

УДК 616.89-008.444.9+575.162

DOI: 10.31040/2222-8349-2021-0-4-35-40

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ В ФОРМИРОВАНИИ АГРЕССИВНОСТИ У ЗДОРОВЫХ ИНДИВИДОВ

© Ю.Д. Давыдова, А.В. Казанцева, Р.Ф. Еникеева,
М.М. Лобаскова, С.Б. Малых, Э.К. Хуснутдинова

Агрессивное поведение является неотъемлемой частью человеческой психики, однако стрессовые воздействия окружающей среды, предрасполагающие психические расстройства и перенесенные соматические заболевания могут служить причиной развития повышенной агрессивности, которая, в свою очередь, рассматривается как биологическая основа антисоциального поведения в человеческом обществе. Немаловажное значение в манифестации агрессивного поведения принадлежит наследственным факторам, среди которых ключевая роль отводится нарушениям нейромедиаторного обмена в головном мозге, однако генетические механизмы, лежащие в его основе, до сих пор не полностью изучены. Целью данного исследования является оценка основного эффекта полиморфных локусов генов моноаминергических систем (серотонинергической – *SLC6A4*, *HTR2A* и *HTR1B*, дофаминергической – *DRD4* и *MAOB*), а также эффекта гаплотипов и ген-средовых взаимодействий на фенотипические вариации уровня агрессивности у 642 психически здоровых индивидов с учетом половой и этнической принадлежности. Для определения уровня агрессивности был использован опросник агрессивности Басса-Перри (Buss-Perry Aggression Questionnaire, BPAQ-29). Генотипирование полиморфных локусов генов *SLC6A4* (*5-HTTLPR* и *rs1042173*), *HTR2A* (*rs7322347*), *HTR1B* (*rs13212041*), *DRD4* (*rs1800955*), *MAOB* (*rs6651806*) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции. Статистическая обработка данных включала множественный линейный регрессионный анализ (PLINK v. 1.9). Для коррекции на множественность сравнений была осуществлена процедура FDR (False Discovery Rate). В результате статистического анализа была выявлена ассоциация аллеля *5-HTTLPR*S* гена *SLC6A4* с повышенным уровнем агрессивности отдельно в группе мужчин ($p_{FDR} = 0.022$) и в этнической группе удмуртов ($p_{FDR} = 0.009$). Кроме того, выявлен модулирующий эффект «уровня отцовской заботы» в случае ассоциации полиморфного локуса *rs1042173* гена *SLC6A4* с повышенным уровнем агрессивности ($p = 0.001$). Таким образом, в ходе данного исследования была выявлена средовая, гендерно- и этнически-опосредованная вовлеченность гена *SLC6A4* в вариации индивидуального уровня агрессивности у психически здоровых индивидов.

Ключевые слова: агрессия, нейромедиаторы, детско-родительские отношения, ген-средовые взаимодействия.

Введение. Согласно современным исследованиям, нестабильные социальные, экономические и политические факторы динамично развивающегося общества оказывают значительное влияние на психологический статус индивида и могут способствовать формированию агрессивного поведения (АП), которое, как известно,

характеризуется серьезными деструктивными последствиями для общества. На это указывают данные Генеральной прокуратуры РФ, согласно которым за 2020 г. в стране было совершено более 2 млн преступлений, из которых 453.3 тыс. приходится на тяжкие, а 109.8 тыс. – на особо тяжкие преступления, и подобная картина экстра-

ДАВЫДОВА Юлия Дмитриевна, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН,

e-mail: julia.dmitrievna@list.ru

КАЗАНЦЕВА Анастасия Валерьевна – к.б.н., Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН,

e-mail: kazantsa@mail.ru

ЕНИКЕЕВА Рената Фануровна – к.б.н., Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН,

e-mail: enikeevarf@gmail.com

ЛОБАСКОВА Марина Михайловна – к.психол.н., Психологический институт Российской академии образования, e-mail: lobaskovamm@mail.ru

МАЛЫХ Сергей Борисович – д.психол.н., Психологический институт Российской академии образования, e-mail: malykhsb@mail.ru

ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна – д.б.н., Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН,

e-mail: elzakh@mail.ru

полируется на большинство стран мира [1]. В то же время излишняя агрессивность, встречаемая в популяции, может рассматриваться в качестве промежуточного фенотипа между пониженной агрессивностью и проявлением ее крайних форм, что предполагает изучение предпосылок формирования агрессивности в пределах «нормы реакции».

