

УДК 575.162:575.167:57.024

ПОЛНОГЕНОМНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ МЕТИЛИРОВАНИЯ CpG-САЙТОВ С АГРЕССИВНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

© 2021 г. С. А. Боринская¹, *, А. В. Рубанович¹, **, А. К. Ларин², А. В. Казанцева³, Ю. Д. Давыдова³, Э. В. Генерозов², Э. К. Хуснутдинова³, Н. К. Янковский¹

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

²Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
Федерального медико-биологического агентства, Москва, 119435 Россия

³Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

*e-mail: borinskaya@vigg.ru

**e-mail: rubanovich@vigg.ru

Поступила в редакцию 02.08.2021 г.

После доработки 09.08.2021 г.

Принята к публикации 10.08.2021 г.

Профиль метилирования ДНК может отражать как генетические особенности, так и внешние воздействия, которые влияют на ряд признаков человека, включая характеристики поведения, в том числе антисоциальное поведение. Для исследования связи метилирования CpG-сайтов с агрессивным поведением был определен уровень метилирования 800K-сайтов в ДНК, выделенной из периферической крови у 122 мужчин, совершивших убийства, и у 163 мужчин контрольной группы. Для 25 топовых по эффекту CpG-сайтов ($p < 1E-22$) ассоциация с агрессивным поведением воспроизводилась в тестовой выборке и оставалась значимой на уровне эпигенома после поправки на сопутствующие факторы (возраст, курение, национальность). Среди факторов, ассоциированных с генами, с которыми связаны выявленные CpG-сайты, представлены: неблагоприятные условия в детстве, курение, злоупотребление алкоголем и астма, что соответствует ранее опубликованным данным по факторам, связанным с физической агрессией. Полученные результаты вносят вклад в понимание биологических основ агрессии и выявление биомаркеров агрессивного поведения.

Ключевые слова: EWAS, метилирование ДНК, физическая агрессия, биомаркеры агрессивного поведения, антисоциальное поведение.

DOI: 10.31857/S0016675821120043

Агрессивное поведение представляет одну из важных социальных проблем. По данным Всемирной организации здравоохранения, убийства и умышленное причинение тяжкого вреда здоровью входят в ведущие причины смертности во всем мире для людей в возрасте 15–44 лет [1]. В России наиболее высокий уровень убийств наблюдался в 1990-е–2000-е годы, достигая в отдельные периоды 28–30 на 100 000 населения, но к 2018–2020 гг. снизился до 5.4–5.8 на 100 000 человек [2, 3].

Исследования показывают, что агрессивное поведение, в том числе экстремально агрессивное, ведущее к совершению серийных убийств, имеет наследственную составляющую [4–9], при этом влияние наследственности, оцененное в близнецовых исследованиях и исследованиях приемных детей, составляет около 50% [6, 10].

Средовые воздействия, такие как ряд заболеваний или стресс, или курение матери во время беременности, неблагоприятные условия воспитания в детстве и другие могут приводить к повышению риска формирования асоциального, в том числе агрессивного поведения. Особенно значимы воздействия, перенесенные в пренатальный и постнатальный периоды, которые, как показано для человека и модельных животных, могут вызывать долговременные эпигенетические модификации активности генов, связанных с регуляцией поведения, в том числе за счет изменения уровня метилирования специфичных CpG-сайтов [11–17]. Показано, для некоторых признаков предикция на основе уровня метилирования ассоциированных с признаком эпигенетических маркеров более эффективна, чем на основе полигенного показателя риска [18, 19]. Изменения уровня метилирования CpG-сайтов, связанные с агрессивным поведением, показаны как в иссле-

дованиях отдельных генов, так и в полногеномном анализе ассоциаций эпигенетических маркеров (EWAS, epigenome-wide association studies) (см. обзор и ссылки в [17]). Уровень агрессии в этих исследованиях определяется по преступным деяниям, либо опросникам, оценивающим проявления агрессивного поведения. Однако биомаркеры агрессивного поведения, в том числе экстремальной физической агрессии, проявляющейся как умышленное убийство, которые воспроизводились бы от исследования к исследованию, до настоящего времени не выявлены [17, 20], поэтому поиск их представляется актуальным.

