

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»

На правах рукописи

Смагин Дмитрий Александрович

**ПОВТОРНЫЙ ОПЫТ АГРЕССИИ И ПОСЛЕДСТВИЯ ЕЕ ДЕПРИВАЦИИ У
САМЦОВ МЫШЕЙ: ИССЛЕДОВАНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И
НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ**

03.03.01- физиология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук, профессор
Н.Н. Кудрявцева
Консультант:
кандидат биологических наук
Г.Н. Ениколопов

Новосибирск, 2016

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	9
1.1 Агрессивное поведение – общие сведения и его классификация	9
1.2 Модели для исследования агрессии на животных	13
1.3 Нейроанатомия агрессивного поведения	16
1.4 Роль основных нейромедиаторных систем в проявлении агрессивного поведения	20
1.5 Особенности проявления повышенной агрессивности	24
1.6 Эффект победителя	28
1.7 Эффекты повторного опыта агрессии на поведение и эмоциональное состояние самцов мышей	30
Глава 2. Материалы и методы	33
2.2 Формирование агрессивного типа поведения у самцов мышей	33
2.3 Поведенческие тесты	35
2.4 Исследование влияния повторного опыта агрессии на антиагрессивные свойства препаратов	38
2.5 Схемы экспериментов	39
2.5.1 Протокол исследования влияния депривации на поведение самцов мышей с длительным опытом агрессии	39
2.5.2 Протокол исследования влияния потребления раствора сахарозы во время периода депривации на поведение самцов мышей	40
2.5.3 Протокол исследования влияния половых взаимодействий во время периода депривации на поведение самцов мышей	41
2.5.4 Протокол исследования поведения у самцов мышей с разным опытом агрессии под влиянием вальпроата натрия	41
2.5.5 Протокол исследования поведения у самцов мышей с разным опытом агрессии под влиянием хлорида лития	42
2.5.6 Протокол исследования поведения у самцов мышей с разным опытом агрессии под влиянием налтрексона	43

2.5.7 Протокол исследования влияния повторного опыта агрессии на пролиферацию клеток в зубчатой извилине гиппокампа и нейрональную активность	45
2.6 Статистическая обработка данных	47
Глава 3. Результаты исследований и обсуждение.....	49
3.1 Влияние депривации на поведение самцов мышей с длительным опытом агрессии.....	49
3.2 Влияние потребления 1%-го раствора сахарозы в условиях свободного выбора во время периода депривации на поведение самцов мышей.	53
3.3 Влияние половых взаимодействий во время депривации на поведение самцов мышей.	60
3.4 Изменение поведения самцов мышей с разным опытом агрессии под влиянием вальпроата натрия	63
3.5 Изменение поведения самцов мышей с разным опытом агрессии под влиянием налтрексона	69
3.6 Изменение поведения самцов мышей с разным опытом агрессии под влиянием хронического введения хлорида лития	76
3.7 Влияние повторного опыта агрессии на процессы нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа и нейрональную активность в миндалине.....	83
Глава 4. Общая дискуссия	88
Выводы	96
Список сокращений	97
Благодарности	98

Введение

Актуальность темы. В природных условиях демонстрация сильной агрессии встречается редко в силу существования множества механизмов, подавляющих ее проявление (Меннинг, 1982). Однако в человеческом обществе повышенная агрессивность является одной из основных социальных проблем и проблем здравоохранения. Ежегодно более миллиона человек в мире погибает в результате агрессивных столкновений (Siever, 2008). Агрессия является одной из основных причин смертности среди людей в возрасте от 15 до 44 лет (WHO, 2014). Но это - лишь верхушка айсберга, так как по оценке экспертов Всемирной организации здравоохранения, на каждую такую смерть приходится 20 госпитализаций, связанных с физической агрессией (Krug, 2002). Хорошо известно, что повторяющаяся агрессия у людей может быть следствием развития многих психических болезней, таких как маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия, посттравматический синдром, аутизм, болезнь Альцгеймера, шизофрения, дефицит внимания и другие (DSM-V, 2013). Однако помимо клинических и криминальных случаев проявления агрессивного поведения, в человеческом обществе часто формируются социальные условия, которые требуют проявления агрессии в течение длительного времени, например, при участии в военных действиях, в профессиональном спорте (хоккей, бокс и т. д.), в службах социальной безопасности и т.д. Известно, что у людей, длительно участвовавших в военных конфликтах, развивается так называемый поствоенный синдром, сопровождающийся повышенной агрессивностью, неврозами, немотивированной злобностью, нарушениями сна, они способны на неадекватные действия (Gray et al., 1999; Heyman, Neidig, 1999; Teten et al., 2009). Очевидно, что исследование нейробиологических механизмов и факторов, провоцирующих проявление агрессии, является актуальной фундаментальной задачей, решение которой, возможно, предложит пути снижения проявлений агрессии у отдельного индивида и, как следствие, в обществе.

Ранее было показано, что повторный опыт агрессии, сопровождаемый победами, приводит к изменению поведения у самцов мышей (Kudryavtseva, 2006), которое сопровождается повышенной раздражительностью, выраженной тревогой,

появлением стереотипий. Агрессивные самцы теряют способность к социальному распознаванию: не отличают самца от самки, нападают на самцов, демонстрирующих полное подчинение, или ювенильных особей. Нарушается индивидуальное и социальное поведение. Некоторые самцы демонстрируют выраженную агрессивность и враждебность по отношению к партнеру в любой ситуации. Во всех случаях социальных взаимодействий преобладает агрессивная мотивация. В мозге животных с длительным опытом агрессии происходят изменения активности серотонергической и дофаминергических систем на уровне синтеза, катаболизма и рецепции, а также изменений экспрессии генов, вовлеченных в работу этих медиаторных систем (Kudryavtseva, 2006; Caramaschi et al., 2008; Bondar et al., 2009; Smagin et al., 2013).

Первые наблюдения показали, что самцы мышей с длительным повторным опытом агрессии, лишенные возможности участвовать в агонистических взаимодействиях в течение 2-х недель (период депривации), демонстрируют более высокий уровень агрессивности, чем до периода депривации (Кудрявцева, 2004). В данной работе проводится подробное исследование этого феномена.

Целью работы было изучить особенности изменения поведения и психоэмоционального состояния у самцов мышей с повторным опытом агрессии после периода депривации, в течение которого они были лишены возможности участвовать в агонистических взаимодействиях, исследовать возможные пути коррекции повышенной агрессивности, а также изменения нейрогенеза и нейрональной активности в структурах лимбической системы мозга, принимающих участие в регуляции агрессивного поведения: миндалевидном теле и в гиппокампе.

Исходя из цели, были поставлены следующие *задачи*:

1. Исследовать поведение самцов мышей линии C57BL/6J с длительным опытом агрессии (20 дней) в поведенческих тестах, оценивающих тревожность, двигательную и исследовательскую активность, уровень агрессивности и агрессивной мотивации до и после периода депривации (14 дней);
2. Исследовать влияние естественных источников положительного подкрепления (половых взаимодействий и раствора сахарозы), предлагаемых

агрессивным самцам во время периода депривации, на постдепривационное усиление агрессивности;

3. Исследовать изменение поведения самцов мышей с повторным опытом агрессии разной длительности под влиянием вальпроата натрия, хлорида лития и налтрексона, обладающих антиагрессивным действием;

4. Исследовать влияние повторного опыта агрессии разной длительности и периода депривации на нейрогенез и нейрональную активность в зубчатой извилине гиппокампа и нейрональную активность в миндалевидном теле.

Научная новизна. Впервые было показано, что период депривации от агонистических взаимодействий, усиливая агрессивность самцов мышей, не влияет на измененные под влиянием повторного опыта агрессии показатели двигательной и исследовательской активности, уровень тревожности и агрессивной мотивации.

Предоставление самцам с повторным опытом агрессии во время периода депривации источника положительного подкрепления – раствора сахарозы ослабляет проявление агрессивного поведения после депривации, а проживание в комфортных условиях с самками приводит к усилению агрессивной мотивации и агрессивности.

Повторный опыт агрессии модифицирует эффекты препаратов, используемых в клинике в комплексной терапии патологических состояний, сопровождающихся повышенной агрессивностью: вальпроата натрия, хлорида лития и налтрексона.

У самцов с 20-ти дневным опытом агрессии увеличивается пролиферация клеток, оцениваемая числом Brdu-положительных клеток в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа, которая сохраняется и после периода депривации. У самцов с 10-ти дневным опытом агрессии в этой области увеличивается нейрональная активность, оцениваемая по числу c-Fos-положительных клеток, которая затем динамически снижается у самцов с 20-ти дневным опытом и после депривации. Под влиянием повторного опыта агрессии нейрональная активность в базолатеральной области миндалины снижается.

Теоретическая и практическая значимость. Работа посвящена актуальной проблеме нейробиологии, исследующей влияние длительного воздействия негативной социальной среды на последующее поведение и психоэмоциональное

состояние индивидов. Экспериментальный подход, позволяющий исследовать последствия повторного опыта агрессии у самцов мышей, может быть полезен для изучения механизмов развития повышенной агрессивности и при разработке адекватных способов ее фармакологической коррекции. Исследование пролонгированных последствий повторяющейся агрессии, являющейся симптомом патогенеза многих психоэмоциональных и неврологических заболеваний, позволяет расширить современные представления о механизмах нейрональной пластичности, вовлекающей молекулярно-клеточный уровень регуляции поведения в мозге. Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в установлении долговременных изменений нейрогенеза и нейрональной активности в структурах лимбической системы мозга.

Положения, выносимые на защиту:

1. Период депривации от агонистических взаимодействий, усиливая агрессивность самцов мышей, не восстанавливает измененные под влиянием повторного опыта агрессии показатели двигательной, исследовательской активности и уровень тревожности. Предоставление источников положительного подкрепления в период депривации, таких как раствор сахарозы несколько ослабляет, а половые взаимодействия с самками не снижают агрессивность самцов мышей.

2. Повторный опыт агрессии модифицирует эффекты препаратов, обладающих антиагрессивным действием. При однократном введении вальпроат натрия и налтрексон снижают агрессивность самцов мышей с небольшим опытом агрессии и не эффективны у самцов мышей с длительным опытом агрессии. Период депривации повышает чувствительность к антиагрессивному действию налтрексона.

3. Повторный опыт агрессии усиливает пролиферацию клеток в зубчатой извилине гиппокампа, которая сохраняется после периода депривации, при этом нейрональная активность увеличивается у самцов с 10-дневным опытом агрессии, динамически снижаясь у самцов с 20-дневным опытом и после депривации. Нейрональная активность в базолатеральной области миндалины снижается.

Апробация работы. Материалы диссертации были представлены на Международной Школе-конференции «Поведение человека и животных: психологические, эволюционные и генетико-физиологические аспекты» (Новосибирск 2008), на международной конференции «Гены, мозг и поведение» Международного общества поведения и нейрогенетики («Genes, Brain & Behaviour», IBANGS, Дрезден, Германия, 2009), на международной конференции «Контекст, причины и последствия конфликта» («Context, Causes and Consequences of Conflict», Лейден, Нидерланды, 2009), на отчетной Сессии в Институте цитологии и генетики СО РАН в 2010 году, на Всероссийском XXI Съезде физиологического общества им. И.П. Павлова (Калуга, 2010), на VII Всемирном Конгрессе по изучению стресса («7th World Congress on Stress», Лейден, Нидерланды 2010), на VII Сибирском физиологическом съезде (Красноярск, 2012), на X Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2014), на IX Международной конференции «Биоинформатика регуляции и структуры генома. Системная биология» (Новосибирск, 2014), на 28-м Конгрессе Европейской коллегии нейропсихофармакологии (Амстердам, Нидерланды 2015).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 17 работ, из них 10 статей в рецензируемых зарубежных (5) и отечественных (5) журналах.

Личный вклад диссертанта. Все представленные в диссертации результаты получены и обработаны автором самостоятельно.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения результатов, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 123-х страницах машинописного текста, содержит 22 рисунка и 14 таблиц. Список литературы включает 259 источников, из них 230 иностранных.

Работа поддержана: Российским фондом фундаментальных исследований (РФФИ), гранты № 13-04-00072а, 14-04-31299 мол_а, 10-04-00083 и, частично, Российским научным фондом (грант № 14-15-00063).

