

УДК 575.174.015.3:159.96:616.895.4

Для цитирования: Падерина Д.З., Михалицкая Е.В., Вялова Н.М., Роцина О.В., Симуткин Г.Г., Иванова С.А. Полиморфизм генов нейротрофинов и агрессивное поведение у пациентов с аффективными расстройствами. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 4 (129). С. 23-30. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-4\(129\)-23-30](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-4(129)-23-30)

Полиморфизм генов нейротрофинов и агрессивное поведение у пациентов с аффективными расстройствами

Падерина Д.З.¹, Михалицкая Е.В.¹, Вялова Н.М.¹,
Роцина О.В.¹, Симуткин Г.Г.¹, Иванова С.А.^{1, 2}

¹ НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Существенное влияние на развитие аутоагрессивных тенденций при аффективных расстройствах оказывают снижение уровня социальной адаптации и их высокая коморбидность с другими психическими расстройствами. В регуляцию агрессивного поведения могут вносить определенный вклад гены ряда нейротрофических факторов, в том числе *BDNF*, *NGF* и *NRG1*. **Цель.** Выявить ассоциации полиморфных вариантов генов нейротрофических факторов с различными проявлениями агрессивного поведения у пациентов с аффективными расстройствами. **Материалы и методы.** Выборку для исследования составили 235 пациентов с текущим депрессивным эпизодом (коды по МКБ-10: F31, F32, F33). Оценка типов и уровня агрессии проводилась при помощи опросника Басса-Дарки (BDHI). Генотипирование полиморфных вариантов генов нейротрофических факторов *BDNF* (rs7124442, rs11030104, rs7103411), *NGF* (rs6330) и *NRG1* (rs3924999) проведено методом ПЦР в реальном времени. Статистическая обработка данных выполнена в программной среде R (версия 3.6.2) с использованием IDE R-Studio. **Результаты.** У пациентов с аффективными расстройствами – носителей генотипа rs11030104*AA гена *BDNF* отмечаются более высокие показатели «раздражительности» и «подозрительности» по сравнению с носителями AG и GG генотипов. Для полиморфного варианта rs3924999*GG гена *NRG1* выявлены ассоциации с показателями опросника BDHI «враждебность», «негативизм» и «подозрительность». **Заключение.** Полиморфные варианты генов нейротрофических факторов играют важную роль в формировании аффективных расстройств, а также принимают участие в формировании агрессивного поведения у пациентов с аффективными расстройствами.

Ключевые слова: аффективные расстройства, агрессивное поведение, полиморфизм генов, нейротрофические факторы.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается прогрессивный рост заболеваемости аффективными расстройствами [1, 2]. Депрессивные расстройства могут менять восприятие и оценку поступающей информации, нарушать адекватность реагирования и приспособительное поведение в ответ на стрессовое воздействие, что может проявляться в агрессивном поведении [3, 4]. Значительный вклад в развитие аутоагрессивных тенденций при аффективных расстройствах вносят снижение уровня социальной адаптации и их высокая коморбидность с другими психическими и поведенческими расстройствами [5, 6]. Так, в когорте пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, отмечается высокая частота аутоагрессивных действий, крайним проявлением которых выступает

суициdalная активность [7], что делает исследование проблематики агрессии при аффективной патологии особенно актуальным.

Известно, что дисфункция нейронной передачи, ответственной за эмоциональный контроль, представляет собой важнейший этиологический фактор агрессивного поведения [8]. В настоящее время получено множество экспериментальных данных, подтверждающих ключевую роль серотонина, дофамина и нарушения гормональной регуляции в формировании агрессивного поведения [9, 10, 11, 12, 13, 14].

Тем не менее в регуляцию агрессивного поведения, помимо нейромедиаторных систем, также могут вносить определенный вклад гены ряда нейротрофических факторов.

Так, на сегодняшний день имеются гипотезы о том, что изменения в агрессивном поведении

у животных, а также у человека могут быть связаны с изменением экспрессии генов нейротрофических факторов [15, 16]. В исследовании K.R. Maynard et al. (2016) для изучения функций BDNF и его влияния на организм были созданы мутантные линии мышей, в которых частично нарушалась выработка *BDNF* одним из четырех основных промоторов [17]. Было показано, что мутантные мыши демонстрировали повышенную агрессию в сравнении с контрольными группами, что может свидетельствовать о том, что нарушение экспрессии *BDNF* может приводить к усилению проявлений агрессии.

