.K., Howe T.R., Dodge K.A. et al.* The timing of child physical maltreatment: a cross-domain growth analysis of impact on adolescent externalizing and internalizing problems // *Dev. Psychopathol.* 2001. V. 13. № 4. P. 891–912.
53. *Eysenck H.J.* *Crime and Personality*. London, UK: Routledge and Kegan Paul, 1964.
54. *Raine A.* Autonomic nervous system activity and violence // *Aggression and Violence: Genetic, Neurobiological, and Biosocial Perspectives* / Eds Stoff D.M., Cairns R.B. Mahwah, N.J.: Erlbaum, 1996. P. 145–168.
55. *Waltes R., Chiocchetti A.G., Freitag C.M.* The neurobiological basis of human aggression: A review on genetic and epigenetic mechanisms // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2016. V. 171. P. 650–675.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32388>
56. *Lesch K.P., Bengel D., Heils A. et al.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science*. 1996. V. 274. P. 1527–1531.
57. *Hanna G.L., Himle J.A., Curtis G.C. et al.* Serotonin transporter and seasonal variation in blood serotonin in families with obsessive-compulsive disorder // *Neuropsychopharmacology*. 1998. V. 18. P. 102–111.  
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00097-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00097-3)

58. *Praschak-Rieder N., Kennedy J., Wilson A.A. et al.* Novel 5-HTTLPR allele associates with higher serotonin transporter binding in putamen: a [(11)C] DASB positron emission tomography study // *Biol. Psychiatry*. 2007. V. 62. P. 327–331. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.022>
59. *Toshchakova V.A., Bakhtiari Y., Kulikov A.V. et al.* Association of polymorphisms of serotonin transporter (5HTTLPR) and 5-HT2C receptor genes with criminal behavior in russian criminal offenders // *Neuropsychobiology*. 2017. V. 75(4). P. 200–210. <https://doi.org/10.1159/000487484>
60. *Beitchman J.H., Baldassarra L., Mik H. et al.* Serotonin transporter polymorphisms and persistent, pervasive childhood aggression // *Am. J. Psychiatry*. 2006. V. 163. P. 1103–1105. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.6.1103>
61. *Haberstick B.C., Smolen A., Hewitt J.K.* Family-based association test of the 5HTTLPR and aggressive behavior in a general population sample of children // *Biol. Psychiatry*. 2006. V. 59. P. 836–843. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.008>
62. *Retz W., Retz-Junginger P., Supprian T. et al.* Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: Relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology // *Behav. Sci. Law*. 2004. V. 22. P. 415–425. <https://doi.org/10.1002/bsl.589>
63. *Ficks C.A., Waldman I.D.* Candidate genes for aggression and antisocial behavior: a meta-analysis of association studies of the 5HTTLPR and MAOA-uVNTR // *Behav. Genet*. 2014. V. 44(5). P. 427–444. <https://doi.org/10.1007/s10519-014-9661-y>
64. *Reif A., Rösler M., Freitag C.M. et al.* Nature and nurture predispose to violent behavior: Serotonergic genes and adverse childhood environment // *Neuropsychopharmacology*. 2007. V. 32. P. 2375–2383. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301359>
65. *Baca-Garcia E., Vaquero C., Diaz-Sastre C. et al.* Lack of association between the serotonin transporter promoter gene polymorphism and impulsivity or aggressive behavior among suicide attempters and healthy volunteers // *Psychiatry. Res*. 2004. V. 126. P. 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.10.007>
66. *Monuteaux M.C., Biederman J., Doyle A.E. et al.* Genetic risk for conduct disorder symptom subtypes in an ADHD sample: specificity to aggressive symptoms // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2009. V. 48. P. 757–764. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181a5661b>
67. *Hoyer D., Clarke D.E., Fozard J.R. et al.* International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin) // *Pharmacol. Rev*. 1994. V. 46. P. 157–203.
68. *Bell R., Hobson H.* 5-HT1A receptor influences on rodent social and agonistic behavior: A review and empirical study // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 1994. V. 18. P. 325–338.
