

УДК: 575:159.9.019.4:616.89-008.444.9

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И СРЕДОВЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ М.В.Шустикова

*Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина (Харьков, Украина)  
m\_v\_shustikova@mail.ru*

Рассмотрены результаты исследований роли генетических и средовых факторов в варибельности проявления агрессии. Проведен обзор современных представлений о характере генетической детерминации агрессивного поведения у человека и животных. Показано, что генетическая регуляция агрессивного поведения осуществляется путем контроля моноаминергических систем мозга. Представлены результаты экспериментов по исследованию функциональной регуляции экспрессии моноаминергических генов с применением этологической модели. На основе обзора данных, сделан вывод о влиянии на склонность к агрессии генетического полиморфизма и о зависимости транскрипционной активности моноаминергических генов от опыта агрессии и побед.

Ключевые слова: *агрессия, медиаторные системы, моноаминергические гены, социальная конфронтация, стратегии поведения.*

### **Введение**

Агрессия как форма поведения проявляется в контексте социальных взаимодействий и нацелена на причинение вреда другому индивиду или группе вопреки их желанию и сопротивлению (Бэрон, Ричардсон, 1999; Eibl-Eibesfeldt, 1985). Агрессия является реализацией склонности к агрессивному поведению, выражением агрессивности как личностной черты. Выступая в качестве одной из стратегий поведения в социальных конфронтациях, агрессия способствует поддержанию структуры и иерархии доминантно-субординантных отношений. Изучение роли наследственности и среды в межиндивидуальной вариативности данной психологической характеристики является актуальной темой современных исследований в области психогенетики и генетики поведения.

### **Роль генетических факторов в варибельности проявления агрессии**

При изучении роли генетических факторов в варибельности проявления агрессии используют различные методы генетического анализа. Результаты близнецовых и семейных исследований позволяют заключить, что индивидуальные различия по агрессивности в популяции в значительной степени (до 50%) обусловлены генетическими особенностями индивида (Miles, Carey, 1997). Подтверждая мнение Х.Г.Бруннера о том, что концепция одного «гена агрессии» нереалистична (Brunner, 1996), Ф.Коккаро с коллегами, используя метод близнецов, показали, что на склонность к агрессии могут влиять многие гены и сложные межгенные взаимодействия. Согласно данным, полученным с использованием опросника Buss-Durkee Hostility Inventory, индивидуальные различия по субшкале «прямая агрессия» на 40% объясняется аддитивным эффектом отдельных аллелей, изменчивость показателей «непрямая агрессия», «раздражительность» и «вербальная агрессия» обусловлены межаллельными взаимодействиями (40%, 37% и 28% дисперсии соответственно) (Coccaro et al., 1997).

Генетическая детерминация агрессивного поведения у животных подтверждена методом сопоставления инбредных линий мышей и крыс (Куликов, Попова, 1980). Изучение характера наследования агрессивности у потомков первого поколения от скрещивания линий, контрастных по данному признаку, показало аддитивный характер наследования некоторых показателей агрессивности (Hahn, Haber, 1982), наличие материнского эффекта (Eleftheriou, Baily, Denenberg, 1974). Получены данные, указывающие на влияние Y-хромосомы на межсамцовую агрессию (Stewart, Manning, Batty, 1980). Установлено, что агрессивное поведение находится под полигенным контролем – известно, по крайней мере, 17 генов, влияющих на проявление агрессии (Miczek et al., 2001).

Согласно современным представлениям о том, что генетическая регуляция поведения осуществляется путем генетического контроля нервных механизмов его регуляции, полагают, что наследственность детерминирует личностный порог активации специфических нейрогуморальных реакций, связанных с агрессивным поведением. Поскольку основными регуляторами поведения являются медиаторные системы головного мозга, то варибельность проявления агрессии может определяться полиморфизмом генов, белковые продукты которых обеспечивают активность ферментов синтеза и катаболизма медиаторов и гормонов, участвующих в регуляции агрессивного поведения (Кудрявцева и др., 2004). К группе медиаторных систем, участвующих в регуляции

агресии, относятся моноаминергические системы: серотонергическая, а также дофаминергические и опиоидергические системы. Механизмы генетической регуляции серотонергической и дофаминергических систем достаточно хорошо изучены.

