

Биологические основы агрессивного поведения

Макушкина О.А., Гурина О.И., Голенкова В.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва
Россия, 119034, Москва, Кропоткинский пер., 23

В обзоре анализируется роль серотонинергической, дофаминергической, норадренергической и глутаматергической систем, а также нейроэндокринных механизмов, нейропептидов и медиаторов воспаления в формировании проявлений агрессии. Обсуждается противоречивость современных представлений о нейрохимической природе агрессивного поведения. Обосновывается актуальность определения биологических маркеров общественной опасности. Рассматриваются вопросы психофармакотерапии агрессивного поведения.

Ключевые слова: нейромедиаторы; психические расстройства; гетероагрессия; агрессивное поведение; биологическая психиатрия; биомаркеры; общественная опасность.

Контакты: Оксана Анатольевна Макушкина; makushkina@serbsky.ru

Для ссылки: Макушкина ОА, Гурина ОИ, Голенкова ВА. Биологические основы агрессивного поведения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):76–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-76-82

Biological basis of aggressive behavior

Makushkina O.A., Gurina O.I., Golenkova V.A.

V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow
23, Kropotkinskiy per., Moscow 119034, Russia

The review analyzes the role of serotonergic, dopaminergic, noradrenergic, and glutamatergic systems and neuroendocrine mechanisms, neuropeptides, and inflammatory mediators in aggression manifestation. We discuss the inconsistency of modern concepts about the neurochemical nature of aggressive behavior and the urgency of determining biological markers of social danger. Finally, questions of psychopharmacotherapy of aggressive behavior are reviewed.

Keywords: neurotransmitters; mental disorders; hetero-aggression; aggressive behavior; biological psychiatry; biomarkers; social danger.

Contact: Oksana Anatolevna Makushkina; makushkina@serbsky.ru

For reference: Makushkina OA, Gurina OI, Golenkova VA. Biological basis of aggressive behavior. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):76–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-76-82

Уже неоднократно выдвигались различные гипотезы о роли нейромедиаторных, гормональных систем и других биологически активных соединений в патогенезе агрессии. При этом исследования, направленные на выявление указанных закономерностей, проводились преимущественно при обследовании респондентов с расстройствами личности, аффективной патологией, а также правонарушителей, находящихся в местах лишения свободы. Авторами статьи было начато исследование, целью которого является определение роли метаболизма катехоламинов и серотонина, дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем в формировании агрессивного поведения (АП) у лиц с тяжелыми психическими расстройствами. Настоящий научный обзор освещает результаты отечественных и зарубежных исследований, направленных на изучение биологических аспектов нарушения контроля агрессивных импульсов.

Роль нейротрансмиттеров в агрессивном поведении

Серотонинергическая система. Изучение нейрохимической основы проявлений агрессии у человека ведется на протяжении нескольких десятилетий. В 1979 г.

G.L. Brown и соавт. [1] исследовали состояние биохимических процессов в головном мозге путем определения метаболитов биогенных аминов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) военнослужащих с пограничным расстройством личности, в анамнезе у которых отмечались проявления агрессивного, жестокого, импульсивного поведения и аутоагрессии. Авторами установлена отрицательная корреляция между концентрацией 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) — основного метаболита серотонина в ЦСЖ — и указанными анамнестическими сведениями, выдвинуто предположение, что низкий уровень серотонина во многом ответственен за развитие АП [1].

Серотониновая гипотеза, основанная на том, что дефицит данного нейротрансмиттера в мозге является центральным патогенетическим фактором проявления агрессии, многократно подтверждалась в последующих исследованиях, в том числе на когортах лиц с депрессивными расстройствами, расстройствами личности, совершивших противоправные действия [2]. Однако А.А. Duke и соавт. [2] высказывалось предположение о том, что эта гипотеза не является однозначной, с указанием на наличие различий в эмпирических данных относительно выраженности отрицательной корреляции между показателями функционирова-

ния серотонинергической системы и проявлениями агрессии, такими как гнев и враждебность.

Неоднозначность серотониновой гипотезы подтверждают результаты немногочисленных работ, в которых определено наличие положительной корреляции между проявлениями агрессии и концентрацией 5-ГИУК в ЦСЖ [3, 4]. При этом исследование S.E. Moller и соавт. [3] проводилось на группе здоровых добровольцев; H. Prochazka и H. Agren [4] оценивали уровень 5-ГИУК в ликворе лиц с депрессивным расстройством, важным патофизиологическим механизмом которого является дефицит серотонинергической медиации [5]. В последующем данная положительная корреляция была объяснена с точки зрения полиморфизма структуры АП — было выдвинуто предположение, что ключевым коррелятом снижения активности серотонинергической системы является импульсивность [6]. Эта точка зрения основана на результатах исследований, обнаруживших обратную корреляцию между уровнем 5-ГИУК и АП в анамнезе у лиц, совершивших насильственные преступления импульсивно, т. е. без видимого плана (непреднамеренно) [7, 8].