Несмотря на интенсивные молекулярно-генетические исследования, проводимые в течение последних десятилетий, природа АП в человеческом обществе остается не до конца изученной, что в определенной степени обусловлено комплексным характером взаимодействия как генетических, так и средовых факторов, лежащих в основе его развития. Согласно результатам близнецовых исследований, коэффициент наследуемости агрессии составляет около 50% [2], что в свою очередь диктует использование междисциплинарного подхода к изучению данного психологического конструкта. Наряду с участием генов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [3], важнейшая роль в регуляции АП на генном уровне принадлежит моноаминергическим системам мозга (серотониновой, дофаминовой, норадреналиновой). Известно, что серотонин и дофамин – нейромедиаторы, участвуют в регуляции ряда психологических функций, а нарушение их метаболизма способствует развитию таких патологических состояний, как депрессия и тревожность, шизофрения и биполярное расстройство, а также АП [4, 5]. По этой причине гены, кодирующие белки, участвующие в метаболизме серотонина и дофамина, являются кандидатами для изучения генетических основ АП. Кроме того, ряд средовых факторов (место проживания, характер детско-родительских взаимоотношений, наличие хронических заболеваний, зависимостей) может оказывать влияние на механизмы эпигенетической регуляции, детерминирующей индивидуальный уровень агрессивности [6]. Исходя из этого, в рамках психогенетических исследований особо актуальным представляется учет модулирующего эффекта средового компонента в анализе ассоциаций полиморфных локусов генов с исследуемым признаком.

Целью данного исследования является оценка основного эффекта полиморфных локусов генов моноаминергических систем (*5-HTTLPR* и *rs1042173* гена *SLC6A4*, *rs7322347* гена *HTR2A*, *rs13212041* гена *HTR1B*, *rs1800955* гена *DRD4*, *rs6651806* гена *MAOB*), а также ген-

средовых взаимодействий в индивидуальных различиях уровня агрессивности у психически здоровых индивидов.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 642 индивида (81% женщин) без наследственной отягощенности психическими заболеваниями (средний возраст 19.67 ± 1.73 лет), из них: русских – 227, удмуртов – 216, татар – 145, метисов – 54.

От всех участников было получено добровольное согласие на участие в данном исследовании. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием индивидов, соответствовали этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Все участники прошли анкетирование, учитывающее ряд параметров социального характера, включая национальную принадлежность до трех поколений, порядок рождения и количество детей в семье, статус курения, стиль воспитания, наличие у близких родственников отягощенности по психическим заболеваниям и др. Для определения уровня агрессивности у участников исследования был использован опросник агрессивности Басса-Пеппи, состоящий из 29 вопросов (Buss-Perry Aggression Questionnaire, BPAQ-29). Оценка стиля родительского воспитания, включающая выявление уровня материнской и отцовской опеки и заботы, проводилась с использованием Юношеского отчета о родительском отношении (Parental Bonding Instrument, PBI).

В качестве материала для исследования служили образцы ДНК, выделенные из венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции.

Генотипирование полиморфных локусов *rs1042173*, *rs7322347*, *rs13212041*, *rs1800955* и *rs6651806* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией (FLASH/RTAS, ФГУП «ГосНИИГенетика», г. Москва) на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) с возможностью проведения анализа флуоресценции по конечной точке. Генотипирование полиморфного локуса *5-HTTLPR* проводили методом ПЦР («Синтол», Россия) на амплификаторе T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США), с последующим электрофоретическим разделением фрагментов в 7% полиакриламидном геле.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *SLC6A4*, *HTR2A*, *HTR1B*, *DRD4* и *MAOB* и тест Харди-Вайнберга в изученной выборке