69. *Olivier B., van Oorschot R.* 5-HT1B receptors and aggression: A review // *Eur. J. Pharmacol*. 2005. V. 526. P. 207–217. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.09.066>
70. *Lemondé S., Turecki G., Bakish D. et al.* Impaired re-pression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide // *J. Neurosci*. 2003. V. 23. P. 8788–8799. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-25-08788.2003>
71. *Strobel A., Gutknecht L., Rothe C. et al.* Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits // *J. Neural. Transm*. 2003. V. 110. P. 1445–1453. <https://doi.org/10.1007/s00702-003-0072-0>
72. *Serretti A., Mandelli L., Giegling I. et al.* HTR2C and HTR1A gene variants in German and Italian suicide attempters and completers // *Am. J. Med. Genet. Part. B*. 2007. V. 144B. P. 291–299. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30432>
73. *Duan J., Sanders A.R., Molen J.E. et al.* Polymorphisms in the 5'-untranslated region of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene affect gene expression // *Mol. Psychiatry*. 2003. V. 8. P. 901–910. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001403>
74. *Zouk H., McGirr A., Lebel V. et al.* The effect of genetic variation of the serotonin 1B receptor gene on impulsive aggressive behavior and suicide // *Am. J. Med. Genet. Part B*. 2007. V. 144. P. 996–1002. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30521>
75. *Jensen K.P., Covault J., Conner T.S. et al.* A common polymorphism in serotonin receptor 1B mRNA moderates regulation by miR-96 and associates with aggressive human behaviors // *Mol. Psychiatry*. 2009. V. 14. P. 381–389. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.15>
76. *Conner T.S., Jensen K.P., Tennen H. et al.* Functional polymorphisms in the serotonin 1B receptor gene (HTR1B) predict self-reported anger and hostility among young men // *Am. J. Med. Genet. Part B*. 2010. V. 153. P. 67–78. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30955>
77. *Giegling I., Hartmann A.M., Möller H., Rujescu D.* Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene // *J. Affect. Disord*. 2006. V. 96. P. 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.05.016>
78. *Preuss U.W., Koller G., Bondy B. et al.* Impulsive traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism in alcohol dependents: possible association but no influence of personality disorders // *Neuropsychobiology*. 2001. V. 43. P. 186–191.
79. *Banlaki Z., Elek Z., Nanasi T. et al.* Polymorphism in the serotonin receptor 2a (HTR2A) gene as possible predispositional factor for aggressive traits // *PLoS One*. 2015. V. 10: e0117792. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117792>
80. *Griffiths-Jones S.* MiRBase: The microRNA sequence database // *Meth. Mol. Biol*. 2006. V. 342. P. 129–138. <https://doi.org/10.1385/1-59745-123-1:129>
81. *Griffiths-Jones S., Saini H.K., Dongen S., Enright A.J.* MiRBase: Tools for microRNA genomics // *Nucl. Acids Res*. 2008. V. 36. P. 154–158.
82. *Kovacs-Nagy R., Elek Z., Szekely A. et al.* Association of aggression with a novel microRNA binding site polymorphism in the wolframin gene // *Am. J. Med.*

- Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2013. V. 162. P. 404–412.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32157>
83. *Bevilacqua L., Doly S., Kaprio J. et al.* A population-specific HTR2B stop codon predisposes to severe impulsivity // *Nature*. 2010. V. 468. P. 1061–1066.  
<https://doi.org/10.1038/nature09629>
  84. *Tiihonen J., Rautiainen M., Ollila H.M. et al.* Genetic background of extreme violent behavior // *Mol. Psychiatry*. 2015. V. 20. P. 786–792.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2014.130>
  85. *Pavlov K.A., Chistiakov D.A., Chekhonin V.P.* Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans // *J. Appl. Genetics*. 2012. V. 53. P. 61–82.  
<https://doi.org/10.1007/s13353-011-0069-6>
  86. *Seo D., Patrick C.J., Kennealy P.J.* Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders // *Aggress. Violent Behav.* 2008. V. 13. P. 383–395.  