Несмотря на важность исследования ЦСЖ для оценки функционирования центральной нервной системы (ЦНС), учеными неоднократно обсуждался вопрос достоверности и валидности сведений о серотонинергической системе, полученных при определении уровня серотонина и метаболитов в ЦСЖ [2]. В частности, обнаружено, что концентрация 5-ГИУК в ЦСЖ имеет способность изменяться в зависимости от возраста обследуемого, его пола, роста и массы тела, физической активности, времени года, атмосферного давления, давления ЦСЖ, а также влияния стресса [2].

Высказано предположение о наличии связи АП как непосредственно с изменением уровня серотонина, так и с активностью других компонентов серотониновой системы, к числу которых относится предшественник серотонина — триптофан [2]. Согласно проведенному F.A. Hagenbeek и соавт. [9] анализу, результаты исследований взаимосвязи между уровнем триптофана и АП остаются достаточно противоречивыми. К примеру, группа итальянских и канадских ученых определила низкие уровни триптофана в сыворотке заключенных, склонных к агрессии, предположив, что его доступность в мозге для синтеза серотонина уменьшается, вследствие чего активность серотонинергической системы снижается, обуславливая АП [10]. Авторы высказали мнение, что именно соотношение уровней серотонина и триптофана в сыворотке крови может быть более достоверным прогностическим показателем. В ряде исследований установлена значимая положительная корреляция между уровнем триптофана и проявлениями агрессии у правонарушителей, совершивших преступления, связанные с насилием [11, 12]. При этом группой ученых из Чикаго не обнаружено существенной связи между концентрациями серотонина, триптофана и нарушениями поведения у лиц с расстройствами личности [6]. Анализ указанных исследований свидетельствует о влиянии целого ряда параметров на их результаты. К таковым, в частности, относятся: отсутствие единого подхода к выделению и оценке проявлений агрессии, различия в критериях отбора респондентов и изучаемых биологических сред; малая численность выборок обследованных лиц и, как

следствие, сомнительная статистическая значимость результатов. Все это могло определить представленные несоответствия.

В целом серотонин и его метаболиты представляются перспективными кандидатами на роль биомаркеров АП, однако данный вопрос нуждается в дальнейшей научной разработке [13].

Дофаминергическая система. В то время как роли серотониновой нейротрансмиссии в развитии и регуляции АП посвящены многочисленным исследованиям, дофаминергическая система остается менее изученной. Хотя дофаминовые нейроны составляют менее 1% от общей популяции нейронов в головном мозге, это не умаляет значимость данной моноаминергической системы [14]. Существует гипотеза о значительном влиянии дофамина на формирование АП. В ее основе лежат данные об эффективности лекарственных средств с антагонистическим действием по отношению к дофаминергической системе для купирования проявлений агрессии [14, 15].

Ряд ученых использовали в качестве маркера функционирования дофаминергической системы гомованилиновую кислоту (ГВК) как основной метаболит дофамина. Результаты такого рода работ достаточно противоречивы, что объясняется различием в методологических подходах к их проведению [13]. В части случаев не установлено взаимосвязи между АП и концентрацией ГВК [1, 16]; другими авторами была обнаружена отрицательная [6, 17] либо положительная [7, 18] корреляция между уровнем этого метаболита и проявлениями агрессии. В частности, значительное снижение концентрации ГВК в ЦСЖ определено у преступников, совершивших убийство [17]. Авторами данного исследования было высказано предположение, что снижение активности дофаминергической системы играет роль в прогнозировании противоправного поведения в будущем. При изучении взаимосвязи между показателями дофаминергической системы и АП E.F. Cossago и R. Lee [6] обнаружили, что концентрация ГВК в ЦСЖ обратно пропорциональна выраженности проявлений импульсивной формы агрессии, а это, по мнению ученых, является доказательством значительной роли системы дофамина в импульсивном поведении.

Норадренергическая система. Еще одним звеном катехоламиновой системы является норадреналин, который синтезируется из дофамина при участии дофаминдекарбоксилазы и β -гидроксилазы. Исследование S. Terbeck и соавт. [19] показало повышение концентрации норадреналина в ответ на стрессовые стимулы, в том числе громкий шум, воздействие электрическим током, экстремальными температурами, в условиях повышенной физической нагрузки. В одном из обзоров [20] было высказано предположение, что норадренергическая система играет разрешающую роль в АП в качестве реакции на внешний стрессовый вызов. Также высказывалось мнение о том, что гиперактивность данной системы коррелирует с повышенным уровнем агрессии [13]. Много работ по изучению роли норадреналина сосредоточены на анализе действия лекарственных средств, блокирующих β -адренорецепторы и оказывающих влияние на купирование различных проявлений агрессии [20]. Описано «двухфазное» влияние норадреналина на АП — от его усиления до снижения в зависимости от степени активации норадренергической системы [21].

