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

Настоящий научный обзор освещает результаты отечественных и зарубежных работ, направленных на изучение биологических аспектов нарушения контроля агрессивных импульсов. Анализируется роль серотонинергической, дофаминергической, норадренергической и глутаматергической систем, а также нейроэндокринных механизмов 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*. 2022;14(1):76–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-76-81

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

This scientific review highlights the results of domestic and foreign studies aimed at researching the biological aspects of failure to control aggressive impulses. We analyze the role of serotonergic, dopaminergic, noradrenergic, glutamatergic systems, and neuroendocrine mechanisms in aggression manifestation. We discuss the inconsistency of modern concepts about the neurochemical nature of aggressive behavior. The relevance of evaluating the biomarkers of public danger is substantiated. Finally, questions of psychopharmacotherapy of aggressive behavior are reviewed.

Keywords: neurotransmitters; mental disorders; hetero-aggression; aggressive behavior; biological psychiatry; biomarkers; public 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*. 2022;14(1):76–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-76-81

Неоднократно высказывались различные гипотезы о роли нейромедиаторов, гормональных и других биологически активных соединений в патогенезе агрессии. При этом исследования, направленные на выявление указанных закономерностей, проводились преимущественно при обследовании респондентов с расстройствами личности (РЛ), 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 (ГПГС) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГПНС) систем в формировании агрессивного поведения (АП) у лиц с тяжелыми психическими расстройствами. Настоящий научный обзор освещает результаты отечественных и зарубежных работ, направленных на изучение биологических аспектов нарушения контроля агрессивных импульсов.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):76–81

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 РЛ, 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, РЛ, совершивших противоправные действия [2]. Однако А.А. Duke и соавт. [2] высказывали предположение о том, что эта гипотеза не является однозначной, с указанием на наличие различий в эмпирических данных относительно выраженности отрицательной корреляции между показателями функционирования 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; Н. Prochazka и Н. Agren [4] оценивали уровень 5-ГИУК в ЦСЖ у лиц с депрессивным расстройством, важным патофизиологическим механизмом которого является дефицит серотонинергической медиации [5]. Впоследствии данная положительная корреляция была объяснена с точки зрения полиморфизма структуры АП: авторы предположили, 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 о 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].

Выдвинуто 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 крови 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 о том, что именно соотношение 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 об-

наружено существенной связи между концентрациями серотонина, триптофана и нарушениями поведения у лиц с РЛ [6]. Анализ указанных исследований свидетельствует о влиянии на их результаты целого ряда параметров. К такому, 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

По сравнению с многочисленными исследованиями роли серотониновой нейротрансмиссии в развитии и регуляции АП, 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 различиями в методологических подходах к их проведению [13]. В части случаев не установлена взаимосвязь между АП и концентрацией ГВК [1, 16], другими авторами была обнаружена отрицательная [6, 18] либо положительная [7, 7] корреляция между уровнем этого метаболита и проявлениями агрессии. В частности, значительное снижение концентрации ГВК в ЦСЖ определено у преступников, совершивших убийство [18]. 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. Sossago и R. Lee [6] обнаружили, что концентрация ГВК в ЦСЖ обратно пропорциональна выраженности проявлений импульсивной формы агрессии, что, 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, условия повышенной физической нагрузки. В одном из обзоров [20] было высказано предположение, что норадренергическая система

играет решающую 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]. Большое количество 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 (МГФГ) — основной метаболит норадреналина. Е.Ф. Соссаго и соавт. [22] обнаружили значительное снижение его уровня в плазме у лиц, страдающих РЛ. В то же время имеются научные данные о наличии значимой положительной корреляции между уровнем МГФГ и проявлениями АП у лиц с РЛ [1], страдающих депрессией [4]. Это также согласуется с результатами других исследований, указывающими на прямую корреляцию между показателями агрессии и концентрацией норадреналина в моче преступников, совершивших тяжкие преступления, направленные против личности [23]. Причины несоответствий 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 сообщила 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 является основным возбуждающим нейротрансмиттером в головном мозге. Глутамат сыворотки превращается в гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) после прохождения гематоэнцефалического барьера; таким образом, 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, которые широко представлены в различных структурах мозга и подразделяются на метаботропные и ионотропные [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 аддиктивных расстройств), лишь в небольшом количестве исследований показано его влияние на возникновение АП [27]. Такого ро-

да информация получена преимущественно в результате доклинических исследований с использованием антагонистов NMDAR [24]. В частности, продемонстрировано, что низкие дозы антагонистов этих рецепторов, таких как дизоцилин и фенциклидин, а также другие фармакологические препараты, обладающие аналогичным действием, — кетамин и мемантин — 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. Значимая положительная корреляция между его концентрацией в ЦСЖ и различными проявлениями агрессии (агрессивностью, импульсивностью и импульсивной агрессией) была выявлена группой ученых из Чикаго [27]. При этом М. Gulsun и соавт. [25] обнаружили более низкие показатели глутамата в крови лиц с диссоциальным РЛ, высказали суждения о том, что снижение его уровня 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 РЛ. Группа американских исследователей установила значительную взаимосвязь между концентрацией ГАМК в ЦСЖ и проявлениями импульсивности, а также аутоагрессивного поведения в анамнезе у лиц с РЛ [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]. Интересным является тот факт, что, 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 ГГГС и ГГНС, 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 проявлениями у разных 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, дегидроэпиандростерона 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 дегидроэпиандростерона сульфата у мальчиков с нарушениями поведения. Мета-анализ, проведенный в 2005 г. [36], определил слабую положительную связь между уровнем тестостерона и агрессией.