Другое исследование по изучению роли *BDNF* показало его специфичность в определенных областях мозга. В работе использовались две группы крыс, которые определялись как агрессивные и неагgressивные по отношению к человеку [18]. В группе агрессивных крыс было выявлено повышение уровня мРНК *BDNF* во фронтальной коре и *BDNF* в гиппокампе, при этом pro*BDNF*, предшественник *BDNF*, был повышен в гиппокампе и в среднем мозге, но понижен во фронтальной коре. Таким образом, были выявлены значительные структурно-специфические различия в уровнях *BDNF* и pro*BDNF*, а также в экспрессии гена *BDNF* между высокоагрессивными и неагрессивными крысами.

В отношении другого нейротрофина, фактора роста нервов (*NGF*), установлено, что социально изолированные самцы мышей проявляют агрессивное поведение и демонстрируют изменение уровней *NGF* как в периферической крови, так и в головном мозге [19].

В дополнение к этому существуют исследования об изменении экспрессии нейротрофических факторов при аффективных расстройствах [20, 21].

Результаты ассоциативных исследований демонстрируют связь полиморфизма генов нейротрофических факторов с агрессивным поведением у пациентов с психическими расстройствами [22, 23, 24]. Так, в исследовании G. Spalletta et al. было показано, что аллель Met полиморфного варианта Val66Met гена *BDNF* связан с повышенной агрессией у пациентов с шизофренией [23]. В исследовании С.М. O'Tuathaigh et al. было обнаружено, что у мышей с гетерозиготной делецией трансмембранных доменов *NRG1* наблюдаются избирательное нарушение поведенческой реакции на социальную новизну и повышенная агрессия по отношению к конспецификам [25].

Таким образом, нейротрофические факторы мозга вносят несомненный вклад в формирование агрессивного поведения у пациентов с психическими расстройствами. К настоящему времени существует всего несколько работ, посвященных изучению ассоциации полиморфизма генов нейро-

трофических факторов при психических расстройствах, и лишь единичные работы – при депрессии, что подчеркивает актуальность исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить возможные ассоциации полиморфных вариантов генов нейротрофических факторов с различными проявлениями агрессивного поведения у пациентов с аффективными расстройствами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В работе были изучены индивидуальные особенности психических проявлений агрессивного поведения у пациентов с аффективными расстройствами. Исследованы ассоциации полиморфных вариантов генов нейротрофических факторов *BDNF*, *NGF* и *NRG1* с типом и выраженностю различных паттернов агрессии.

Пациенты

Проведено исследование пациентов отделения аффективных состояний клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ с диагностированным текущим депрессивным эпизодом в рамках диагнозов по критериям МКБ-10: F31 (биполярное аффективное расстройство), F32 (единичный депрессивный эпизод), F33 (рекуррентное депрессивное расстройство).

Выборку для исследования составили 235 пациентов в возрасте 45 [34:54] лет, большинство из которых были женщины (79,1%). В процессе лечения пациенты получали персонализированную терапию в соответствии с диагнозом, клинической картиной и ведущей психопатологической симптоматикой. Медианный возраст манифестиации аффективного расстройства составил 30,5 [18,75; 46,5] года, длительность текущего депрессивного эпизода – 5 [3;12] месяцев.

Оценка типов и уровня агрессии проводилась при помощи опросника Басса-Дарки (Buss-Durkee Hostility Inventory, BDHI) [25]. Клинико-психопатологическое обследование и взятие биологического материала осуществлялось в первые сутки при поступлении в стационар, до начала активной психофармакотерапии.

Молекулярно-генетический анализ

Выделение ДНК осуществлялось стандартным фенол-хлороформным методом. Генотипирование полиморфных вариантов генов нейротрофических факторов *BDNF* (rs7124442, rs11030104, rs7103411), *NGF* (rs6330) и *NRG1* (rs3924999) проводили методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием наборов TaqMan1 Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США).

Генотипирование по исследуемым маркерам проводилось на базе ЦКП Томского НИМЦ «Медицинская геномика».