Важным соединением для изучения функционирования норадренергической системы является метокси-4-гидроксифенилгликоль — основной метаболит норадреналина. Е.Ф. Соссаго и соавт. [22] обнаружили значительное снижение его уровня в плазме лиц, страдающих расстройствами личности. В то же время имеются научные данные о наличии значимой положительной корреляции между уровнем метокси-4-гидроксифенилгликоля и проявлениями АП у лиц с расстройствами личности [1], страдающих депрессией [4]. Это также согласуется с результатами других исследований, указывающих на прямую корреляцию между показателями агрессии и концентрацией норадреналина в моче у преступников, совершивших тяжкие преступления, направленные против личности [23]. Причины несоответствия этих результатов, возможно, связаны с различиями в контингенте обследованных лиц, критериях отбора респондентов.

Глутаматергическая и ГАМКергическая системы. Через несколько лет после первых исследований взаимосвязи агрессии и систем серотонина, дофамина и норадреналина группа исследователей из Йельского университета сообщили о первых свидетельствах участия ГАМКергической системы в развитии и регуляции АП [20]. По мнению ученых, баланс между глутаматергическим возбуждением и ГАМКергическим торможением в лимбической области модулирует серотонин и другие аминергические системы, а дисбаланс взаимодействия этих систем может способствовать возникновению выраженных аффективных расстройств и различных проявлений АП [24].

Глутамат (глутаминовая кислота) является основным возбуждающим нейротрансмиттером в головном мозге. Глутамат сыворотки превращается в гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) после прохождения гематоэнцефалического барьера, в результате чего высокий уровень глутамата в сыворотке может повышать концентрацию ГАМК в ЦНС [25]. При этом нейромедиаторная функция глутаматергической системы в большой мере определяется взаимодействием глутамата с глутаматными рецепторами (GluR), которые широко представлены в различных структурах мозга и подразделяются на метаботропные (mGluR) и ионотропные (iGluR) [26]. Из всего их разнообразия рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDAR) наиболее изучены в контексте данной проблематики и являются многообещающими мишенями для фармакологического вмешательства при лечении агрессии [20].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению роли глутамата в патофизиологических механизмах формирования психической патологии (шизофрении, аффективных, тревожных и аддитивных расстройств), лишь в немногих работах показано его влияние на возникновение АП [27]. Преимущественно такого рода информация получена в результате доклинических исследований с использованием антагонистов рецепторов NMDAR [24]. В частности, продемонстрировано, что низкие дозы антагонистов этих рецепторов, таких как дизоцилпин и фенциклидин, а также другие фармакологические препараты, обладающие аналогичным действием (кетамин и мепантин), могут усилить АП у лабораторных грызунов [24]. По данным Е. Соссаго и соавт. [27], стимуляция центральных рецепторов глутамата усиливает АП у низших млекопитающих.

При изучении взаимосвязи между функционированием глутаматергической системы и АП определяли концентрацию глутамата в различных биологических средах. Группой ученых из Чикаго [27] была выявлена значимая положительная корреляция между его концентрацией в ЦСЖ и различными проявлениями агрессии (агрессивностью, импульсивностью и импульсивной агрессией). При этом М. Gulsun и соавт. [25] обнаружили более низкие показатели глутаминовой кислоты в крови у лиц с диссоциальным расстройством личности, высказали суждения о том, что снижение уровня глутамата влияет на понижение активности ГАМКергической системы, усиливая, таким образом, проявления агрессии.

Своего рода «спутником» глутамата является ГАМК, известная как главный тормозной нейромедиатор нервной системы. Учеными высказано предположение об участии ГАМК в формировании АП [20]. Однако клинические исследования малочисленны, их результаты имеют существенные различия. Так, J.M. Bjork и соавт. [28] выявили обратную взаимосвязь между снижением уровня ГАМК и агрессивностью, установленной с помощью опросника враждебности Басса–Дарки у психически здоровых лиц. М. Gulsun и соавт. [25] обнаружили положительную корреляцию уровня ГАМК с импульсивной агрессией у лиц с диссоциальным расстройством личности. Группой американских исследователей была установлена значительная взаимосвязь между концентрацией ГАМК в ЦСЖ и проявлениями импульсивности, аутоагрессивного поведения в анамнезе у лиц с расстройствами личности [29].

Большая часть работ, направленных на изучение роли ГАМКергической системы в АП, сосредоточены на изучении рецепторов в качестве терапевтической мишени для регулирования агрессии [20]. Несмотря на результаты клинических исследований, показывающих, что аллостерические модуляторы ГАМК-рецепторов, такие как бензодиазепины, барбитураты, алкоголь, снижают АП, имеются сообщения об обратном эффекте данных веществ, что объясняется дозозависимым эффектом [30]. Имеются также сведения о том, что фармакологическая активация ГАМК-рецепторов в области дорсального ядра шва — основного месторасположения серотонинергических нейронов — играет важную роль в эскалации АП вследствие взаимодействия между ГАМКергической и серотонинергической системами [14]. Вызывает интерес следующий факт: по сравнению с метаболитами серотонина, концентрация ГАМК в ЦСЖ является более релевантным показателем центрального функционирования ГАМК-системы [13]. В целом анализ имеющихся сведений свидетельствует о необходимости дальнейших исследований информативности показателей функционирования глутаматергической системы (уровней глутамата и ГАМК) для определения вероятности АП.