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Агрессивное поведение – общие сведения и его классификация

Агрессия – это сложное социальное поведение, которое необходимо для выживания индивида и широко распространено как у людей, так и животных, находящихся на разных уровнях эволюционного развития (Лоренц, 2001). Существует множество разнообразных определений агрессии (Бэрон, Ричардсон, 2001), которые традиционно основаны на намерении причинить вред другим особям, и в большей степени характеризующих человеческую агрессию. Большинство авторов признает следующее определение агрессии человека: «агрессия – это любая форма поведения, нацеленного на оскорбление или причинение вреда другому живому существу, не желающему подобного обращения» (Бэрон, Ричардсон, 2001). Агрессивность генетически детерминирована и может изменяться в результате обучения (на нее влияет предыдущий опыт). Существует множество стимулов, которые вызывают это поведение и наиболее важными среди них являются конкуренция за еду, социальный статус, территорию или право воспроизведения потомства. Было сделано несколько попыток классифицировать различные формы агрессии животных. Одна из первых и наиболее подробная классификация причин возникновения агрессии была предложена Кеннетом Мойером (Moyer, 1968; Moyer, 1976), где он выделил восемь, не обязательно взаимоисключающих категорий агрессии, основанных на возбуждающих стимулах или условиях окружающей среды, в которых агрессия может возникнуть. Классификация агрессивного поведения животных (Moyer, 1968): 1) Хищническая агрессия: охотничье поведение, заключающееся в нападении хищника на животное жертву; 2) Внутривидовая межсамцовая агрессия: возникает в ответ на приближение незнакомого самца того же вида; 3) Агрессия, вызванная страхом: демонстрируется загнанным в угол животным, связана с попытками спасения; 4) Агрессия, вызванная раздражением: возникает в ответ на широкий спектр внешних стимулов, таких как боль и фрустрация; 5) Территориальная агрессия: в ответ на вторгшуюся на чужую территорию особь; 6) Родительская агрессия: в ответ на приближение животного, воспринимающегося как угроза потомству; 7) Инструментальная

агрессия: обученный ответ для получения желаемого; 8) Агрессия, возникающая в результате соревнования за самку.

Впоследствии территориальная агрессия была исключена из этого списка (Moyer, 1976) из-за ее сложного, зависящего от контекста характера. Представленные типы агрессивного поведения могут возникать в ответ на стимул, который вызывается объектом того же вида (внутривидовой) или других видов (межвидовой) и даже может быть неодушевленным предметом. Основная критика классификации Кеннета Мойера заключается в том, что, например, так называемая хищническая агрессия, по сути, агрессией не является, т.к. имея сильно отличающуюся от всех остальных типов мотивационную и нейрофизиологическую основу, может считаться, по сути, пищевым поведением. Также между различными типами агрессии, указанными Кеннетом Моейром, существует частичное перекрывание, и не совсем понятны лежащие в основе нейроэндокринные механизмы.

Другой многофакторный подход к классификации агрессии у животных был предложен Эдвардом Уилсоном (Wilson, 1975), который рассматривал агрессию с точки зрения ее эволюционной функции, в первую очередь как конкурентное поведение: физический акт или угрозу действия одного индивида, нацеленных на другого индивида. Во многих исследованиях было показано, что агрессивное поведение, направленное на другого индивида, включает в себя риск получения сопутствующих атаке повреждений. Так, например, атака хищником добычи часто ассоциирована с защитным поведением, в котором присутствуют элементы атаки и отступления (Eibl-Eibesfeldt, 1961). Джон Скот (Scott, 1958) ввел термин «агонистическое поведение», который описывает все элементы поведения, представленные во время внутривидового конфликта, и включающие нападение (атаку), защиту и бегство. Впоследствии был сделан акцент на различие наступательных и оборонительных форм агрессии и относящихся к ним ситуационных детерминант, эмоциональных и мотивационных состояний, и поведенческих актов (Adams, 1980; Brain, 1981). Пол Брэйи (Brain, 1981) также предположил, что необходимо функциональное разграничение между агрессией, целью которой является получение и сохранение ресурсов, и направленной на

защиту индивида или его потомков. Он выделял следующие виды агрессии: самооборона, родительская защитная агрессия, нападение хищника и социальный конфликт. Другими авторами была предложена упрощенная схема классификации, в которой агрессия разделялась на агрессию нападения и защиты (Wall et al., 2003). Некоторые авторы делят агрессию у людей на инструментальную (агрессия – инструмент для осуществления поставленных целей) и враждебную (цель – причинение страдания жертве) (Aronson, 1992; Kingsbury et al., 1997), другие выделяют проактивную (как и инструментальная агрессия, направлена на получение определенного позитивного результата) и реактивную (возникает в ответ на угрозу) (Crick, Dodge, 1996).

Агрессия является одним из основных симптомов множества психических заболеваний, таких как аффективные расстройства (синдром периодических вспышек гнева, депрессия, посттравматический синдром) и расстройства личности (шизофрения, аутизм, антисоциальные и пограничные расстройства личности) (DSM-V, 2013). Пациенты, страдающие аффективными расстройствами, преимущественно демонстрируют агрессию, сопровождаемую сильным эмоциональным и физическим возбуждением, тогда как у пациентов с расстройствами личности агрессия сопровождается слабыми эмоциональными проявлениями. Эти два типа агрессии были описаны как импульсивно-реактивно-враждебно-аффективная и управляемо-проактивно-инструментально-хищническая (Vitiello, Stoff, 1997). Для классификации человеческой агрессии Арнольд Басс предложил таблицу (табл. 1), состоящую из трех шкал: физическая – вербальная, активная – пассивная, прямая – непрямая (Buss, 1961). Сочетание этих шкал описывает практически все типы агрессивного поведения, которых получается восемь (Бэрон, Ричардсон, 2001).

Таблица 1. Типы агрессии человека по А. Бассу

Тип агрессии	Примеры
Физическая-активная-прямая	Нанесение другому человеку ударов холодным оружием, избиение или ранение при помощи огнестрельного ранения
Физическая-активная-непрямая	Закладка мин-ловушек; сговор с наемным убийцей с целью уничтожения врага
Физическая-пассивная-прямая	Стремление физически не позволить другому человеку достичь желаемой цели или заняться желаемой деятельностью (например, сидячая демонстрация)
Физическая-пассивная-непрямая	Отказ от выполнения необходимых задач (например, отказ освободить территорию во время сидячей демонстрации)
Вербальная-активная-прямая	Словесное оскорбление или унижение другого человека
Вербальная-активная-непрямая	Распространение злостной клеветы или сплетен о другом человеке
Вербальная-пассивная-прямая	Отказ разговаривать с другим человеком, отвечать на его вопросы и т.д.
Вербальная-пассивная-непрямая	Отказ дать определенные словесные объяснения (например, отказ высказаться в защиту человека, которого незаслуженно критикуют)

Эрих Фромм выделял следующие типы агрессии человека: инструментальную, оборонительную, доброкачественную, злокачественную и псевдоагрессию (Фромм, 1994). Он различал агрессию адаптивную – необходимую для выживания индивида и не адаптивную, представляющую собой жестокость и деструктивность. В своей классификации Эрнест Баррат с коллегами (Barratt et al., 1997; Barratt, Slaughter, 1998; Houston et al., 2003) выделял импульсивную агрессию, которая является непланируемой, непреднамеренной и связанной с импульсивностью и раздражительностью и вызывается любыми неспецифическими авersiveными стимулами: болью, страхом и т.д., а также сопровождается фрустрацией и развитием эмоций, как правило, негативных. Неимпульсивную агрессию – преднамеренный агрессивный акт, предполагающий сознательное планирование агрессивного действия. Также используются другие определения этой агрессии: инструментальная, выступающая в качестве инструмента для достижения желаемой цели и обученная агрессия, где основным является фактор научения. И третий тип – агрессия, причиной которой являются психические болезни, такие как маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия, посттравматический синдром, аутизм, болезнь Альцгеймера, шизофрения, и т. д. (DSM-V, 2013) (табл. 2).

Таблица 2. Типы агрессии человека и животных

У человека:	У животных:
<p>Импульсивная агрессия – спровоцированная внешними факторами</p> <p>Неимпульсивная агрессия – преднамеренная, обученная, инструментальная (спровоцированная внутренним побуждением)</p> <p>Повторяющаяся агрессия – шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия, алкоголизм, токсикозы, заболевания ткани мозга, аутизм и др.</p>	<p>(факторы, вызывающие проявление агрессии)</p> <p>Конкурентная агрессия</p> <p>Территориальная агрессия</p> <p>Агрессия, вызванная страхом</p> <p>Агрессия, вызванная раздражением</p>

Можно предположить, что импульсивному и неимпульсивному типам агрессии человека у животных соответствуют следующие типы агрессии: конкурентная; территориальная; агрессия, вызванная страхом и агрессия, вызванная раздражением. Однако в естественных условиях у животных не наблюдается агрессия, соответствующая типу повторяющейся агрессии человека, и поэтому для ее исследования применяются экспериментальные поведенческие модели с использованием лабораторных животных. Все классификации имеют как свои достоинства, так и существенные недостатки. И совершенно ясно, что даже у животных классификация агрессии является трудной задачей. У человека, как и у животных, агрессия включает в себя различные формы поведения, являющиеся гетерогенными по своей феноменологии и нейробиологическим механизмам. Невозможно просто экстраполировать поведение животных на человека, потому что в человеческом обществе сильное воздействие оказывают социальные факторы (обычаи, традиции и т.д.). Однако исследование человеческой агрессии ограничено в силу этических причин, поэтому часто объектом исследования механизмов агрессии становятся лабораторные животные, преимущественно мыши и крысы.

1.2 Модели для исследования агрессии на животных

В природе демонстрация прямой межсамцовой агрессии происходит достаточно редко (Меннинг, 1982) в силу существования множества механизмов, предотвращающих ее проявление, например, установление популяционной иерархии. В лабораторных исследованиях на животных создаются специальные условия, позволяющие запустить демонстрацию агрессии. В основном,

исследования агрессивного поведения проводятся на мелких грызунах: мышах и крысах, т.к. они быстро размножаются, относительно просты в содержании и недороги. Помимо грызунов объектом для исследования агрессии являются приматы, однако их выращивание и содержание несравнимо более сложный и дорогой процесс. Существует несколько парадигм для изучения агрессии. В первых лабораторных исследованиях на грызунах использовались преимущественно аверсивные, не характерные для естественной среды манипуляции, такие как социальная изоляция, воздействие ударами электрического тока и др. (Brain, 1989). Впоследствии экспериментальные методы, запускающие агрессию, стали более щадящими и приближенными к естественным условиям. Использовались: повторный опыт побед (Andrade et al., 1989; Kudryavtseva, 1991), инициирующий проявление агрессии, фрустрация, социальная провокация (de Almeida, Miczek, 2002), мягкий неконтролируемый стресс (Mineur et al., 2003) и стрессорное воздействие в раннем возрасте (Veenema et al., 2006). Ниже приведено более подробное описание перечисленных моделей.

Модель резидент/интродер основывается на том, что взрослые самцы мышей имеют сильную мотивацию к защите своей территории и демонстрируют агрессию, прогоняя незнакомого самца. Тест резидент/интродер применяется для базовых исследований агрессии мышей, проводимых с использованием животных из диких популяций, а также лабораторных линий (Benus et al., 1991; Parmigiani et al., 1998; Miczek et al., 2001). Для возникновения агрессии необходимо правильно подобрать самцов мышей по возрасту, линии и социальному опыту, в результате создаются такие экспериментальные условия, в которых мышь-резидент демонстрирует территориальную агрессию по отношению к подсаживаемой мыши-интродеру (Roche, Leshner, 1979; Miczek et al., 2008).

Модель социальной изоляции была одним из ранних и широко используемых методологических подходов для запуска или усиления агрессии у животных (Valzelli, 1973; Brain, 1989). Самцов мышей изолировали на 2-8 недель или даже дольше, и впоследствии саживали в своей домашней или в незнакомой клетке с животным из группы (Пошивалов, 1986; Vekovischeva et al., 2007). Как результат, достаточно небольшой процент (не более 20%) изолированных самцов становятся

агрессивными по отношению к партнеру, подсаженному из группы. Также неадекватно сильная агрессия наблюдается у многих видов животных после их отлучения от матери или социальной изоляции в подростковом возрасте (Veenema, 2009).

Модели агрессии, вызванной провокацией. Известно, что пережитый острый или хронический стресс индуцирует агрессию у человека (Craig, 2007; Herrenkohl et al., 2007), что также было показано у экспериментальных животных, во время последующих взаимодействий в тесте резидент/интродер (Haller et al., 2004). Стрессирующими стимулами у животных могут являться, например, удары электрическим током непосредственно до или во время короткой межсамцовой социальной конфронтации (Brain, 1989). Также было показано, что у мышей, проживающих в условиях непредсказуемого хронического мягкого стресса на протяжении нескольких недель, увеличивается уровень агрессии (Mineur et al., 2003). Фрустрация также является причиной возникновения агрессии у рыб, птиц, грызунов, обезьян и человека (Dollard et al., 1939; Azrin et al., 1966; Thompson, W., 1966; Cherek, Pickens, 1970; Arnone, Dantzer, 1980; Miczek et al., 2002; Miczek et al., 2003; Leary et al., 2006). Фрустрация, как было показано, запускала агрессивное поведение у студентов колледжа (Dill, Anderson, 1995), а соревновательные видео игры часто приводят к фрустрации и затем агрессии (Anderson, Ford, 1986). Мышь-резидент может быть спровоцирована, если в ее домашнюю клетку на короткое время перед текущей физической конфронтацией поместить оппонента, закрытого защитным экраном. Такая манипуляция (подстрекательство/провокация) уменьшает латентное время и продолжительность агрессивных атак резидента и была успешно применена у мышей (Fish et al., 1999), крыс (Potegal, 1992) и хомячков (Potegal et al., 1993). Перечисленные модели имеют определенные недостатки, ограничивающие их применение. Так, например, агрессию демонстрирует очень небольшой процент используемых в эксперименте животных, и возникшую агрессию трудно поддерживать длительное время. Поэтому поиск новых моделей, лишенных этих недостатков, остается актуальным.

