

УДК: 575.224.2:616-053.2:614.876+355.42:616.89-008.444.9

В. А. Позниш✉, В. Ю. Вдовенко, І. Є. Колпаков, І. В. Абраменко, А. А. Чумак

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ПРОМОТОРА ГЕНА МОНОАМІНОКСИДАЗИ-А (MAOA-UVNTR) ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З АГРЕСИВНОЮ ПОВЕДІНКОЮ В УКРАЇНСЬКИХ ДІТЕЙ

Агресивні розлади мають помірну спадковість; тому важливою є ідентифікація генетичних впливів. Зчеплений з Х-хромосою ген MAOA, що кодує фермент MAOA, має функціональний поліморфізм повторів завдовжки 30 п.н. у промоторній ділянці (MAOA-uVNTR), який впливає на агресію. Стресові життєві події та родинне неблагополуччя також є відомими корелятами розладу поведінки у дітей.

Мета: дослідити інтерактивний ефект поліморфізму промотора гена моноаміноксидази-А (MAOA-uVNTR) та середових чинників на розвиток агресивної поведінки.

Матеріали і методи. У 144 хлопців та дівчат 10 до 16 річного віку проведено генотипування поліморфізму MAOA-uVNTR, генотипи були згруповані за високою та низькою транскрипційною активністю. Для загальної оцінки психоемоційної сфери дітей використано проєктивну методику «неіснуюча тварина», визначення показників та форм агресії здійснено за методикою А. Басса та А. Даркі.

Результати та обговорення. Встановлено, що переважали алейні варіанти гену MAOA з 3 (S) і 4 (L) тандемними повторами. Виявлено наявність тісних взаємозв'язків між залежною змінною: «агресивна поведінка» та предикторними змінними: «індексом родинного неблагополуччя» та «генотипом MAOA-uVNTR». Доведено, що присутність у генотипі високоактивного алеля (L) знижує шанси розвитку виникнення загальної агресії, деліквентної поведінки, фізичної агресії, відкритої агресії, негативізму та екстерналізації.

Висновки. Генотип MAOA високоактивного алелю (L) пом'якшував вплив стресових життєвих подій, а низькоактивний алель S асоціювався з підвищеною агресивністю у дівчат і хлопців, які зазнали сильного стресу.

Ключові слова: агресивна поведінка; генотип MAOA-uVNTR; стресові життєві події, родинне неблагополуччя; інтерактивний ефект.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2022. Вип. 27. С. 385–401. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-385-401

V. A. Poznysh✉, V. Yu. Vdovenko, I. E. Kolpakov, I. V. Abramenko, A. A. Chumak

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yuriia Illienka St., Kyiv, 04050, Ukraine

IDENTIFICATION OF MONOAMINOXIDASE-A GENE PROMOTER POLYMORPHISM (*MAOA-uVNTR*) AND THEIR RELATIONSHIP WITH AGGRESSIVE BEHAVIOR IN UKRAINIAN CHILDREN

Aggressive disorders have moderate heritability; therefore, identification of genetic influences is important. The X-linked *MAOA* gene encoding the MAOA enzyme has a functional polymorphism of 30 bp repeats. in the promoter region (*MAOA-uVNTR*), which affects aggression. Stressful life events and family misfortune are also known correlates of behavior disorder in children.

Objective: to investigate the interactive effect of monoamine oxidase-A gene promoter polymorphism (*MAOA-uVNTR*) and environmental factors on the development of aggressive behavior.

Materials and methods. Genotyping of the *MAOA-uVNTR* polymorphism was performed in 144 boys and girls aged from 10 to 16 years, genotypes were grouped by a high and low transcriptional activity. For the general assessment of the psycho-emotional sphere of children, the projective method «non-existent animal» was used, the indicators and forms of aggression were determined according to the method of A. Bass and A. Darky.

Results and discussion. It was found the predominant allelic variants of the *MAOA* gene with 3 (S) and 4 (L) tandem repeats. The presence of close relationships between the dependent variable «aggressive behavior» and the predictor variables: «family disadvantage index» and «*MAOA-uVNTR* genotype» was established. It has been proven that the presence of the highly active allele (L) in the genotype reduces the chances of developing general aggression, delinquent behavior, physical aggression, open aggression, negativism, and externalization.

Conclusions. The *MAOA* genotype of the high-activity allele (L) moderated the impact of stressful life events, and the low-activity allele S was associated with increased aggression in girls and boys who experienced severe stress.

Key words: aggressive behavior; *MAOA-uVNTR* genotype; stressful life events, family misfortune; interactive effect.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2022;27:385-401. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-385-401

ВСТУП

Довготривалі дослідження контингентів населення постраждалих внаслідок широкомасштабних аварій на атомних електростанціях – Три-Майл-Айленд (1979), Чорнобиль (1986), Фукусіма Дайічі (2011), – визначили стійкий вплив на емоційне благополуччя, що проявлявся у вигляді депресії, тривоги, агресивності, посттравматичного стресового розладу, поганої самооцінки здоров'я та не з'ясованих з медичної точки зору симптомів. В цілому, рівень психологічних порушень варіював від 25 % до 75 % залежно від груп населення, що досліджувалися. Ці показники значно перевищували розповсюдженість психічних захворювань у не постраждалого населення [1, 2]. На широкий спектр психопатологічних змін, емоційних і поведінкових проблем у дітей, які зазнали комплексу несприятливих чинників Чорнобильської катастрофи та інших ядерних аварій, вказали ряд авторів [3, 4].

Висока частота психологічних розладів у населення, яке перебуває в зоні бойових дій, відмічена дослідни-

INTRODUCTION

Long-term studies of contingents of the population affected by large-scale accidents at nuclear power plants – Three Mile Island (1979), Chernobyl (1986), Fukushima Daiichi (2011) – determined a persistent impact on emotional well-being, manifested in the form of depression, anxiety, aggressiveness, post-traumatic stress disorder, poor self-esteem and medically unexplained symptoms. In general, the level of psychological disorders varied from 25 % to 75 %, depending on the population group studied. These indicators significantly exceeded the prevalence of mental illnesses in the unaffected population [1, 2]. A number of authors pointed out a wide range of psychopathological changes, emotional and behavioral problems in children who were exposed to a complex of adverse factors of the Chernobyl disaster and other nuclear accidents [3, 4].

Researchers from Western Europe, the USA, Japan, and Russia have noted the high frequency

✉ Victoria A. Poznysh, e-mail: viktoriapoznysz@gmail.com

ками із Західної Європи, США, Японії та Росії при аналізі наслідків конфліктів в Югославії, Афганістані, Іраку, Анголі та інших країнах [5, 6]. Дослідження психічного здоров'я цивільних осіб, переміщених в результаті збройного конфлікту, зосереджені, головним чином, на прямих наслідках впливу пов'язаного з війною насильства і втратами [7].

Інші дослідники висувують екологічну модель лиха, яка показує, що психосоматичне здоров'я біженців і шукачів притулку, залежить не тільки від попереднього впливу війни, але й від дії безлічі поточних стресових факторів та генетичної схильності [8]. Накопичуються докази і демонструється зв'язок генетичних особливостей індивідуумів з імпульсивною та антигромадською поведінкою.

Одним з найбільш відомих кандидатів на роль генетичного предиктора агресивності є ген *MAOA*. Мутації, що інактивують цей ген, призводять до підвищення агресії у таких індивідів. Особливу увагу дослідників привертає поліморфізм за кількістю тандемних повторів (*VNTR*) 30-нуклеотидної послідовності у промоторній ділянці гена *MAOA*. Існують алелі з 2, 3, 3,5, 4, 5, та 6 повторами, з яких найбільш розповсюджені варіанти з трьома та чотирма повторами [9, 10]. Вважається, що чим більша кількість повторів у промоторній ділянці, тим вище рівень експресії гена, а отже менша схильність до агресії у носія цього гена [11, 12]. Хоча в ряді досліджень цей зв'язок не підтвердився [13, 14].

Мета-аналіз вказує на стійкий зв'язок короткого і менш активного алеля (*MAOA-uVNTR-S*) з антисоціальною і злочинною поведінкою у чоловіків, які зазнали негараздів в дитинстві [15]. Інші дослідження виявили зв'язок між взаємодією довгого високоактивного алеля (*MAOA-uVNTR-L*) з негараздами дитинства та антисоціальною поведінкою жінок [16] і агресивною поведінкою та насильницькими злочинами серед чоловіків [17]. Є повідомлення, що підлітки чоловічої статі, які несуть *MAOA-uVNTR-S*, демонстрували підвищений рівень правопорушень при вихованні в несприятливих сімейних умовах і зниження рівня правопорушень при вихованні в сприятливих сімейних умовах [18].

Однак, сучасний рівень розуміння генетичних передумов агресивності не дозволяє робити остаточних висновків про вплив поліморфізмів окремих генів на поведінку людини. У роботах, опублікованих останнім часом [19], відзначається, що генетика агресивної поведінки перебуває на ранній стадії дослідження. При дослідженні зв'язків

of psychological disorders in the population in war zones when analyzing the consequences of conflicts in Yugoslavia, Afghanistan, Iraq, Angola, and other countries [5, 6]. Research on the mental health of civilians displaced by armed conflict has focused primarily on the direct effects of war-related violence and loss [7].