Роль гормонов в агрессивном поведении

Изучение нейроэндокринных механизмов гетероагрессии преимущественно сосредоточено на оценке влияния на ее формирование гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, в частности таких гормонов, как тестостерон и кортизол. Участие тестостерона в регуляции поведения продемонстрировано в ряде работ, в которых установлена прямая корреляция между уровнем данного гормона и агрессивными про-

явлениями у различных категорий респондентов, включая подростков с поведенческими девиациями [31] и взрослых правонарушителей [32]. Обратная корреляция установлена у девочек-подростков [33].

По результатам изучения взаимосвязи агрессивного паттерна поведения с концентрацией предшественников тестостерона (дигидротестостерона, дигидроэпиандростерона сульфата) выявлена значимая положительная корреляция. В частности, A. Maras и соавт. [34] обнаружили, что уровни дигидротестостерона значительно выше у подростков с проявлениями агрессии по сравнению с группой контроля, при этом корреляционная связь была сильнее, чем с уровнем тестостерона. T.N. Dmitrieva и соавт. [35] установили более высокую концентрацию дигидроэпиандростерона сульфата (DHEAS) у мальчиков с нарушениями поведения. Метаанализ, проведенный в 2005 г., определил слабую положительную связь между показателями тестостерона и агрессией [36].

Другим аспектом изучения взаимосвязи эндокринных структур с проявлениями АП является оценка влияния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, участвующей в регуляции ответной реакции на стрессовое воздействие. Результаты ряда исследований продемонстрировали отрицательную корреляцию между уровнем кортизола и показателями общей агрессии на различных когортах лиц, в том числе у детей и подростков [32, 34]. Более того, по данным М.Г. Узбекова и соавт. [37], высокие концентрации кортизола способны подавлять синтез серотонина и серотониновых рецепторов 1-го типа.

В 2014 г. M. Nogu и соавт. [32] обнаружили значительную положительную корреляцию между уровнем тестостерона и проявлениями АП у 545 правонарушителей с расстройствами личности, однако этот эффект наблюдался только у лиц с низкой концентрацией кортизола. Данные результаты неоднократно подтверждались, вследствие чего была выдвинута гипотеза о том, что именно соотношение между уровнями тестостерона и кортизола является наиболее информативным прогностическим критерием гетероагрессии [38]. В связи с этим целесообразно остановиться на том, как функционирует данный нейробиологический механизм. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система состоит из трех уровней, где на первых двух вырабатываются лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, которые являются ответственными за выработку тестостерона в гонадах. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, также состоящей из трех уровней, в ответ на стрессовое воздействие синтезируется кортикотропин-рилизинг-гормон, способствующий высвобождению адреноректорного гормона гипофизом, после чего происходит стимуляция коры надпочечников, что в конечном итоге приводит к синтезу и высвобождению глюкокортикоидов (кортикостерон у грызунов и кортизол у человека) [39]. Указанные системы находятся в антагонистических отношениях по отношению друг к другу, т. е. гипоталамо-гипофизарно-гонадная система ингибирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую, и наоборот. Таким образом, нейробиологический профиль взаимоотношений данных систем смещается в сторону дисбаланса с высоким уровнем тестостерона и низким — кортизола либо высоким уровнем кортизола и низким — тестостерона. Имеются убедительные сведения о том, что тестостерон

и кортизол оказывают влияние на социальную агрессию [39], однако значительная часть работ проведена на лабораторных животных.

Окситоцин и АП. В последнее время появляется все больше данных, указывающих на участие окситоцина в регуляции АП [40]. Помимо своей основной роли в стимуляции родовой деятельности и лактации, он также регулирует материнскую агрессию [41], в связи с чем растет интерес ученых к окситоцину как новой мишени для лечения агрессии [40]. Данный гормон является своего рода «просоциальным нейропептидом» и способен модулировать агрессивное и антиобщественное поведение: увеличение его уровня способствует подавлению проявлений агрессии, тогда как снижение производит противоположный эффект [40]. Снижение уровня циркулирующего в крови окситоцина вследствие повышенного метилирования ДНК гена рецептора окситоцина может приводить к нарушению межличностной эмпатии, появлению бесчувствия и жестокости [42].