#### **Генетический контроль моноаминергических систем**

Поиск генов, вовлеченных в регуляцию поведения, осуществляется методом сцеплений, с помощью которого устанавливают связь качественного признака с определенным участком хромосомы и методом ассоциаций, который позволяет исследовать влияние генетического полиморфизма на количественные поведенческие признаки. Гены, контролирующие вовлеченные в механизмы обеспечения нейробиологии агрессии белки, условно названы моноаминергическими.

Регуляция метаболизма серотонина (5-НТ) осуществляется генетическим контролем белковых элементов серотонергической системы, к которым относятся: триптофангидроксилаза (фермент синтеза, являющийся маркером функционального состояния серотонергической системы), моноаминоксидаза-А (фермент катаболизма), серотониновый транспортер и серотониновые рецепторы. Вовлеченность серотониновой системы мозга в механизмы экспрессии генетически детерминированной предрасположенности к агрессивной реакции подтверждена результатами исследований на генетических моделях. Предполагается, что повышенная готовность к развитию защитно-оборонительного поведения у животных связана с генетически детерминированной плотностью 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов в структурах мозга (Попова, 2004). Найдена достоверная положительная корреляция у самцов мышей различных линий между активностью фермента 5-НТ-триптофангидроксилазы (ТПГ) в стволе мозга и уровнем агрессивности (Kulikov, Popova, 1996). Значительное усиление агрессивности демонстрируют мыши линии Tg8 с генетическим нокаутом моноаминоксидазы-А (МАО-А) (Попова, 2004). Необходимо отметить, что высокая агрессивность мышей с генетическим нокаутом МАО-А сочетается с повышенным уровнем 5-НТ в большинстве структур мозга. Это расширяет имеющиеся представления о том, что повышение уровня серотонина ведет к понижению агрессивности, и в настоящее время предполагается, что определяющим фактором является не сам по себе повышенный или пониженный уровень серотонина в мозге, а функциональное состояние 5-НТ-рецепторного аппарата, которое в значительной мере зависит от уровня серотонинового транспортера (СЕРТ), участвующего во внутринеурональной инактивации МАО (Попова, 2004). Связь между уровнем агрессии и активностью гена СЕРТ установлена в ряде исследований (Sander et al., 1998; Retz et al., 2004; Hallikainen et al., 1999). Ген, кодирующий транспортер серотонина, локализован в 17 хромосоме, кодирующий триптофангидроксилазу ген находится в хромосоме 11. Поиск ассоциаций между генами СЕРТ и тревожностью, ТПГ и агрессивностью, являются перспективными линиями исследования генных основ темперамента (Алфимова, Трубников, 2000).

Повышенная агрессивность характерна для мужчин голландского семейства с мутацией гена МАО-А (Brunner et al., 1993). Известно, что кодирующий МАО-А ген расположен в X-хромосоме и помимо катаболизма серотонина регулирует процессы деградации дофамина (ДА) и норадреналина (НА). Проведенные исследования подтверждают наличие связи между проявлением агрессии и увеличенной нейротрансмиссией катехоламинов у людей и животных. Прямое вовлечение дофаминергической системы в механизмы агрессии подтверждено измерениями уровня ДА до, в момент и после проявления агрессии у крыс (Miczek, Tornatzky, 1996). Синтез ДА регулируется геном, кодирующим специфический фермент тирозингидроксилазу (ТГ), а его инактивация – геном дофаминового транспортера (ДАТ). Центральная роль в катаболизме ДА и НА мозга принадлежит катехол-О-метилтрансферазе (КОМТ). КОМТ ассоциируется со многими психиатрическими заболеваниями, установлена связь низкоактивной КОМТ с патологической агрессией (Lachman et al., 1996). Сильную межсамцовую агрессию демонстрируют гетерозиготные нокаутные по гену КОМТ самцы мышей, у которых активность КОМТ снижена по сравнению с гомозиготами (Gogos et al., 1998).