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена в программной среде R (версия 3.6.2) с использованием IDE R-Studio. Применялись стандартные функции и дополнительные пакеты, такие как dplyr, tidyverse, psych, SNPassoc. Распределение частот генотипов исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов генов проверяли на соответствие закону равновесия Харди-Уайнберга. Все полиморфные варианты прошли проверку ($p>0,05$). Сравнительный анализ количественных данных выполнен с помощью критерия Краскела-Уоллиса, так как данные не соответствовали закону нормального распределения. Различия считались статистически значимыми при уровне $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено исследование уровня агрессивности согласно опроснику BDHI у пациентов с аф-

фективными расстройствами. Баллы оценки негативизма в исследуемой группе были ниже (2 [1; 4]), чем среднепопуляционное значение; баллы оценки косвенной агрессии (5 [4; 6]), раздражительности (5 [4; 7]), обиды (5 [3; 6]) и вербальной агрессии (6 [3; 8]) были выше среднепопуляционного значения, показатель чувства вины (6 [3; 8]) демонстрировал высокий уровень, а показатели физической агрессии (4 [2; 6]) и подозрительности (4 [3; 5,75]) не отличались от среднепопуляционного значения.

При изучении ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов с проявлением агрессивного поведения у пациентов с аффективными расстройствами были выявлены статистически значимые различия для rs11030104 гена BDNF (табл. 1) и rs3924999 гена NRG1 (табл. 2).

Таблица 1. Проявления агрессивного поведения в зависимости от носительства генотипов rs11030104 гена BDNF, Me [Q1; Q3]

Показатель по BDHI	Генотип AA (n=128)	Генотип AG (n=55)	Генотип GG (n=3)	p
Агрессивность	17,5 [15,5; 21,75]	13 [13; 23]	10,5 [9,25; 11,75]	0,149
Враждебность	9 [7; 11]	8 [5; 11]	7 [6,5; 7]	0,065
Физическая агрессия	4 [2; 6]	3 [1; 5]	3 [2; 6]	0,149
Косвенная агрессия	5 [4; 6]	5 [4; 6]	4 [3; 6]	0,273
Раздражительность	6 [4; 8]	5 [4; 7,75]	3 [3; 4]	0,030*
Негативизм	2 [1; 4]	2 [1; 3]	1 [1; 3]	0,125
Обида	5 [4; 6]	4 [3; 6]	5 [3; 5]	0,289
Подозрительность	4 [3; 6]	3 [2,25; 5]	2 [2; 2]	0,021*
Вербальная агрессия	6 [3; 8]	6 [4; 8]	3 [3; 9]	0,879
Чувство вины	7 [6; 8]	7 [5; 8]	7 [5; 7]	0,346

Примечание. Уровень статистически значимых различий: * – $p<0,05$.

Статистически значимые различия по таким показателям, как «раздражительность» ($p=0,030$) и «подозрительность» ($p=0,021$), получены для маркера rs11030104. У пациентов, носителей генотипа rs11030104*AA, отмечаются статистически значимо более высокие показатели раздражительности (6 [4; 8]) и подозрительности (4 [3; 6])

по сравнению с пациентами, носителями генотипов AG (5 [4; 7,75] и 3 [2,25; 5] соответственно) и GG (6 [4; 8] и 4 [3; 6] соответственно). Также можно отметить статистическую тенденцию к ассоциации данного маркера с показателем враждебности по опроснику BDHI ($p=0,065$).

Таблица 2. Проявления агрессивного поведения в зависимости от носительства генотипов rs3924999 гена NRG1, Me [Q1; Q3]

Показатель по BDHI	Генотип AA (n=12)	Генотип AG (n=88)	Генотип GG (n=75)	p
Агрессивность	17 [15; 21,5]	18 [13; 23]	17 [13; 21]	0,900
Враждебность	7 [5,75; 7]	9 [6; 11]	10 [8; 12,25]	0,001*
Физическая агрессия	3 [1,5; 6]	4 [2; 6]	4 [2; 5]	0,957
Косвенная агрессия	5 [4; 6]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,959
Раздражительность	6 [4,5; 8]	5 [3; 7]	5 [4; 8]	0,502
Негативизм	3 [2; 4]	2 [1; 4]	3 [2; 5]	0,014*
Обида	4 [3,5; 4]	5 [3; 6]	5 [3,75; 6]	0,052
Подозрительность	3 [2,5; 5]	4 [3; 5]	5 [3; 6]	0,019*
Вербальная агрессия	7 [5; 9]	5 [3; 8]	6 [4; 8]	0,136
Чувство вины	7 [6; 7,5]	7 [5,75; 8]	7 [6; 8]	0,687

Примечание. Уровень статистически значимых различий: * – $p<0,05$.