Модели агрессии, стимулируемой предыдущим опытом конфронтаций. Эти модели основаны на обучении агрессивному поведению посредством повторных

стимулов, которые могут обладать положительным подкреплением как у людей, так и у других животных (Thompson, 1964; Connor, 1974; Potegal, Einon, 1989; McSweeney, Swindell, 2002). Например, была предложена (Berkowitz, 1984; Berkowitz, 1989) модель агрессии, предполагающая, что люди, которые повторно оказывались в агрессивных ситуациях (например, играя в видеоигры с элементами жестокости) обучались тому, что агрессивное поведение – это приемлемый путь решения проблем. Также животные выполняли необходимое действие (нажатие на рычаг), чтобы получить доступ к оппоненту и продемонстрировать агрессивное поведение. И хотя агрессивные конфронтации являются энергозатратными, вызывающими развитие тревоги и стрессирующими, в данном случае агрессия является положительным подкреплением (Miczek et al., 2002). Предоставление животным, находящимся в своей домашней клетке, возможности повторно участвовать в агонистических взаимодействиях ведет к усилению их агрессии (Kudryavtseva, 1991). После такого повторного положительного опыта агрессии, многие животные начинают атаковать с очень коротким латентным временем, высокой интенсивностью и частотой, даже не реагируя на субмиссивные сигналы оппонента, т.е. такая агрессия не затухает с течением времени, а даже усиливается.

Демонстрация агонистического поведения отличается у различных линий лабораторных животных, что может быть связано с их различными психофизиологическими особенностями. Может отличаться выраженность агрессии после применения электрического тока (Puglisi-Allegra, Cabib, 1985; Jones, Brain, 1987), после социальной изоляции (Valzelli, 1981; Jones, Brain, 1987), в тестах резидент/интродер (Куликов, Попова, 1980). У одной и той же линии мышей уровень агрессии может меняться в зависимости от условий тестирования, при одних условиях – низкая, при других – высокая агрессивность, что может свидетельствовать о влиянии на агрессивное поведение ситуационных факторов, помимо индивидуальных особенностей.

1.3 Нейроанатомия агрессивного поведения

Хотя некоторые особенности демонстрации агрессии являются видоспецифичными, есть много общего в ее регуляции. Нейробиологические эксперименты показывают, что во время агрессивного поведения у людей и

животных активируются общие нейрохимические и анатомические системы, хотя специфика поведенческого проявления может сильно отличаться. Определение нервных сетей, которые контролируют агрессию – это трудная задача, потому что эти сети также регулируют другие формы социального поведения. Эксперименты по исследованию последствий повреждения мозга, а также с применением томографических методов показали, что нервные сети, которые активны при реактивной агрессии у людей имеют некоторую гомологичность с сетями, которые контролируют агрессию у животных (Davidson et al., 2000; Gregg, Siegel, 2001). Во многих работах показана связь между повреждением фронтальной коры головного мозга и увеличенной агрессией (Anderson et al., 1999). Эти результаты согласуются с данными, что у людей с высоким уровнем реактивной агрессии активность во фронтальной коре ниже среднего значения (Volkow et al., 1995; Soloff et al., 2003). Фронтальная кора участвует в торможении нервных процессов в гипоталамусе и миндалевидном теле (миндалины), которые, возможно, запускают агрессию (Davidson et al., 2000), хотя роль этих областей мозга менее изучена у людей, чем у животных. У людей, с эмоционально неустойчивым расстройством личности, с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии была обнаружена увеличенная активация миндалины, в ответ на демонстрацию им фотографий лиц людей, демонстрирующих злобу и гнев по сравнению с участниками контрольной группы. Активация миндалины в обеих группах положительно коррелировала с показателями шкалы оценки агрессивности (The Life History of Aggression) (Coccaro et al., 2007). Травмы головного мозга редко вызывают селективное повреждение гипоталамуса или миндалины; однако, в середине двадцатого века, электролитический способ разрушения этих мозговых областей использовался для лечения чрезмерной агрессии (Heimburger et al., 1966). Хотя повреждения гипоталамуса и миндалины, как сообщалось, ингибировали агрессию, эти результаты не точны потому, что измерения поведения проводились обычно грубо, и исследования не учитывали сложность человеческого поведения (Trainor et al., 2006). Кроме того, при электролитическом способе повреждаются области мозга, через которые проникает электрод, а также повреждение гипоталамуса и миндалины оказывает воздействие на общее возбуждение (Tonkonogy, Geller, 1992), а не только агрессию. Хотя экспериментальный подход желателен, чтобы

узнать причину, для изучения человеческой агрессии требуется более интегративный и этический подход. В нескольких недавних исследованиях использовали интегративный подход для выявления структур мозга, ответственных за агрессивное поведение. Было показано, что у пациентов, которые имели высокий уровень импульсивной агрессии, снижена активация префронтальной коры (prefrontal cortex), и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина снижали их показатели агрессивности (Cossaro, Kavoussi, 1997). На основании этих данных был исследован эффект препарата флуоксетина на активацию префронтальной коры у больных с пограничным расстройством личности. Люди с этим нарушением имеют высокие показатели импульсивной агрессии. При введении флуоксетина на протяжении двенадцати недель, у таких пациентов увеличивалась активация префронтальной коры, оцениваемая с помощью позитронно-эмиссионной томографии, также было показано, что активация префронтальной коры отрицательно коррелировала с уровнем агрессии (New et al., 2004). Также, в эксперименте с использованием препарата WAY-100,635 – селективного антагониста серотониновых (5-HT) рецепторов типа 1A (5-HT1A) было обнаружено, что показатели агрессивности отрицательно коррелировали с количеством 5-HT1A рецепторов в миндалине и префронтальной коре (Parsey et al., 2002). Кроме того, интраназальное применение нейропептидного гормона окситоцина у людей снижало активность миндалины в ответ на вызывающие страх картины (например, акул и змей) (Kirsch et al., 2005). Исследования на животных показали, что окситоцин может понижать агрессию (Winslow, Insel, 1991; DeVries et al., 1997; Winslow et al., 2000).

У обезьян, как и у грызунов, гипоталамус, по-видимому, играет ведущую роль в регулировании агрессии. Электростимуляция вентромедиального гипоталамуса (ventromedial hypothalamus) увеличивает звуковые угрозы и пилоэрекцию (агрессивная демонстрация) у самцов мартышек (*Callithrix jacchus*) (Lipp, Hunsperger, 1978). Точно также повреждения передней области гипоталамуса (anterior hypothalamic area) и предзрительного поля (preoptic area) уменьшают звуковые угрозы по отношению к интродеру у самцов *C. jacchus* (Lloyd, Dixon, 1988). У макак-резусов (*Macaca mulatta*), электростимуляция передней области гипоталамуса, предзрительного поля или опорного ядра терминальной полоски

(bed nucleus of the stria terminalis) увеличивает частоту звуковой агрессии (Robinson, 1967), и усиливает агрессию по отношению к субординантным самцам (Alexander, Perachio, 1973). Недавние исследования сосредоточились на миндалине и орбитофронтальной коре (orbital frontal cortex). Повреждения миндалины или увеличивают (Machado, Bachevalier, 2006) или снижают (Emery et al., 2001) межсамцовую агрессию у макак-резусов. Это противоречие можно объяснить различными условиями эксперимента. В исследовании, которое выявило увеличение агрессии, обезьян с поврежденными областями мозга повторно вводили в группы других особей (потенциально более угрожающая и вызывающая страх ситуация). В исследовании (Emery et al., 2001), которое выявило снижение агрессии, тестируемые обезьяны находились в группах по две особи (менее угрожающая ситуация) (Nelson, Trainor, 2007). Повреждение орбитофронтальной коры, как правило, связано со снижением демонстрации дружелюбного поведения, такого как чистка или близкий контакт (Machado, Bachevalier, 2006). Однако у доминантных, но не у субординантных мышей, это же воздействие является причиной увеличенной агрессии (Machado, Bachevalier, 2006). В различных исследованиях, повреждение орбитофронтальной коры у доминантных животных приводило к начальному увеличению агрессии, которое исчезало после нескольких месяцев (Butter, Snyder, 1972). Полагают, что эта структура мозга важна для интерпретации социальных сигналов, и способствует соответствующим поведенческим реакциям в сложных социальных ситуациях.

У грызунов сигналы от обонятельной луковицы (DaVanzo et al., 1983) передаются сначала в медиальную миндалину (medial amygdala), а затем к опорному ядру терминальной полоски, медиальному предзрительному полю (medial preoptic area), латеральной перегородке (lateral septum), переднему гипоталамусу, вентромедиальному гипоталамусу (ventromedial hypothalamus) и околотоводопроводному серому веществу (periaqueductal grey) (Delville et al., 2000). Этот путь не линейный, т.к. имеется много взаимосвязей между этими ядрами. Предполагается, что различные субъядра активируются по-разному в зависимости от экспериментального контекста. Компоненты этой нервной сети были идентифицированы главным образом в результате исследований, связанных с повреждением соответствующих областей мозга, и анализом экспрессии генов

раннего ответа. В общем, повреждения латеральной перегородки, опорного ядра терминальной полоски, переднего гипоталамуса и медиальной миндалины уменьшают агрессию между самцами (Kruk, 1991), а орбитофронтальной коры увеличивают агрессию у самцов крыс (de Bruin et al., 1983). Электростимуляция переднего отдела гипоталамуса увеличивает агрессию у самцов (Kruk et al., 1984), тогда как микроинъекция антагониста вазопрессиновых рецепторов уменьшает агрессию (Ferris, Potegal, 1988). При исследовании экспрессии генов раннего ответа было идентифицировано несколько ядер, которые активировались во время агонистических столкновений. Например, число иммуноокрашенных Fos-положительных клеток было увеличено в латеральной перегородке, опорном ядре терминальной полоски, переднем отделе гипоталамуса и медиальной миндалине во время межсамцовой агрессии (Kollack-Walker, Newman, 1995; Delville et al., 2000), агрессии между самками (Davis, Marler, 2004) и материнской агрессии (Hasen, Gammie, 2005).

1.4 Роль основных нейромедиаторных систем в проявлении агрессивного поведения

Серотонергическая система мозга. Многочисленные исследования продемонстрировали, что серотонин (5-НТ) может участвовать в регуляции агрессивного поведения. Как правило, низкий уровень 5-НТ связан с высокими уровнями импульсивности и агрессивности, и манипуляции, понижающие уровень 5-НТ увеличивают импульсивность и агрессию (Chiavegatto et al., 2001). Наоборот, увеличение активности серотонергической системы введением предшественников 5-НТ, ингибиторами обратного захвата или агонистами 5-НТ_{1A}- и 5-НТ_{1B}-рецепторов может уменьшить агрессивное поведение у грызунов (Chiavegatto et al., 2001; Miczek et al., 2001). Фармакологические подходы и анализ генов-мишеней были использованы, чтобы исследовать участие 5-НТ рецепторов в механизмах агрессии (Miczek et al., 2001; Nelson, Chiavegatto, 2001). 5-НТ_{1B}-рецепторы находятся во многих областях мозга, включая структуры, ответственные за возникновение агрессии, такие как околосеротониновое серое вещество, гиппокамп, латеральная перегородка и ядра шва. Эти рецепторы действуют, ингибируя освобождение 5-НТ, или как гетерорецепторы (Olivier, 2005). Активация

5-HT_{1B}-рецепторов приводит к ингибированию агрессивного поведения. По-видимому, поведенческие эффекты в результате активации 5-HT_{1B}-рецепторов могут быть связаны с модуляцией других нейромедиаторных систем. Самцы мышей с нокаутом гена, который кодирует 5-HT_{1B}-рецепторы (*Htr1b*), более агрессивны, чем дикий тип мышей (Saudou et al., 1994). Недавние исследования показали, что 5-HT_{1B}-рецепторы вовлечены в процессы регуляции импульсивности, а не агрессии *per se* (Olivier, 2005). Введение препарата элтопразина (eltoprazine) (агонист 5-HT_{1A}- и 5-HT_{1B}-рецепторов) значительно уменьшает агрессивное поведение, как у диких мышей, так и у мышей с нокаутом гена *Htr1b* (Ramboz et al., 1996). Таким образом, хотя 5-HT_{1B}-рецепторы играют важную роль в регулировании агрессии, вероятно, влияя на импульсивность. Другие подтипы 5-HT-рецепторов, возможно, также вовлечены в контроль агрессивного поведения. Активация 5-HT_{1A}-рецепторов (с помощью элтопразина и других агонистов 5-HT_{1A}), снижает агрессивное поведение. Эти результаты согласуются с наблюдением, что у мышей, демонстрирующих высокий уровень агрессии, отмечается повышенная чувствительность постсинаптических 5-HT_{1A}-рецепторов в лимбической и корковой областях (Korte et al., 1996). Предполагается, что 5-HT_{1A} и 5-HT_{1B}-рецепторы, вероятно, играют различную роль в определенных структурах мозга. Например, у нокаутных по гену *Htr1b* мышей, демонстрирующих повышенную агрессивность, введение агониста 5-HT_{1B}-рецепторов снижает ее, при этом введение антагониста 5-HT_{1B}-рецепторов не увеличивает агрессивность. Мыши с отсутствием 5-HT транспортера (5-HTT) демонстрируют сниженную агрессивность и двигательную активность. Предполагается, что этот эффект опосредован нарушением функционирования 5-HT_{1A} и 5-HT_{1B}-рецепторов (Holmes et al., 2002). Агонист 5-HT_{1A}-рецепторов не повлиял на агрессию, вызванную электрической стимуляцией гипоталамуса у крыс, но агрессия снижалась в дозозависимой манере при введении агониста 5-HT_{1B}-рецепторов (Olivier, 2005). Очень важно разграничивать нормальную адаптивную агрессию (например, защита территории или потомства) и неадаптивную (Miczek et al., 2002; de Boer, Koolhaas, 2005). В сериях исследований, в которых применялись несколько агонистов и антагонистов 5-HT-рецепторов, уровень 5-HT был оценен методом микродиализа. Было показано, что уровень 5-HT резко увеличивался, хотя