Роль цитокинов в агрессивном поведении

Кроме изложенного, определенный интерес представляют сведения о взаимосвязи клеток иммунной системы с психопатологическими нарушениями [43]. Цитокины являются важным звеном, объединяющим функционирование нервной, иммунной и эндокринной систем, при этом они воздействуют на синтез и обмен норадреналина и серотонина, оказывают влияние на дофаминергические, серотонинергические, ацетилхолинергические системы, принимая, таким образом, участие в регуляции поведения [13]. Роль цитокинов при различных психических расстройствах еще не раскрыта, однако имеются убедительные доказательства того, что эти низкомолекулярные регуляторные белки могут модулировать функцию таких нейротрансмиттеров, как серотонин, дофамин и глутамат [44]. Цитокины также способны активировать кинурениновый путь, который является основным в обмене триптофана, что впоследствии приводит к истощению серотонина и дисбалансу в образовании таких нейроактивных соединений, как хинолиновая и кинуриновая кислоты, которые в свою очередь способны подавлять активность глутаматной и дофаминергической систем [45]. Более того, в ряде исследований была обнаружена прямая корреляция между уровнями медиаторов воспаления и выраженностью АП [46–48]. С этими данными согласуются результаты исследования, согласно которым прием иммунотерапии на основе цитокинов для лечения таких заболеваний, как СПИД, рак и гепатит С, способствует развитию различных проявлений АП (гнева, враждебности, раздражительности) [49]. Учитывая растущее количество данных, свидетельствующих о важной роли цитокинов и нейровоспаления в патофизиологии психических расстройств, оценка их влияния на формирование АП заслуживает дальнейшего уточнения.

Психофармакологические исследования

Актуальность рассмотренных в настоящем обзоре нейробиологических механизмов агрессии также определяется возможностью дальнейшего их применения в качестве мишеней терапевтического воздействия при подборе патогенетических стратегий лечения. Кроме того, биоло-

гические маркеры смогут служить показателями эффективности терапии и позволят прогнозировать ответ на лечение [37].

В настоящее время нет зарегистрированных препаратов со специфическим антиагрессивным действием. Тем не менее для терапии АП, как купирующей, так и продолжительной, используется целый ряд лекарственных средств. Согласно данным недавнего систематического обзора, включившего 35 рандомизированных контролируемых исследований с участием пациентов разных нозологических групп, эффективными в терапии агрессии оказались препараты всех психофармакологических классов (нейролептики, антидепрессанты, противосудорожные препараты, стабилизаторы настроения и бета-адреноблокаторы) [13]. При этом важно отметить, что в данном обзоре, как и в преобладающем большинстве работ, посвященных терапии АП, отсутствует отграничение специфического антиагрессивного эффекта от седативных и антипсихотических свойств лекарственных средств.

S.D. Lane и соавт. [50], проводившие исследования на группах психически больных с различными нозологиями (умственная отсталость, расстройства аутистического спектра, деменция, шизофрения), обнаружили, что рисперидон обладает антиагрессивным эффектом, и объяснили это наличием у него мощного антагонистического действия в отношении дофаминовых рецепторов 2-го типа. Существуют также исследования, указывающие на специфические свойства клозапина, проявляющиеся преимущественно у лиц, страдающих расстройствами шизофренического спектра и резистентных к назначаемой терапии [51]. При этом было отмечено, что эффект препарата не зависел от редукции психотической симптоматики и был устойчив во времени. Авторы считают, что антиагрессивное действие клозапина объясняется снижением импульсивности вследствие его высокого аффинитета к серотониновым рецепторам [51]. Сходные результаты, но в меньшем числе работ, получены для кветиапина, оланзапина [49].

В ряде работ сообщается о положительных эффектах использования лития при лечении агрессии, что объясняется его влиянием на серотониновую и норадренергическую системы, в частности, за счет увеличения синтеза серотонина и уменьшения высвобождения норэпинефрина [50]. По результатам двойного слепого контролируемого исследования сообщается, что литий достоверно снижал агрессию у лиц с психическими расстройствами по сравнению с группой получавших плацебо [50].

Имеются ограниченные данные о положительных результатах применения в качестве эффективных средств для лечения агрессии препаратов из группы антиконвульсантов, среди которых вальпроевая кислота, окскарбазепин, габапентин, топирамат, тиагабин, что, как предполагается, связано с их активирующим действием по отношению к ГАМКергической системе [50].

Таким образом, клинические данные об эффективности применяемых психофармакологических препаратов в целом согласуются с результатами нейробиологических исследований, указывающими на участие в регуляции АП серотониновой, дофаминовой, ГАМКергической, норадренергической систем.

В настоящее время активно ведется поиск лекарственных средств, обладающих специфическим антиагрессивным действием. Одной из значительных проблем, характерных для большинства фармакологических исследований, является то, что лекарственные препараты, используемые для лечения проявлений агрессии, часто не обладают рецепторной специфичностью, что затрудняет интерпретацию данных с точки зрения взаимосвязи конкретных рецепторных нейротрансмиттерных систем с проявлениями АП [49].

Заключение

Правомерной представляется необходимость применения многоаспектного подхода при изучении нейробиологической природы проявлений агрессии, поскольку в их основе могут лежать не нарушения в одной конкретной системе, но дисбаланс и сложные взаимоотношения между ними [52].