В данной работе мы провели полногеномное исследование ассоциации уровня метилирования CpG-сайтов в ДНК периферической крови с агрессивным поведением у мужчин, совершивших убийство, в сравнении с мужчинами контрольной популяционной выборки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы образцы венозной крови лиц, совершивших убийства и госпитализированных для психиатрического обследования в 2016–2018 гг. Все образцы крови были собраны у неродственных индивидов под контролем биоэтического комитета ИБГ УФИЦ РАН с соблюдением процедуры “информированного согласия” и сбором данных о месте рождения, национальной принадлежности, курении, потреблении алкоголя и социоэкономических характеристиках. В группу лиц с агрессивным поведением (совершивших убийства) вошло 134 мужчины в возрасте 40.9 ± 13.4 лет – русских, татар, башкир, удмуртов и других национальностей. Контрольная группа представлена образцами: ДНК из ранее собранных популяционных коллекций лаборатории анализа генома ИОГен РАН и коллекций биологических материалов человека ИБГ УНЦ РАН и включала 163 мужчин в возрасте 46.1 ± 9.4 – лет русских, татар, башкир, удмуртов и др. ДНК выделена из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции.

Анализ паттернов метилирования проводился согласно методике производителя с помощью чипа InfiniumMethylationEPICBeadChipKit (Illumina, США) (EPIC 850K), который обеспечивает определение уровня метилирования 863904 CpG-сайтов, покрывающих весь геном [21, 22]. Вслед за экспериментальным определением уровня метилирования проводили нормализацию данных с контролем качества определения метилирования по каждому сайту, контролем качества образца (исключаются образцы с большим количеством

сайтов с некачественно определенным уровнем метилирования), нормализацией значений для коррекции технических ошибок, нормализация значений для коррекции групповых эффектов (чип/чип корреляция) согласно процедурам, описанным в [22]. Из общего количества сайтов, для которых были получены оценки уровней метилирования (beta) с использованием описанного выше метода нормализации данных, после контроля качества метилирования по сайтам и образцам осталось 823843 CpG-сайтов, а четыре образца не прошли контроль качества.

Исследуемые образцы были разделены на две группы – обучающая выборка (52 мужчин с агрессивным поведением и 126 в контрольной группе) и подтверждающая выборка (82 и 37 образцов соответственно). Обучающая и подтверждающая выборки были независимыми и анализировались в различные периоды исследования. Значимость различий уровней метилирования CpG-сайтов у убийц по сравнению с контролем оценивалась по непараметрическому тесту Манна–Уитни. Анализ возможных эффектов сопутствующих факторов (возраст, курение, национальность) проводился по методу ANOVA, реализованному в программе SPSS v. 12.

Фенотипы, сопряженные с изменениями паттернов метилирования генов, к которым относятся выявленные CpG-сайты, приведены согласно открытой базе данных Атлас EWAS [23], который с одержит описания 288974 CpG в 35594 генах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе метилома с помощью чипа EPIC 850 K у мужчин с агрессивным поведением в сравнении с мужчинами контрольной выборки в обучающей выборке было обнаружено 19876 CpG-сайтов, уровень метилирования которых отличался со статистической значимостью выше порогового согласно поправке на множественное тестирование (поправка Бонферрони ($0.05/823843 = 6.1E-9$)). Из них 25 топовых по эффекту CpG-сайтов ($p < 1E-22$) уверенно воспроизводились в тестовой выборке (табл. 1, рис. 1). Влияние сопутствующих факторов (возраст, курение, национальность) оказалось незначимым (табл. 2).

Согласно описанию CpG-сайтов чипа EPIC 850K Infinium Methylation EPIC v1.0 B5 Manifest File (<https://support.illumina.com/downloads/infinium-methylationepic-v1-0-product-files.html>) 22 из выявленных нами сайтов расположены в теле, шельфе или в промотрном участке 20 структурных генов и генов микроРНК, тогда как для трех сайтов связь с генами неизвестна. Согласно информации, представленной в атласе EWAS [23],

Таблица 1. Топовые по эффекту CpG-сайты, уровень метилирования которых ассоциирован с агрессивным поведением