Другим аспектом изучения взаимосвязи эндокринных структур с проявлениями АП является оценка влияния ГГНС, 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. Nogi и соавт. [32] обнаружили значительную положительную корреляцию между уровнем тестостерона и проявлениями АП у 545 правонарушителей с РЛ, 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. ГГГС состоит из трех уровней, где на первых двух вырабатываются лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, которые являются ответственными за выработку тестостерона в гонадах. ГГНС, также состоящей из трех уровней, в ответ на стрессовое воздействие синтезируется кортикотропин-рилизинг-гормон, способствующий высвобождению адренокортикотропного 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 антагонистическом взаимодействии по отношению друг к другу, т. е. ГГГС ингибирует ГГНС, 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.

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, биологические маркеры смогут служить показателями эффективности терапии, 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 [13], 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). Тем не менее важно отметить, что в указанном обзоре, как и в преобладающем большинстве работ, посвященных терапии АП, отсутствуют отграничения специфического антиагрессивного эффекта от седативных и антипсихотических свойств лекарственных средств.

S.D. Lane и соавт. [40], проводившие исследования на группах психически больных с различными нозологиями (умственная отсталость, расстройства аутистического спектра, деменция, шизофрения), обнаружили, что рисперидон обладает антиагрессивным эффектом, объяснив 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 [41]. 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 [41]. Сходные результаты, но в меньшем числе работ, сообщались для кветиапина, оланзапина [42].

В ряде публикаций указывалось на положительные эффекты использования лития при лечении агрессии, что объясняется его влиянием на серотониновую и норадренергическую системы, в частности, за счет увеличения синтеза серотонина и уменьшения высвобождения норадреналина [40]. По результатам двойного слепого контролируемого исследования сообщается, что литий значимо снижал агрессию у лиц с психическими расстройствами по сравнению с группой получавших плацебо [40].

Имеются ограниченные данные о положительных результатах применения в качестве эффективных средств для лечения агрессии препаратов из группы антиконвульсан-

тов, среди которых вальпроевая кислота, окскарбазепин, габапентин, топирамат, тиагабин, что, как предполагается, связано с их активирующим действием по отношению к ГАМКергической системе [40].

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

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 [42].

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 [43].

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 [44], что является перспективным в части объективизации оценки потенциальной общественной опасности лиц с психическими расстройствами, разработки эффективных стратегий ее предупреждения и требует дальнейшего научного анализа 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. Epub 2013 Feb 4.
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, Kluft 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. Epub 2016 Feb 23.
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. Epub 2016 Apr 23.
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. Epub 2019 Sep 11.
14. Narvaez 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. Epub 2015 May 4.
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.* May-Jun 2003;29(3):215-25. doi: 10.1080/00926230390155113
17. Ramirez-Bermudez J, Perez-Neri I, Montes S, et al. Imbalance between nitric oxide and dopamine may underlie aggression in acute neurological patients. *Neurochem Res.* 2010 Oct;35(10):1659-65. doi: 10.1007/s11064-010-0227-y. Epub 2010 Aug 1.
18. 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;(412):71-4. doi: 10.1034/j.1600-0447.106.s412.16.x
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. Epub 2016 Apr 25.
20. Comai S, Tau M, Gobbi G. The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part I: 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. Epub 2014 Apr 12.
22. Coccaro EF, Lee R, McCloskey M. Norepinephrine Function in Personality Disorder: Plasma Free MHPG Correlates Inversely with Life History of Aggression. *CNS Spectr.* 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: Sturmey 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. Epub 2016 Mar 16.
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. Epub 2013 Jun 18.
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. Epub 2008 May 19.
30. Miczek KA, Fish EW, De Bold JF. Neurosteroids, GABA 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. Узбеков 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*. Jul-Aug 2009;32(4):216-23. doi: 10.1016/j.ijlp.2009.04.008. Epub 2009 May 15.
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. Epub 2011 Nov 25.
40. Lane SD, Kjome KL, Moeller FG. Neuropsychiatry of aggression. *Neurol Clin*. 2011 Feb;29(1):49-64, vii. doi: 10.1016/j.ncl.2010.10.006
41. 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. Epub 2012 Feb 20.
42. Siegel A, Bhatt S, Bhatt R, Zalcman SS. The neurobiological bases for development of pharmacological treatments of aggressive disorders. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2007;5(2):135-47. doi: 10.2174/157015907780866929
43. 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. Epub 2020 Jul 7.
44. 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 psikiatricheskii 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

03.10.2021/12.11.2021/15.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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 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>