Для полиморфного варианта rs3924999 гена *NRG1* обнаружены статистически значимые ассоциации с такими характеристиками агрессивности пациентов с аффективными расстройствами, как «враждебность» ($p=0,001$), «негативизм» ($p=0,014$), «подозрительность» ($p=0,019$). Наиболее высокие баллы для значимых показателей зарегистрированы в группе пациентов, несущих гомозиготный генотип по аллелю G полиморфного варианта rs3924999. Наблюдается статистическая тенденция к ассоциации данного маркера с показателем «обида» ($p=0,052$), где наиболее высокие значения также показаны для группы пациентов с генотипом GG.

Следует отметить статистические тенденции к ассоциации полиморфного варианта rs7124442 гена *BDNF* с «раздражительностью» ($p=0,061$) и «вербальной агрессией» ($p=0,061$), а также маркера rs7103411 с показателем «раздражительности» ($p=0,059$). Для остальных исследуемых маркеров ассоциаций с проявлениями агрессивного поведения согласно шкале Басса-Дарки у пациентов с аффективными расстройствами не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

При депрессии вследствие комплексного влияния множества социальных, патопсихологических, патобиологических факторов нарушается адекватность реагирования и поведения в ответ на стрессовое воздействие, что может проявляться в виде агрессивного поведения. При этом, как показано в нашей работе, в структуре агрессивности при аффективных расстройствах преобладают явления косвенной агрессии, раздражительности, обиды и вербальной агрессии, а показатель чувства вины демонстрирует очень высокий уровень, что вносит существенный вклад в клиническую картину, эффективность психотерапии и, несомненно, имеет большое значение для социального функционирования пациента.

На сегодняшний день опубликован ряд работ, демонстрирующих связь полиморфных вариантов генов нейротрофических факторов с аффективными расстройствами, а также с ответом на антидепрессивную терапию [27, 28]. Большинство из них посвящены изучению полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF* и рассматривают его в качестве потенциального генетического маркера ответа на терапию аффективных расстройств [29, 30].

Наряду с этим в предыдущей нашей работе [30] показана ассоциация полиморфного варианта rs7124442 гена *BDNF* со степенью тревожности и выраженностью типичной депрессивной симптоматики. Однако ассоциации данного полиморфного варианта с агрессивным поведением не обнаружено. При этом для rs11030104 гена *BDNF* показана его ассоциация с показателями «раздражительность» и «подозрительность», вместе с тем не обнаружено ассоциации с клиническими характе-

ристиками течения депрессивного эпизода, а также со степенью выраженности тревожности.

Для полиморфного варианта rs3924999 гена *NRG1* выявлены ассоциации с такими характеристиками агрессивности пациентов, как «враждебность», «негативизм», «подозрительность», а также с выраженной типичной депрессивной симптоматикой и тяжестью текущего депрессивного эпизода [31].