Название CpG-сайта	Ген	Локализация	Фенотипы	Значимость различий	
				обучающая выборка	тестовая выборка
cg20450977	<i>MTRNR2L8</i>	Тело гена, вне островка	Неблагоприятные условия в детстве, ИМТ, бесплодие	1.9E-44	1.0E-47
cg24159721	<i>RP11-206L10.17</i>	То же	Fibroblasts	8.3E-44	5.5E-48
cg27559706	<i>DHFR</i>	Промотор, шельф	Курение, синдром Дауна	1.5E-33	1.5E-36
cg15890734	<i>DHFR</i>	Тело гена, шельф	То же	4.0E-32	2.9E-46
cg11628021	–	–	–	4.9E-32	1.5E-03
cg05001044	<i>RP11-206L10.17</i>	Тело гена, вне островка	Возраст, болезнь Крейтцфельдта–Якоба, синдром Дауна	6.7E-32	7.7E-34
cg11894324	<i>RP5-857K21.5</i>	Тело гена, шельф	–	2.3E-30	2.2E-39
cg16581032	–	–	–	2.2E-29	6.9E-48
cg17759706	<i>ANKRD11</i>	Тело гена, шельф	Неблагоприятные условия в детстве, возраст, алкогольная зависимость, курение, астма, ИМТ	4.8E-28	1.6E-05
cg16340030	<i>STX3</i>	Тело гена, вне островка	Астма, синдром Дауна	7.3E-28	1.3E-10
cg16267121	<i>MTRNR2L3</i>	Промотор, шельф	Астма, колоректальный рак	1.5E-27	2.7E-46
cg23106865	<i>MTRNR2L6</i>	Промотор, вне островка	То же	1.7E-27	5.8E-08
cg22400896	<i>DENND5A</i>	Тело гена, вне островка	Возраст, курение, лейкемия	3.2E-27	1.2E-05
cg11330075	<i>hsa-mir-1977, RP5-857K21.4</i>	Тело гена, шельф	–	8.8E-27	1.2E-45
cg05812299	<i>MTRNR2L5</i>	Промотор, шельф	Астма, колоректальный рак	2.9E-25	4.7E-23
cg25191519	<i>SPG7</i>	Тело гена, шельф	Неблагоприятные условия в детстве, возраст, алкогольная зависимость, курение, астма, ИМТ, синдром Дауна	3.3E-25	1.3E-05
cg27573888	<i>C1orf38</i>	Тело гена, вне островка	–	1.6E-23	2.0E-05
cg27237039	<i>SNRNP48</i>	Тело гена, шельф	Возраст, синдром Дауна	3.2E-23	2.6E-03
cg03228760	<i>SS18L1</i>	То же	Возраст, курение, алкогольная зависимость	4.1E-23	1.1E-09

Таблица 1. Окончание

Название CpG-сайта	Ген	Локализация	Фенотипы	Значимость различий	
				обучающая выборка	тестовая выборка
cg14215390	<i>PHF20</i>	Промотор, берег	Возраст, курение	5.1E-23	1.9E-03
cg12376350	<i>hsa-mir-1977, RP5-857K21.4</i>	Тело гена, шельф	—	1.1E-22	4.9E-38
cg22914762	<i>MTRNR2L13</i>	Промотор, вне островка	Болезнь Бехчета, рецептор фактора некроза опухоли	1.1E-22	4.9E-15
cg23127585	—	Шельф	Синдром Шегрена	3.6E-22	6.1E-06
cg26634885	<i>PLCD3</i>	Промотор, островок	Шизофрения, возраст, курение, астма, синдром Дауна	5.7E-21	7.4E-07
cg03838322	<i>ZNF326</i>	Тело гена, шельф	Высокое потребление насыщенных жирных кислот, инсулиновая резистентность	5.8E-21	1.1E-04

Примечание. Прочерки означают, что нет данных.

метилование других CpG-сайтов в генах, с которыми связаны выявленные нами CpG-сайтов, ассоциировано с курением и возрастом (по восьми случаям среди наших 25 сайтов), с неблагоприятными условиями в детстве и злоупотреблением алкоголя (по трем генам), с астмой (сайты в семи генах), столько же с синдромом Дауна и один сайт в гене, ассоциированном с шизофренией. Для того, чтобы оценить обогащенность выявленной группы генов генами с какими-либо определенными функциями, мы сравнили частоту встречаемости ассоциированных с генами фенотипов в выявленной нами группе и в целом в атласе EWAS (табл. 3). В выявленной группе генов в два раза чаще, чем в среднем по атласу EWAS представлены гены, ассоциированные с неблагоприятными условиями в детстве, курением, потреблением алкоголя и астмой. Изменение уровня метилирования аналогичных групп генов (ассоциированных с неблагоприятными условиями в детстве, курением и потреблением алкоголя и иммунными функциями) выявлено в опубликованных исследованиях связи метилирования с агрессивным поведением [17, 24]. В настоящем исследовании указанное превышение частоты было статистически значимым лишь для астмы ($p = 0.019$); для неблагоприятных условий в детстве, курения и потребления алкоголя превышения частот оказались на уровне

тенденции ($0.05 < p < 0.07$). Для остальных выявленных фенотипов частота встречаемости близка к средней частоте встречаемости в атласе EWAS.