<https://doi.org/10.1016/j.avb.2008.06.003>
  87. *van Enkhuizen J., Henry B.L., Minassian A. et al.* Reduced dopamine transporter functioning induces high-reward risk-preference consistent with bipolar disorder // *Neuropsychopharmacology*. 2014. V. 39. № 13. P. 3112–3122.  
<https://doi.org/10.1038/npp.2014.170>
  88. *VanNess S.H., Owens M.J., Kilts C.D.* The variable number of tandem repeats element in DAT regulates in vitro dopamine transporter density // *BMC Genet.* 2005. V. 6. P. 55–66.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2156-6-55>
  89. *Gerra G., Garofano L., Pellegrini C. et al.* Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism with antisocial behavior in heroin-dependent patients // *Addict. Biol.* 2005. V. 10. P. 275–281.  
<https://doi.org/10.1080/13556210500223769>
  90. *Sweet R.A., Nimgaonkar V.L., Kamboh M.I. et al.* Dopamine receptor genetic variation, psychosis, and aggression in Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* 1998. V. 55. P. 1335–1340.
  91. *Zai C.C., Ehtesham S., Choi E. et al.* Dopaminergic system genes in childhood aggression: Possible role for DRD2 // *World J. Biol. Psychiatry*. 2012. V. 13. P. 65–74.  
<https://doi.org/10.3109/15622975.2010.543431>
  92. *Hohmann S., Becker K., Fellinger J. et al.* Evidence for epistasis between the 5-HTTLPR and the dopamine D4 receptor polymorphisms in externalizing behavior among 15-year-olds // *J. Neural. Transm.* 2009. V. 116. P. 1621–1629.  
<https://doi.org/10.1007/s00702-009-0290-1>
  93. *Gogos J.A., Morgan M., Luine V. et al.* Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1998. V. 95. P. 9991–9996.
  94. *Lachman H.M.* Does COMT val 158met affect behavioral phenotypes: Yes, no, maybe? // *Neuropsychopharmacology*. 2008. V. 33. P. 3027–3029.
  95. *Rujescu D., Giegling I., Gietl A. et al.* A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits // *Biol. Psychiatry*. 2003. V. 54. P. 34–39.
  96. *Tosato S., Bonetto C., Di Forti M. et al.* Effect of COMT genotype on aggressive behaviour in a community cohort of schizophrenic patients // *Neurosci. Lett.* 2011. V. 495. P. 17–21.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.03.018>
  97. *Perroud N., Jaussent I., Guillaume S. et al.* COMT but not serotonin related genes modulates the influence of childhood abuse on anger traits // *Genes, Brain Behav.* 2010. V. 9. P. 193–202.  
<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2009.00547.x>
  98. *Hirata Y., Zai C.C., Nowrouzi B. et al.* Study of the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene with high aggression in children // *Aggr. Behav.* 2013. V. 39. P. 45–51.  
<https://doi.org/10.1002/ab.21448>
  99. *Shih J.C., Chen K., Ridd M.J.* Monoamine oxidase: from genes to behavior // *Annu. Rev. Neurosci.* 1999. V. 22. P. 197–217.
  100. *Kalgutkar A.S., Dalvie D.K., Castagnoli N., Taylor T.J.* Interactions of nitrogen-containing xenobiotics with monoamine oxidase (MAO) isozymes A and B: SAR studies on MAO substrates and inhibitors // *Chem. Res. Toxicol.* 2001. V. 14. P. 1139–1162.  
<https://doi.org/10.1021/tx010073b>
  101. *Sabol S.Z., Hu S., Hamer D.* A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter // *Hum. Genet.* 1998. V. 103. P. 273–279.
  102. *Deckert J., Catalano M., Sygailo Y.V. et al.* Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder // *Hum. Mol. Genet.* 1999. (8). P. 621–624.
  103. *Guo G., Ou X., Roettger M., Shih J.C.* The VNTR2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and young adulthood: associations and MAOA promoter activity // *Eur. J. Hum. Genet.* 2008. V. 16. P. 626–634.  