и кратковременно, во время агрессивных взаимодействий у крыс (de Boer, Koolhaas, 2005). Однако, при патологической агрессии, увеличение уровня 5-НТ предшествует сильно ингибированному базальному серотонергическому тону, который может являться характерной чертой патологической агрессии. Поскольку 5НТ является ингибитором агрессии (Попова и др., 1978), было предположено, что у самцов мышей повторный опыт агрессии понижает активность серотонергической системы мозга, что выражается в снижении синтеза и инактивации 5НТ, преимущественно в лимбических структурах мозга (Кудрявцева и др., 1996; Kudryavtseva, 2000). Разработка новых специфических агонистов и антагонистов 5-НТ-рецепторов будет способствовать лучшему пониманию механизмов, которые лежат в основе агрессии.

Дофаминергические системы мозга. Считается, что дофамин участвует в процессах инициации, исполнения и прекращения агрессивного поведения (van Erp, Miczek, 2000). Непосредственно перед агонистическим взаимодействием увеличивается внеклеточное содержание дофамина в прилежащих ядрах, которое сохраняется после взаимодействия (Ferrari et al., 2003). Вероятно, дофамин является регулятором агрессии. Так, галоперидол (антагонист D2-рецепторов) использовался эффективно в течение многих десятилетий, для лечения агрессивных пациентов, особенно больных психозом (de Almeida et al., 2005). Однако, галоперидол имеет седативные и снижающие двигательную активность эффекты, которые делают его, и другие антагонисты D2-рецепторов неподходящими для длительного лечения агрессии. Влияние дофамина на агрессивное поведение было в дальнейшем изучено в экспериментах на животных. У животных может увеличиваться секреция дофамина в ожидании агрессивного столкновения (Ferrari et al., 2003). Антагонисты D1-, и D2-рецепторов уменьшают агрессию у самцов мышей (de Almeida et al., 2005). Две изоформы D2-рецепторов были идентифицированы, названные D2L (длинная форма) и D2S (короткая форма), и самцы мышей, с отсутствием D2L-рецепторов, показали сниженную агрессию по сравнению с диким типом мышей (Vukhas et al., 2001). При нокауте гена дофаминового транспортера (*SLC6A3*) происходит увеличение внеклеточной концентрации дофамина, и снижается экспрессия D1- и D2-рецепторов в стриатуме. У нокаутных по гену *SLC6A3* мышей была показана увеличенная

реактивность и агрессивность (Rodríguez et al., 2004). Уменьшение числа D1- и D2-рецепторов взаимосвязано с увеличением агрессивности у мышей с нокаутом гена SLC6A3, так как антагонисты этих рецепторов уменьшают агрессию. Хотя дофамин необходим для демонстрации агрессивного поведения, точная роль дофамина и его рецепторов в модуляции агрессии остается невыясненной. Блокирование D2-рецепторов снижает возбуждение или стрессовый ответ (Miczek et al., 2002), что уменьшает агрессию, которая связана с увеличенным возбуждением. Так, применение препарата рисперидона (антагонист D2-рецепторов) эффективно при снижении этого типа агрессии у людей.

Повторный опыт агрессии у самцов мышей приводит к длительной и тотальной активации дофаминергических систем мозга на уровне синтеза и распада дофамина (Кудрявцева, Бакштановская, 1991; Kudryavtseva, 2000), также изменяется экспрессия некоторых генов, вовлеченных в эти процессы (Filipenko et al., 2001). Интересно, что у животных с длительным опытом агрессии изменена реакция на введение фармакологических препаратов, блокирующих дофаминергические рецепторы. У самцов с небольшим опытом агрессии антагонист дофаминовых рецепторов галоперидол снижает агрессивность, но этот препарат не имеет эффектов на самцов с длительным опытом агрессии (Kudryavtseva et al., 1999). Эти данные указывают на то, что чувствительность к блокаде дофаминовых рецепторов снижается под действием повторного опыта агрессии и побед в ответ на продолжительную активацию дофаминергической системы.

Опиоидергические системы. Сходный феномен снижения чувствительности рецепторов был обнаружен и для опиоидергической системы мозга, которая как считается, активирована у самцов с длительным опытом агрессии: антагонист опиоидных рецепторов – налтрексон, также снижает агрессивность у самцов с коротким, но не с продолжительным опытом агрессии (Липина и др., 1998; Кудрявцева и др., 2001). Повторяющаяся агрессия также изменяет ответ опиоидных рецепторов на стимуляцию (Кудрявцева и др., 2003). Также известно, что опиоидергические и дофаминергические системы некоторых структур мозга совместно вовлечены в регуляцию эмоциональных реакций (Cooper, 1991) и, по-

видимому, имеют сходные изменения в рецепторном состоянии. Опиоидергические системы принимают участие в механизмах формирования аддиктивных состояний, регуляции болевой чувствительности, в процессах положительного подкрепления и вознаграждения в мозге (Bodnar, Klein, 2006). Система вознаграждения играет важную роль в регуляции различных форм социального поведения, в том числе агрессивного, обладающего свойствами положительного подкрепления (Fish et al., 2002), которое может модулироваться эндогенными опиоидами (Van Ree et al., 2000).

ГАМКергическая система. Введение агониста ГАМКА-рецепторов в область перегородки переднего мозга, повышает агрессию у грызунов (Miczek, Fish, 2006). В мозге мышей и крыс, недавно участвовавших в агрессивных взаимодействиях, обнаружено снижение уровня ГАМК и декарбоксилазы глутаминовой кислоты, фермента, который катализирует ее синтез (Clement et al., 1987). Модуляторы ГАМКА-рецепторов, такие как бензодиазепины, барбитураты и эндогенный аллопрегнанолаон влияют на уровень агрессии у грызунов, с инвертированной U-образной кривой зависимости от дозы; умеренные дозы вызывают агрессию, тогда как низкие или высокие дозы снижают агрессивное поведение (Miczek et al., 2002). Эффект алкоголя, усиливающий агрессию, также действует через модуляцию ГАМКА-рецепторов (Miczek et al., 2002): алкоголь увеличивает продолжительность и частоту открытия хлорид-ионных каналов и, таким образом, увеличивает ГАМК опосредованный поток ионов (Miczek, Fish, 2006). Агонисты ГАМК-рецепторов уменьшают агрессию у многих людей, по-видимому, уменьшая возбуждение. Интересно, что лечение и низкими и высокими дозами бензодиазепинов (включая диазепам, деазепоксид и мидазолам) иногда вызывает вспышки агрессии у некоторых пациентов. Полагают, что индивидуальные различия в агрессивном ответе на алкоголь или бензодиазепины отражают специфику ГАМКА-рецепторов, состоящими из подтипов (α - β - или γ - рецепторы) (Miczek et al., 2002).

1.5 Особенности проявления повышенной агрессивности

Неконтролируемая агрессия и насилие представляют серьезную проблему для человеческого общества. Однако агрессия людей и животных сама по себе не является патологией. Агрессия – обобщающее понятие для форм поведения при

столкновении интересов двух или более особей в борьбе за существование, целью которых является нанесение вреда другому представителю своего вида. В рамках эволюционной теории агрессия понимается как внутривидовое поведение, способствующее выживанию сильнейшего в борьбе за самку, пищу, среду обитания. У людей агрессивное поведение может рассматриваться нормальным или выходящим за рамки нормы в зависимости от установленных социальных правил. Когда агрессия чрезмерна, постоянна или проявляется независимо от контекста, она может иметь разрушительные последствия для социума. Неконтролируемая агрессия характеризуется такими чертами, как неспособность распознать социальные сигналы и увеличенной импульсивностью. Чтобы понять механизмы, которые лежат в основе агрессии, необходимо получить более точные сведения о причинах возникновения и последствиях различных типов агрессии (Miczek et al., 2002).

У людей можно идентифицировать два подтипа агрессии: управляемо-инструментальный и реактивно-импульсивный подтипы (Vitiello, Stoff, 1997). Реактивная агрессия считается более импульсивной (она обычно ассоциируется с гневом), тогда как инструментальная агрессия более осознанна и целенаправленна. Этот подтип агрессии может привести к внезапному, преувеличенному, продолжительному или несоответствующему обстановке агрессивному ответу, и вероятно является причиной большинства социальных проблем, связанных с агрессией. Однако, значительные инциденты (массовые убийства, геноцид) могут быть связаны в большинстве случаев с инструментальными механизмами агрессии (Nelson, Trainor, 2007). Управляемо-инструментальный подтип агрессии, как считается, регулируется высшими корковыми системами и менее зависит от гипоталамической и лимбической системы, которые, как известно, связаны с импульсивной агрессией. Существует большое число психиатрических заболеваний, которые прочно ассоциируются с агрессивным поведением и жестокостью (Haller, Kruk, 2006). При определенных расстройствах (повреждение мозга, эпилепсия, болезнь Альцгеймера) немотивированная агрессия возникает, по-видимому, из-за значительных повреждений функций мозга, которые затрагивают нервные центры, вовлеченные в контроль агрессии. При других расстройствах (например, шизофрения, алкоголизм, синдром дефицита внимания и

гиперактивности) агрессия возникает в результате прямого последствия психологического заболевания (мания при шизофрении, фармакологический эффект при алкоголизме, дефицит внимания или гиперактивность) (Haller, Kruk, 2006). Расстройства психики, такие как эмоционально неустойчивые расстройства, посттравматические стрессовые расстройства, несдержанная агрессия и агрессия, вызванная депрессией, связаны с повышенным функциональным возбуждением, которое приводит к раздражительности и эмоциональным вспышкам и могут быть причиной внезапной и неконтролируемой реактивной агрессии. Напротив, индивидуумы с кондуктивным расстройством или антисоциальным расстройством личности демонстрируют необычно низкую автономную чувствительность, т.е. сильную эмоциональную и физиологическую заторможенность (Viding et al., 2007), которая может быть причиной увеличенной инструментальной агрессии, притупляя типичный эмоциональный ответ и снижая эмоциональные барьеры, ограничивающие ее проявление (Raine, 2002). Гиповозбуждение связано с хроническим низким содержанием глюкокортикоидов в плазме крови, что, вероятно, и вызывает агрессию. При различных расстройствах могут проявляться различные типы агрессии. Так, гипervозбуждение часто связывают с неконтролируемыми вспышками гнева, тогда как гиповозбуждение с инструментальной агрессией (Haller, Kruk, 2006). Таким образом, чрезмерный агрессивный ответ может наблюдаться как при высоком, так и низком состоянии возбуждения в различных биохимических и анатомических системах, формирующих поведение в зависимости от контекста. Эти примеры показывают важность учета более широкого поведенческого контекста при попытке изучить механизмы агрессии. Развитие моделей на животных, имитирующих определенные агрессивные расстройства, могут способствовать проникновению в суть механизмов, которые лежат в основе агрессии. Хотя агрессивное поведение связано с определенными соматическими и психиатрическими заболеваниями, не существует таких самостоятельных заболеваний как «агрессивное расстройство» или «синдром агрессии» (Haller, Kruk, 2006). В клинической литературе такое поведение называется «импульсивностью», «насилием», «неадекватной агрессивностью», «враждебностью». Смоделировать человеческую агрессию на животных достаточно сложно, потому что мало известно о механизмах развития

агрессии на фоне развития психических заболеваний. В лабораторных исследованиях исследуется преимущественно нормальное адаптивное агрессивное поведение животных, что несомненно важно для понимания его механизмов, а также экологических и эволюционных процессов. Однако одной из основных целей исследования агрессивного поведения является понимание патологических форм агрессии и нахождение способов контроля и коррекции проявления неадекватной агрессии в человеческом обществе (Haller, Kruk, 2006; Natarajan et al., 2009). Использование существующих моделей нормальной агрессии не всегда может помочь достижению этих целей. Известно, что пациенты с психическими расстройствами демонстрируют агрессию отличную от нормальной агрессии в человеческом сообществе (Haller, Kruk, 2006). Такое ненормальное агрессивное поведение можно исследовать, используя модели на животных, в которых бы изучались патологические аспекты агрессивности. Изучение чрезмерной агрессии на животных необходимо для разработки новых препаратов для лечения пациентов и исследования механизмов, приводящих к развитию заболевания (Miczek et al., 2013).