В исследованиях эпигенетических маркеров, ассоциированных со средовыми воздействиями, такими как курение [25] или неблагоприятными условиями в детстве [26], наблюдается воспроизводимость большинства связанных с этими признаками эпигенетических маркеров от исследования к исследованию. Однако для агрессивного поведения такие устойчиво воспроизводимые маркеры пока не выявлены [17, 20, 24]. Выявленные в данном исследовании маркеры, ассоциированные с экстремально агрессивным поведением (убийством), необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях на независимых выборках. Поиск биомаркеров агрессивного поведения, как указывающих на причинные изменения, лежащих в основе связанных с агрессивией нейроэндокринных, иммунных и метаболических нарушений, так и маркеров, отражающих сопряженные влияния окружающей среды, соответствует общей стратегии развития мер предотвращения асоциального поведения, включающей как мониторинг семейных и социоэкономических факторов, так и медико-биологических [20, 27–30].

Работа выполнена в рамках мероприятия 5 “Разработка методики определения статуса гене-

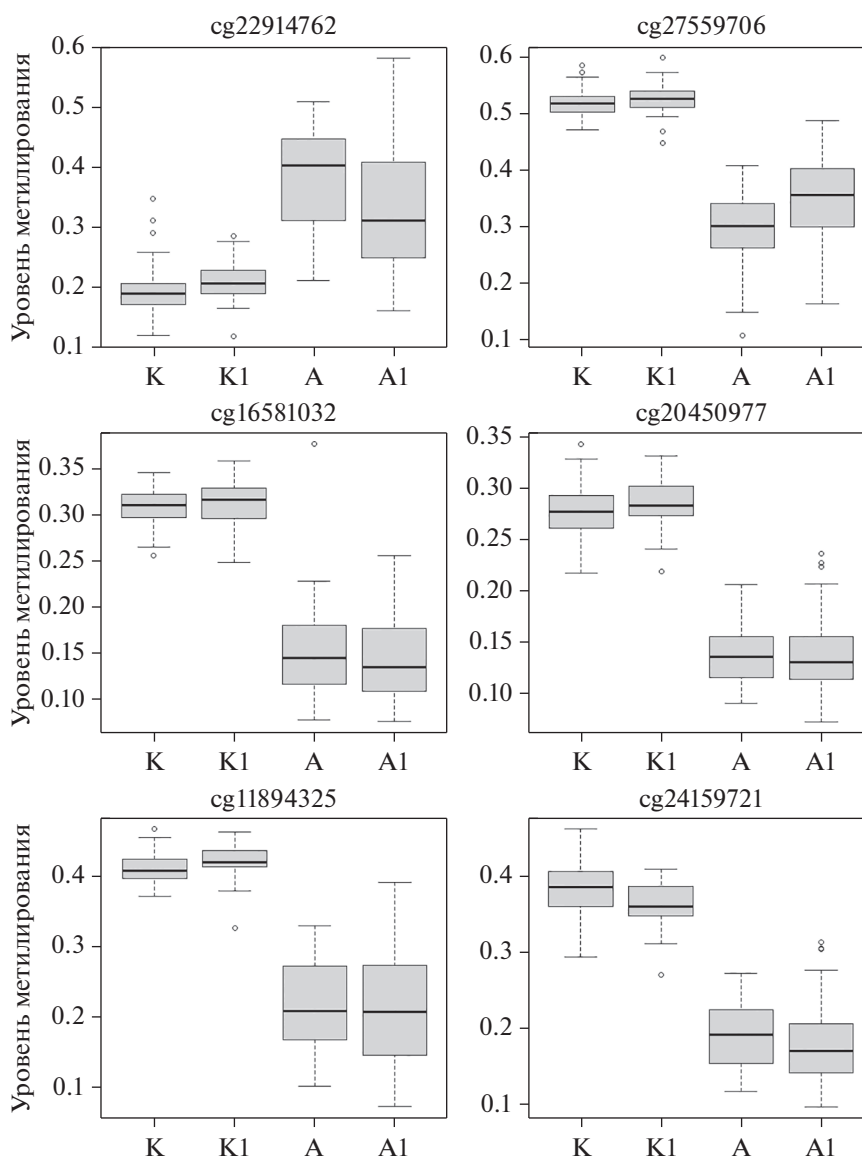


Рис. 1. Примеры гипер- и гипометилирования CpG-сайтов у убийц по сравнению с контролем. А – агрессивное поведение, К – популяционный контроль, индекс “1” маркирует тестовую выборку, оси абсцисс – исследованные выборки.

тических локусов и прижизненной модификации участков ДНК, влияющих на психоэмоциональный статус человека” 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”) при финансовой поддержке Министерства науки и образования РФ (Государственный контракт № 011-17 от 26.09.2017).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Таблица 2. Значимость влияния ковариат (возраст, курение, национальность) на различия уровней метилирования между группами с агрессивным поведением и контролем