Полиморфный локус	Позиция на хромосоме	Локализация в гене	Минорный / мажорный аллель	Частоты аллелей		Частоты генотипов			P _{HWE} ¹
<i>5-HTTLPR (SLC6A4)</i>	17:30237299	5'-UTR ²	<i>S/L</i>	0.48	0.52	0.241	0.486	0.273	0.52
<i>rs1042173 (SLC6A4)</i>	17:30197993	3'-UTR ³	<i>T/C</i>	0.45	0.55	0.203	0.495	0.302	1
<i>rs7322347 (HTR2A)</i>	13:46835968	Интрон 2	<i>A/T</i>	0.33	0.67	0.093	0.472	0.435	0.09
<i>rs13212041 (HTR1B)</i>	6:77461407	3'-UTR	<i>C/T</i>	0.14	0.86	0.033	0.269	0.698	0.39
<i>rs1800955 (DRD4)</i>	11:636784	2KB Upstream Variant ⁴	<i>C/T</i>	0.40	0.60	0.176	0.445	0.379	0.07
<i>rs6651806 (MAOB)</i>	X:43829718	Интрон 3	<i>C/A</i>	женщины					
				0.14	0.86	0.033	0.267	0.70	0.40
				мужчины					
				0.21	0.79	0.213	–	0.787	<0.05

Примечание. ¹P_{HWE} – значение P-value для теста Харди-Вайнберга; ²5'-UTR – 5'-нетранслируемый регион гена; ³3'-UTR – 3'-нетранслируемый регион гена; ⁴2KB Upstream Variant – вариант перекрывает область размером 2 т.п.н. перед сайтом начала транскрипции.

Статистическая обработка данных включала множественный линейный/логистический регрессионный анализ с FDR-коррекцией (False Discovery Rate) на множественность сравнений (PLINK v.1.9).

Результаты и обсуждения. Результаты оценки распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *SLC6A4* (*5-HTTLPR* и *rs1042173*), *HTR2A* (*rs7322347*), *HTR1B* (*rs13212041*), *DRD4* (*rs1800955*) и *MAOB* (*rs6651806*) соответствовали распределению Харди-Вайнберга. Оценка распределения частот аллелей в общей выборке, позиции локусов и частоты генотипов для всех локусов показаны в таблице.

В ходе анализа были выявлены различия в средних значениях показателя агрессивности в зависимости от этнической принадлежности ($p < 0.01$), порядка рождения ($p = 0.04$), наличия случаев жестокого обращения в детстве ($p < 0.01$), табакокурения ($p = 0.02$), уровня материнской заботы ($p = 0.01$) и опеки ($p < 0.01$). Выявленные нами данные согласуются с рядом литературных работ, также указывающих на корреляцию (ассоциацию) особенностей детско-

родительских взаимоотношений, личностных характеристик, ситуационных и средовых параметров с вариациями уровня агрессивности [7].

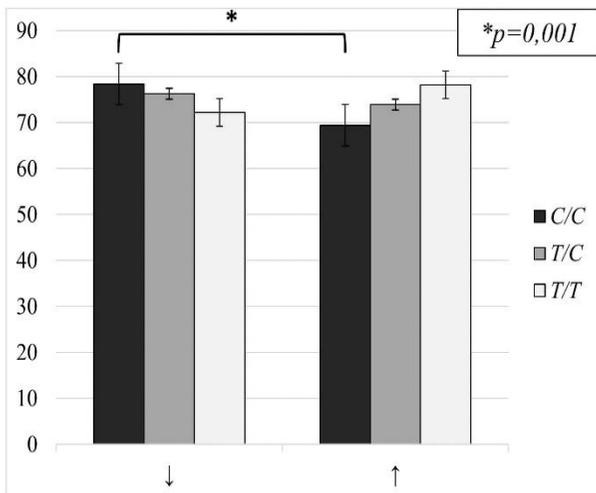
В результате линейного регрессионного анализа после FDR-коррекции была выявлена ассоциация аллеля *5-HTTLPR***S* гена *SLC6A4* ($\beta = 9.62$; $p_{FDR} = 0.02$) с повышенными показателями агрессивности в группе мужчин в доминантной статистической модели (*S/S* + *L/S* vs. *L/L*), а также в группе индивидов удмуртской этнической принадлежности в аддитивной модели ($\beta = 4.39$; $p = 0.006$; $p_{FDR} = 0.009$; *S/S* vs. *L/S* vs. *L/L*). Полученные нами данные согласуются с рядом работ, в которых для аллеля *5-HTTLPR***S* была показана ассоциация с АП и склонностью к насилию как у детей, так и у взрослых индивидов. Это может быть обусловлено так называемыми «кумулятивными отрицательными эффектами», характерными для «коротких» **S*-аллелей, по причине чего их носители в большей степени восприимчивы к воздействию негативных средовых факторов [4, 8].