Главная цель исследования агрессии с точки зрения теоретической медицины – это усовершенствование способов воздействия, которые могут контролировать неадекватную агрессию среди людей. В большинстве случаев, эти воздействия должны разрабатываться персонально, с учетом чувствительности индивида, особенно в случае агрессии у детей или пожилых пациентов. Открытие нейролептиков более 50-ти лет назад позволило контролировать агрессию у людей, страдающих от расстройств психики (Nelson, Trainor, 2007). Эффективность таких препаратов в снижении агрессии, как хлорпромазин и галоперидол, используется как стандарт для оценки новых соединений (Connor et al., 2003). Нейролептики первого поколения действовали, прежде всего за счет седативного воздействия и имели отрицательные побочные эффекты, такие как поздняя дискинезия. Более новые препараты оказывают меньший седативный эффект, но все еще вызывают подобные отрицательные побочные эффекты во время хронического лечения (Swann, 2003). Самые последние препараты для лечения агрессии – это так называемые препараты «второго поколения» или «атипичные» антипсихотики. Например, рисперидон – эффективен для некоторых пациентов, таких как дети с

заболеваниями аутистического спектра, которые демонстрируют неадекватную агрессию. Однако рисперидон, являющийся антагонистом 5-HT₂- и D₂-рецепторов имеет метаболические побочные эффекты, например, повышает риск увеличения веса. Другие атипичные антипсихотики не использовались для лечения агрессии в двойном слепом исследовании (Nelson, Trainor, 2007). Существуют дополнительные препараты третьего порядка, включая дивалпроекс – смесь вальпроата натрия и вальпроевой кислоты (антиэпилептик) и литий, однако, необходимо проводить дополнительные исследования и развивать это направление для поиска препаратов, селективно воздействующих на агрессивное поведение.

1.6 Эффект победителя

Известно, что предшествующий опыт участия в агонистических конфронтациях, завершившихся победами, в большой степени может влиять на вероятность индивида выиграть в последующем столкновении (Scott, Fredericson, 1951; Hsu, Wolf, 1999), а предшествующий опыт поражений часто снижает вероятность победы. Победившее в драке животное более агрессивно при последующем контакте с незнакомым партнером (Vandepoll et al., 1982). Однократно проигравшее животное хуже тренируется на агрессивность, и с каждым последующим поражением демонстрация подчиненного поведения становится более выраженной и проявляется не только по отношению к агрессивному партнеру, но и к неагрессивным особям (Roche, Leshner, 1979; Пошивалов, 1986). У самцов мышей, после приобретения положительного опыта участия в агонистических взаимодействиях увеличивается число атак и снижается латентное время первого нападения на оппонента. В модели резидент/интродер, при первом столкновении с интродером, посаженным в домашнюю клетку к интактным крысам, у последних может сильно варьироваться агрессивная реакция на него: одни животные сразу нападают, другие или вообще не агрессивны, или проявляют очень слабую агрессию. Однако после повторных тестирований с приобретением опыта конфронтаций с незнакомыми самцами, вероятность демонстрации агрессивного поведения увеличивается (Blanchard, Blanchard, 1981). В других подобных работах также было обнаружено усиление агрессии в повторных тестированиях после приобретения опыта агонистических взаимодействий. Было

показано, что наибольшее влияние на последующее проявление агрессивного поведения оказывает опыт победы именно в первом агонистическом столкновении. Так наибольшие достоверные изменения были между первым и вторыми днями тестирований, но не между вторым и пятым днями, хотя была найдена тенденция к увеличению числа угроз и атак (Brain, Kamal, 1989).

Тем не менее, эффект опыта побед варьируется в различных исследованиях: в некоторых подтверждается, а в некоторых не подтверждается способность побеждать в последующей конфронтации (Chase et al., 1994; Hsu, Wolf, 1999). Так, в нескольких работах было показано, что после проведения тестов, на протяжении нескольких дней, выраженность демонстрации агрессивного поведения снижается по сравнению с первоначальным усилением. Авторы считают, что в первую очередь это можно объяснить привыканием к ситуации появления интродера, что приводит к снижению агрессивной мотивации, а также свою роль может играть усталость (Brain, Kamal, 1989; Brain, Parmigiani, 1990). Однако в других работах было показано, что опыт повторных побед возможно использовать для получения высокоагрессивных экспериментальных животных (Scott, Fredericson, 1951; Scott, 1984). Большинство исследований было сфокусировано на результате (победа/проигрыш) последующей конфронтации, однако в нескольких работах также исследовали саму вероятность начала агонистического столкновения (McDonald et al., 1968; Franck, Ribowski, 1987; Schuett, 1997). Полученные в этих работах результаты показывают, что, если прошлый опыт агрессии достоверно увеличивает вероятность победить в последующей конфронтации, также увеличивается вероятность того, что индивид инициирует конфронтацию. В эксперименте (Hsu, Wolf, 1999) у рыб *Rivulus marmoratus* исследовали как последний (24 часа до теста) и предпоследний опыт агрессии (48 часов до теста) может влиять на исход конфронтации. Эксперимент показал, что опыт побед и поражений имеет противоположные, но равные эффекты на исход конфронтации, и эффект победителя и эффект проигравшего делятся как минимум 48 часов. Проведенный в нескольких работах более подробный поведенческий анализ подтвердил, что после длительного опыта участия в конфронтациях происходят изменения не только агрессивного поведения, но также изменения в социальном и защитном поведении (Brain, Kamal, 1989). После 10-ти дневного опыта

агонистических взаимодействий с одним и тем же партнером в тесте резидент/интродер у резидента происходит снижение агрессии по отношению к интродеру, а также снижается двигательная активность. Авторы предположили, что это может говорить о привыкании к условиям теста (Winslow, Miczek, 1983). Однако при использовании в каждом ежедневном тесте разных интродеров снижается латентное время демонстрации агрессии и с каждым днем увеличивается число и продолжительность атак (Martinez et al., 1994). При этом изменяется структура поведения во время теста, увеличивается время, затраченное на несоциальное поведение, а на социальное, наоборот, уменьшается.

Более подробный и последовательный анализ длительного положительного опыта агрессии был проведен на модели повторяющейся агрессии (Kudryavtseva, 1991). В работах на данной модели было показано, что самцы мышей могут проявлять выраженное агрессивное поведение в течение длительного времени. Для получения агрессивных животных необходимо соблюдение соответствующих условий, таких как постоянное нахождение партнера за перегородкой в условиях сенсорного контакта, ежедневная замена партнера после теста. Эксперименты показали, что у самцов с положительным опытом агрессии увеличивается исследовательская и двигательная активность (Кудрявцева и др., 1997а). Структура агрессивного поведения также меняется: снижается латентное время атак (Кудрявцева и др., 1997b; Кудрявцева и др., 1997а), увеличивается время, затраченное на стереотипные формы и снижается время демонстрации социального поведения (неагрессивное исследование партнера) (Бондарь, Кудрявцева, 2003).

1.7 Эффекты повторного опыта агрессии на поведение и эмоциональное состояние самцов мышей

Длительный повторный опыт агрессии является причиной значительных изменений в поведении и эмоциональном статусе агрессивных самцов (Kudryavtseva, 2000; Kudryavtseva, 2006). Было показано, что после 20 дней агонистических взаимодействий агрессивные самцы мышей демонстрируют агрессию вне зависимости от ситуационного контекста (Kudryavtseva, 2006). Факторы, которые участвуют в формировании агрессивного поведения и которые определяют эффекты повторного опыта агрессии на нейрохимические изменения в

мозге, поведение, и физиологию агрессоров были описаны как следующие (Kudryavtseva, 2000): 1) Повторный опыт побед в ежедневных межсамцовых конфронтациях; 2) Положительное подкрепление, обусловленное победами; 3) Постоянное раздражение, вызванное фрустрацией (невозможностью установить иерархический статус); 4) Длительное поддержание высокого уровня агрессивности; 5) Социальный стресс; 6) Развитие патологических состояний (тревога, стереотипии). Следующие критерии, определяющие патологию агрессивного поведения, были использованы (Kudryavtseva, 2006): 1) Увеличение продолжительности и/или интенсивности демонстрации форм поведения; 2) Появление новых форм поведения; 3) Неадекватность поведенческого ответа на конкретные социальные и средовые стимулы; 4) Длительное сохранение новых форм поведения и психоэмоциональных состояний; 5) Генерализация доминирующей мотивации; 6) Выраженные нейрхимические изменения в мозге. В результате изменения активности медиаторных систем мозга, повторный опыт агрессии приводит к значительным изменениям в поведении и эмоциональном состоянии самцов мышей: изменяются эмоциональность и реакция на боль, развивается гиперактивность, увеличивается раздражительность. Повторный опыт агрессии повышает уровень агрессивной мотивации по отношению к другому самцу и снижает поведенческую реакцию на рецептивную самку, что свидетельствует о снижении половой мотивации (Кудрявцева и др., 1997а; Kudryavtseva, 2000). Самцы демонстрируют повышенную тревожность (Avgustinovich et al., 1997; Kudryavtseva et al., 2002) и враждебность по отношению к партнеру (Kudryavtseva et al., 2002); они теряют способность отличать самца от самки (Kudryavtseva et al., 2004а), атакуют руку экспериментатора, самцов, которые демонстрируют позы полного подчинения и даже анестезированных мышей, чего никогда не наблюдалось ранее. Поведение таких животных неадекватно в различных ситуациях. Изменены многие формы индивидуального и социального поведения.

До конца не ясно, как изменяется уровень агрессии и агрессивная мотивация у самцов мышей с длительным опытом участия в агонистических взаимодействий после прекращения конфронтаций. Первые данные показали, что после 14-18-ти дневного периода прекращения ежедневных межсамцовых конфронтаций (период

депривации) животные с опытом агрессии демонстрируют повышенный уровень агрессивности, чем до периода депривации. Целью данной работы было исследовать феномен постдепривационного усиления агрессивности у самцов мышей, особенности поведения и нейробиологические изменения в мозге, а также попытаться снизить агрессивность у таких животных путем предоставления во время периода депривации стимулов, обладающих свойствами положительного подкрепления (раствор сахарозы и половые взаимодействия с самками) и, применяя фармакологические препараты с различными механизмами действия.

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Экспериментальные животные

Эксперименты проводили на половозрелых самцах мышей линии C57BL/6J из стока, поддерживаемого в Институте цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск, Россия). Животных разводили и содержали в стандартных условиях вивария Института цитологии и генетики СО РАН при фиксированном световом режиме 12.00 : 12.00 часов (свет : темнота). Стандартный гранулированный корм для лабораторных животных («Чара», ЗАО «Ассортимент-Агро») и воду они получали *ad libitum*. После отсаживания от матерей в возрасте 1 месяца самцы мыши содержались группами до начала эксперимента по 8-10 животных в группе. Возраст мышей к началу поведенческих экспериментов составлял 10-12 недель.

Поведенческие и фармакологические эксперименты с мышами проводили в Институте цитологии и генетики СО РАН. Для экспериментов по исследованию клеточных изменений в структурах мозга, зафиксированный в 4% растворе параформальдегида материал мозга мышей был переправлен в Лабораторию Колд Спринг Харбор (Cold Spring Harbor Laboratory, Колд Спринг Харбор, Нью-Йорк, США). Все эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes), и были одобрены Комиссией по биоэтике ИЦиГ СО РАН (протокол заседания № 4 от 1.11.2010 г.).