Other researchers put forward an ecological model of disaster, which shows that the psychosomatic health of refugees and asylum seekers depends not only on the previous impact of war, but on the action of many current stress factors and genetic predisposition [8]. Evidence is accumulating and the connection of genetic characteristics of individuals with impulsive and antisocial behavior is demonstrated.

One of the best-known candidates for the role of a genetic predictor of aggressiveness is the *MAOA* gene. Mutations that inactivate this gene lead to increased aggression in such individuals. The polymorphism in the number of tandem repeats (*VNTR*) of the 30-nucleotide sequence in the promoter region of the *MAOA* gene attracts special attention of researchers. There are alleles with 2, 3, 3.5, 4, 5, and 6 repeats, of which variants with three and four repeats are the most common [9, 10]. It is believed that the greater is the number of repeats in the promoter region, the higher the level of gene expression is, and therefore, the less prone to aggression is the carrier of this gene [11, 12]. Although this relationship was not confirmed in other studies [13, 14].

A meta-analysis indicates a persistent association of the short and less active allele (*MAOA-uVNTR-S*) with antisocial and criminal behavior in men who experienced troubles in childhood [15]. Other studies have found an association between the interaction of the long highly active allele (*MAOA-uVNTR-L*) with childhood troubles and antisocial behavior in women [16] and aggressive behavior and violent crimes in men [17]. There are reports that male adolescents carrying *MAOA-uVNTR-S* showed an increased level of delinquency when raised in an unfavorable family environment and a decrease in the level of delinquency when raised in a favorable family environment [18].

However, the current level of understanding of the genetic prerequisites of aggressiveness does not allow us to draw final conclusions about the influence of individual gene polymorphisms on human behavior. In works published recently [19], it is noted that the genetics of aggressive behavior is at an early stage of research. When studying the links between gene

поліморфізму генів з агресивною поведінкою підкреслюється необхідність врахування впливу навколишнього середовища на носіїв «алелів ризику». Такий підхід дозволить визначити вклад в розвиток агресивної поведінки генетичної складової, умов розвитку і конкретних ситуацій, з якими людині доводиться стикатися в житті.

МЕТА

Дослідити інтерактивний ефект поліморфізму промотора гена моноаміноксидази-А (*MAOA-uVNTR*) та середових чинників на розвиток агресивної поведінки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 144 дітей шкільного віку (від 10 до 16 років), які перебували в Державній установі «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (ННЦРМ) при їх плановій госпіталізації з приводу функціональних розладів та хронічних соматичних захворювань. Дослідження було схвалено місцевим комітетом з медичної етики, і батьки всіх пацієнтів дали інформовану згоду перед участю в ньому.

Першу основну групу (I група) склали 60 дітей, з них 22 хлопці та 38 дівчат, які постійно (з моменту народження) проживали на радіоактивно забруднених територіях (РЗТ) в населених пунктах Народицького, Олевського та Коростенського районів Житомирської області та Володимирецького, Зарічанського, Рокитнянського районів Рівненської області зі щільністю забруднення ґрунтів ^{137}Cs від 18 кБк/м² до 235 кБк/м². Вміст ^{137}Cs в організмі коливався у значному діапазоні – від 74 Бк до 2400 Бк, складаючи в середньому 910 Бк. Середньорічні накопичені дози внутрішнього опромінення склали від 0,1 до 2,8 мЗв.

Другу основну групу (II група) склали 43 дитини, з них 18 хлопців та 25 дівчат, тимчасово переміщених з Південного Сходу України, які проходили амбулаторне обстеження у відділенні клініко-епідеміологічного реєстру та консультативної допомоги дітям в умовах клініки ННЦРМ, а далі – стаціонарне лікування у відділеннях радіаційної педіатрії і вродженої та спадкової патології.

Групу порівняння (III група) склали 41 дитина, з них 21 хлопець та 20 дівчат – постійних мешканців міста Києва та «чистих» щодо радіонуклідного забруднення районів Київської області. За віком, статтю і станом здоров'я вони не відрізнялися від дітей основних груп.

polymorphisms and aggressive behavior, the need to take into account the influence of the environment on carriers of «risk alleles» is emphasized. This approach will make it possible to determine the contribution to the development of aggressive behavior of the genetic component, developmental conditions and specific situations that a person has to face in life.

OBJECTIVE

To investigate the interactive effect of monoamine oxidase-A gene promoter polymorphism (*MAOA-uVNTR*) and environmental factors on the development of aggressive behavior.

MATERIALS AND METHODS

School-age 144 children (from 10 to 16 years old) were examined during their planned hospitalization for functional disorders and chronic somatic diseases to the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (NRCRM). The study was approved by the local medical ethics committee, and the parents of all patients gave informed consent before participation.

The first main group (Group I) consisted of 60 children, of whom 22 were boys and 38 were girls, permanent, since birth, dwellers of radioactively contaminated areas (RCA) in the settlements of Narodytskyi, Olevskiy, and Korostenskiy districts of Zhytomyr region and Volodymyretskiy, Zarichanskiy, Rokytynskiy districts of Rivne region with the density of soil contamination by ^{137}Cs from 18 kBq/m² to 235 kBq/m². The content of ^{137}Cs in the body fluctuated in a significant range – from 74 Bq to 2400 Bq, with an average of 910 Bq. The average annual accumulated doses of internal radiation ranged from 0.1 mSv to 2.8 mSv.

The second main group (Group II) consisted of 43 children, including 18 boys and 25 girls, temporarily displaced from the South-East of Ukraine, who underwent an outpatient examination in the Department of the Clinical-Epidemiological Register and Advisory Care for children in the NRCRM clinic, and then inpatient treatment in Departments of Radiation Pediatrics and Congenital and Hereditary Pathology.

The comparison group (Group III) consisted of 41 children, 21 of them boys and 20 girls - permanent residents of Kyiv city and «clean» in terms of radionuclide pollution districts of Kyiv region. They did not differ from the children of the main groups in terms of age, sex, and health status.

Для загальної оцінки психоемоційної сфери дітей використано тест «неіснуюча тварина», який належить до проєктивних методик, тому дає широкі можливості для самовираження і дозволяє отримати якісний матеріал для інтерпретації. Діагностична цінність визначається тим, що його виконання зазвичай не викликає недовіри, тенденції до симуляції або дисимуляції [20].

В якості основної методики дослідження агресивності було обрано особистісний опитувальник, розроблений А. Бассом та А. Даркі, призначений для діагностики агресивних і ворожих реакцій у підлітків, оскільки він не лише дозволяє виявити даний симптомокомплекс, але й виокремлює різні його форми [21].

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанту *uVNTR* гена *MAOA*

Збір периферичної крові в об'ємі 2,5 мл здійснювали в стерильні пробірки закритої системи «Моновет» з етилендіамінтетраоцтовою кислотою (ЕДТА), виробництва фірми «Sarstedt».

Виділення ДНК з периферичної крові проводили набором «Quick-DNA Miniprep Plus Kit» (Zymo Research, США). В мікропробірки на 1,5 мл (типу Eppendorf, Німеччина) додавали по 200 мкл крові, 200 мкл BioFluid&Cell Buffer (Red) та 20 мкл розведеної відповідно до інструкції Proteinase K. Ретельно вортексували 10–15 с та інкубували пробірку з сумішшю протягом 10 хв при 55 °С. Після інкубації до зразків додавали по 420 мкл Genomic Binding Buffer, вортексували 10–15 с та переносили весь вміст до спін-колонок Zymo-Spin ІІС-ХЛ, що знаходилися у колекторній пробірці. Спін-колоники центрифугували 1 хв при 12 000 g після чого замінювали заповнені колекторні пробірки. В спін-колоники додавали по 400 мкл DNA Pre-Wash Buffer та центрифугували 1 хв при 12 000 g, опісля відбирали рідину з колекторної пробірки. До спін-колонок додавали по 700 мкл g-DNA Wash Buffer та центрифугували 1 хв при 12 000 g, з колекторної пробірки відбирали відцентрифуговану рідину. В спін-колоники вносили по 200 мкл g-DNA Wash Buffer та центрифугували на швидкості 14 000 g протягом 1 хвилини. До чистої центрифужної пробірки переносили спін-колонику та наносили безпосередньо на її фільтр 60 мкл DNA Elution Buffer, після чого інкубували 5 хв при кімнатній температурі. Спін-колоники в чистих пробірках центрифугували 1 хвилину при 14 000 g для елюції ДНК. Супернатант, що містив очищену ДНК, ви-

For the general assessment of the psycho-emotional sphere of children, the «non-existent animal» test was used, which belongs to projective methods, therefore it provides ample opportunities for self-expression and allows obtaining high-quality material for interpretation. The diagnostic value is determined by the fact that its performance usually does not cause mistrust, tendencies to simulation or dissimulation [20].

A personal questionnaire developed by A. Bass and A. Darky, designed for diagnosing aggressive and hostile reactions in adolescents, was chosen as the main method of researching aggressiveness, as it not only allows to identify this symptom complex, but also distinguishes its various forms [21].

Molecular genetic study of the *uVNTR* polymorphic variant of the *MAOA* gene

Peripheral blood sampling in a volume of 2.5 ml was carried out in sterile tubes of the closed system «Monovet» with ethylenediaminetetraacetic acid, produced by the company «Sarstedt».