<https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201999>
  104. *Beaver K.M., DeLisi M., Vaughn M.G., Barnes J.C.* Monoamine oxidase A genotype is associated with gang membership and weapon use // *Compr. Psychiatry*. 2010. V. 51. P. 130–134.  
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2009.03.010>
  105. *Beaver K.M., Wright J.P., Boutwell B.B. et al.* Exploring the association between the 2-repeat allele of the MAOA gene promoter polymorphism and psychopathic personality traits, arrests, incarceration, and lifetime antisocial behavior // *Pers. Individ. Dif.* 2013. V. 54. P. 164–168.  
<https://doi.org/10.1016/j.paid.2012.08.014>
  106. *Beaver K.M., Barnes J.C., Boutwell B.B.* The 2-repeat allele of the MAOA gene confers an increased risk for shooting and stabbing behaviors // *Psychiatr. Q.* 2014. V. 85. P. 257–265.  
<https://doi.org/10.1007/s11126-013-9287-x>
  107. *Manuck S.B., Flory J.D., Ferrell R.E. et al.* A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity // *Psychiatry Res.* 2000. V. 95. P. 9–23.  
[https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(00\)00162-1](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(00)00162-1)
  108. *Verhoeven F.E.A., Booij L., Kruijt A. et al.* The effects of MAOA genotype, childhood trauma, and sex on trait

- and state dependent aggression // *Brain Behav.* 2012. V. 2. P. 806–813.
109. Holz N., Boecker R., Buchmann A.F. et al. Evidence for a sex-dependent MAOA childhood stress interaction in the neural circuitry of aggression // *Cereb. Cortex.* 2016. V. 26. № 3. P. 904–914. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu249>
  110. Beitchman J.H., Mik H.M., Ehtesham S. et al. MAOA and persistent, pervasive childhood aggression // *Mol. Psychiatry.* 2004. V. 9. P. 546–547.
  111. Tikkanen R., Ducci F., Goldman D. et al. MAOA alters the effects of heavy drinking and childhood physical abuse on risk for severe impulsive acts of violence among alcoholic violent offenders // *Alcoholism: Clin. Experim. Res.* 2010. V. 34. P. 853–860. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01157.x>
  112. Kolla N.J., Attard S., Craig G. et al. Monoamine oxidase A alleles in violent offenders with antisocial personality disorder: high activity associated with proactive aggression // *Crim. Behav. Ment. Health.* 2014. V. 24. P. 368–372.
  113. McDermott R., Tingley D., Cowden J. et al. Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. P. 2118–2123. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808376106>
  114. Kuepper Y., Grant P., Wielpuetz C., Hennig J. MAOA-uVNTR genotype predicts interindividual differences in experimental aggressiveness as a function of the degree of provocation // *Behav. Brain Res.* 2013. V. 247. P. 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.03.002>
  115. Pickles A., Hill J., Breen G. et al. Evidence for interplay between genes and parenting on infant temperament in the first year of life: monoamine oxidase A polymorphism moderates effects of maternal sensitivity on infant anger proneness // *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2013. V. 54. P. 1308–1317. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12081>
  116. Beaver K.M., Connolly E.J., Nedelec J.L., Schwartz J.A. On the Genetic and Genomic Basis of Aggression, Violence, and Antisocial Behavior // *Oxford Handbook of Evolution, Biology, and Society* / Ed. Hopcroft R.L. Oxford, 2018. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780190299323.013.15>
  117. Schwartz J.A., Beaver K.M. Exploring whether genetic differences between siblings explain sibling differences in criminal justice outcomes // *Compr. Psychiatry.* 2014. V. 55. P. 90–103.
  118. Pappa I., St Pourcain B., Benke K. et al. A genome-wide approach to children's aggressive behavior: the EAGLE consortium // *Am. J. Med. Genet. B Neuro-psychiatr. Genet.* 2016. V. 171(5). P. 562–572.