Факторы	Значимость действия фактора (<i>p</i> -значения)							
	статус		возраст		курение		национальность	
	А-К	А1-К1	А-К	А1-К1	А-К	А1-К1	А-К	А1-К1
cg20450977	3.4E-56*	7.8E-41*	0.901	0.432	0.079	0.743	0.478	0.113
cg24159721	9.5E-54*	3.3E-39*	0.576	0.056	0.007*	0.563	0.859	0.069
cg27559706	6.9E-64*	1.7E-23*	0.006*	0.410	0.185	0.016*	0.627	0.425
cg15890734	3.5E-54*	9.9E-36*	0.386	0.141	0.964	0.514	0.129	0.123
cg11628021	4.3E-27*	4.0E-03*	0.358	0.562	0.464	0.748	0.694	0.273
cg05001044	3.0E-62*	6.1E-22*	0.294	0.240	0.765	0.959	0.938	0.770
cg11894324	2.5E-58*	1.9E-26*	0.088	0.212	0.239	0.606	0.312	0.684
cg16581032	2.0E-51*	5.8E-36*	0.428	0.277	0.299	0.459	0.637	0.383
cg17759706	1.8E-18*	6.9E-06*	0.418	0.779	0.492	0.683	0.709	0.632
cg16340030	2.5E-12*	8.5E-06*	0.306	0.423	0.292	0.263	0.612	0.789
cg16267121	3.2E-45*	4.6E-33*	0.035	0.235	0.220	0.644	0.167	0.346
cg23106865	1.0E-18*	1.1E-04*	0.767	0.959	0.273	0.778	0.210	0.029
cg22400896	2.9E-12*	5.5E-05*	0.736	0.120	0.116	0.156	0.446	0.294
cg11330075	1.4E-46*	3.8E-32*	0.736	0.254	0.571	0.747	0.779	0.519
cg05812299	4.9E-38*	1.4E-15*	0.487	0.050	0.435	1.0E-04*	0.196	0.008*
cg25191519	4.2E-17*	1.5E-04*	0.548	0.859	0.392	0.100	0.501	0.073
cg27573888	2.5E-15*	3.2E-05*	0.517	0.307	0.546	0.075	0.229	0.708
cg27237039	3.2E-11*	2.0E-03*	0.501	0.145	0.828	0.405	0.687	0.129
cg03228760	2.3E-18*	3.4E-07*	0.050	0.935	0.964	0.907	0.168	0.990
cg14215390	2.2E-14*	9.0E-03*	0.590	0.218	0.379	0.114	0.574	0.550
cg12376350	1.5E-27*	5.3E-27*	0.760	0.191	0.026*	0.328	0.275	0.068
cg22914762	8.5E-33*	7.4E-10*	0.719	0.084	0.769	0.001*	0.054	0.002*
cg23127585	2.2E-11*	1.3E-04*	0.322	0.425	0.229	0.751	0.636	0.316
cg26634885	3.5E-09*	7.5E-06*	0.226	0.146	0.251	0.047*	0.737	0.169
cg03838322	3.9E-14*	2.0E-03*	0.005	0.999	0.345	0.905	0.560	0.943

Примечание. Значимые различия отмечены звездочкой.