Isolation of DNA from peripheral blood was performed with the Quick-DNA Miniprep Plus Kit (Zymo Research, USA). 200 µl of blood, 200 µl of BioFluid&Cell Buffer (Red) and 20 µl of Proteinase K diluted according to the instructions were added to 1.5 ml microtubes (Eppendorf type, Germany). The tubes vortexed thoroughly for 10–15 s and incubated with the mixture for 10 min at 55 °C. After incubation, 420 µl of Genomic Binding Buffer was added to the samples, vortexed for 10–15 s, and the entire content was transferred to the Zymo-Spin ІІС-ХЛ spin columns located in the collector tube. After centrifugation of the spin columns for 1 min at 12,000 g the filled collector tubes were replaced. 400 µl of DNA Pre-Wash Buffer was added to the spin columns and centrifuged for 1 min at 12,000 g, then the liquid was collected from the collector tube. 700 µl of g-DNA Wash Buffer was added to the spin columns and centrifuged for 1 min at 12,000 g, the centrifuged liquid was collected from the collector tube. 200 µl of g-DNA Wash Buffer was added to the spin columns and centrifuged at a speed of 14,000 g for 1 minute. The spin column was transferred to a clean centrifuge tube and 60 µl of DNA Elution Buffer was applied directly to its filter, after which it was incubated for 5 min at room temperature. Spin columns in clean tubes were centrifuged for 1 minute at 14,000 g to elute DNA. The supernatant

користували для постановки полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Для визначення поліморфного варіанту *uVNTR* гену *MAOA* (OMIM*309850, Xp11.3) проводили ПЛР з використанням адаптованих протоколів (1, 2). Використані специфічні олігонуклеотидні праймери (Metabion, Німеччина) наведені в табл. 1.

Постановку реакції ампліфікації здійснювали за допомогою комерційного набору «DreamTaq Green PCR Master Mix» (Thermo Scientific, США). В мікропробірці на 200 мкл «Optically Clear Flat Cap PCR Tubes» (SSIbio, США) додавали по 12,5 мкл DreamTaq Green PCR Master Mix, 9,9 мкл DEPC-вільної води та по 0,3 мкл кожного специфічного праймера (30 pmol).

В пробірці крапали по 1 краплі олії для ПЛР та обережно вносили по 2 мкл відповідного зразка ДНК під олію (табл. 2).

Готову суміш ретельно піпетували, після чого пробірці переносили в термоциклер «FlexCycler BU» (Analytik Jena, Німеччина) для забезпечення необхідного температурного режиму (табл. 3).

Електрофоретичний аналіз продуктів ПЛР визначали, порівнюючи розміри ампліфікованих фрагментів з маркером молекулярної маси «GeneRuler 50 bp DNA Ladder» (Thermo Scientific, США) в 3 % агарозному гелі (агароза «CSL-AG500», Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія) з використанням етидію броміду як барвника. Візуалізацію гелів

containing purified DNA was used for polymerase chain reaction (PCR).

To determine the *uVNTR* polymorphic variant of the *MAOA* gene (OMIM*309850, Xp11.3), PCR was performed using adapted protocols (1, 2). The specific oligonucleotide primers used (Metabion, Germany) are listed in Table 1.

The amplification reaction was carried out using the commercial kit «DreamTaq Green PCR Master Mix» (Thermo Scientific, USA). In 200 μ l microtubes «Optically Clear Flat Cap PCR Tubes» (SSIbio, USA) 12.5 μ l of DreamTaq Green PCR Master Mix, 9.9 μ l of DEPC-free water and 0.3 μ l of each specific primer (30 pmol) were added.

One drop of PCR oil was added to the test tubes, and 2 μ l of the appropriate DNA sample was carefully placed under the oil (Table 2).

The finished mixture was carefully pipetted, then the test tubes were transferred to the thermocycler «FlexCycler BU» (Analytik Jena, Germany) to ensure the required temperature regime (Table 3).

Electrophoretic analysis of PCR products was determined by comparing the sizes of the amplified fragments with the molecular weight marker «GeneRuler 50 bp DNA Ladder» (Thermo Scientific, USA) in a 3 % agarose gel (agarose «CSL-AG500», Cleaver Scientific Ltd, Great Britain) using ethidium bromide as a dye. Gels were visual-

Таблиця 1

Послідовність специфічних олігонуклеотидних праймерів для визначення поліморфного варіанту *uVNTR* гена *MAOA*

Table 1

Sequence of specific oligonucleotide primers for determining the *uVNTR* polymorphic variant of the *MAOA* gene

Ген (поліморфний варіант) Gene (polymorphic variant)	Послідовність праймерів (5' – 3') / Primer sequence (5' – 3')
<i>MAOA (uVNTR)</i>	Forward: ACAGCCTGACCGTGGAGAAG / Reverse: GAACGGACGCTCCATTCGGA

Таблиця 2

Склад суміші для проведення ампліфікації гена *MAOA (uVNTR)*

Table 2

Composition of the mixture for *MAOA* gene amplification (*uVNTR*)

Ген (поліморфний варіант) Gene (polymorphic variant)	Реагенти / Reagents	Кількість / Quantity
<i>MAOA (uVNTR)</i>	DreamTaq Master Mix	12,5 μ l
	праймер F / primer F	30 pmol (0,3 μ l)
	праймер R / primer R	30 pmol (0,3 μ l)
	DEPC-treated Water	9,9 μ l
	ДНК / DNA	2 μ l
Загальний об'єм суміші / Total volume of the mixture		25 μ l

Таблиця 3

Температурний режим ампліфікації фрагментів гена MAOA (uVNTR)

Table 3

Temperature mode of amplification of MAOA gene fragments (uVNTR)

Ген (поліморфний варіант) Gene (polymorphic variant)	Етап / Stage	Температура, °C Temperature, °C	Час, хв / Time, min	Кількість циклів Quantity of cycles
MAOA (uVNTR)	Передплавлення / Premelting	94	4	} x 35
	Плавлення / Melting	94	1	
	Відпал / Annealing	66	1	
	Синтез / Synthesis	72	1	
	Пролонгація синтезу / Elongation	72	2	

здійснювали за допомогою системи гель-документації «Micro DOC System with UV Transilluminator Clear View» (Clever Scientific Ltd, Велика Британія). Результати ПЛР-аналізу інтерпретували за наявності або відсутності фрагментів відповідної молекулярної маси (табл. 4).

Генотипи з 2 або 3 копіями MAOA-uVNTR були визначені як короткі (S): S (хлопці)/SS (дівчата), з 3,5, 4 або 5 копіями MAOA-uVNTR визначалися як довгі (L): L (хлопці)/LL (дівчата) або LS для дівчат-гетерозигот за довгим і коротким алелем [9].

Усі вихідні дані з метою оптимізації математичної обробки вводили до бази даних Microsoft Excel. Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою стандартного пакету прикладних програм

ized using the gel documentation system «Micro DOC System with UV Transilluminator Clear View» (Clever Scientific Ltd, Great Britain). The results of the PCR analysis were interpreted in the presence or absence of fragments of the appropriate molecular weight (Table 4).

Genotypes with 2 or 3 copies of MAOA-uVNTR were defined as short (S): S (boys)/SS (girls), with 3.5, 4 or 5 copies of MAOA-uVNTR were defined as long (L): L (boys) /LL (girls) or LS for heterozygous girls for the long and short allele [9].

All raw data were entered into the Microsoft Excel database in order to optimize the mathematical processing. Statistical processing of research results was carried out using the standard package

Таблиця 4

Можливі варіанти генотипів поліморфного варіанту uVNTR гена MAOA

Table 4

Possible variants of the genotypes of the uVNTR polymorphic variant of the MAOA gene

Ген (поліморфний варіант) Gene (polymorphic variant)	Молекулярна маса фрагменту, п.н. Molecular weight of fragment, p.b.	Варіанти генотипів для осіб Versions of genotype for
2R	294	2R/2R жіночої статі 2R/2R females 2R/Y чоловічої статі 2R/Y males
3R	324	3R/3R жіночої статі 3R/3R females 3R/Y чоловічої статі 3R/Y males
3,5R	339	3,5R/3,5R жіночої статі 3,5R/3,5R females 3,5R/Y чоловічої статі 3,5R/Y males
4R	354	4R/4R жіночої статі 4R/4R females 4R/Y чоловічої статі 4R/Y males
5R	384	5R/5R жіночої статі 5R/5R females 5R/Y чоловічої статі 5R/Y males

SPSS 13.0 for Windows та пакету програм StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10. Для статистичного аналізу даних використовували описову статистику; порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (*t*-критерію Стьюдента) за умов нормального розподілу даних ознак. В інших випадках використовували непараметричний метод (*U*-критерій Мана-Уїтні). Для оцінки статистичної значущості різниці між частотними характеристиками використовували критерій Хі-квадрат. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілення перевіряли за допомогою методу Шапіро-Уїлка. Проводили регресійний та кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона – *r* при відповідності розподілу нормальному закону і коефіцієнтів кореляції Спірмена – *R* у разі якісних ознак. Коефіцієнти кореляції зі знаком «+» розцінювали як прямий зв'язок, зі знаком «-» – як зворотний. Основні ефекти та ефекти взаємодії генетичних факторів і факторів навколишнього середовища були проаналізовані за допомогою загальних лінійних моделей.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані щодо відповідності емпіричного розподілу частот генотипів досліджуваних локусів теоретично очікуваного рівноважного розподілу Харді-Вайнберга у вибірках обстежених дітей наведено в табл. 5. У зв'язку з гемізіготностю локусу *MAOA-uVNTR* у хлопців, тест проводився тільки для жіночої частини обстежених груп (табл. 5).