  119. Fernandez-Castillo N., Cormand B. Aggressive behavior in humans: genes and pathways identified through association studies // *Am. J. Med. Genet. B Neuro-psychiatr. Genet.* 2016. V. 171(5). P. 676–696.
  120. Vassos E., Collier D.A., Fazel S. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies of violence and aggression // *Mol. Psychiatry.* 2014. V. 19. P. 471–477. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.31>
  121. Borglum A.D., Demontis D., Grove J. et al. Genome-wide study of association and interaction with maternal cytomegalovirus infection suggests new schizophrenia loci // *Mol. Psychiatry.* 2014. V. 19. P. 325–333.
  122. Xu W., Cohen-Woods S., Chen Q. et al. Genome-wide association study of bipolar disorder in Canadian and UK populations corroborates disease loci including SYNE1 and CSMD1 // *BMC Med. Genet.* 2014. V. 15. P. 2. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-15-2>
  123. Rittschof C.C., Bukhari S.A., Sloofman L.G. et al. Neuromolecular responses to social challenge: common mechanisms across mouse, stickleback fish, and honey bee // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. P. 17929–17934. <https://doi.org/10.1073/pnas.1420369111>
  124. Zhang-James Y., Fernández-Castillo N., Hess J.L. et al. An integrated analysis of genes and functional pathways for aggression in human and rodent models // *Mol. Psychiatry.* 2018. <https://www.researchgate.net/publication/325513139>. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0068-7>
  125. Perry B.D., Pollard R. Homeostasis, stress, trauma, and adaptation: A neurodevelopmental view of childhood trauma // *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 1998. V. 7. № 1. P. 33–51. [https://doi.org/10.1016/S1056-4993\(18\)30258-X](https://doi.org/10.1016/S1056-4993(18)30258-X)
  126. Caspi A., McClay J., Moffitt T.E. et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children // *Science.* 2002. V. 297(5582). P. 851–854. <https://doi.org/10.1126/science.1072290>
  127. Kim-Cohen J., Caspi A., Taylor A. et al. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: New evidence and a meta-analysis // *Mol. Psychiatry.* 2006. V. 11. P. 903–913.
  128. Byrd A.L., Manuck S.B. MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behaviors: Meta-analysis of a gene-environment interaction // *Biol. Psychiatry.* 2014. V. 75. P. 9–17.
  129. Beaver K.M. Environmental moderators of genetic influences on adolescence delinquent involvement and victimization // *J. Adoles. Res.* 2011. V. 26. P. 84–114. <https://doi.org/10.1177/0743558410384736>
  130. Belsky J., Pluess M. Beyond diathesis stress: differential susceptibility to environmental influences // *Psychol. Bull.* 2009. V. 135(6). P. 885–908. <https://doi.org/10.1037/a0017376>
  131. Iofrida C., Palumbo S., Pellegrini S. Molecular genetics and antisocial behavior where do we stand? // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2014. V. 239(11). P. 1514–1523. <https://doi.org/10.1177/1535370214529508>
  132. Booij L., Tremblay R.E., Provençal N. et al. The developmental origins of chronic physical aggression: Biological pathways triggered by early life adversity // *J. Exp. Biol.* 2015. V. 218. P. 123–133. <https://doi.org/10.1242/jeb.111401>
  133. Ouellet-Morin I., Wong C.C.Y., Danese A. et al. Increased serotonin transporter gene (SERT) DNA methylation is associated with bullying victimization and blunted cortisol response to stress in childhood: Alongi-

- tudinal study of discordant monozygotic twins // *Psychol. Med.* 2013. V. 43. P. 1813–1823.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291712002784>
134. Wang D., Szyf M., Benkelfat C. et al. Peripheral SLC6A4 DNA methylation is associated with in vivo measures of human brain serotonin synthesis and childhood physical aggression // *PLoS One*. 2012. V. 7(6).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039501>
135. Guillemain C., Provençal N., Suderman M. et al. DNA methylation signature of childhood chronic physical aggression in T cells of both men and women // *PLoS One*. 2014. V. 9(1). e86822. P. 1–16.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086822>
136. Checknita D., Maussion G., Labonte B. et al. Monoamine oxidase A gene promoter methylation and transcriptional downregulation in an offender population with antisocial personality disorder // *Br. J. Psychiatry*. 2015. V. 206(3). P. 216–222.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.144964>
137. Yin Y., Morgunova E., Jolma A. et al. Impact of cytosine methylation on DNA binding specificities of human transcription factors // *Science*. 2017. V. 356. P. 6337. pii: eaaj2239.  