Таким образом, нами впервые выявлены ассоциации полиморфных вариантов генов нейротрофических факторов с рядом характеристик агрессивности пациентов. В то же время следует иметь в виду, что влияние носительства отдельных полиморфных вариантов весьма лимитировано, а формирование агрессивного поведения в большей степени обусловлено плейотропным вкладом генов основных нейромедиаторных систем, продемонстрированным в результате метаанализа полногеномных исследований [32]. Согласно литературным данным, генетическая восприимчивость объясняет не менее 65% случаев агрессивного и импульсивного поведения [33], которая находится в динамическом взаимодействии с социальными факторами, психологической устойчивостью, факторами окружающей среды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило выявить ассоциации полиморфизмов с рядом факторов агрессии, что косвенно подтверждает гипотезу о вовлеченностии генетических факторов, связанных с нейропластичностью мозга, в формирование проявлений агрессивного поведения у больных с аффективными расстройствами. Для изучения конкретных механизмов формирования агрессии необходимы дальнейшие исследования с расширением спектра изучаемых полиморфных вариантов генов, гипотетически связанных с агрессией, и оценкой роли эпигенетических факторов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет гранта Российской научного фонда № 23-15-00338 «Сравнительное изучение роли иммуновоспаления и нейропротекции в патогенезе и клинике аффективных расстройств и алкогольной зависимости» (<https://rscf.ru/project/23-15-00338/>).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование осуществлено согласно «Этическим принципам проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилам клинической практики в РФ». Одобрено ЛЭК при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 164 от 16.06.2023 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ten Have M, Tuithof M, van Dorselaer S, Schouten F, Luik AI, de Graaf R. Prevalence and trends of common mental disorders from 2007-2009 to 2019-2022: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Studies (NEMESIS), including comparison of prevalence rates before vs. during the COVID-19 pandemic. *World Psychiatry*. 2023 Jun;22(2):275-285. <https://doi.org/10.1002/wps.21087>. PMID: 37159351; PMCID: PMC10168151.
2. Crowe M, Inder M, Thwaites B. The experience of mood disorder and substance use: An integrative review. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2023 Jun;30(3):295-308. <https://doi.org/10.1111/jpm.12876>. Epub 2022 Oct 8. PMID: 36177991.
3. Fritz M, Shenar R, Cardenas-Morales L, Jäger M, Streb J, Dukeck M, Franke I. Aggressive and disruptive behavior among psychiatric patients with major depressive disorder, schizophrenia, or alcohol dependency and the effect of depression and self-esteem on aggression. *Front Psychiatry*. 2020 Dec 3;11:599828. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.599828>. PMID: 33343427; PMCID: PMC7744284.
4. Liu Q, Cole DA. Aggressive outbursts among adults with major depressive disorder: Results from the Collaborative Psychiatric Epidemiological Surveys. *J Psychiatr Res*. 2021 Mar;135:325-331. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.01.040>. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33556687.
5. Симуткин Г.Г., Рощина О.В., Бокhan Н.А., Васильева С.Н., Смирнова Н.С. Влияние коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости на основные клинико-динамические характеристики депрессий и проявления агрессивности. *Психиатрия*. 2024. Т. 22, № 6. С. 6-15. Simutkin GG, Roshchina OV, Bokhan NA, Vasilieva SN, Smirnova NS. Influence of comorbidity of depressive disorders with alcohol dependence on the main clinical and dynamic characteristics of depression and the manifestations of aggressiveness. *Psychiatry (Moscow) (Psichiatriya)*. 2024;22(6):6-15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-6-15> (in Russian).
6. Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Счастный Е.Д., Суровцева А.К., Украинцев И.И., Алтынбеков К.С. Сочетание аффективных расстройств и алкогольной зависимости: клиническое значение коморбидности, социальная адаптация пациентов. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2022. № 4 (117). С. 14-21. Vasilieva SN, Simutkin GG, Schastnyy ED, Surovtseva AK, Ukraintsev II, Altynbekov KS. Combination of mood disorders and alcohol dependence: clinical significance of comorbidity, social adaptation of patients. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2022;4(117):14-21. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-4\(117\)-14-21](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-4(117)-14-21) (in Russian).
7. Schlagbaum P, Ruch DA, Tissue JL, Sheftall AH, Bridge JA. Depressed mood prior to death. *Crisis*. 2020 Nov;41(6):445-452. <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000660>. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32238075.
8. Pavlov KA, Chistiakov DA, Chekhonin VP. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *J Appl Genet*. 2012 Feb;53(1):61-82. <https://doi.org/10.1007/s13353-011-0069-6>. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21994088.
9. Стояк В.А., Иванова С.А. Нейромедиаторные системы в регуляции агрессивного поведения (обзор литературы). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2010. № 3 (60). С. 70-76. Stoyak VA, Ivanova SA. Neuromediator systems in regulation of aggressive behavior (literature review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2010;3(60):70-76 (in Russian).
10. Martin H, Choi JE, Rodrigues AR, Eshel N. Review: Dopamine, serotonin, and the translational neuroscience of aggression in autism spectrum disorder. *JAACAP Open*. 2024 Mar 8;3(1):29-41. <https://doi.org/10.1016/j.jaacop.2024.01.010>. PMID: 40109493; PMCID: PMC11914923.
11. Иванова С.А., Тошакова В.А., Бокhan Н.А. Гормональные факторы в регуляции агрессии. Томск: Типография «Иван Федоров», 2014. 108 с. Ivanova SA, Toshchakova VA, Bokhan NA. Hormonal factors in the regulation of aggression. Tomsk: Printing house “Ivan Fedorov”, 2014:108 (in Russian).
12. Mbiydzenyuy NE, Joanna Hemmings SM, Shabangu TW, Qulu-Appiah L. Exploring the influence of stress on aggressive behavior and sexual function: Role of neuromodulator pathways and epigenetics. *Heliyon*. 2024 Mar 3;10(5):e27501. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27501>. PMID: 38486749; PMCID: PMC10937706.
13. Toshchakova VA, Bakhtiari Y, Kulikov AV, Gusev SI, Trofimova MV, Fedorenko OY, Mikhaltksaya EV, Popova NK, Bokhan NA, Hovens JE, Loonen AJM, Wilffert B, Ivanova SA. Association of polymorphisms of serotonin transporter (5HTTLPR) and 5-HT2C receptor genes with criminal behavior in Russian criminal offenders. *Neuropsychobiology*. 2017;75(4):200-210. <https://doi.org/10.1159/000487484>. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29621775; PMCID: PMC5981829.
14. Ochi T, Vyalova NM, Losenkov IS, Paderina DZ, Pozhidaev IV, Loonen AJM, Simutkin GG, Bokhan NA, Ivanova SA, Wilffert B. Limited associations between 5-HT receptor gene polymorphisms and treatment response in antidepressant treatment-free patients with depression. *Front Pharmacol*. 2019 Dec 19;10:1462. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01462>. PMID: 31956308; PMCID: PMC6951408.
15. Aldhshan MS, Mizuno TM. Effect of environmental enrichment on aggression and the expression of brain-derived neurotrophic factor transcript variants in group-housed male mice. *Behav Brain Res*. 2022 Sep 5;433:113986. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113986>. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35798208.