Частоти алелів послідовності, що повторюється, з 30 пар основ, були представлені у 3 (0,374), 3,5 (0,004), 4 (0,617) або 5 (0,004) копіях, вони були однаковими у обох статей. Відомо, що експресія фермента в 2–10 разів вища для повторів 3,5 і 4, ніж для повторів 3 [10]. Тому алелі з 3 повторами були класифіковані як низькоактивні (S), тоді як алелі з 3,5 та 4 повторами були класифіковані як високоактивні (L). Алелі з 5 повторами були виключені, оскільки рівні їхньої активності ще недостатньо вивчені. Частоти генотипів для хлопців склали: S: 0,377 та L: 0,623; для дівчат: SS: 0,146, SL: 0,451, LL: 0,402. Частоти генотипів відповідали рівновазі Харді-Вайнберга.

Результати попарних порівнянь розподілів частот алелів та генотипів представлені у табл. 6.

Як видно з таблиць 5 та 6 у досліджених вибірках по локусу *MAOA-uVNTR* було виявлено 4 алельних варіанти. Переважаючими для представників

of application programs SPSS 13.0 for Windows and the StatSoft, Inc. software package. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10. Descriptive statistics were used for statistical data analysis; comparison of the average values of variables was carried out using parametric methods (Student's *t*-test) under the conditions of normal distribution of these characteristics. In other cases, a non-parametric method (Mann-Whitney *U*-test) was used. The Chi-square test was used to assess the statistical significance of the difference between frequency characteristics. Compliance of the type of distribution of features with the law of normal distribution was checked using the Shapiro-Wilk method. Regression and correlation analysis were carried out with the calculation of Pearson's correlation coefficient – *r* when the distribution conforms to the normal law and Spearman's correlation coefficients – *R* in the case of qualitative characteristics. Correlation coefficients with a «+» sign were regarded as a direct relationship, with a «-» sign as an inverse relationship. Main effects and interaction effects of genetic and environmental factors were analyzed using general linear models.

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

Data on the correspondence of the empirical frequency distribution of the genotypes of the studied loci to the theoretically expected Hardy-Weinberg equilibrium distribution in the samples of examined children are shown in Table 5. Due to the hemizyosity of the *MAOA-uVNTR* locus in boys, the test was performed only for the female part of the examined groups (Table 5).

Allele frequencies of the 30-bp repeat sequence, presented in 3 (0.374), 3.5 (0.004), 4 (0.617), or 5 (0.004) copies, were the same in both sexes. It is known that the expression of the enzyme is 2-10 times higher for repeats 3.5 and 4 than for repeats 3 [10]. Therefore, alleles with 3 repeats were classified as low activity (S), while alleles with 3.5 and 4 repeats were classified as high activity (L). Alleles with 5 repeats were excluded because their activity levels have not yet been sufficiently studied. Genotype frequencies for boys were: S: 0.377 and L: 0.623; for girls: SS: 0.146, SL: 0.451, LL: 0.402. Genotype frequencies corresponded to Hardy-Weinberg equilibrium.

The results of pairwise comparisons of allele and genotype frequency distributions are presented in Table 6.

As can be seen from Tables 5 and 6, four allelic variants were detected at the *MAOA-uVNTR* locus in the studied samples. Predominant for representatives of

Таблиця 5

Розподіл частот алелів та генотипів поліморфного локусу MAOA-uVNTR у дітей груп спостереження

Table 5

Distribution of frequencies of alleles and genotypes of the MAOA-uVNTR polymorphic locus in children of observation groups

Показник / Index	I основна група / Group I		II основна група / Group II		Група порівняння / Group III, comparison	
	хлопці / boys	дівчата / girls	хлопці / boys	дівчата / girls	хлопці / boys	дівчата / girls
Алелі / Alleles						
3R	9 (0,409)	33 (0,434)	6 (0,333)	13 (0,260)	8 (0,380)	16 (0,400)
3,5R	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,047)	0 (0)
4R	13 (0,590)	43 (0,565)	12 (0,667)	36 (0,720)	12 (0,571)	24 (0,600)
5R	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,020)	0 (0)	0 (0)
Генотипи / Genotypes						
3R/3R		8 (0,211)		0 (0)		4 (0,200)
3R/5R		0 (0)		1 (0,040)		0 (0)
3R/4R		17 (0,447)		12 (0,480)		8 (0,400)
4R/4R		13 (0,342)		12 (0,480)		8 (0,400)
<i>p</i> -value		0,858		0,487		0,166
χ^2		0,304		1,435		0,920
α		> 0,05		> 0,05		> 0,05

Таблиця 6

Результати G-тесту для попарних порівнянь розподілів частот алелів та генотипів поліморфного локусу MAOA-uVNTR

Table 6

G-test results for pairwise comparisons of allele frequency distributions and genotypes of the MAOA-uVNTR polymorphic locus

Досліджувані пари Investigated twosome		Порівнювані параметри Compared parameters	G	df	<i>p</i>
хлопці I групи / boys of group I	дівчата I групи / girls of group I	алелі / alleles	0,0036	2	0,951
хлопці II групи / boys of group II	дівчата II групи / girls of group II	алелі / alleles	0,0241	2	0,876
хлопці III групи / boys of group III	дівчата III групи / girls of group III	алелі / alleles	0,0016	2	0,967
хлопці I групи / boys of group I	хлопці II групи / boys of group II	алелі / alleles	0,0273	2	0,867
хлопці I групи / boys of group I	хлопці III групи / boys of group III	алелі / alleles	0,0031	2	0,950
хлопці II групи / boys of group II	хлопці III групи / boys of group III	алелі / alleles	0,0108	2	0,917
дівчата I групи / girls of group I	дівчата II групи / girls of group II	алелі / alleles	0,1205	2	0,728
дівчата I групи / girls of group I	дівчата II групи / girls of group II	генотипи / genotypes	0,4038	3	0,817
дівчата I групи / girls of group I	дівчата III групи / girls of group III	алелі / alleles	0,0066	2	0,935
дівчата I групи / girls of group I	дівчата III групи / girls of group III	генотипи / genotypes	0,0159	3	0,992
дівчата II групи / girls of group II	дівчата III групи / girls of group III	алелі / alleles	0,0863	2	0,768
дівчата II групи / girls of group II	дівчата III групи / girls of group III	генотипи / genotypes	0,2213	3	0,895

обох статей були алельні варіанти з 3 та 4 повторами. При цьому, як у хлопців, так і у дівчат частота довгого алельного варіанта, переважала частоту короткого. Крім того, у 1 хлопця в групі порівняння було виявлено 3,5R-алель та у 1 дівчини в II основній групі було виявлено 5R-алель. Відмінностей щодо розподілу алелів локусу MAOA-uVNTR між хлопцями і дівчатами всередині кожної з вивчених груп виявлено не було. Також були відсутні достовірні відмінності у розподілах частот алелів між хлопцями у групах, що

both sexes were allelic variants with 3 and 4 repeats. The frequency of the long allelic variant prevailed over the frequency of the short variant in both boys and girls. In addition, 3.5R allele was detected in one boy in the comparison group and 5R allele was detected in one girl in the II main group. There were no differences in the distribution of alleles of the MAOA-uVNTR locus between boys and girls within each of the studied groups. There were also no significant differences in allele frequency distributions between boys in the studied groups. In all groups, the highest frequency was

досліджувалися. У всіх групах найвища частота спостерігається у 4R-алеля (0,590 – I група, 0,667 – II група, 0,571 – III група). У дівчат спостерігалися майже однакові частоти гетерозиготного генотипу 3R/4R та гомозиготного генотипу 4R/4R, в I та III групах їх частота вдвічі перевищувала частоти гомозиготного генотипу 3R/3R, при цьому, у дівчат II групи гомозиготного генотипу 3R/3R зовсім не спостерігалось.

Генетичні ефекти у дівчат оцінювали за допомогою моделі лінійної коваріації, де виявлялася взаємодія кількості алелів з високою активністю та рівня агресивності (рис. 1). Цей підхід був виправданий тим фактом, що *MAOA*, як було показано, входить до числа 15 % генів, зчеплених з X-хромосою, які уникають інактивації [22].

Поточний ефект взаємодії генотипів з високою активністю та рівня агресивності у дівчат мав вірогідну значущість та становив: $F(2, 83) = 6,1412, p = 0,00384$. Тобто у дівчат, генотип яких містив обидва низькоактивні алелі (з 3 повторами), вірогідно частіше визначалися високі показники агресивності. Наявність в генотипі хоча б одного високоактивного алеля (з 3,5 та 4 повторами), обумовлювала вірогідно нижчі показники агресивності. У дівчат з генотипами SL та LL показники агресивності не мали істотних відмінностей.

Генетичні ефекти оцінювали у хлопців як різницю показників агресивності у осіб з алелями високої та низької активності, модель лінійної коваріації представлена на рис. 2.