#### **Влияние средовых факторов на проявление агрессии**

Результаты исследований влияния генотипа и среды на вариативность агрессивного поведения показали, что средовые факторы объясняют не менее половины индивидуальных различий по данному признаку у людей. Средовые влияния, согласно сформулированным Д.Роу и Р.Пломиным представлениям, разделяют на общие (совпадающие) у сравниваемых пар родственников и индивидуальные (различающиеся) (Rowe, Plomin, 1981). Исследовательские проекты по изучению агрессии, выполненные на разновозрастных выборках, обнаружили вклад генотипа и общей среды в вариативность данной характеристики у детей (с тенденцией к увеличению степени влияния генетических факторов с возрастом), вклад генотипа и индивидуальной среды при отсутствии влияния общей среды у взрослых (Rushton et al., 1986; Vernon et al., 1999). Преимущество вклада

индивидуальной среды в вариативность агрессии указывает на значимость личного опыта в формировании различий по склонности к агрессивному поведению.

С позиций психогенетики, стратегии поведения реализуются в ходе межличностных отношений и являются результирующей взаимного влияния генотипа и среды – *ГС-взаимодействий и ГС-корреляций*. Одной из наиболее значимых ситуаций, провоцирующих агрессию, является ситуация социальных конфронтаций. Отмечено, что позитивный опыт агрессии и побед предопределяет демонстрацию агрессивного поведения в последующих социальных конфликтах и закрепляет агрессивную стратегию поведения у людей и животных (Moyer, 1987), а негативный опыт социального поражения формирует противоположную стратегию – стратегию подчинения (Valzelly, 1981).

Согласно результатам исследований, предполагается, что под влиянием повторного опыта агрессии и побед, происходит трансформация врожденных механизмов регуляции агрессивного поведения в патологические, являющиеся следствием аккумуляции сдвигов в активности нейрохимических систем мозга: снижения тормозного контроля серотонергической системы, активации дофаминергических и опиоидергических систем (Кудрявцева, 2004). Помимо ситуации борьбы, провоцирующим агрессию фактором может являться любая длительно сохраняющаяся и оказывающая стрессирующее воздействие негативная среда.

В целом, проявление агрессии или подчинения в определенных условиях среды, в значительной степени зависит от состояния моноаминергических систем мозга, которое определяется наследственно обусловленной активностью генов, кодирующих ферменты синтеза и катаболизма медиаторов, однако функциональное состояние генов может изменяться под влиянием средовых воздействий.

#### **Изменение экспрессии моноаминергических генов в результате позитивного опыта агрессии**

Зависимость функционального состояния генов от средовых воздействий была установлена в различных экспериментах. Так, обнаружена индукция ранних генов в клетках головного мозга в результате хронического эмоционального и социального стресса у мышей (Matsuda et al., 1996). Отмечено, что в результате хронических стрессирующих воздействий у людей и животных, происходит изменение экспрессии контролирующих синтез и разрушение катехоламинов и перестройку серотонергической системы генов ТГ и ДАТ (Sands et al., 2000; Miller et al., 1999), СЕРТ и МАО-А (Owens, Nemeroff, 1994; Попова, Войтенко, Маслова, 1989), что приводит к различным психоэмоциональным расстройствам.

Теоретическое предположение, что изменение активности моноаминергических генов также может являться следствием демонстрации агрессивного поведения, было подтверждено на основе модели сенсорного контакта. Данная этологическая модель формирует у самцов мышей агрессивное поведение, отвечающее формальным критериям преднамеренной или обученной агрессии у человека. Отмечено, что хроническое проявление агрессии у самцов мышей, сопровождаемое длительной активацией дофаминергических систем, стимулирует экспрессию ответственных соответственно за синтез и инактивацию ДА генов ТГ и ДАТ и снижает экспрессию гена КОМТ. Обнаружено, что под влиянием повторного опыта агрессии происходит снижение синтеза белков СЕРТ и МАО-А, что приводит к изменению функционального состояния 5-НТ-рецепторного аппарата (Кудрявцева и др., 2004).

Таким образом, в настоящее время экспериментально подтверждена зависимость функциональной или физиологической экспрессии моноаминергических генов от позитивного опыта агрессии и побед в социальных конфронтациях.