Таблица 3. Частота встречаемости фенотипов, ассоциированных с генами, с которыми связаны выявленные CpG-сайты

Фенотип	Данное исследование		Атлас EWAS		<i>p</i> -value
	количество ассоциированных генов	частота	количество ассоциированных генов	частота	
Неблагоприятные условия в детстве	3	0.188	3348	0.094	0.057
Курение	8	0.500	12603	0.354	0.072
Потребление алкоголя	3	0.188	3273	0.092	0.053
Возраст	8	0.500	14296	0.402	0.145
Астма	7	0.438	8352	0.235	0.019
Синдром Дауна	7	0.438	12062	0.339	0.137
Шизофрения	1	0.063	2846	0.080	0.369

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Preventing suicide: A global imperative. World Health Organization. 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/131056>
2. Боданов С.В., Ренецкая А.Л. Убийства в России и США: сравнительный анализ криминальной статистики // Криминол. журн. Байкальского гос. ун-та эконо. права. 2009. № 4. С. 13–22.
3. ЕМИСС [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.fedstat.ru>. (дата обращения: 05.07.2021).
4. Craig I.W., Halton K.E. Genetics of human aggressive behavior // Hum. Genet. 2009. V. 126. № 1. P. 101–113. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0695-9>
5. Pavlov K.A., Chistiakov D.A., Chekhonin V.P. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans // J. Appl. Genet. 2012. V. 53. № 1. P. 61–82. <https://doi.org/10.1007/s13353-011-0069-6>
6. Plomin R., DeFries J.C., Knopik V.S., Neiderhiser J. Behavior Genetics (6th ed.). N.Y.: Worth Publ., 2013. 560 p.
7. Tiihonen J., Rautiainen M., Ollila H.M. et al. Genetic background of extreme violent behavior // Mol. Psychiatry. 2015. V. 20. № 6. P. 786–792. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.130>
8. Лазебный О.Е., Куликов А.М., Бутовская П.П. и др. Анализ агрессивного поведения с помощью 250 SNP-маркеров у молодых русских мужчин // Генетика. 2020. Т. 56. № 9. С. 1075–1086. <https://doi.org/10.31857/S0016675820080093>
9. Драгович А.Ю., Боринская С.А. Генетическая и геномная основа агрессивного поведения человека // Генетика. 2019. Т. 55. № 12. С. 1381–1396.
10. Waltes R., Chiochetti A.G., Freitag C.M. The neurobiological basis of human aggression: A review on genetic and epigenetic mechanisms // Am. J. Med. Genet. Part B. Neuropsychiatric Genetics. 2015. V. 171. № 5. P. 650–675. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32388>
11. Martin E.M., Fry R.C. Environmental influences on the epigenome: Exposure-associated DNA methylation in human populations // Annu Rev. Public Health. 2018. V. 39. P. 309–333. <https://doi.org/10.1146/annurevpublhealth-040617-014629>
12. Tielbeek J.J., Johansson A., Polderman T.J.C. et al. Genome-wide association studies of a broad spectrum of antisocial behavior // JAMA Psychiatry. 2017. V. 74. № 112. P. 1242. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3069>
13. Chistiakov D.A., Chekhonin V.P. Early-life adversity-induced long-term epigenetic programming associated with early onset of chronic physical aggression: Studies in humans and animals // World J. Biol. Psychiatry. 2019. V. 20. № 4. P. 258–277. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1322714>
14. Dintsova V.V., Roetman P.J., Ip H.F. et al. Genomics of human aggression: Current state of genome-wide studies and an automated systematic review tool // Psychiatr. Genet. 2019. V. 29. № 5. P. 170–190. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000239>
15. Ip H.F., van der Laan C.M., Brikell I. et al. Genetic Association Study of Childhood Aggression across raters, instruments and age // Transl. Psychiatry. 2021. V. 11. № 1. P. 413. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01480-x>
16. van Dongen J., Hagenbeek F.A., Suderman M. et al. DNA methylation signatures of aggression and closely related constructs: A meta-analysis of epigenome-wide studies across the lifespan // Mol. Psychiatry. 2021. V. 26. P. 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00987-x>
17. Shah S., Bonder M.J., Marioni R.E. et al. Improving phenotypic prediction by combining genetic and epigenetic associations // Am. J. Hum. Genet. 2015. V. 97. № 1. P. 75–85. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.05.014>
18. McCartney D.L., Hillary R.F., Stevenson A.J. et al. Epigenetic prediction of complex traits and death // Genome Biol. 2018. V. 19. № 1. P. 136. <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1514-1>
19. Мустафин Р.Н., Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф. и др. Эпигенетика агрессивного поведения // Генетика. 2019. Т. 55. № 9. С. 987–997.
20. Mijans M., Seidel J., Begemann M. et al. Violent aggression predicted by multiple pre-adult environmental hits // Mol. Psychiatry. 2019. V. 24. P. 1549–1564. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0043-3>
21. Pidsley R., Zotenko E., Peters T.J. et al. Critical evaluation of the Illumina Methylation EPIC BeadChip microarray for whole-genome DNA methylation profiling // Genome Biol. 2016. V. 17. № 1. P. 208. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1066-1>
22. Wu M.C., Kuan P.F. A guide to Illumina bead chip data analysis // DNA Methylation Protocols. Methods in Molecular Biology / Ed. Tost J. N.Y.: Humana Press, 2018. V. 1708. P. 303–329.
23. EWAS Atlas [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://ngdc.cncb.ac.cn/ewas/atlas/index> (дата обращения: 05.07.2021).
24. Cecil C.A.M., Walton E., Pingault J.B. et al. DRD4 methylation as a potential biomarker for physical aggression: An epigenome-wide, cross-tissue investigation // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr Genet. 2018. V. 177(8). P. 746–764. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32689>
25. Silva C.P., Kamens H.M. Cigarette smoke-induced alterations in blood: A review of research on DNA methylation and gene expression // Exp. Clin. Psychopharmacol. 2021. V. 29. № 1. P. 116–135. <https://doi.org/10.1037/pha0000382>
26. Cecil C.A.M., Zhang Y., Nolte T. Neurosci childhood maltreatment and DNA methylation: A systematic review // Biobehav. Rev. 2020. V. 112. P. 392–409. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.019>
27. Raine A. Biosocial studies of antisocial and violent behavior in children and adults: A review // J. Abnorm. Child Psychol. 2002. V. 30. № 4. P. 311–326. <https://doi.org/10.1023/a:1015754122318>
28. Fazel S., Gulati G., Linsell L. et al. Schizophrenia and violence: Systematic review and meta-analysis // PLoS Med. 2009. V. 6. № 8. P. e1000120. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000120>
29. Tuvblad C., Baker L.A. Human aggression across the lifespan: Genetic propensities and environmental moderators // Adv. in Genetics. 2011. V. 75. P. 171–214. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380858-5.00007-1>