Кроме того, была обнаружена тенденция к увеличению уровня агрессивности у женщин-носительниц аллеля *rs7322347***A* гена *HTR2A*

($\beta = 3.28$; $p = 0.04$; $p_{FDR} = 0.18$) по сравнению с носителями генотипа *rs7322347***T/T* и у индивидов русской этнической принадлежности с генотипом *rs1800955***T/T* гена *DRD4* ($\beta = -6.39$; $p = 0.03$; $p_{FDR} = 0.16$) по сравнению с носителями аллеля *rs1800955***C*, однако данная тенденция не достигла уровня статистической значимости после FDR-коррекции ($P_{FDR} > 0.05$). К настоящему времени существует всего одно опубликованное исследование АП, включающее полиморфный локус *rs7322347***A* в гене *HTR2A*. Так, в работе Banlaki Z. и коллег (2015) было установлено, что носители аллеля *rs7322347***T* имеют более высокие показатели по шкалам гнева, враждебности и физической агрессии по опроснику BPAQ [9], что не согласуется с результатами нашего исследования. Возможно, этот факт связан с различиями в возрасте, половой и этнической неоднородностью исследуемых выборок, а также тем, что в настоящей работе анализировался общий уровень агрессивности без деления на подшкалы, как в вышеуказанном исследовании. Что касается полиморфного локуса *rs1800955* гена *DRD4*, то известно, что он ранее был ассоциирован с индивидуальными различиями в уровне тревожности и импульсивности, что, согласно «гипотезе универсальности генов», дает основания полагать и о его участии в регуляции агрессивности [10].

В ходе анализа ген-средовых взаимодействий с включением половой и этнической принадлежности в качестве ковариат было обнаружено, что «уровень отцовской заботы» ($\beta = 8.49$; $r^2 = 0.021$; $p = 0.001$) модулирует ассоциацию локуса *rs1042173* в гене *SCL6A4* с уровнем агрессивности. Дальнейший однофакторный дисперсионный анализ позволил выявить, что у носителей аллеля *rs1042173***C*, воспитывавшихся в условиях недостаточной отцовской заботы, отмечалось статистически значимое повышение уровня агрессивности по сравнению с индивидами, которые сообщали о высоком уровне отцовской заботы ($p = 0.001$) (рис.). Предполагается, что это может быть обусловлено тем, что стиль воспитания, основанный на недостаточном внимании к ребенку со стороны отца, в условиях определенной генетической детерминанты (наличие аллеля *rs1042173***C*) может приводить к возникновению острых аффективных реакций экстрапунитивного типа, которые характеризуются внешней направленностью, вымещением негативных эмоций на других и провоцирующих агрессивные формы поведения [7].

В ходе гаплотипического анализа (на основе локусов *5-HTTLPR* и *rs1042173* гена *SLC6A4*) не было выявлено ассоциации гаплотипов гена переносчика серотонина с уровнем агрессивности ($p > 0.05$).



Переменные в линейной регрессионной модели	β	p
<i>rs1042173</i>	-14,440	0,0007
«уровень отцовской заботы»	-6,632	0,033
Пол	-1,429	0,551
этнос (татары)	-2,603	0,268
этнос (русские)	3,086	0,171
<i>rs1042173</i> * «уровень отцовской заботы»	8,487	0,001

Рис. Результаты множественного регрессионного анализа, демонстрирующего модулирующий эффект ген-средового взаимодействия *rs1042173* * «уровень отцовской заботы» с индивидуальными различиями в уровне агрессивности. Знаки «↓» и «↑» указывают на низкий или высокий уровень отцовской заботы соответственно. На графиках показаны средние значения уровня агрессивности в зависимости от генотипа локуса *rs1042173* в гене *SCL6A4* и стандартные отклонения средних значений. Дугой отмечены группы сравнения в однофакторном дисперсионном анализе. Переменные, входившие в регрессионную модель: β – коэффициент регрессии, p – уровень значимости (p-value), * – $p < 0.05$

Выводы. Таким образом, проведенное ассоциативное исследование полиморфных локусов генов *SLC6A4*, *HTR2A*, *HTR1B*, *DRD4* и *MAOB*, участвующих в нейромедиаторном обмене серотонина и дофамина, с уровнем агрессивности у психически здоровых индивидов свидетельствует о наличии гендерной и этнической специфики в ассоциации аллельных вариантов гена переносчика серотонина (*SLC6A4*) с уровнем агрессивности. Необходимо отметить, что в данной работе впервые было продемонстрировано, что особенности детско-родительских взаимоотношений (уровень отцовской заботы, в частности) оказывает влияние на проявление генетического компонента на уровне ассоциации гена переносчика серотонина (*SLC6A4*) с особенностями регуляции эмоционального контроля. С одной стороны, выявленные наблюдения подтверждают важное значение особенностей отцовского стиля воспитания в становлении эмоционального самоконтроля личности, его самоактуализации в сочетании с генетическим компонентом, а с другой – могут указывать на участие особенностей микро-окружения в качестве триггера, запускающего проявление агрессивности посредством механизмов эпигенетической регуляции.