2.2 Формирование агрессивного типа поведения у самцов мышей

Для получения мышей с повторным опытом агрессии в агонистических взаимодействиях использовали модель сенсорного контакта (Kudryavtseva, 1991). Равных по массе тела самцов из разных помётов попарно помещали в экспериментальные клетки, разделенные пополам прозрачной перегородкой с отверстиями, позволявшей мышам видеть, слышать, воспринимать запахи друг друга (сенсорный контакт), но предотвращавшей физическое взаимодействие. Тестирование поведения начинали через 3-е суток - после адаптации мышей к новым условиям содержания и сенсорного знакомства друг с другом. Ежедневно во второй половине дня (15.00–17.00 часов) после замены крышки клетки на

прозрачное стекло, необходимое для наблюдения за животными, и 5-минутной активации и адаптации особей к новому освещению, перегородку убирали, что приводило к агонистическому взаимодействию самцов. Взаимодействие самцов прекращали, вновь устанавливая между ними перегородку, если интенсивные атаки со стороны нападающей особи во время агрессивных столкновений длились более 3-х минут. В других ситуациях тест продолжался до 10-ти минут. Уже в первой-второй конфронтациях выявлялись победители и побежденные (побежденных животных помечали, подстригая шерсть на спине). Агрессоры (победители) в тестах демонстрировали выраженную агрессию, нападая и атакуя партнера, побежденные животные (жертвы) демонстрировали подчиненное поведение или убегали от агрессора. Успех победы или поражения закрепляли в течение трёх дней при агрессивных контактах с тем же самым противником. В дальнейшем после тестирования производили замену партнёра в клетке для предотвращения затухания агрессии. Для этого самца, потерпевшего поражение, пересаживали в незнакомую клетку на чужую подстилку к другому агрессивному соседу за перегородкой. Животных, демонстрировавших агрессивное поведение, оставляли в своём отсеке. В результате, после 20-ти дней агонистических взаимодействий у самцов с повторным опытом агрессии, сопровождаемым победами, развивается патология агрессивного поведения (Kudryavtseva, 2006). Для оценки динамики изменений использовались также самцы после 2-3-х и 10-ти дней агонистических взаимодействий. Также в эксперименте были исследованы самцы, которые после 20-ти дней агрессивного опыта оставались в экспериментальных клетках с побежденным партнером через перегородку, и не участвовали в агонистических взаимодействиях в течение 14-ти дней – период депривации от агрессии (депривация). Партнер в течение всего времени был один и тот же.

В качестве контроля были использованы самцы, не имевшие повторного опыта агонистических взаимодействий и помещенные на 5 дней в условия индивидуального содержания для удобства тестирования. Как показали предшествующие исследования, животные, содержащиеся в указанных условиях, являются наиболее адекватным контролем для данной модели (Kudryavtseva, 1991; Avgustinovich et al., 2005), поскольку при этом снимается эффект групповых взаимодействий и не развиваются эффекты социальной изоляции.

Таким образом, в зависимости от эксперимента, в данной работе исследовались следующие группы животных: 1) Контрольная группа – самцы мышей без повторного опыта агонистических взаимодействий (Контроль); 2) Группа самцов с 2-3-х дневным опытом побед в ежедневных агонистических взаимодействиях (A2); 3) Группа самцов с 10-ти дневным опытом побед (A10); 4) Группа самцов с 20-ти дневным опытом побед (A20); 5) Группа самцов с 20-ти дневным опытом побед после периода депривации от агрессии (A20-Д).

2.3 Поведенческие тесты

Тест «агонистические взаимодействия» (Kudryavtseva, 1991; Kudryavtseva et al., 2014). Тестирование проводилось в экспериментальной клетке 28 x 14 x 10 см, в которой особи приобретали опыт агрессивных взаимодействий. Регистрация параметров поведения начиналась сразу после подъема перегородки между партнерами. При тестировании агрессивного поведения использовали стандартного партнера, в качестве которого были использованы неагрессивные самцы с длительным (20 дней) опытом социальных поражений в агонистических взаимодействиях. За 10 минут теста у агрессивных самцов регистрировали следующие формы поведения: 1) Атаки: укусы и преследование партнера; 2) Агрессивный груминг: покусывание морды, спины и загривка побежденного животного; жертва в этот момент проявляет позы полного подчинения и замирает под агрессором; 3) Разбрасывание чужой подстилки (ворошение, разбрасывание и разрывание подстилки, гнезда и туалетного места побеждённого самца на его территории), рассматриваемое как враждебное поведение по отношению к партнеру; 4) Аутогруминг: действия, исходно направленные на поддержание чистоты своего тела (умывание, почёсывание); 5) Угрозы: удары хвостом по подстилке, стенке клетки; 6) Вращения: быстрый резкий поворот на 180°; 7) Обнюхивание партнера: назо-назальный контакт, обнюхивание тела, хвоста и аногенитальной области. Сумма общего времени атак, агрессивного груминга и разбрасывания чужой подстилки была использована как показатель враждебного поведения, то есть поведения в той или иной мере наносящего психологический или физический вред партнеру. В зависимости от формы поведения фиксировали параметры: латентное время первого действия, число действий и их

продолжительность. Если животное не демонстрировало измеряемый тип поведения, то латентное время считали равным 600 секунд (длительность теста), и все остальные параметры приравнивались к нулю. Для агрессивного груминга, угроз и вращений подсчитывали также процент животных, проявляющих данное поведение.

Тест «перегородка» (Kudryavtseva, 1994; Kudryavtseva, 2003). Данный тест позволяет количественно оценить поведенческую реакцию животных на сородича в соседнем отсеке общей клетки, разделённой прозрачной перегородкой с отверстиями. За 5 мин теста фиксируется число подходов (обращений) к перегородке и общее время, проведённое около перегородки, когда мышь касается её лапами или носом, реагируя на партнёра в соседнем отсеке, а также среднее время подходов к перегородке. Не учитывается время, проведенное мышью рядом с перегородкой, во время которого она не реагирует на партнера. Неоднократно было показано, что показатели теста «перегородка» отражают уровень агрессивной мотивации у самцов мышей, поскольку коррелируют с выраженностью агрессивного поведения (Kudryavtseva, 2006), которое демонстрируют самцы после того, как перегородка убирается. Во время теста у животных отмечали также такую форму поведения как спонтанную неподвижность (позы животного, когда полностью отсутствует двигательная активность и реакция на стимулы окружающей среды).

Тест «открытое поле» (Hall, 1936; Bures et al., 1983). Поведение животных в течение 5-ти минут наблюдали в «открытом поле», представляющем собой площадку размером 80 × 80 с бортиками 20 см высотой. Поле было ярко освещено. Животных помещали в центр «поля» и фиксировали латентное время первой пробежки с центрального квадрата 20×20 см; общее пройденное расстояние; число и время аутогруминга и вставаний на задние лапы; время, проведенное в центре и на периферии; количество дефекаций. После каждого животного поверхность «открытого поля» тщательно промывали несколько раз и высушивали.

Тест «приподнятый крестообразный лабиринт» (далее ПКЛ) (Lister, 1987) был использован для оценки уровня тревожности у самцов мышей. Лабиринт приподнят над полом на 50 см и состоит из двух открытых и двух закрытых

(огороженных с трех сторон) рукавов. Тестирование проводили в течение 5-ти минут в слабо освещенной комнате. Животное помещали в центр лабиринта и регистрировали число заходов, общее время и среднее время нахождения в открытых рукавах, центре и закрытых рукавах лабиринта (данные представлены как в виде абсолютных значений (число и секунды), так и в процентном соотношении от общего времени тестирования; общее число входов/выходов в открытые и закрытые рукава и центр; число переходов из одного закрытого рукава в другой; число заглядываний под лабиринт и выглядываний из закрытого рукава; число и продолжительность демонстраций аутогруминга и вставаний на задние лапы; число дефекаций. После тестирования каждого животного лабиринт тщательно промывали и высушивали.

Тест «социальные взаимодействия» был использован нами (File, Hyde, 1978; Kovalenko et al., 2014) для количественной оценки социального поведения животных по отношению к незнакомому партнеру на нейтральной территории. Исследуемого самца помещали в незнакомую клетку размером 36х23х12см с размещенным в одном из углов перфорированным стаканом, перевернутым вверх дном, в одном из углов клетки, на 5 минут для освоения территории и для адаптации к новым условиям освещения. Затем под стакан осторожно помещали незнакомого самца, взятого из группы, и тестировали поведение животных в течение 5 минут. У исследуемой особи регистрировали число подходов к стакану, общее и среднее время непосредственного контакта со стаканом (касание носом, лапами), в течение которого самцы реагировали на партнера под ним, число и время вставаний на задние лапы. Время, проведенное возле стакана (непосредственный контакт со стаканом и сидение возле него) и время, проведенное в противоположном от стакана углу, оценивалось автоматически. После каждой особи стакан и клетка тщательно мылись и высушивались.

Поведение мышей всех экспериментальных групп исследовали в последовательном режиме один тест в день, начиная с момента окончания 2-х, 10- и 20-ти дневного опыта агрессии и периода депривации. Животных вначале исследовали в тестах ПКЛ, «открытое поле», «перегородка», затем в тесте «агонистические взаимодействия». Группы мышей, исследуемых в разные

периоды, были разными. Общим правилом наших поведенческих исследований является использование периода активации перед тестированием поведения во всех тестах, для чего животных приносили в комнату для тестирования, меняли обычную крышку клетки на прозрачное оргстекло и оставляли их на 5 мин. для привыкания к новым условиям освещения и активации. Во время всех тестов осуществлялась видеозапись поведения животных с последующей обработкой видеоматериалов в программах EthoVision 3.1 («открытое поле», «социальные взаимодействия») и Observer XT («перегородка», «агонистические взаимодействия» и ПКЛ) («Noldus», The Netherlands).

2.4 Исследование влияния повторного опыта агрессии на антиагрессивные свойства препаратов

Был использован экспериментальный метод скрининга препаратов в условиях, приближенных к клиническим (Kudryavtseva et al., 2008). Для изучения возможного протекторного действия препараты вводили превентивно, то есть в процессе формирования агрессивного типа поведения, начиная с 7-го дня на фоне продолжающихся агонистических взаимодействий в течение двух недель. При лечебном способе воздействия препарат вводили две недели мышам с повторным опытом агрессии. В период лечебного воздействия агонистические взаимодействия между мышами были прекращены: перегородка не убиралась (рис. 1). Также использовалось однократное введение препаратов за 15-30 минут перед тестированием поведения. Эффект препарата исследовали в различных поведенческих тестах при сравнении с поведением аналогичных групп агрессивных самцов, которым вводили физиологический раствор.



Рисунок 1. Схема введения препаратов.

2.5 Схемы экспериментов

2.5.1 Протокол исследования влияния депривации на поведение самцов мышей с длительным опытом агрессии

Целью этого эксперимента было исследовать психоэмоциональное состояние самцов мышей с повторным опытом агрессии, сопровождаемым победами (20 дней), а также исследовать последствия периода депривации (14 дней), в течение которого самцы были лишены возможности участвовать в агонистических взаимодействиях. Перегородку не убирали. Предполагалось, что исследование поможет понять механизмы этого феномена и найти пути его коррекции.

В эксперименте исследовали следующие группы животных (рис. 2): 1) Контроль; 2) А20; 3) А20-Д.

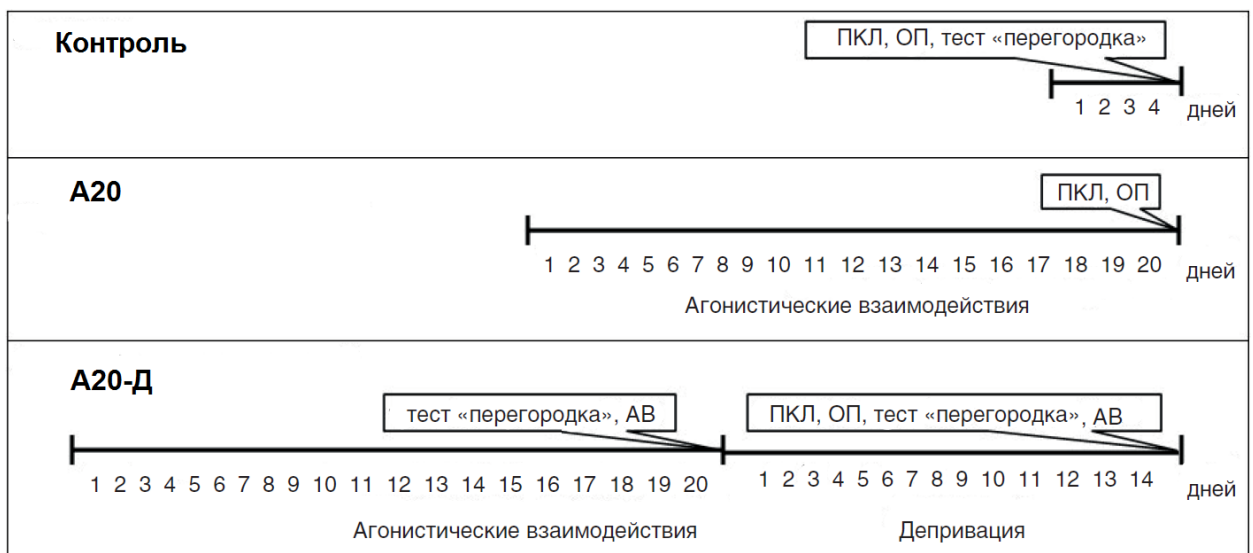


Рисунок 2. Протокол исследования влияния депривации на поведение самцов мышей с длительным опытом агрессии. Тесты: ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт, ОП – открытое поле, АВ – агонистические взаимодействия. Экспериментальные группы исследовались в поведенческих тестах в указанной на рисунке последовательности.

В качестве основного показателя, оценивающего уровень агрессивности у самцов мышей, был использован параметр общего времени атак, измеренный в тесте «агонистические взаимодействия». Анализировали изменение агрессивности у самцов после периода депривации по сравнению с поведением этих же животных до депривации. Различие в 10 секунд и более было критерием для отбора самцов в группу, у которых уровень агрессии увеличился после депривации. В отдельных

случаях дополнительно брались в рассмотрение значения латентного времени атак, числа атак или времени враждебного поведения.