#### **Заключение**

Согласно анализу современных представлений о характере генетической и средовой регуляции агрессивного поведения, генетическая компонента варибельности проявления агрессии определяется полиморфизмом моноаминергических генов, вовлеченных в нейрохимическую регуляцию медиаторных систем мозга. Поскольку активность моноаминергических систем может изменяться в результате воздействия средовых факторов, то функциональное состояние генов также находится в зависимости от средовых воздействий. Повторный опыт агрессии и побед индуцирует трансформацию врожденных механизмов регуляции агрессивного поведения в патологические, основанные на аккумуляции нейрохимических сдвигов в мозге, что приводит к усилению агрессивности. Эти динамические изменения вовлекают участвующие в медиации агрессивного поведения гены, изменяя их экспрессию. Таким образом, можно сказать, что уровень агрессии зависит от активности генов, определяющих ответ генетических и медиаторных систем на средовые стимулы и изменяющих свой транскрипционный статус под влиянием развития дисбаланса в активности моноаминергических систем в результате воздействия средовых факторов.

**Список литературы**

- Алфимова М.В., Трубников В.И. Генные основы темперамента и личности // Вопросы психологии. - 2000. - №2. - С. 115-118.
- Алфимова М.В., Трубников В.И. Психогенетика агрессивности // Вопросы психологии. - 2000. - №6. - С. 112-123.
- Бэррон Р., Ричардсон Д. Агрессия. - СПб.: Питер, 1999. - 352с.
- Егорова М.С. Генетика поведения: психологический аспект. – Москва: Socio Logos, 1995. - 155с.
- Кудрявцева Н.Н. А Лоренц-то был прав! Или накапливается ли агрессивная энергия? // Генетика. - 2004. - Т.40, №6. - С. 808-815.
- Кудрявцева Н.Н., Филиппенко М.Л., Бакштановская И.В. и др. Изменение экспрессии моноаминергических генов под влиянием повторного опыта агонистических взаимодействий: от поведения к гену // Генетика. - 2004. - Т. 40, №6. - С. 732-748.
- Куликов А.В., Попова Н.К. Изучение генетического контроля спонтанной агрессивности у мышей // Генетика. - 1980. - Т.15, №3. - С. 526-531.
- Попова Н.К. Роль серотонина мозга в экспрессии генетически детерминированного агрессивного поведения // Генетика. - 2004. - Т.40, №6. - С. 770-778.
- Попова Н.К., Войтенко Н.Н., Маслоva Л.Н. Влияние эмоционального стресса и кортикостерона на активность моноаминоксидазы в мозге крыс // Вопросы мед. химии. - 1989. - Т.35, №4. - С. 114 -119.
- 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 // Scientific. - 1993. - Vol.62. - P. 578-580.
- Brunner H.G. MAOA deficiency and abnormal behaviour: Perspectives on an association // Ciba Found. Symp. - 1996. - Vol.194. - P. 155-164.
- Coccaro E.F., Bergeman C.S., Kavoussi R.J. et al. Heritability of aggression and irritability: a twin study of the Buss-Durkee aggression scales in adult male subjects // Biol. Psychiatry. - 1997. - Vol.41, №3. - P. 273-284.
- Eibl-Eibesfeldt I. Human etology. - N.Y.: Aldine de Gruyter, 1985. - 850p.
- Eleftheriou B.E., Baily D., Denenberg V.H. Genetic analysis of fighting behavior in mice // Physiol. Behav. - 1974. - Vol.13. - P. 773-777.
- 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. - Vol.95:17. - P. 9991-9996.
- Hahn M.E., Haber S.B. The inheritance of agonistic behavior in mail mice: a diallel analysis // Aggress. Behav. - 1982. - №8. - P. 19-38.
- Hallikainen T., Saito T., Lachman H.M. et al. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior // Mol. Psychiatry. - 1999. - Vol.4. - P. 385-388.
- Kulikov A. V., Osipova D. V., Naumenko V. S., Popova N. K. Association between *Tph2* gene polymorphism, brain tryptophan hydroxylase activity and aggressiveness in mouse strains // Genes, Brain & Behavior. - 2005. - Vol.4, №8. - P.482.
- Kulikov A.V., Popova N.K. Association between intermale aggression and genetically-defined tryptophan hydroxylase activity in the mouse brain // Aggress. Behav. - 1996. - Vol.22. - P. 111-117.
- Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T. et al. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders // Pharmacogenetics. - 1996. - Vol.6, №3. - P. 243-250.
- Matsuda S., Peng H., Yoshimura H. et al. Persistent *c-fos* expression in the brains of mice with chronic social stress // Neuroscience Res. - 1996 - Vol.94, №4. - P. 157-170.
- Miczek K.A., Tornatzky W. Ethopharmacology of aggression: impact on autonomic and mesocorticolimbic activity // Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1996. - Vol.194. - P. 60-77.
- Miczek K.A., Maxson S.C., Fish E.W., Faccidomo S. Aggressive behavioral phenotypes in mice // Behav. Brain. Res. - 2001. - Vol.125, № 1-2. - P. 167-181.
- Miles D.R., Carey G. Genetic and environmental architecture of human aggression // J. Pers. Soc. Psychol. - 1997. - Vol.72, №1. - P. 207-217.
- Miller G.W., Gainetdinov R.R., Levey A.I., Caron M. G. Dopamine transporters and neuronal injury // Trends Pharmacol. Sci. - 1999. - Vol.20. - P. 424-429.
- Moyer K.E. Violence and Aggression. - N.Y.: Paragon House, 1987. – 237p.
- Owens M.J., Nemeroff C.B. Role of serotonin on the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter // Clin. Chem. - 1994. - Vol.40, №2. - P. 288-295.
- 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. - Vol.22. - P. 415-425.