<https://doi.org/10.1126/science.aaj2239>
138. Maunakea A.K., Chepelev I., Cui K., Zhao K. Intragenic DNA methylation modulates alternative splicing by recruiting MeCP2 to promote exon recognition // *Cell Res*. 2013. V. 23. P. 1256–1269.  
<https://doi.org/10.1038/cr.2013.110>
139. Kalsotra A., Cooper T.A. Functional consequences of developmentally regulated alternative splicing // *Nat. Rev. Genet.* 2011. V. 12. P. 715–729.  
<https://doi.org/10.1038/nrg3052>
140. Shukla S., Kavak E., Gregory M. et al. CTCF-promoted RNA polymerase II pausing links DNA methylation to splicing // *Nature*. 2011. V. 479. P. 74–79.  
<https://doi.org/10.1038/nature10442>
141. Márquez C., Poirier G.L., Cordero M.I. et al. Peripuberty stress leads to abnormal aggression, altered amygdala and orbitofrontal reactivity and increased prefrontal MAOA gene expression // *Transl. Psychiatry*. 2013. 3:e216.  
<https://doi.org/10.1038/tp.2012.144>
142. Bannister A.J., Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications // *Cell Res*. 2011. V. 21. P. 381–395.  
<https://doi.org/10.1038/cr2011.22>
143. Arsenault S.V., Hunt B.G., Rehan S.M. The effect of maternal care on gene expression and DNA methylation in a subsocial bee // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. P. 1–9. Article number: 3468.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-05903-0>
144. Palumbo S., Mariotti V., Iofrida C., Pellegrini S. Genes and aggressive behavior: epigenetic mechanisms underlying individual susceptibility to aversive environments // *Front. Behav. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 117–125.  
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00117>
145. Hagenbeek F.A., Kluit C., Hankemeier T. et al. Discovery of biochemical biomarkers for aggression: A role for metabolomics in psychiatry // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2016. V. 171(5). P. 719–732.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32435>
146. Нижников А.А., Антонец К.С., Инге-Вечтомов С.Г. Амилоиды: от патогенеза к функции // *Биохимия*. 2015. Т. 80(9). С. 1356–1357.
147. Schmitz M., Zafar S., Silva C.J., Zerr I. Behavioral abnormalities in prion protein knockout mice and the potential relevance of PrP(C) for the cytoskeleton // *Prion*. 2014. V. 8. P. 381–386.  
<https://doi.org/10.4161/19336896.2014.983746>

## Genetic and Genomic Basis of Aggressive Behavior

A. Yu. Dragovich<sup>a</sup>, \* and S. A. Borinskaya<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Science, Moscow, 119991 Russia

\*e-mail: dragovich@vigg.ru

Genetic and genomic studies of aggressive behavior are of great interest both for clinical medicine, which is related to treatment of patients with various forms of personality and adaptation disorders, and for forensic purposes, in particular for prognostication of different types of crime. Moreover, genetic research of aggressive behavior have major importance in connection to social and familial relationships, dealing with relations to children in society and family. An ample literature has been published on this topic. In our review, we consider studies on genetic basis of aggressive/antisocial behavior, the data on molecular genetic associations and the results of meta analyses. The problems of genotype—social environment interaction and epigenetic mechanisms of genotype implementation in humans are discussed.

**Keywords:** aggressive/antisocial behavior, genetic polymorphism, serotonergic gene system, dopaminergic gene system, meta analysis, GWAS, monoamines, epigenetics.