С учетом актуальности и социального значения данной научной тематики сотрудниками «Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России инициирована работа по поиску маркеров АП у этой категории лиц. Имеющиеся в настоящее время предварительные результаты продемонстрировали значимую корреляцию между показателями серотонинергической, дофаминергической систем и гетероагрессивным поведением [53], что является перспективным в части объективизации оценки потенциальной общественной опасности лиц с психическими расстройствами, разработки эффективных стратегий ее предупреждения и требует дальнейшего научного анализа и разработки с увеличением численности контингента обследованных лиц.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, et al. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res.* 1979 Oct;1(2):131-9. doi: 10.1016/0165-1781(79)90053-2
2. Duke AA, Begue L, Bell R, Eisenlohr-Moul T. Revisiting the serotonin-aggression relation in humans: a meta-analysis. *Psychol Bull.* 2013 Sep;139(5):1148-72. doi: 10.1037/a0031544
3. Moller SE, Mortensen EL, Breum L, et al. Aggression and personality: association with amino acids and monoamine metabolites. *Psychol Med.* 1996 Mar;26(2):323-31. doi: 10.1017/s0033291700034711
4. Prochazka H, Agren H. Self-rated aggression and cerebral monoaminergic turnover. Sex differences in patients with persistent depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003 Aug;253(4):185-92. doi: 10.1007/s00406-003-0423-8
5. Коган БМ, Дроздов АЗ. Патогенетические механизмы развития депрессивных расстройств. *Системная психология и социология.* 2013;(7):46-50. [Kogan BM, Drozdov AZ. Pathogenetic mechanisms in the development of depressive disorders. *Sistemnaya psikhologiya i sotsiologiya.* 2013;(7):46-50 (In Russ.).]
6. Coccaro EF, Lee R. Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid: reciprocal relationships with impulsive aggression in human subjects. *J Neural Transm (Vienna).* 2010 Feb;117(2):241-8. doi: 10.1007/s00702-009-0359-x