Поточний ефект взаємодії генотипів з високою активністю та рівня агресивності у хлопців також мав вірогідну значущість та становив: $F(1, 61) = 10,249, p = 0,00272$. Тобто у хлопців, генотип яких містив

observed in the 4R-allele (0.590 – in group I, 0.667 – in group II, 0.571 – in group III). Almost identical frequencies of heterozygous genotype 3R/4R and homozygous genotype 4R/4R were observed in girls, in groups I and III their frequency was twice as high as the frequency of homozygous genotype 3R/3R, while in girls of group II, homozygous genotype 3R/3R was not observed at all.

Genetic effects in girls were evaluated using a linear covariance model, where the interaction of the number of alleles with high activity and the level of aggressiveness was revealed (Fig. 1). This approach was justified by the fact that *MAOA* has been shown to be among the 15% of X-linked genes that escape inactivation [22].

The current interaction effect of genotypes with high activity and level of aggressiveness in girls had probable significance and was: $F(2, 83)=6.1412, p = 0.00384$. That is, in girls whose genotype contained both low-active alleles (with 3 repeats), high aggressiveness indicators were probably determined more often. The presence of at least one highly active allele (with 3.5 and 4 repeats) in the genotype caused probably lower aggressiveness indicators. In girls with SL and LL genotypes, there were no significant differences in indicators of aggressiveness.

Genetic effects were evaluated in boys as the difference in indicators of aggressiveness in individuals with high and low activity alleles, the linear covariance model is presented in Fig. 2.

The current interaction effects of genotypes with high activity and the level of aggressiveness in boys also had probable significance and amounted to: $F(1, 61)=10.249, p=0.00272$. That is, boys whose

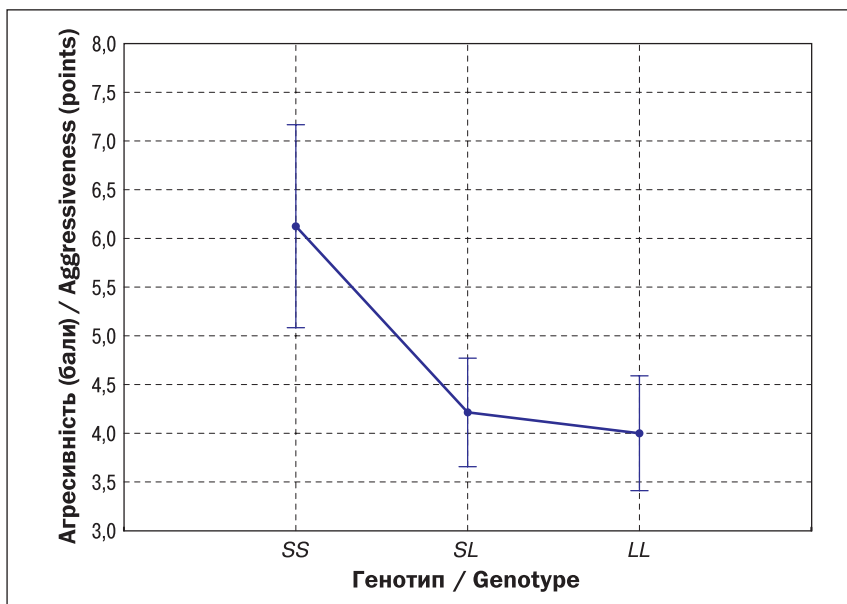


Рисунок 1. Залежність рівня агресивності у дівчат від генотипу
Figure 1. Dependence of the level of aggressiveness in girls on genotype

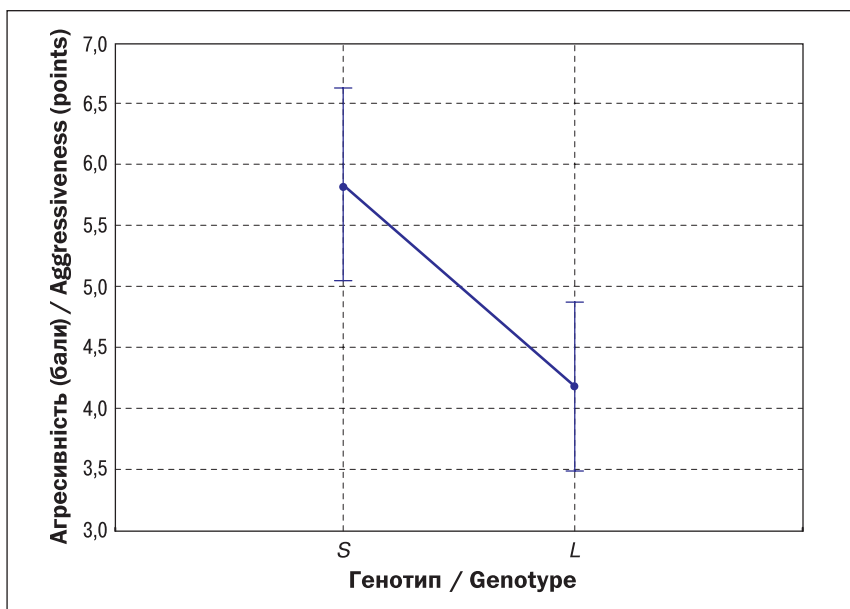


Рисунок 2. Залежність рівня агресивності у хлопців від генотипу

Figure 2. Dependence of the level of aggressiveness in boys on genotype

низькоактивний алель (з 3 повторами), вірогідно частіше визначалися високі показники агресивності.

Результати аналізу логістичної регресії *MAOA-uVNTR* поліморфізму і різних форм агресії за опитувальником Басса-Даркі у хлопців, узагальнено в табл. 7. У кожному випадку генотип хлопців розглядався як залежна дихотомічна змінна, а бал за різними формами агресії як незалежна змінна.

Результати побудови логістичної регресійної моделі показали, що наявність високоактивного алеля (*L*) суттєво знижує шанс виникнення загальної агресії, деліквентної поведінки, фізичної агресії, відкритої агресії. Шанси розвитку негативізму та екстерналізації за наявності високоактивного алеля (*L*) також були вірогідно меншими.

Агресивна поведінка є поширеною екстерналізованою проблемною поведінкою, яка обумовлює короткостроковий та довгостроковий негативний вплив на розвиток підлітків [23]. Тому виявлення основних механізмів, що сприяють розвитку агре-

genotype contained a low-activity allele (with 3 repeats) were likely to have high levels of aggressiveness more often.

The results of logistic regression analysis of *MAOA-uVNTR* polymorphisms and different forms of aggression according to the Bass-Darkey questionnaire in boys are summarized in Table 7. In each case, the boys' genotype was considered as a dependent dichotomous variable, and the score for different forms of aggression was considered as an independent variable.

The results of building a logistic regression model showed that the presence of a highly active allele (*L*) significantly reduces the chance of general aggression, delinquent behavior, physical aggression, and open aggression. The chances of developing negativism and externalization in the presence of the highly active allele (*L*) were also likely to be lower.

Aggressive behavior is a common externalized problem behavior that causes short-term and long-term negative effects on adolescent development [23]. Therefore, identifying the main mechanisms contributing to the development of aggressive behavior of

Таблиця 7

Ймовірність виникнення різних форм агресії у хлопців із *MAOA-L* генотипом (логістична регресійна модель)

Table 7

Probability of various forms of aggression in boys with the *MAOA-L* genotype (logistic regression model)

Шкала опитувальника / Questionnaire scale	β	SE	(χ^2)	OR	95% ДІ / CI	<i>p</i>
Загальна агресія / General aggression	-0,694	0,273	9,853	0,499	0,287 – 0,868	< 0,0017
Фізична агресія / Physical aggression	-0,387	0,154	7,815	0,678	0,497 – 0,927	< 0,0051
Негативізм / Negativism	-0,543	0,233	6,405	0,580	0,362 – 0,930	< 0,0113
Відкрита агресія / Open aggression	-0,192	0,080	7,166	0,825	0,701 – 0,971	< 0,0074
Деліквентна поведінка / Delinquent behavior	-0,442	0,170	9,271	0,642	0,454 – 0,907	< 0,0023
Екстерналізація / Externalization	-0,078	0,037	5,069	0,924	0,857 – 0,997	< 0,0243

сивної поведінки підлітків є актуальною та необхідно задачею. Багато попередніх генетично інформативних досліджень були зосереджені на визначенні внеску основних ефектів генів у ризик розвитку психічних розладів незалежно від впливу навколишнього середовища. Ця парадигма передбачає прямий шлях від генів до захворювань без взаємодії між генетичними чинниками та факторами ризику навколишнього середовища. Проте такий підхід дав дуже неоднозначні результати та зміг пояснити лише дуже невелику частку варіації ризику. Якщо гени в першу чергу впливають на ризик психічних розладів, які пов'язані з впливом навколишнього середовища, це пояснює дуже обмежений успіх досліджень, спрямованих на виявлення основних ефектів генів за допомогою традиційних досліджень їх асоціації. Враховуючи важливість епігенетики у розвитку людського мозку та складність поведінкових репертуарів людини, очевидно, що генетичні впливи на психічні фенотипи стають помітнішими, коли беруться до уваги відповідні контексти навколишнього середовища [11].