2.5.2 Протокол исследования влияния потребления раствора сахарозы во время периода депривации на поведение самцов мышей

Целью этого эксперимента было исследовать возможное влияние потребления сладкого раствора во время периода депривации на агрессивность и некоторые психоэмоциональные составляющие поведения самцов мышей, в частности, уровень тревожности, повышение которого отмечается у самцов под влиянием повторного опыта агрессии (Kudryavtseva et al., 2002).

В данном эксперименте были исследованы следующие группы самцов: 1) Контроль; 2) A20; 3) A20-Д. При этом самцам во время периода депривации предоставляли 1%-й раствор сахарозы с добавлением ванилина (0.2%) и обычную воду в условиях свободного выбора (рис. 3).

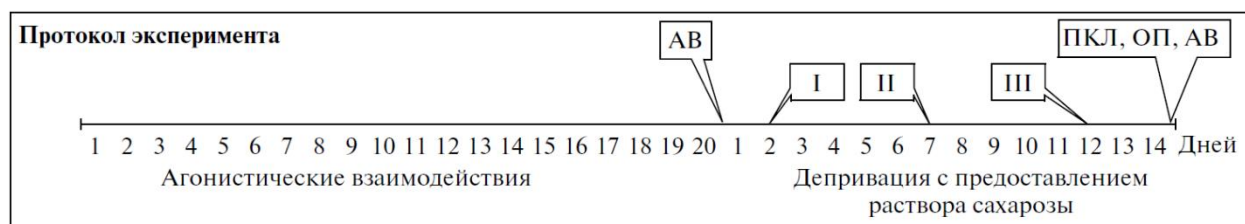


Рисунок 3. Протокол исследования влияния потребления раствора сахарозы во время периода депривации на поведение самцов мышей. I, II и III – измерение суточного потребления сахарозы и воды на 2-й, 7-й и 12-й дни депривации. Тесты: АВ – агонистические взаимодействия, ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт, ОП – открытое поле. Экспериментальные группы исследовались в поведенческих тестах в указанной на рисунке последовательности.

В данном эксперименте у самцов мышей после последнего агонистического взаимодействия бутылки с водой вечером были заменены на бутылки с раствором сахарозы (форсированное потребление). Утром животным были дополнительно предоставлены бутылки с водой, которые затем каждый день менялись местами, чтобы избежать привыкания к месту потребления. Таким образом, в течение 14 дней депривации самцы находились в условиях свободного выбора между растворами сахарозы и воды. Чтобы оценить суточное потребление жидкости, животных и бутылки взвешивали: на 2-й день после предоставления сахарозы (1-я точка измерения), 7-й день (2-я точка измерения) и 12-й день (3-я точка измерения)

депривации. Оценивали предпочтение (процент потребленного раствора сахарозы относительно общего количества потребленной жидкости) и потребление раствора сахарозы в граммах на массу тела мыши (г/г). Сравнивали показатели поведения у самцов мышей с повторным опытом агрессии, потреблявших в течение периода депривации только воду, с самцами, которые потребляли сахарозу в условиях свободного выбора. Чтобы избежать эффекта стрессующего воздействия процедур тестирования поведения, которые могли повлиять на потребление сахарозы, и в свою очередь избежать влияния эффекта потребления сахарозы на поведение животных, мы использовали две контрольные группы. Одна контрольная группа использовалась для оценки потребления раствора сахарозы, а другая только для сравнения животных, прошедших поведенческие тесты.

2.5.3 Протокол исследования влияния половых взаимодействий во время периода депривации на поведение самцов мышей

В данном эксперименте были исследованы следующие группы самцов: 1) Контроль; 2) A20; 3) A20-Д; 4) а также группа самцов, которых после 20-ти дневного опыта побед помещали в пластиковые клетки с двумя самками. Каждые три дня самки заменялись новыми. Таким образом, каждый самец во время периода депривации мог осуществить половые взаимодействия с восемью самками. На 14-й день депривации самцы помещались в клетку через прозрачную перфорированную перегородку с жертвами после 20 дневного опыта поражений. В последующие дни самцов тестировали в тестах ПКЛ, «перегородка» и «агонистические взаимодействия».

2.5.4 Протокол исследования поведения у самцов мышей с разным опытом агрессии под влиянием вальпроата натрия

Известно, что активация ГАМК-ергической системы оказывает седативное, тормозное миорелаксирующее и антитревожное действие (обзор, Kalueff, Nutt, 2007). Вальпроевая кислота, как и ее натриевая соль (вальпроат натрия), увеличивает содержание ГАМК в центральной нервной системе за счет ингибирования ГАМК-трансферазы, а также уменьшения обратного захвата ГАМК в тканях головного мозга, оказывая противосудорожное действие (Вышковский, 2008). При этом уменьшается судорожная готовность моторных зон головного

мозга и возбудимость, улучшается настроение и психическое состояние больных. Вальпроат применяется, в основном, для купирования эпилептических припадков (Guerrini, 2006) и при лечении биполярных расстройств (Bowden, 2003). Также были обнаружены антиагрессивные свойства препарата при лечении шизофрении (Schwarz et al., 2008). В литературе имеются единичные сведения о том, что вальпроат может снижать агрессию у мышей (Белозерцева, Андреев, 1999; Einat, 2007).

Дозы вальпроата натрия (далее вальпроат, Sigma Chemical Co., USA) были выбраны с учетом данных литературы (Белозерцева, Андреев, 1999; Tremolizzo et al., 2005) и проверены в предварительных экспериментах. Препарат растворяли в физиологическом растворе. Самцам из групп А2 и А20 препарат вводили однократно внутривенно в дозах 100 или 300 мг/кг. В качестве контроля использовали самцов с аналогичным опытом агрессии, которым вводили физиологический раствор. Поведение животных регистрировали через 30 минут после введения, и после 5-ти минутного периода активации, сначала в тесте «перегородка», после чего в тесте «агонистические взаимодействия».

2.5.5 Протокол исследования поведения у самцов мышей с разным опытом агрессии под влиянием хлорида лития

Соли лития широко используются в психиатрической практике (Машковский, 2005) в качестве стабилизаторов настроения (Shastry, 1997; Shelton, 1999; Nolen, Bloemkolk, 2000), в поддерживающей терапии психоэмоциональных расстройств (Blacker, 1996), обеспечивая уменьшение суицидальных поступков у больных с маниакально-депрессивным психозом (Sanghvi, Gershon, 1973; Rosenthal, Goodwin, 1982; Baldessarini et al., 2006). Литий применяют в начальной стадии депрессивной фазы биполярных расстройств и для профилактики болезней настроения (Denicoff et al., 1997; Bowden, 2000; Compton, Nemeroff, 2000; Serretti et al., 2000), а также в целях предотвращения рецидивов у больных с проявлениями агрессивного поведения при шизофрении, суицидальных попытках, конвульсиях и многих других болезнях (Muller-Oerlinghausen, Lewitzka, 2010; Jones et al., 2011; Comai et al., 2012; Cipriani et al., 2013). В некоторых случаях были выявлены антиагрессивные эффекты лития при хронической медикации заключенных (Sheard

et al., 1976), а также у пациентов с проявлениями агрессии (Craft et al., 1987; Malone et al., 1998). Есть свидетельства, что литий наиболее эффективен у больных с аффективной и импульсивной агрессией, но не преднамеренной (Malone et al., 1998). В настоящее время основными показаниями к применению препаратов лития являются маниакальные и гипоманиакальные состояния различного генеза, его используют для профилактики и лечения аффективных психозов (маниакально-депрессивного и шизоаффективного психозов), которые часто сопровождаются повторной агрессией (Машковский, 2005). В эксперименте также был показан ослабляющий эффект лития на проявление агрессии, вызванной социальной изоляцией, ударами тока и в ситуации резидент/интродер у крыс и мышей (Sheard, 1970; Brain, Al-Maliki, 1979; Oehler et al., 1985). Литий также купировал агрессию, вызванную введением различных препаратов (O'Donnell, Gould, 2007).

Для купирования последствий повторного опыта агрессии использовали хроническое введение хлорида лития (далее литий, Sigma Chemical Co., USA). Препарат растворяли в физиологическом растворе и вводили самцам превентивно, начиная с 7-го дня агонистических взаимодействий, а также группе A20 во время периода прекращения агонистических взаимодействий (14 дней). Доза лития 100 мг/кг/день/внутрибрюшинно была подобрана с учетом данных литературы (Bespalov et al., 2007; Jones et al., 2011) и проверена в предварительных экспериментах.

По окончании введения препарата животные были исследованы в поведенческих тестах в последовательности: «перегородка», ПКЛ, «социальные взаимодействия», «агонистические взаимодействия». В дни тестирования продолжалось ежедневное введение препарата. Во всех случаях препарат и физиологический раствор вводили утром (10-11 ч), исследование поведения проводили во второй половине дня (14-16 ч). Препарат вводили хронически при превентивном и лечебном способах введения

2.5.6 Протокол исследования поведения у самцов мышей с разным опытом агрессии под влиянием налтрексона

Опиоидергические системы мозга считаются одними из основных нейромедиаторных систем, которые вовлечены (вместе с дофаминергическими) в

механизмы положительного подкрепления, или, другими словами, являются системами вознаграждения (Cooper, 1991; Le Merrer et al., 2009). Известно, что они играют важную роль в механизмах проявления агрессивного поведения (Miczek et al., 1994; Miczek, Tornatzky, 1996), которое обладает, как полагают, эффектами положительного подкрепления (Scott, 1966; Baron, Richardson, 1994; Fish et al., 2002; Hsu et al., 2006). Ранее было показано, что антагонисты опиоидных рецепторов головного мозга налоксон и его аналог – налтрексон, способны изменять внутривидовую коммуникативность и агрессивное поведение у самцов мышей (Пошивалов, 1986). Обычно (Olivier, Vandalen, 1982; Puglisi-Allegra et al., 1982; Lynch et al., 1983; Rodgers, Hendrie, 1983; Benton, 1985), но не всегда (Пошивалов, 1986; Benton, Brain, 1988), введение этих препаратов подавляло агрессию, при этом применение налтрексона в низких дозах чаще всего было не эффективным (Rodgers, Hendrie, 1983).

Целью данного исследования было изучить возможное ингибирующее влияние налтрексона на агрессивность самцов мышей с повторным опытом агрессии, сопровождаемой победами. Были применены дозы налтрексона (naltrexone hydrochloride, Sigma Chemical Co., USA), эффективно блокирующие все типы опиоидных рецепторов – 1 и 2 мг/кг.

Использовали следующие схемы введения налтрексона:

1. Препарат вводили однократно, подкожно, 1 или 2 мг/кг, растворяя в физиологическом растворе, группам мышей: A2, A10, A20. В качестве контроля использовали самцов с соответствующим опытом агрессии, которым однократно вводили физиологический раствор. Через 15 минут после введения и 5-ти минутного периода активации проводили тест «агонистические взаимодействия».

2. Группу самцов A20-Д делили на 2 группы, одинаковых по уровню агрессии, половине вводили налтрексон, (однократно, п/к, 2 мг/кг), второй половине – физиологический раствор и через 15 минут после введения тестировали в тесте «агонистические взаимодействия».

3. При хроническом превентивном введении физиологический раствор и налтрексон в дозе 2 мг/кг начинали вводить ежедневно утром (10-11 ч) с 7-го дня на фоне продолжающихся агонистических взаимодействий в течение двух недель.

На 14-й день введения препаратов (20-я конфронтация) тестировали поведение самцов в тесте «перегородка» и «агонистические взаимодействия».

4. Группу самцов A20 делили на 2 группы, одинаковых по уровню агрессии. Половине животных в течение 14-ти дневного периода прекращения агонистических взаимодействий (перегородку не поднимали, депривация от агрессии) вводили налтрексон в дозе 2 мг/кг, второй половине – физиологический раствор. На 14-й день введения препаратов поведение самцов регистрировали в тесте «перегородка» и «агонистические взаимодействия».

2.5.7 Протокол исследования влияния повторного опыта агрессии на пролиферацию клеток в зубчатой извилине гиппокампа и нейрональную активность

Целью работы было исследовать особенности нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа (области мозга, где идет образование новых нейронов у взрослых организмов), оцениваемый по количеству клеток меченных аналогом тимидина – 5-бромдезоксимурином (BrdU), и экспрессию гена c-Fos, как параметр нейрональной активности в миндалине и зубчатой извилине гиппокампа у групп A10, A20 и Контроль, а также у группы самцов A20-Д, так как мы хотели выяснить, являются ли изменения этих параметров транзиторными (проходят после прекращения агонистических взаимодействий) или сохраняются длительное время. Длительное сохранение поведенческих и клеточных изменений может свидетельствовать о развитии психо- и нейропатологии у самцов мышей.