16. Ilchibaeva TV, Tsybko AS, Kozhemyakina RV, Kondaurova EM, Popova NK, Naumenko VS. Genetically defined fear-induced aggression: Focus on BDNF and its receptors. *Behav Brain Res.* 2018 May;2:343:102-110. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.01.034>. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29425916.
17. Maynard KR, Hill JL, Calcaterra NE, Palko ME, Kardian A, Paredes D, Sukumar M, Adler BD, Jimenez DV, Schloesser RJ, Tessarollo L, Lu B, Martinowich K. Functional role of BDNF production from unique promoters in aggression and serotonin signaling. *Neuropsychopharmacology.* 2016 Jul;41(8):1943-55. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.349>. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26585288; PMCID: PMC4908631.
18. Ilchibaeva TV, Kondaurova EM, Tsybko AS, Kozhemyakina RV, Popova NK, Naumenko VS. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor (proBDNF) in genetically defined fear-induced aggression. *Behav Brain Res.* 2015 Sep 1; 290:45-50. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.041>. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25934485.
19. Mumtaz F, Khan MI, Zubair M, Dehpour AR. Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model – A comprehensive review. *Biomed Pharmacother.* 2018 Sep;105:1205-1222. <https://doi.org/10.1016/j.bioph.2018.05.086>. Epub 2018 Jun 22. PMID: 30021357.
20. Phillips C. Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: Making the neuroplastic connection. *Neural Plast.* 2017;2017:7260130. <https://doi.org/10.1155/2017/7260130>. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28928987; PMCID: PMC5591905.
21. Liberona A, Jones N, Zúñiga K, Garrido V, Zelada MI, Silva H, Nieto RR. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a predictor of treatment response in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2024 Oct 18;25(20):11204. <https://doi.org/10.3390/ijms252011204>. PMID: 39456983; PMCID: PMC11508575.
22. Левчук Л.А., Вялова Н.М., Михалицкая Е.В., Семкина А.А., Иванова С.А. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств. Современные проблемы науки и образования. 2018.01.01. Levchuk LA, Vyalova NM, Mikhaliitskaya EV, Semkina AA, Ivanova SA. The role of BDNF in the pathogenesis of neurological and mental disorders. *Modern Problems of Science and Education.* 2018.01.01. <https://doi.org/10.17513/spno.28267> (in Russian).
23. Spalletta G, Morris DW, Angelucci F, Rubino IA, Spoletini I, Bria P, Martinotti G, Siracusano A, Bonaviri G, Bernardini S, Caltagirone C, Bossù P, Donohoe G, Gill M, Corvin AP. BDNF Val66Met polymorphism is associated with aggressive behavior in schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2010 Oct;25(6):311-3. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.10.008>. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20430595.
24. Kretschmer T, Vitaro F, Barker ED. The association between peer and own aggression is moderated by the BDNF Val-met polymorphism. *J Res Adolesc.* 2014 Mar;24(1):177-185. <https://doi.org/10.1111/jora.12050>. PMID: 25061266; PMCID: PMC4104608.
25. O'Tuathaigh CM, Babovic D, O'Sullivan GJ, Clifford JJ, Tighe O, Croke DT, Harvey R, Waddington JL. Phenotypic characterization of spatial cognition and social behavior in mice with 'knockout' of the schizophrenia risk gene neuregulin 1. *Neuroscience.* 2007 Jun 15;147(1):18-27. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.03.051>. Epub 2007 May 21. PMID: 17512671.
26. Диагностика состояния агрессии (опросник Басса-Дарки). Диагностика эмоционально-нравственного развития / Ред. и сост. Дерманова И.Б. СПб., 2002. С. 80-84. Diagnostics of the state of aggression (Buss-Durkee Inventory). Diagnostics of emotional and moral development / Editor and compiler Dermanova IB. St. Petersburg, 2002:80-84 (in Russian).
27. Shkundin A, Halaris A. Associations of BDNF/BDNF-AS SNPs with depression, schizophrenia, and bipolar disorder. *J Pers Med.* 2023 Sep 18;13(9):1395. <https://doi.org/10.3390/jpm13091395>. PMID: 37763162; PMCID: PMC10533016.
28. Levchuk LA, Meeder EMG, Roschina OV, Loonen AJM, Boiko AS, Michalitskaya EV, Epimakhova EV, Losenkov IS, Simutkin GG, Bokhan NA, Schellekens AFA, Ivanova SA. Exploring brain derived neurotrophic factor and cell adhesion molecules as biomarkers for the transdiagnostic symptom anhedonia in alcohol use disorder and comorbid depression. *Front Psychiatry.* 2020 Apr 20;11:296. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00296>. PMID: 32372985; PMCID: PMC7184244.
29. Tiongco RE, Arbas R, Caguiat A, Castro EJ, Dela Cruz KC, Dominguez MJ, Guintu MAA, Mercado JA, Vallo J. Val66Met polymorphism in the BDNF gene and antidepressant response in depression: an updated meta-analysis. *Per Med.* 2025 Aug 7:1-8. <https://doi.org/10.1080/17410541.2025.2544352>. Epub ahead of print. PMID: 40772427.
30. Losenkov IS, Mulder NV, Levchuk LA, Vyalova NM, Loonen AJM, Bosker FJ, Simutkin GG, Boiko AS, Bokhan NA, Wilffert B, Hak E, Schmidt AF, Ivanova SA. Association between BDNF gene variant Rs6265 and the severity of depression in antidepressant treatment-free depressed patients. *Front Psychiatry.* 2020 Feb 12;11:38. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00038>. PMID: 32116853; PMCID: PMC7028755.
31. Mikhaliitskaya EV, Vyalova NM, Paderina DZ, Roschina OV, Simutkin GG, Bokhan NA, Ivanova SA. Polymorphic variants of neurotrophic factor genes in affective disorders: Pilot study. *Int J Mol Sci.* 2025 Aug 19;26(16):7982. <https://doi.org/10.3390/ijms26167982>. PMID: 40869303; PMCID: PMC12386679.
32. Antón-Galindo E, Cabana-Domínguez J, Torrico B, Corominas R, Cormand B, Fernández-Castillo N. The pleiotropic contribution of genes in dopaminergic and serotonergic pathways to addiction and related behavioral traits. *Front Psychiatry.* 2023 Oct 23;14:1293663.