За останнє десятиліття було проведено низку досліджень, присвячених вивченню факторів ризику агресивної поведінки у підлітковому віці. Попередні дослідження показали, що індивідуальні відмінності в такій поведінці мають важливі генетичні, а також екологічні передумови [24, 25], велика кількість наявних даних вказує на те, що гени катехоламінергічної системи, зокрема *MAOA*, можуть взаємодіяти з різноманітними впливами навколишнього середовища при реалізації агресивної поведінки [26].

Згідно з гіпотезою фрустрації-агресії, яка стверджує, що будь-яка форма негативного афекту або дистресу може збільшити ймовірність агресії, можна очікувати, що негативні чинники довкілля можуть викликати агресивну поведінку, тому що вони викликають негативний афект.

В нашому дослідженні з «кандидатних» чинників довкілля, ми зосередилися на стресових життєвих подіях та індексі родинного неблагополуччя.

Безперервна змінна «стресові життєві події» була отримана з таких елементів: внутрішнє переміщення; перехід в іншу школу; трудова зайнятість батьків; дохід родини; достатність та якість житла; батьківська освіта; розмір сім'ї; відносини з однолітками; зловживання батьків алкоголем.

Індекс родинного неблагополуччя (IPH) був побудований з використанням трьох відомих корелятивів розладу поведінки: батьківської зневаги, схильності до міжбатьківського насильства, непослідовного батьківського виховання та застосування фізичного покарання.

adolescents is an urgent and necessary task. Many previous genetically informative studies have focused on determining the contribution of main effects of genes to the risk of developing mental disorders independent of environmental influences. This paradigm assumes a direct pathway from genes to disease without interactions between genetic and environmental risk factors. However, this approach produced very mixed results and was able to explain only a very small proportion of the variation in risks. If genes primarily influence the risk of mental disorders that are linked to environmental influences, this explains the very limited success of studies aimed at identifying main effects of genes using traditional association studies. Given the importance of epigenetics in human brain development and the complexity of human behavioral repertoires, it is evident that genetic influences on mental phenotypes are more readily discernible when relevant environmental contexts are taken into account [11].

Over the past decade, a number of studies have been conducted to examine risk factors for aggressive behavior in adolescence. Previous studies have shown that individual differences in such behavior have important genetic as well as environmental prerequisites [24, 25], a large amount of available data indicates that the genes of the catecholaminergic system, in particular *MAOA*, can interact with various environmental influences in the implementation of aggressive behavior [26].

According to the frustration-aggression hypothesis, which states that any form of negative affect or distress can increase the likelihood of aggression, one might expect that negative environmental factors can cause aggressive behavior because they cause negative affect.

In our research of «candidate» environmental factors, we focused on stressful life events and the index of family dysfunction.

The continuous variable «stressful life events» was obtained from the following items: internal displacement; transfer to another school; employment of parents; family income; adequacy and quality of housing; parental education; family size; relationships with peers; parental alcohol abuse.

The family dysfunction index (FDI) was constructed using three known correlates of conduct disorder: parental neglect, exposure to interparental violence, inconsistent parenting, and use of physical punishment.

При проведенні кореляційного аналізу між змінною «стресові життєві події» та індексом родинного неблагополуччя виявлено зв'язок помірної сили ($r = 0,341$), ($p < 0,001$).

Встановлено, що генотип *MAOA-L* пом'якшував вплив стресових життєвих подій як у дівчат ($\beta = -0,24$; 95% ДІ: від $-0,37$ до $-0,06$; $p = 0,001$), так і у хлопців ($\beta = -0,19$; 95% ДІ: від $-0,32$ до $-0,07$; $p = 0,009$), а низькоактивний алель *S* асоціювався з підвищеною агресивністю у дівчат і хлопців, які зазнали сильного стресу, відповідно ($\beta = 0,30$; 95% ДІ: від $0,14$ до $0,56$; $p = 0,0032$) та ($\beta = 0,27$; 95% ДІ: від $0,09$ до $0,54$; $p = 0,0121$), рис. 3 та 4.

Рисунки 3 та 4, демонструють середні значення показників агресивності для генотипів *SS*, *SL*, *LL* у дівчат та алелів *S* та *L*, у хлопців, отримані в результаті аналізу з використанням дихотомічної змінної

When conducting a correlation analysis between the variable «stressful life events» and the FDI, a relationship of moderate strength and ($r = 0.341$), ($p < 0.001$) was revealed.

It was found that the *MAOA-L* genotype moderated the impact of stressful life events in both girls ($\beta = -0.24$; 95% CI: -0.37 to -0.06 ; $p = 0.001$) and boys ($\beta = -0.19$; 95% CI: -0.32 to -0.07 ; $p = 0.009$) and the low-activity allele *S* was associated with increased aggression in high-stress girls and boys, respectively ($\beta = 0.30$; 95% CI: from 0.14 to 0.56 ; $p = 0.0032$) and ($\beta = 0.27$; 95% CI: from 0.09 to 0.54 ; $p = 0.0121$), Fig. 3 and 4.

Figures 3 and 4 show the mean values of aggression indicators for genotypes *SS*, *SL*, *LL* in girls and alleles *S* and *L* in boys, obtained as a result of the analysis using the dichotomous variable

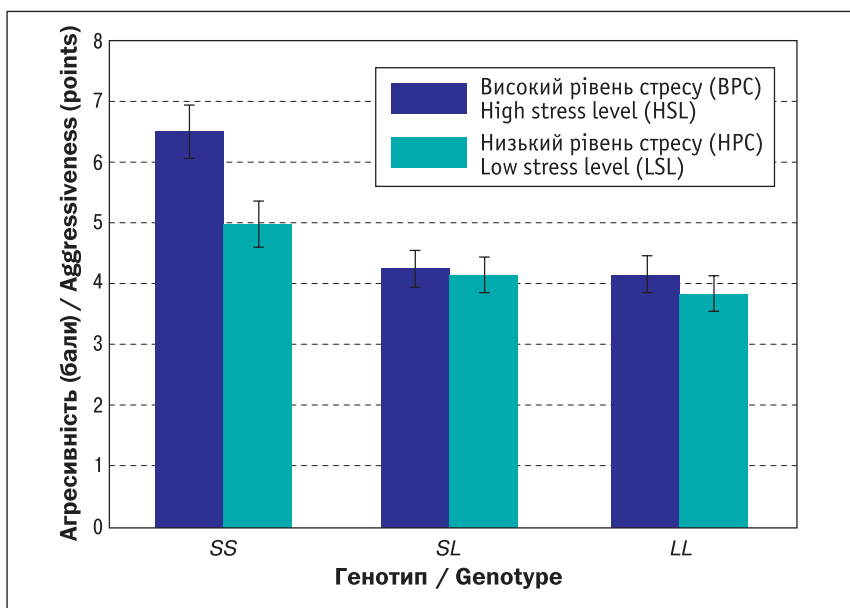


Рисунок 3. Вплив стресових життєвих подій та різних генотипів *MAOA* на агресивність дівчат

Figure 3. The influence of stressful life events and different *MAOA* genotypes on the aggressiveness of girls

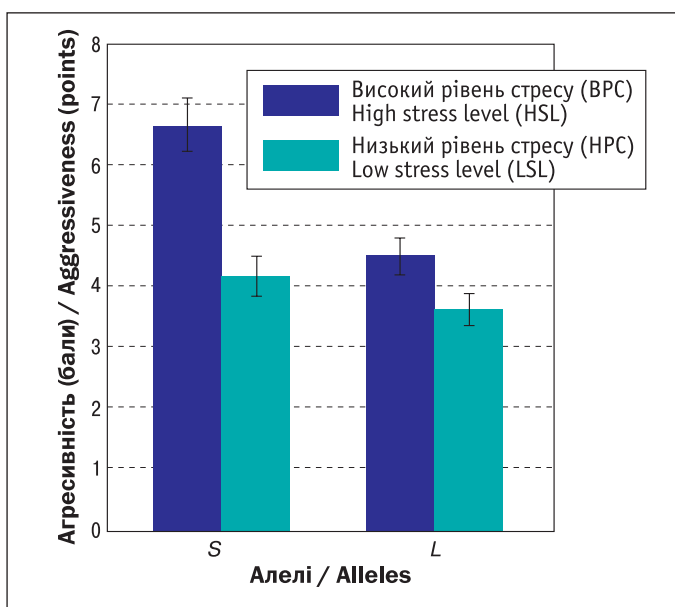


Рисунок 4. Вплив стресових життєвих подій та різних генотипів *MAOA* на агресивність хлопців

Figure 4. The influence of stressful life events and different *MAOA* genotypes on boys' aggressiveness

«стресові життєві події»: низький рівень стресу (НРС) та високий рівень стресу (ВРС).

Для оцінки інтерактивного ефекту індексу родинного неблагополуччя і варіантів *MAOA* генотипів з високою активністю та низькою активністю на виникнення агресивності, в межах побудови загальних лінійних моделей проведено багатомірний лінійний регресійний аналіз, який довів наявність тісних взаємозв'язків між залежною змінною: «агресивна поведінка» та предикторними змінними: «індексом родинного неблагополуччя» і «генотипом *MAOA-uVNTR*», ($R = 0,601$, $R^2 = 0,362$, $df\ 2$, $F\ 10,79$, $p = 0,000195$). Аналіз потужності показав, що в моделі $IPN \times MAOA-uVNTR$ потужності (0,913) було достатньо для виявлення ефекту ($\alpha = 0,05$).