30. *Ehrenreich H.* The impact of environment on abnormal behavior and mental disease // *EMBO Rep.* 2017. V. 18.

№ 5. P. 661–665.
<https://doi.org/10.15252/embr.201744197>

Epigenome Wide Study of Association of CpG Sites Methylation and Aggressive Behavior

S. A. Borinskaya^{a, *}, A. V. Rubanovich^{a, **}, A. K. Larin^b, A. V. Kazantseva^c, Yu. V. Davydova^c,
E. V. Generozov^b, E. K. Khusnutdinova^c, and N. K. Yankovsky^a

^a*Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia*

^b*Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical
Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, 119435 Russia*

^c*Institute of Biochemistry and Genetics UFRS Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: borinskaya@vigg.ru*

***e-mail: rubanovich@vigg.ru*

The DNA methylation profile may reflect both genetic features and exposure to external factors that affect certain human traits, including behavioral characteristics. To study an association of CpG methylation with aggressive behavior, the methylation level of 800K sites was determined in peripheral blood DNA samples from 122 men who have committed murder and 163 men of a control group. For 25 top CpG sites ($p < 1E-22$), the association with aggressive behavior was reproduced in the test sample and remained significant at the epigenome level after correction for concurrent factors (age, smoking status, and ethnicity). Phenotypes associated with genes that correspond to the identified CpG sites include child abuse, smoking, alcohol abuse, and asthma, in agreement with published data on physical aggression-associated factors. These results contribute to understanding the biological basis of aggression and identifying biomarkers of aggressive behavior.

Keywords: EWAS, DNA methylation, physical aggression, biomarkers of aggressive behavior, antisocial behavior.