- https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1293663. PMID: 37937232; PMCID: PMC10627163.
33. Burt SA, Mikolajewski AJ, Larson CL. Do aggression and rule-breaking have different interpersonal correlates? A study of antisocial behavior subtypes, negative affect, and hostile perceptions of others. *Aggress Be-*
- hav. 2009 Nov-Dec;35(6):453-61.
https://doi.org/10.1002/ab.20324. PMID: 19780037.
- Поступила в редакцию 01.07.2025
Утверждена к печати 08.12.2025

Падерина Диана Закировна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАМН, Томск, Россия. SPIN-код РИНЦ 4118-1155. ResearcherID P-1482-2017. Scopus Author ID 57188558197. ORCID iD 0000-0002-5546-7316.

Михалицкая Екатерина Викторовна, к.м.н., научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАМН, Томск, Россия. SPIN-код РИНЦ 3375-2141. ResearcherID AAT-8376-2020. Scopus Author ID 57201483055. ORCID iD 0000-0001-7085-2741. uzen63@mail.ru.

Вялова Наталья Михайловна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАМН, Томск, Россия. SPIN-код РИНЦ 3214-2623. ResearcherID F-4046-2017. Scopus Author ID 36169533900. ORCID iD 0000-0001-6464-6474. natarakitina@yandex.ru

Рощина Ольга Вячеславовна, к.м.н., научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАМН, Томск, Россия. SPIN-код РИНЦ 3379-6963. AuthorID РИНЦ 3379-6963. ResearcherID J-1725-2017. ORCID iD 0000-0002-2246-7045. roshchinaov@yandex.ru

Симуткин Герман Геннадьевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения аффективных расстройств клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАМН, Томск, Россия. SPIN-код РИНЦ 4372-4950. ResearcherID I-94052017. Scopus Author ID 14028858600. ORCID iD 0000-0002-9813-3789. ggsimutkin@gmail.com

Иванова Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАМН; профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. ResearcherID C-5333-2012. Author ID Scopus 36113599800. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. AuthorID РИНЦ 133158. SPIN-код РИНЦ 5776-1365. ivanovaniipz@gmail.com

Падерина Диана Закировна, osmanovadiana@mail.ru

UDC 575.174.015.3:159.96:616.895.4

For citation: Paderina D.Z., Mikhaličskaya E.V., Vyalova N.M., Roshchina O.V., Simutkin G.G., Ivanova S.A. Polymorphism of neurotrophin genes and aggressive behavior in patients with affective disorders. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2025; 4 (129): 23-30. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-4(129)-23-30

Polymorphism of neurotrophin genes and aggressive behavior in patients with affective disorders

**Paderina D.Z.¹, Mikhaličskaya E.V.¹, Vyalova N.M.¹,
Roshchina O.V.¹, Simutkin G.G.¹, Ivanova S.A.^{1,2}**

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation
Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background. A decrease in the level of social adaptation and its high comorbidity with other mental disorders significantly influence the development of autoaggressive tendencies in affective disorders. Genes encoding a number of neurotrophic factors, including *BDNF*, *NGF*, and *NRG1*, may contribute to the regulation of aggressive behavior. **Objective.** To identify associations between polymorphic variants of neurotrophic factor genes and various manifestations of aggressive behavior in patients with affective disorders. **Material and Methods.** The study sample consisted of 235 patients with a current depressive episode (ICD-10 codes: F31, F32, F33). The types and levels of aggression were assessed using the Buss-Durkee Inventory (BDHI). Genotyping of polymorphic variants of the genes encoding neurotrophic factors *BDNF* (rs7124442, rs11030104, rs7103411), *NGF* (rs6330) and *NRG1* (rs3924999) was performed using real-time PCR. Statistical data processing was performed in the R software environment (version 3.6.2) using the R-Studio IDE. **Results.** Patients with affective disorders, carriers of the rs11030104*AA genotype of the *BDNF* gene, have higher rates of “irritability” and “suspiciousness” compared to carriers of the AG and GG genotypes. For the rs3924999*GG polymorphic variant of the *NRG1* gene, associations with the BDHI questionnaire scores of “hostility”, “negativism” and “suspiciousness” were revealed. **Conclusion.** Polymorphic variants of neurotrophic factor genes play an important role in the development of affective disorders and are also involved in the development of aggressive behavior in patients with affective disorders.

Keywords: affective disorders, aggressive behavior, gene polymorphism, neurotrophic factors.

Received July 01, 2025

Accepted December 08, 2025

Paderina Diana Z., Cand. Sc. (Biology), researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 4118-1155. ResearcherID P-1482-2017. Scopus Author ID 57188558197. ORCID iD 0000-0002-5546-7316.

Mikhailitskaya Ekaterina V., Cand. Sc. (Medicine), researcher of the Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3375-2141. ResearcherID AAT-8376-2020. Scopus Author ID 57201483055. ORCID iD 0000-0001-7085-2741. uzen63@mail.ru

Vyalova Natalya M., Cand. Sc. (Biology), researcher of the Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3214-2623. ResearcherID F-4046-2017. Scopus Author ID 36169533900. ORCID iD 0000-0001-6464-6474. natarakitina@yandex.ru

Roshchina Olga V., Cand. Sc. (Medicine), researcher of the Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3379-6963. AuthorID RSCI 3379-6963. ResearcherID J-1725-2017. ORCID iD 0000-0002-2246-7045. roshchinaov@yandex.ru

Simutkin German G., D. Sc. (Medicine), lead researcher of the Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 4372-4950. ResearcherID I-94052017. Scopus Author ID 14028858600. ORCID iD 0000-0002-9813-3789. ggsimutkin@gmail.com

Ivanova Svetlana A., D. Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director for Research, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; Professor of the Department of Psychiatry, Addictology and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID C-5333-2012. Author ID Scopus 36113599800. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. AuthorID RSCI 133158. SPIN-code RSCI 5776-1365. ivanovaniipz@gmail.com

✉ Paderina Diana Z., osmanovadiana@mail.ru