Подібні перехресні ефекти ген \times середовище ($G \times E$) були також зареєстровані у інших дослідженнях [24, 25]. І хоча наші результати узгоджуються з висновками інших дослідників, слід зазначити, що статистично значущі взаємодії $G \times E$ насправді можуть бути статистичними артефактами [14]. Для уникнення подібних можливостей ми перевірили, чи може взаємодія *MAOA-uVNTR* зі стресовими життєвими подіями або індексом родинного неблагополуччя потенційно бути артефактом кореляції генів і факторів навколишнього середовища. Аналіз не показав такої кореляції з показниками довкілля (діапазон $r = -0,02 - 0,03$).

ВИСНОВКИ

1. Переважаючими алельними варіантами у дітей основних груп та дітей групи порівняння є варіанти гену *MAOA* з 3 (*S*) і 4 (*L*) тандемними повторами. Частоти генотипів для хлопців склали: *S*: 0,377 та *L*: 0,623; а для дівчат: *SS*: 0,146, *SL*: 0,451, *LL*: 0,402 і відповідали рівновазі Харді-Вайнберга. Достовірних відмінностей у розподілах частот алелів у цьому локусі між основними групами та групою порівняння не виявлено.
2. Встановлено значущу взаємодію алелів з високою активністю (*L*) і рівнем агресивності у дівчат $F(2, 83) = 6,1412$, $p = 0,00384$ та хлопців $F(1, 61) = 10,249$, $p = 0,00272$. Доведено, що присутність у генотипі високоактивного алелю (*L*) знижує шанси розвитку виникненні загальної агресії, деліквентної поведінки, фізичної агресії, відкритої агресії, негативізму та екстерналізації.
3. Генотип *MAOA-L* пом'якшував вплив стресових життєвих подій як у дівчат ($\beta = -0,24$; 95 % ДІ: від -0,37 до -0,06; $p = 0,001$), так і хлопців ($\beta = -0,19$; 95% ДІ: від -0,32 до -0,07; $p = 0,009$), а низькоактив-

«stressful life events»: low level of stress (LLS) and high level of stress (HLS).

To assess the interactive effect of the index of family adversity and *MAOA* variants of genotypes with high activity and low activity on the occurrence of aggressiveness, within the framework of building general linear models, a multivariate linear regression analysis was conducted, which proved the presence of close relationships between the dependent variable: «aggressive behavior» and predictors variables: «family disadvantage index» and «*MAOA-uVNTR* genotype», ($R = 0.601$, $R^2 = 0.362$, $df\ 2$, $F\ 10.79$, $p = 0.000195$). Power analysis showed that in the $FDI \times MAOA-uVNTR$ model, power (0.913) was sufficient to detect an effect ($\alpha = 0.05$).

Similar cross-effects gene \times environment ($G \times E$) were also reported in other studies [24, 25]. And although our results are consistent with the findings of other researchers, it should be noted that statistically significant $G \times E$ interactions may actually be statistical artifacts [14]. To rule out such possibilities, we tested whether the interaction of *MAOA-uVNTR* with stressful life events or the family disadvantage index could potentially be an artifact of the correlation of genes and environmental factors. The analysis did not show such a correlation with environmental indicators (range $r = -0.02 - 0.03$).

CONCLUSIONS

1. *MAOA* gene variants with 3 (*S*) and 4 (*L*) tandem repeats are the predominant allelic variants in children of the main groups and children of the comparison group. Genotype frequencies for boys were: *S*: 0.377 and *L*: 0.623; for girls: *SS*: 0.146, *SL*: 0.451, *LL*: 0.402 and corresponded to Hardy-Weinberg equilibrium. No significant differences in allele frequency distributions at this locus were found between the main groups and the comparison group.
2. A significant interaction of alleles with high activity (*L*) and level of aggressiveness was established in girls $F(2, 83) = 6.1412$, $p = 0.00384$ and boys $F(1, 61) = 10.249$, $p = 0.00272$. It has been proven that the presence of the highly active allele (*L*) in the genotype reduces the chances of developing general aggression, delinquent behavior, physical aggression, open aggression, negativism, and externalization.
3. *MAOA-L* genotype moderated the impact of stressful life events both in girls ($\beta = -0.24$; 95% CI: from -0.37 to -0.06; $p = 0.001$) and boys ($\beta = -0.19$;

ний алель S асоціювався з підвищеною агресивністю у дівчат і хлопців, які зазнали сильного стресу, відповідно ($\beta = 0,30$; 95% ДІ: від 0,14 до 0,56; $p = 0,0032$) та ($\beta = 0,27$; 95% ДІ: від 0,09 до 0,54; $p = 0,0121$).

4. Встановлено наявність тісних взаємозв'язків між залежною змінною: «агресивна поведінка» та предикторними змінними: «індексом родинного неблагополуччя» та «генотипом *MAOA-uVNTR*», ($R = 0,601$, $R^2=0,362$, $df 2$, $F 10,79$, $p = 0,000195$). Модель $IPN \times MAOA-uVNTR$ було достатньо потужною (0,913) для виявлення ефекту ($\alpha = 0,05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Epidemiology of psychiatric and alcohol disorders in Ukraine: findings from the Ukraine World Mental Health survey / E. J. Bromet, S. F. Gluzman, V. I. Paniotto et al. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2005. Vol. 40, no. 9. P. 681–690. doi: 10.1007/s00127-005-0927-9.
2. Onset and remission of common mental disorders among adults living in temporary housing for three years after the triple disaster in Northeast Japan: comparisons with the general population / N. Kawakami, M. Fukasawa, K. Sakata et al. *BMC Public Health.* 2020. Vol. 20, no. 1. P. 1271. doi: 10.1186/s12889-020-09378-x.
3. The Chernobyl accident and cognitive functioning: a study of Norwegian adolescents exposed in utero / K. S. Heiervang, S. Mednick, K. Sundet, B. R. Rund. *Dev. Neuropsychol.* 2010. Vol. 35, no. 6. P. 643–55. doi: 10.1080/87565641.2010.508550.
4. Contis G., Foley Jr T. P. Depression, suicide ideation, and thyroid tumors among Ukrainian adolescents exposed as children to Chernobyl radiation. *J. Clin. Med. Res.* 2015. Vol. 7, no. 5. P. 332.
5. Miller K. E., Jordans M. J. Determinants of children's mental health in war-torn settings: translating research into action. *Curr. Psychiatry Rep.* 2016. Vol. 18, no. 6. P. 58. doi: 10.1007/s11920-016-0692-3.
6. Strengthening mental health care systems for Syrian refugees in Europe and the Middle East: integrating scalable psychological interventions in eight countries / M. Sijbrandij, C. Acarturk, M. Bird et al. *Eur. J. Psychotraumatol.* 2017. Vol. 8, suppl. 2. P. 1388102. doi: 10.1080/20008198.2017.1388102.
7. Mace S. E. Global threats to child safety. *Pediatr. Clin. North Am.* 2016. Vol. 63, no. 1. P. 19–35. doi: 10.1016/j.pcl.2015.09.003.
8. Miller K. E., Rasmussen A. The mental health of civilians displaced by armed conflict: an ecological model of refugee distress. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2017. Vol. 26, no. 2. P. 129–138. doi: 10.1017/S2045796016000172.
9. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder / J. Deckert, M. Catalano, Y. V. Syagailo et al. *Hum. Mol. Genet.* 1999. Vol. 8, no. 4. P. 621–624.
10. Sabol S. Z., Hu S., Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum. Genet.* 1998. Vol. 103, no. 3. P. 273–279. doi: 10.1007/s004390050816.

95% CI: -0.32 to -0.07; $p = 0.009$) and the low-activity allele S was associated with increased aggression in high-stress girls and boys, respectively ($\beta = 0.30$; 95% CI: 0.14 to 0.56; $p = 0.0032$) and ($\beta = 0.27$; 95% CI: 0.09 to 0.54; $p = 0.0121$).

4. The presence of close relationships between the dependent variable: «aggressive behavior» and the predictor variables: «family disadvantage index» and «*MAOA-uVNTR* genotype» was established ($R = 0.601$, $R^2 = 0.362$, $df 2$, $F 10.79$, $p = 0.000195$). The $FDI \times MAOA-uVNTR$ model was sufficiently powerful (0.913) to detect an effect ($\alpha = 0.05$).