7. Soderstrom H, Blennow K, Manhem A, Forsman A. CSF studies in violent offenders. I. 5-HIAA as a negative and HVA as a positive predictor of psychopathy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2001;108(7):869-78. doi: 10.1007/s007020170036
8. Coccaro EF, Fanning JR, Phan KL, et al. Serotonin and impulsive aggression. *CNS Spectr*. 2015 Jun;20(3):295-302. doi: 10.1017/S1092852915000310
9. Hagenbeek FA, Klufft 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 Jul;171(5):719-32. doi: 10.1002/ajmg.b.32435
10. Comai S, Bertazzo A, Vachon J, et al. Tryptophan via serotonin/kynurenine pathways abnormalities in a large cohort of aggressive inmates: markers for aggression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Oct 3;70:8-16. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.04.012
11. Tiihonen J, Virkkunen M, Rasanen P, et al. Free L-tryptophan plasma levels in antisocial violent offenders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 Oct;157(4):395-400. doi: 10.1007/s002130100842
12. Soderstrom H, Blennow K, Forsman A, et al. A controlled study of tryptophan and cortisol in violent offenders. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004 Dec;111(12):1605-10. doi: 10.1007/s00702-004-0219-7
13. Manchia M, Comai S, Pinna M, et al. Biomarkers in aggression. *Adv Clin Chem*. 2019;93:169-237. doi: 10.1016/bs.acc.2019.07.004
14. Narvaes R, Martins de Almeida RM. Aggressive behavior and three neurotransmitters: dopamine, GABA, and serotonin – A review of the last 10 years. *Psychol Neurosci*. 2014 Jun;7(4):601-7. doi: 10.3922/j.psns.2014.4.20
15. Rosell DR, Siever LJ. The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectr*. 2015 Jun;20(3):254-79. doi: 10.1017/S109285291500019X
16. Giotakos O, Markianos M, Vaidakis N, et al. Aggression, impulsivity, plasma sex hormones, and biogenic amine turnover in a forensic population of rapists. *J Sex Marital Ther*. 2003 May-Jun;29(3):215-25. doi: 10.1080/00926230390155113
17. Daderman AM, Lidberg L. Relapse in violent crime in relation to cerebrospinal fluid monoamine metabolites (5-HIAA, HVA and HMPG) in male forensic psychiatric patients convicted of murder: a 16-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. 2002 Jun;106(s412):71-4. doi: 10.1034/j.1600-0447.106.s412.16.x
18. Ramirez-Bermudez J, Perez-Neri I, Montes S, et al. Imbalance between nitric oxide and dopamine may underly aggression in acute neurological patients. *Neurochem Res*. 2010 Oct;35(10):1659-65. doi: 10.1007/s11064-010-0227-y
19. Terbeck S, Savulescu J, Chesterman LP, Cowen PJ. Noradrenaline effects on social behavior, intergroup relations, and moral decisions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Jul;66:54-60. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.031
20. Comai S, Tau M, Gobbi G. The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part 1: neurobiology. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Feb;32(1):83-94. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823f8770
21. Cheng J, Xiong Z, Duffney LJ, et al. Methylphenidate exerts dose-dependent effects on glutamate receptors and behaviors. *Biol Psychiatry*. 2014 Dec 15;76(12):953-62. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.04.003
22. Coccaro EF, Lee R, McCloskey M. Norepinephrine Function in Personality Disorder: Plasma Free MHPG Correlates Inversely with Life History of Aggression. *CNS Spectrums*. 2003 Oct;8(10):731-6. doi: 10.1017/s1092852900019106
23. Chichinadze KN, Domianidze TR, Matitaishvili TT, et al. Possible relation of plasma testosterone level to aggressive behavior of male prisoners. *Bull Exp Biol Med*. 2010 Jul;149(1):7-9. doi: 10.1007/s10517-010-0861-z
24. Miczek KA, DeBold JF, Gobrogge K, et al. The Role of Neurotransmitters in Violence and Aggression. In: Sturmeijer P, editor. *The Wiley Handbook of Violence and Aggression*. New York; 2017. P. 1-13. doi: 10.1002/9781119057574.whbva019
25. Gulsun M, Oznur T, Aydemir E, et al. Possible relationship between amino acids, aggression and psychopathy. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2016;20(2):91-100. doi: 10.3109/13651501.2016.1144771
26. Кибитов АО, Кузнецова МН. Молекулярные механизмы алкогольной зависимости: роль глутаматных рецепторов мозга. *Вопросы наркологии*. 2019;5(176):58-98. doi: 10.47877/0234-0623_2019_5_58 [Kibitov AO, Kuznetsova MN. Molecular mechanism of alcohol addiction: the role of glutamate receptors of the brain. *Voprosy narkologii*. 2019;5(176):58-98. doi: 10.47877/0234-0623_2019_5_58 (In Russ.)].
27. Coccaro EF, Lee R, Vezina P. Cerebrospinal fluid glutamate concentration correlates with impulsive aggression in human subjects. *J Psychiatr Res*. 2013 Sep;47(9):1247-53. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.05.001
28. Bjork JM, Moeller FG, Kramer GL, et al. GABA levels correlate with aggressiveness in relatives of patients with unipolar depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2001 Mar 25;101(2):131-6. doi: 10.1016/s0165-1781(01)00220-7
29. Lee R, Petty F, Coccaro EF. Cerebrospinal fluid GABA concentration: relationship with impulsivity and history of suicidal behavior, but not aggression, in human subjects. *J Psychiatr Res*. 2009 Jan;43(4):353-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.04.004
30. Miczek KA, Fish EW, De Bold JF. Neurosteroids, GABAA receptors, and escalated aggressive behavior. *Horm Behav*. 2003 Sep;44(3):242-57. doi: 10.1016/j.yhbeh.2003.04.002
31. Yu YZ, Shi JX. Relationship between levels of testosterone and cortisol in saliva and aggressive behaviors of adolescents. *Biomed Environ Sci*. 2009 Feb;22(1):44-9. doi: 10.1016/S0895-3988(09)60021-0
32. Horn M, Potvin S, Allaire JF, et al. Male inmate profiles and their biological correlates. *Can J Psychiatry*. 2014 Aug;59(8):441-9. doi: 10.1177/070674371405900807
33. Pajer K, Tabbah R, Gardner W, et al. Adrenal androgen and gonadal hormone levels in adolescent girls with conduct disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Nov;31(10):1245-56. doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.09.005
34. Maras A, Laucht M, Gerdes D, et al. Association of testosterone and dihydrotestosterone with externalizing behavior in adolescent boys and girls. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Oct;28(7):932-40. doi: 10.1016/s0306-4530(02)00119-1
35. Dmitrieva TN, Oades RD, Hauffa BP, Eggers C. Dehydroepiandrosterone sulphate and corticotropin levels are high in young male patients with conduct disorder: comparisons for growth factors, thyroid and gonadal hormones. *Neuropsychobiology*. 2001;43(3):134-40. doi: 10.1159/000054881
36. Archer J, Graham-Kevan N, Davies M. Testosterone and aggression: A reanalysis of Book, Starzyk, and Quinsey's (2001) study. *Aggress Violent Behav*. 2005 Feb;10(2):241-61. doi: 10.1016/j.avb.2004.01.001
37. Узбекиев МГ, Максимова НМ, Бриллиантова ВВ и др. К вопросу о биологических маркерах эффективности терапии психических и неврологических заболеваний. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018;2(99):5-14. doi: 10.26617/1810-3111-2018-2(99)-5-14 [Uzbekov MG, Maksimova NM, Brilliantova VV, et al. On the issue of biological markers of efficiency of therapy of mental and neurological diseases. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*. 2018;2(99):5-14. doi: 10.26617/1810-3111-2018-2(99)-5-14 (In Russ.)].
38. Terburg D, Morgan B, van Honk J. The testosterone-cortisol ratio: A hormonal marker for proneness to social aggression. *Int J Law Psychiatry*. 2009 Jul-Aug;32(4):216-23. doi: 10.1016/j.ijlp.2009.04.008
39. Montoya ER, Terburg D, Bos PA, van Honk J. Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective. *Motiv Emot*. 2012 Mar;36(1):65-73. doi: 10.1007/s11031-011-9264-3
40. De Jong TR, Neumann ID. Oxytocin and Aggression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;35:175-92. doi: 10.1007/7854_2017_13