- Rowe D.C., Plomin R. The importance of nonshared (E1) environmental influences in behavioral development // *Developmental Psychology*. - 1981. - №17. - P. 517-531.
- Rushton J.P., Fulker D.W., Neale M.C. et al. Altruism and aggression: The heritability of individual differences // *J. Pers. Soc. Psychol.* - 1986. - Vol.50. - P. 1192-1198.
- Sander T., Harms H., Dufeu P. et al. Serotonin transporter gene variants in alcohol-dependent subjects with dissocial personality disorder // *Biol. Psychiatry*. - 1998. - Vol.43. - P. 908-912.
- Sands S.A., Strong R., Corbitt J., Moriak D.A. Effects of acute restrains stress on tyrosine hydroxylase mRNA expression in locus coeruleus of Wistar and Wistar-Kyoto rats // *Brain Res. Mol. Brain Res.* - 2000. - Vol.75, №1. - P. 1-7.
- Stewart A.D., Manning A., Batty J. Effects of Y-chromosome variants on male behaviour of the mouse *Mus Musculus* // *Genet. Res. Cambridge*. - 1980. - Vol.35. - P. 261-268.
- Valzelly L. Psychobiology of aggression and violence. - N.Y.: Raven Press, 1981. - 248p.
- Vernon P.A., McCarthy J.M., Johnson A.M. et al. Individual differences in multiple dimensions of aggression: A univariate and multivariate genetic analysis // *Twin. Res.* - 1999. - Vol.2, №1. - P. 16-21.

### ГЕНЕТИЧНІ ТА СЕРЕДОВИЩНІ ДЕТЕРМІНАНТИ АГРЕСИВНОЇ ПОВЕДІНКИ М.В.Шустикова

Розглянуто результати досліджень ролі генетичних факторів та факторів середовища у варіабельності проявлення агресії. Подано огляд сучасних уявлень про характер генетичної детермінації агресивної поведінки у людини та тварин. Показано, що генетична регуляція агресивної поведінки здійснюється шляхом контролю моноамінергічних систем мозку. Надано результати експериментів з дослідження функціональної регуляції експресії моноамінергічних генів із застосуванням етологічної моделі. На основі огляду даних, зроблено висновок про вплив на схильність до агресії генетичного поліморфізму та про залежність транскрипційної активності моноамінергічних генів від досвіду агресії та перемог.

Ключові слова: *агресія, медіаторні системи, моноамінергічні гени, соціальна конфронтація, стратегії поведінки.*

### GENETIC AND ENVIRONMENTAL DETERMINANTS OF AGGRESSIVE BEHAVIOR M.V.Shustikova

The results of investigations of genetic and environmental factors role in variability of aggression have considered. The review of contemporary ideas about genetic determination of aggressive behavior in human and animals have presented. It's demonstrated that the genetic regulation of aggressive behavior is controlled by the monoamine systems of the brain. The experimental results of functional regulation of monoamine genes expression research based on the use of etology model are given. The conclusion about influence of gene polymorphism on inclined to aggression and dependence monoamine genes transcription activity from the experience of aggression and wins have been made on the base of the data review.

Key words: *aggression, mediator systems, monoamine genes, social confrontation, behavior strategies.*

---

Представлено Н.В.Багацькою  
Рекомендовано до друку В.А.Бондаренко