REFERENCES

1. Bromet EJ, Gluzman SF, Paniotto VI, Webb CP, Tittle NL, Zakhozha V et al. Epidemiology of psychiatric and alcohol disorders in Ukraine: findings from the Ukraine World Mental Health survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2005;40(9):681-690. doi: 10.1007/s00127-005-0927-9.
2. Kawakami N, Fukasawa M, Sakata K, Suzuki R, Tomita H, Nemoto H, et al. Onset and remission of common mental disorders among adults living in temporary housing for three years after the triple disaster in Northeast Japan: comparisons with the general population. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1271. doi: 10.1186/s12889-020-09378-x.
3. Heiervang KS, Mednick S, Sundet K, Rund BR. The Chernobyl accident and cognitive functioning: a study of Norwegian adolescents exposed in utero. *Dev Neuropsychol.* 2010;35(6):643-55. doi: 10.1080/87565641.2010.508550.
4. Contis G, Foley Jr TP. Depression, suicide ideation, and thyroid tumors among Ukrainian adolescents exposed as children to Chernobyl radiation. *J Clin Med Res.* 2015;7(5):332.
5. Miller KE, Jordans MJ. Determinants of children's mental health in war-torn settings: translating research into action. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(6):58. doi: 10.1007/s11920-016-0692-3.
6. Sijbrandij M, Acarturk C, Bird M, Bryant RA, Burchert S, Carswell K, et al. Strengthening mental health care systems for Syrian refugees in Europe and the Middle East: integrating scalable psychological interventions in eight countries. *Eur J Psychotraumatol.* 2017; 8(suppl2):1388102. doi: 10.1080/20008198.2017.1388102.
7. Mace SE. Global threats to child safety. *Pediatr Clin North Am.* 2016; 63(1):19-35. doi: 10.1016/j.pcl.2015.09.003.
8. Miller KE, Rasmussen A. The mental health of civilians displaced by armed conflict: an ecological model of refugee distress. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2017;26(2):129-138. doi: 10.1017/S2045796016000172.
9. Deckert J, Catalano M, Syagailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, et al. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet.* 1999;8(4):621-624. doi: 10.1093/hmg/8.4.621.
10. Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet.* 1998;103(3): 273-279. doi: 10.1007/s004390050816.

11. Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder / D. L. Foley, L. J. Eaves, B. Wormley et al. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004. Vol. 61, no. 7. P. 738–744. doi: 10.1001/archpsyc.61.7.738.
12. Early trauma and increased risk for physical aggression during adulthood: the moderating role of MAOA genotype / G. Frazzetto, G. Di Lorenzo, V. Carola et al. *PLoS One*. 2007. Vol. 2, no. 5. P. 486.
13. Interaction between MAO-A genotype and maltreatment in the risk for conduct disorder: failure to confirm in adolescent patients / S. E. Young, A. Smolen, J. K. Hewitt et al. *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163, no. 6. P. 1019–1025. doi: 10.1176/ajp.2006.163.6.1019.
14. Eaves L. J. Genotype X Environment interaction in psychopathology: fact or artifact? *Twin Res. Hum. Genet.* 2006. Vol. 9, no. 1. P. 1–8. doi: 10.1375/183242706776403073.
15. Byrd A. L., Manuck S. B. MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: meta-analysis of a gene-environment interaction. *Biol. Psychiatry*. 2014. Vol. 75, no. 1. P. 9–17. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.004.
16. Adolescent girls and criminal activity: role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors / R. L. Sjöberg, K. W. Nilsson, H. L. Wargelius et al. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2007. Vol. 144B, no. 2. P. 159–164. doi: 10.1002/ajmg.b.30360.
17. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity / S. B. Manuck, J. D. Flory, R. E. Ferrell et al. *Psychiatry Res.* 2000. Vol. 95, no. 1. P. 9–23. doi: 10.1016/s0165-1781(00)00162-1.
18. Role of monoamine oxidase A genotype and psychosocial factors in male adolescent criminal activity / K. W. Nilsson, R. L. Sjöberg, M. Damberg et al. *Biol. Psychiatry*. 2006. Vol. 59, no. 2. P. 121–127. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.06.024.
19. Fernandez-Castillo N., Cormand B. Aggressive behavior in humans: Genes and pathways identified through association studies. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2016. Vol. 171, no. 5. P. 676–696. doi: 10.1002/ajmg.b.32419.
20. Психологу для роботи. Діагностичні методики: збірник / уклад. : М. В. Лемак, В. Ю. Петрище. Ужгород : Вид-во Олександрії Гаркуші, 2012. 516 с.
21. Хван А. А., Зайцев Ю. А., Кузнецова Ю. А. Стандартизация опросника А. Басса и А. Дарки. *Психологическая диагностика*. 2008. № 1. С. 35–58.
22. Carrel L., Willard H. F. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature*. 2005. Vol. 434. P. 400–404. doi: 10.1038/nature03479.
23. Direct and indirect aggression during childhood and adolescence: a meta-analytic review of gender differences, intercorrelations, and relations to maladjustment / N. A. Card, B. D. Stucky, G. M. Sawalani, T. D. Little. *Child Dev.* 2008. Vol. 79, no. 5. P. 1185–1229. doi: 10.1111/j.1467-8624.2008.01184.x.
24. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children / A. Caspi, J. McClay, T. E. Moffitt et al. *Science*. 2002. Vol. 297, no. 5582. P. 851–854.
11. Foley DL, Eaves LJ, Wormley B, Silberg JL, Maes HH, Kuhn J, Riley B. Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(7):738-744. doi: 10.1001/archpsyc.61.7.738.
12. Frazzetto G, Di Lorenzo G, Carola V, Proietti L, Sokolowska E, Siracusano A, et al. Early trauma and increased risk for physical aggression during adulthood: the moderating role of MAOA genotype. *PLoS One*. 2007;2(5):e486. doi: 10.1371/journal.pone.0000486.
13. Young SE, Smolen A, Hewitt JK, Haberstick BC, Stallings MC, Corley RP, Crowley TJ. Interaction between MAO-A genotype and maltreatment in the risk for conduct disorder: failure to confirm in adolescent patients. *Am J Psychiatry*. 2006;163(6):1019-1025. doi: 10.1176/ajp.2006.163.6.1019.
14. Eaves LJ. Genotype x Environment interaction in psychopathology: fact or artifact? *Twin Res Hum Genet*. 2006;9(1):1-8. doi: 10.1375/183242706776403073.
15. Byrd AL, Manuck SB. MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: meta-analysis of a gene-environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2014;75(1):9-17. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.004.
16. Sjöberg RL, Nilsson KW, Wargelius HL, Leppert J, Lindström L, Orelund L. Adolescent girls and criminal activity: role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144B(2):159-164. doi: 10.1002/ajmg.b.30360.
17. Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Res*. 2000;95(1):9-23. doi: 10.1016/s0165-1781(00)00162-1.
18. Nilsson KW, Sjöberg RL, Damberg M, Leppert J, Ohrvik J, Alm PO, et al. Role of monoamine oxidase A genotype and psychosocial factors in male adolescent criminal activity. *Biol Psychiatry*. 2006; 59(2):121-127. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.06.024.
19. Fernandez-Castillo N, Cormand B. Aggressive behavior in humans: Genes and pathways identified through association studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2016;171(5):676-696. doi: 10.1002/ajmg.b.32419.
20. Lemak MV, Petryshche VYu, compilers. [Psychologist for work. Diagnostic methods]. Uzhhorod; 2012. 516 p. Ukrainian.
21. Khvan AA, Zaitsev YuA, Kuznetsova YuA. [Standardization of the questionnaire by A. Bass and A. Darki]. *Psychological diagnostics*. 2008;(1):35-58. Russian.
22. Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in x-linked gene expression in females. *Nature*. 2005;434:400-404. doi: 10.1038/nature03479.
23. Card NA, Stucky BD, Sawalani GM, Little TD. Direct and indirect aggression during childhood and adolescence: a meta-analytic review of gender differences, intercorrelations, and relations to maladjustment. *Child Dev*. 2008;79(5):1185-1229. doi: 10.1111/j.1467-8624.2008.01184.x.
24. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*. 2002;297(5582):851-854. doi: 10.1126/science.1072290.

25. Kujala V. Brain basis of human social interaction: from concepts to brain imaging Riitta Hari and Miia Maria. *Physiol. Rev.* 2009. Vol. 89, no. 2. P. 453–479.
26. Child exposure to serious life events, COMT, and aggression: Testing differential susceptibility theory / B. W. Hygen, J. Belsky, F. Stenseng et al. *Dev. Psychol.* 2015. Vol. 51, no. 8. P. 1098–1104. doi: 10.1037/dev0000020.
25. Kujala V. Brain basis of human social interaction: from concepts to brain imaging Riitta Hari and Miia Maria. *Physiol Rev.* 2009;89(2):453-479.
26. Hygen BW, Belsky J, Stenseng F, Lydersen S, Guzey IC, Wichstrom L. Child exposure to serious life events, COMT, and aggression: Testing differential susceptibility theory. *Dev Psychol.* 2015;51(8):1098-1104. doi: 10.1037/dev0000020.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Позниш Вікторія Анатоліївна – молодший науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ, ORCID: 0000-0002-2663-1009

Вдовенко Віталій Юрійович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ, ORCID: 0000-0002-4519-8108

Колпаков Ігор Євгенович – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ, ORCID: 0000-0002-8965-7265

Абраменко Ірина Вікторівна – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник лабораторії молекулярної біології відділу клінічної імунології Інституту клінічної радіології ННЦРМ

Чумак Анатолій Андрійович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту клінічної радіології ННЦРМ, ORCID: 0000-0002-2117-6174

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Victoriya A. Poznysh – junior researcher of the Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Pathology, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0002-2663-1009

Vitaliy Yu. Vdovenko – MD, PhD, Associate Professor, Leading researcher of the Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Pathology, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0002-4519-8108

Igor Ye. Kolpakov – MD, Doctor of Medical Sciences, PhD, Associate Professor, the Head Department of Radiation Pediatrics, Congenital and Hereditary Pathology, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0002-8965-7265

Iryna V. Abramenko – MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Molecular Biology of the Department of Clinical Immunology, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Anatolii A. Chumak – MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Director of the Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0002- 2117-6174

Стаття надійшла до редакції 30.09.2022

Received: 30.09.2022