Несмотря на ряд преимуществ данной работы (гомогенность выборки по возрасту и уровню образования, анализ нескольких компонентов одной системы, учет достаточного числа постнатальных стрессовых средовых факторов, которые могут напрямую или косвенно участвовать в регуляции экспрессии генов, введение поправки на множественность сравнений), нами не были учтены другие важные компоненты генной сети, участвующие в регуляции нейромедиаторного функционирования в целом и моноаминергических систем в частности. Исходя из этого, дальнейшие исследования в данном направлении необходимо проводить с учетом взаимодействия большего числа генов, потенциально вовлеченных в развитие агрессивности, анализа эпигенетических факторов (например, уровня метилирования генов), а также на выборках большего масштаба, что позволит преодолеть существующие в данной работе ограничения (средний размер имеющейся выборки).

Работа выполнена в рамках Государственного задания Минобрнауки РФ (№ АААА-А21-121011990119-1) при частичной поддержке грантов Республики Башкортостан молодым

ученым на 2020 г. (договор № 9ГР). Образцы ДНК взяты из ЦКП «Коллекция биологических материалов человека» ИБГ УФИЦ РАН, поддержанного Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение № 007-030164/2).

Литература

1. Портал правовой статистики. 2020. URL: <http://crimestat.ru/> (дата обращения: 04.02.2021).
2. Porsch R.M., Middeldorp C.M., Cherny S.S. et al. Longitudinal heritability of childhood aggression // *American Journal of Medical Genetics*. 2016. V. 171, № 5. P. 697–707. DOI: 10.1002/ajmg.b.32420.
3. Давыдова Ю.Д., Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф. и др. Роль полиморфных локусов гена рецептора окситоцина (OXTR) в развитии агрессивного поведения у здоровых индивидов // *Генетика*. 2020. Т. 56, № 9. С. 1087–1097. DOI: 10.31857/S0016675820090052.
4. Давыдова Ю.Д., Литвинов С.С., Еникеева Р.Ф. и др. Современные представления о генетике агрессивного поведения // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2018. Т. 22, № 6. С. 716–725. DOI: 10.18699/VJ18.415.
5. Давыдова Ю.Д., Еникеева Р.Ф., Казанцева А.В. и др. Генетические основы предрасположенности к депрессивным расстройствам // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2019. Т. 23, № 4. С. 465–472. DOI: 10.18699/VJ19.515.
6. Мустафин Р.Н., Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф. и др. Эпигенетика агрессивного поведения // *Генетика*. Т. 55, № 9. С. 1–12. DOI: 10.1134/S0016675819090091.
7. Фурманов И.А. Социальная психология агрессии и насилия. Минск: БГУ, 2016. 392 с.
8. Van Ijzendoorn M.H., Belsky J., Bakermans-Kranenburg M.J. Serotonin transporter genotype 5HTTLPR as a marker of differential susceptibility? A meta-analysis of child and adolescent gene-by-environment studies // *Translational Psychiatry*. 2012. V. 2. P. e147. DOI: 10.1038/tp.2012.73.
9. Banlaki Z., Elek Z., Nanasi T. et al. Polymorphism in the serotonin receptor 2a (HTR2A) gene as possible predisposal factor for aggressive traits // *PLoS One*. 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0117792.
10. Balestri M., Calati R., Serretti A., De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits: a systematic review of the literature // *International Clinical Psychopharmacology*. 2014. V. 29, № 1. P. 1–15. DOI: 10.1097/YIC.0b013e328364590b.

References

1. Portal of legal statistics. 2020. URL: <http://crimestat.ru/> (access date: 04.02.2021).
2. Porsch R.M., Middeldorp C.M., Cherny S.S. et al. Longitudinal heritability of childhood aggression //

American Journal of Medical Genetics, 2016, vol. 171, no. 5, pp. 697–707. DOI: 10.1002/ajmg.b.32420.