41. Caldwell HK, Lee HJ, Macbeth AH, Young WS 3rd. Vasopressin: behavioral roles of an «original» neuropeptide. *Prog Neurobiol.* 2008 Jan;84(1):1-24. doi: 10.1016/j.pneurobio.2007.10.007
42. Dadds MR, Moul C, Cauchi A, et al. Methylation of the oxytocin receptor gene and oxytocin blood levels in the development of psychopathy. *Dev Psychopathol.* 2014 Feb;26(1):33-40. doi:10.1017/S0954579413000497
43. Иванова ГП, Горобец Л.Н. Современные представления об особенностях клинико-психопатологических и иммуноэндокринных взаимодействий при аутоиммунном тиреоидите. Часть 2. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2011;21(1):68-75. [Ivanova GP, Gorobets LN. Modern views on clinical psychopathological and immuno-endocrine interactions in autoimmune thyroiditis. Part II. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhia-triya.* 2011;21(1):68-75 (In Russ.)].
44. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety.* 2013 Apr;30(4):297-306. doi: 10.1002/da.22084
45. Шилов ЮЕ. Новые методы определения метаболитов триптофана в тромбоцитах и плазме крови человека для лабораторной диагностики депрессивных расстройств: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва; 2014. 26 с. [Shilov YuE. *Novye metody opredeleniya metabolitov triptofana v trombotsitakh i plazme krovi cheloveka dlya laboratornoi diagnostiki depressivnykh rasstroystv: Avtoref. dis. kand. biol. nauk* [New methods for the determination of tryptophan metabolites in human platelets and blood plasma for laboratory diagnostics of depressive disorders: Abstract. dis. ... cand. biol. nauk]. Moscow; 2014. 26 p. (In Russ.)].
46. Coccato EF. Association of C-reactive protein elevation with trait aggression and hostility in personality disordered subjects: a pilot study. *J Psychiatr Res.* 2006 Aug;40(5):460-5. doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.04.005
47. Holtmann M, Poustka L, Zepf FD, et al. Severe affective and behavioral dysregulation in youths is associated with a proinflammatory state. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2013 Nov;41(6):393-9. doi: 10.1024/1422-4917/a000255
48. Marsland AL, Prather AA, Petersen KL, et al. Antagonistic characteristics are positively associated with inflammatory markers independently of trait negative emotionality. *Brain Behav Immun.* 2008 Jul;22(5):753-61. doi: 10.1016/j.bbi.2007.11.008
49. Siegel A, Bhatt S, Bhatt R, Zalman SS. The neurobiological bases for development of pharmacological treatments of aggressive dis-orders. *Curr Neuropharmacol.* 2007;5(2):135-47. doi: 10.2174/157015907780866929
50. Lane SD, Kjome KL, Moeller FG. Neuropsychiatry of aggression. *Neurol Clin.* 2011 Feb;29(1):49-64. doi: 10.1016/j.ncl.2010.10.006
51. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012 Oct;15(9):1351-71. doi: 10.1017/S146114571100201X
52. Trifu SC, Tudor A, Radulescu I. Aggressive behavior in psychiatric patients in relation to hormonal imbalance (Review). *Exp Ther Med.* 2020 Oct;20(4):3483-7. doi: 10.3892/etm.2020.8974
53. Макушкина ОА, Гурина ОИ, Вяткина АИ. Изучение уровня серотонина, дофамина и показателей гормонального профиля у лиц с психическими расстройствами с агрессивным противоправным поведением. *Российский психиатрический журнал.* 2020;(2):46-54. doi: 10.24411/1560-957X-2020-10206 [Makushkina OA, Gurina OI, Vyatkina AI. Study of serotonin, dopamine and hormone profile indicators in individuals with mental disorders with aggressive illegal behavior. *Rossiyskiy psikhia-tricheskiy zhurnal = Russian Journal of Psychiatry.* 2020;(2):46-54. doi: 10.24411/1560-957X-2020-10206 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.05.2021/28.06.2021/30.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, бюджетная тема «Клинико-нейрохимические предикторы агрессивного поведения у лиц с тяжелыми психическими расстройствами». Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Institution «V.P. Serbskii National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology», Ministry of Health of Russia, budget theme: «Clinical and neurochemical predictors of aggressive behavior in people with severe mental disorders». The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Макушкина О.А. <https://orcid.org/0000-0002-9081-8257>

Гурина О.И. <https://orcid.org/0000-0002-1066-5423>

Голенкова В.А. <https://orcid.org/0000-0003-4617-1916>