3. Davydova Yu., Kazantseva A., Enikeeva R. et al. The role of oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms in the development of aggressive behavior in healthy individuals // Russian Journal of Genetics. 2020. vol. 56, no. 9. pp. 1129–1138. DOI: 10.1134/S1022795420090057.

4. Davydova J.D., Litvinov S.S., Enikeeva R.F. et al. Recent advances in genetics of aggressive behavior // Vavilov Journal of Genetics and Breeding, 2018, vol. 22, no. 6, pp. 716–725. DOI: 10.18699/VJ18.415.

5. Davydova Yu.D., Kazantseva A.V., Enikeeva R.F. et al. Genetic basis of depressive disorders // Vavilov Journal of Genetics and Breeding, 2019, vol. 23, no. 4, pp. 465–472. DOI 10.18699/VJ19.515.

6. Mustafin R.N., Kazantseva A.V., Enikeeva R.F. et al. Epigenetics of Aggressive Behavior // Russian Journal of Genetics, vol. 55, no. 9, pp. 1051–1060. DOI: 10.1134/S1022795419090096.

7. Furmanov I.A. Social Psychology of Aggression and Violence, 2016, 392 p.

8. Van Ijzendoorn M.H., Belsky J., Bakermans-Kranenburg M.J. Serotonin transporter genotype 5HTTLPR as a marker of differential susceptibility? A meta-analysis of child and adolescent gene-by-environment studies // Translational Psychiatry, 2012, vol. 2, p. e147. DOI: 10.1038/tp.2012.73.

9. Banlaki Z., Elek Z., Nanasi T. et al. Polymorphism in the serotonin receptor 2a (HTR2A) gene as possible predisposal factor for aggressive traits // PLoS One, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0117792.

10. Balestri M., Calati R., Serretti A., De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits: a systematic review of the literature // International Clinical Psychopharmacology, 2014, vol. 29, no. 1, pp. 1–15. DOI: 10.1097/YIC.0b013e328364590b.

THE ROLE OF MONOAMINERGIC SYSTEM GENE POLYMORPHISMS IN AGGRESSION LEVEL IN HEALTHY INDIVIDUALS

© Yu.D. Davydova¹, A.V. Kazantseva¹, R.F. Enikeeva¹,
M.M. Lobaskova², S.B. Malykh², E.K. Khusnutdinova¹

¹Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences,
71, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

²Psychological Institute of the Russian Academy of Education,
9/4, Mokhovaya St., 125009, Moscow, Russian Federation

Aggressive behavior is an integral part of the human psyche. However, environmental risk factors, mental illness and somatic diseases can cause increased aggression, which represents the biological basis of antisocial behavior in a human society. An important role in the development of aggressive behavior belongs to the hereditary factors, that are probably related to abnormal functioning of neurotransmitter systems in the brain. However, the underlying genetic mechanisms remain unclear. The present study aimed to assess the main effects of monoaminergic systems gene polymorphisms (serotonergic – *SLC6A4*, *HTR2A*, *HTR1B*, dopaminergic – *DRD4*, *MAOB*) together with haplotypic and gene-environmental effects on individual differences in aggression level in 642 mentally healthy individuals with sex and ethnicity inclusion as covariates. Aggression level was assessed using the Russian version of the Buss-Perry Aggression Questionnaire. The genotyping of the *SLC6A4* (*5-HTTLPR* and *rs1042173*), *HTR2A* (*rs7322347*), *HTR1B* (*rs13212041*), *DRD4* (*rs1800955*), *MAOB* (*rs6651806*) gene polymorphisms was conducted via polymerase chain reaction (real time and restriction fragment length polymorphism analysis). Statistical analysis included multiple linear/logistic regression (PLINK v. 1.9). The correction for multiple testing was conducted by the FDR procedure (False Discovery Rate). Statistical analysis revealed the association of *SLC6A4 5-HTTLPR S*-allele with an increased aggression level in men ($p_{\text{FDR}} = 0.022$) and in Udmurts ($p_{\text{FDR}} = 0.009$). In addition, we revealed that paternal care significantly affected association of *SLC6A4 rs1042173* and aggression level ($p = 0.001$). The study demonstrated environmental, gender- and ethnicity-specific role of the *SLC6A4* gene in individual differences in aggression level in mentally healthy individuals.

Key words: aggression, neurotransmitters, child-parent relations, gene-environmental interactions.