Введение BrdU. Были использованы самцы мышей, ежедневно демонстрирующих высокий уровень агрессии во время экспериментального периода (20 дней), путем транскардиальной перфузии их мозг был зафиксирован с последующим исследованием клеточной пролиферации в зубчатой извилине гиппокампа. При отборе самцов для анализа клеток, помеченных BrdU (150 mg/kg), учитывался уровень их агрессии во время ежедневных конфронтаций, а также параметры теста «перегородка» (агрессивная мотивация) и «агонистические взаимодействия» (общее время атак и враждебного поведения). BrdU вводился самцам мышей за 2 часа до начала перфузии.

Транскардиальная перфузия и получение образцов мозга. На следующий день после последнего агонистического взаимодействия самцы с 20-ти дневным опытом побед, также, как и контрольные животные, были глубоко усыплены с использованием 3% раствора авертина (2, 2, 2-Tribromoethanol, Sigma-Aldrich, Canada) и подвергнуты транскардиальной перфузии: с применением сначала 30мл натрий-фосфатного буфера (PBS), затем 4% параформальдегида в PBS (pH 7.4). Для иммуногистохимического исследования мозг извлекали и помещали на ночь в раствор 4% параформальдегида (pH 7.4) для дополнительной фиксации, после чего хранили в растворе PBS с 0.1% азидом натрия до процедуры получения срезов мозга на вибраторе. Мозг разрезался сагиттально на два полушария, одно из них использовалось для получения корональных срезов мозга толщиной 50 мкм, другое – для получения сагиттальных срезов такой же толщины с использованием вибратора (Vibratome, St. Louis, MO).

Иммуногистохимические исследования. Все процедуры анализа срезов мозга всех экспериментальных групп проводились одновременно для каждого эксперимента. Иммуногистохимический анализ был выполнен в соответствии со стандартной процедурой: 1) Денатурация: инкубация срезов мозга на 1 час в 2N HCl при температуре 37°C. 2) Нейтрализация: отмывка срезов мозга 2 раза в 0.1 М растворе бората р.Н. 8.5 при комнатной температуре, затем отмывка 3 раза промывочным раствором (0.2% Triton-100X в PBS). 3) Блокирование неспецифического связывания и пермеабелизация: инкубация срезов мозга в течение 2-х часов в PBS, содержащем 3% сыворотку козы и 1% Triton-100X, с последующей отмывкой 3 раза моющим раствором (0.2% Triton-100X в PBS). 4) Реакция с первичными антителами: инкубация срезов мозга в PBS, содержащем 0,2% Triton-100X, 3% сыворотку козы, антитела крысы к BrdU (маркер пролиферации) (Accurate Chemical Inc., 1:300) антитела кролика к c-Fos (1:300, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA), антитела мыши к PSA-NCAM (маркер нейрональных клеток предшественников) (1:400, Chemicon Inc., Billerica, USA) и антитела мыши к NeuN (белок нейрональных ядер – маркер нейронов) (1:800, Chemicon Inc.), на 15-18 часов при температуре 4°C. 5) Реакция с вторичными антителами: инкубация срезов мозга на 2 часа при комнатной температуре в PBS, содержащем 0,2% Triton-100X, 3% сыворотку козы; антитела козы к IgG крысы,

связанные с флюорохромом AlexaFluor 488 (Molecular Probes); антитела козы к IgG кролика, связанные с флюорохромом AlexaFluor 568; антитела козы к IgG мыши, связанные с флюорохромом AlexaFluor 633 и AlexaFluor 488 (Molecular Probes), с последующей отмывкой срезов 3 раза в моющем растворе (0.2% Triton-100X в PBS) и 3 раза в PBS. 6) Помещение окрашенных срезов мозга на предметные стекла с использованием среды для заливки (DakoCytomation, Carpinteria, CA).

Микроскопический анализ. Был проведен в Лаборатории Колд Спринг Харбор (Колд Спринг Харбор, Нью-Йорк, США), а также в Центре коллективного пользования ИЦиГ СО РАН. Для каждой мыши в каждой группе были получены 8-10 сагиттальных секций (толщиной 50 мкм), содержащих зубчатую извилину гиппокампа и 3-4 корональных секций, содержащих миндалину. Все флуоресцентные изображения были сделаны с использованием лазерного конфокального микроскопа Perkin–Elmer UltraView spinning disk (PerkinElmer, Wellesley, MA). Клетки, меченные BrdU, а также NeuN, PSA-NCAM и c-Fos положительные клетки были подсчитаны с использованием программного обеспечения Volocity v.6.0 (PerkinElmer, Wellesley, MA). C-Fos положительные клетки в зубчатой извилине гиппокампа были подсчитаны с использованием программного обеспечения ZEN (Zeiss) и лазерного сканирующего микроскопа LSM 780 NLO (Zeiss).

Работы по изучению пролиферации клеток в гиппокампе и нейрональной активности в миндалине проводили в лаборатории Нейральных стволовых клеток, Колд Спринг Харбор Лаборатория (рук. проф. Ениколопов Г.Н.)

2.6 Статистическая обработка данных

Анализ вида распределения количественных признаков и проверка равенства дисперсий были проведены с использованием критерия Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk's W test) и теста Левене. (Levene's test). В тех случаях, когда все сравниваемые выборки удовлетворяли критериям использования параметрических методов анализа, был применен однофакторный анализ ANOVA с последующим множественным парным сравнением групп тестами: Стьюдента (Student-Newman-Keuls Multiple Comparisons test), Тьюки (Unequal N Tukey HSD test), Бонферрони

(Bonferroni Multiple Comparisons test), или t-критерием Стьюдента в случае сравнения 2-х независимых групп (two-tail unpaired t-test). В случаях, когда выборки не удовлетворяли обязательным условиям применения параметрических критериев, были использованы их непараметрические аналоги: для независимых выборок однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis one way ANOVA) с фактором “экспериментальные группы” с последующим сравнением различий показателей между группами с помощью U-критерия Манна-Уитни (Mann–Whitney, U test). Для зависимых выборок использовали дисперсионный анализ повторных измерений Фридмана (Friedman ANOVA) и критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test) для парных сравнений. Анализ корреляций был выполнен с использованием коэффициента корреляций Спирмана (Spearman's rank correlation coefficient). Сравнение групп по качественному признаку (число животных, проявлявших ту или иную форму поведения) проводилось с использованием точного критерия Фишера (Fisher's exact test). Анализ данных производился с помощью программы Statistica 6.0. Различия между экспериментальными группами считались статистически значимыми при $p \leq 0.05$. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. В экспериментальных группах было от 4 до 18 животных.

Глава 3. Результаты исследований и обсуждение

3.1 Влияние депривации на поведение самцов мышей с длительным опытом агрессии

Тест «агонистические взаимодействия» (рис. 4). У большинства самцов (67 %, 10 из 15) после периода депривации уровень агрессии стал выше, чем до депривации: у них увеличилось время ($p < 0,01$) и число атак ($p < 0,01$), время враждебного поведения ($p < 0,05$) и число угроз ($p < 0,05$). Латентное время атак и враждебного поведения стало существенно короче ($p < 0,01$ для обоих показателей). В среднем повышение общего времени атак после депривации за время теста составило $41,1 \pm 9,9$ с. по сравнению со временем атак до депривации.

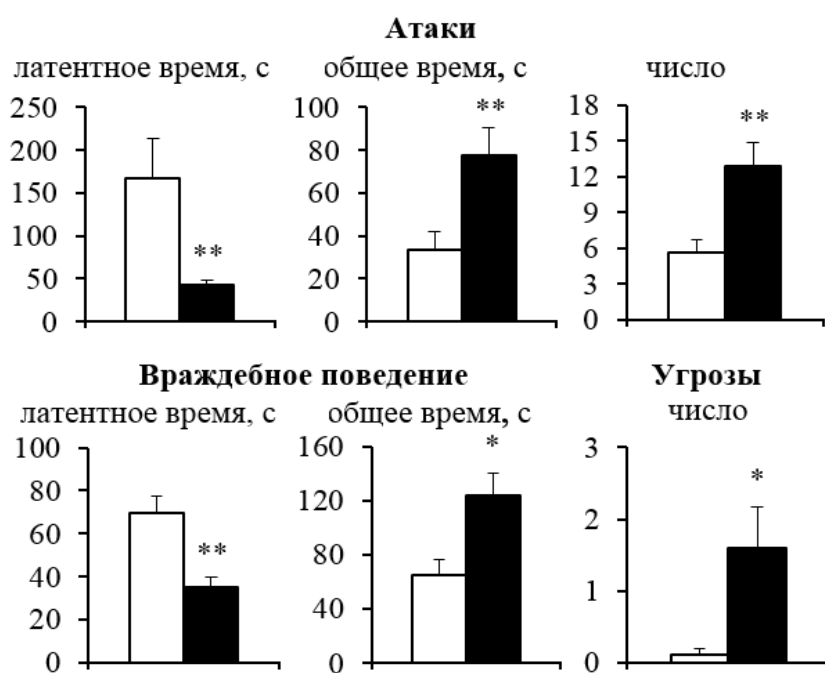


Рисунок 4. Агрессивное поведение самцов до и после депривации в тесте «агонистические взаимодействия». Белые столбы – группа A20, черные – A20-Д; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с группой A20, критерий Вилкоксона.

Также у этих животных произошло снижение латентного времени разбрасывания чужой подстилки ($p < 0,01$) и повышение числа и времени обнюхиваний ($p < 0,05$, для обоих показателей) (табл. 3). По остальным параметрам поведения в тесте «агонистические взаимодействия» не было найдено различий ($p > 0,05$). У остальных животных (33 %, 5 из 15) после депривации уровень агрессии или снизился, или не изменился.

Таблица 3. Непрямая агрессия и индивидуальное поведение самцов до и после депривации в тесте «агонистические взаимодействия».

Формы поведения	A20	A20-Д
Разбрасывание чужой подстилки		
Латентное время, с	103,9 ± 15,9	45,1 ± 6,7 **
Число	13,5 ± 1,6	18 ± 2,0
Время, с	22,8 ± 2,3	33,1 ± 5,0
Среднее время, с	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,1
Вращения		
Число	3,9 ± 1,0	3,6 ± 1,0
Обнюхивания		
Число	5,7 ± 1,2	9,9 ± 2,2 *
Время, с	16,3 ± 4,9	23,0 ± 7,0
Среднее время, с	2,6 ± 0,5	1,9 ± 0,3
Аутогруминг		
Число	18,9 ± 4,3	20,7 ± 5,3
Время, с	19,9 ± 3,7	20,1 ± 4,4
Среднее время, с	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с группой A20, критерий Вилкоксона.

Тест «перегородка». Было показано, что в группе A20-Д стало ниже число подходов к перегородке, по сравнению с группой A20 ($p < 0,05$). При этом самцы A20 и A20-Д по этому показателю не отличались от контроля. Общее время подходов к перегородке у самцов до и после депривации не отличалось между собой и от контроля (рис. 5).

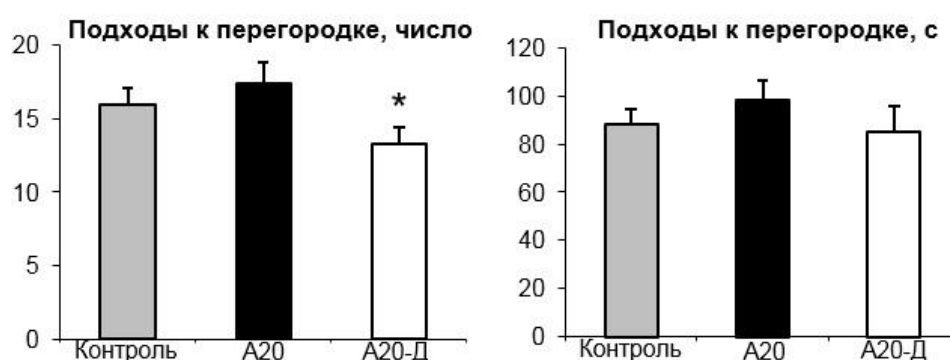


Рисунок 5. Поведение самцов до и после депривации в тесте «перегородка».

* $p < 0,05$ по сравнению с группой A20, критерий Вилкоксона.

Снижение числа подходов к перегородке после депривации по отношению к этому показателю до депривации, возможно, произошло вследствие того, что после депривации (во время которой перегородка не убиралась) перегородка перестала

быть условным стимулом приближающихся атак, который вырабатывается у этих самцов в течение двадцати дней агонистических взаимодействий. Именно поэтому поведенческая активность возле перегородки в реакции на партнера в соседнем отсеке клетки, которая отражает уровень агрессивной мотивации у самцов мышей (Kudryavtseva, 1994), перестала быть таковой.

Тест «открытое поле». С помощью дисперсионного анализ Краскела-Уоллиса обнаружили влияние фактора «группа» (Контроль, A20 и A20-Д) на число ($H(2, 47) = 6,8, p < 0,05$) и время ($H(2, 47) = 22, p < 0,001$) аутогруминга, и общее время вставаний на задние лапы ($H(2, 47) = 8,6, p < 0,05$). Последующее сравнение с использованием U-критерия Манна-Уитни показало, что группы контроль, A20 и A20-Д не отличались ни по одному параметру теста друг от друга, кроме снижения времени аутогруминга в группе A20 по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Тест ПКЛ (рис. 6).

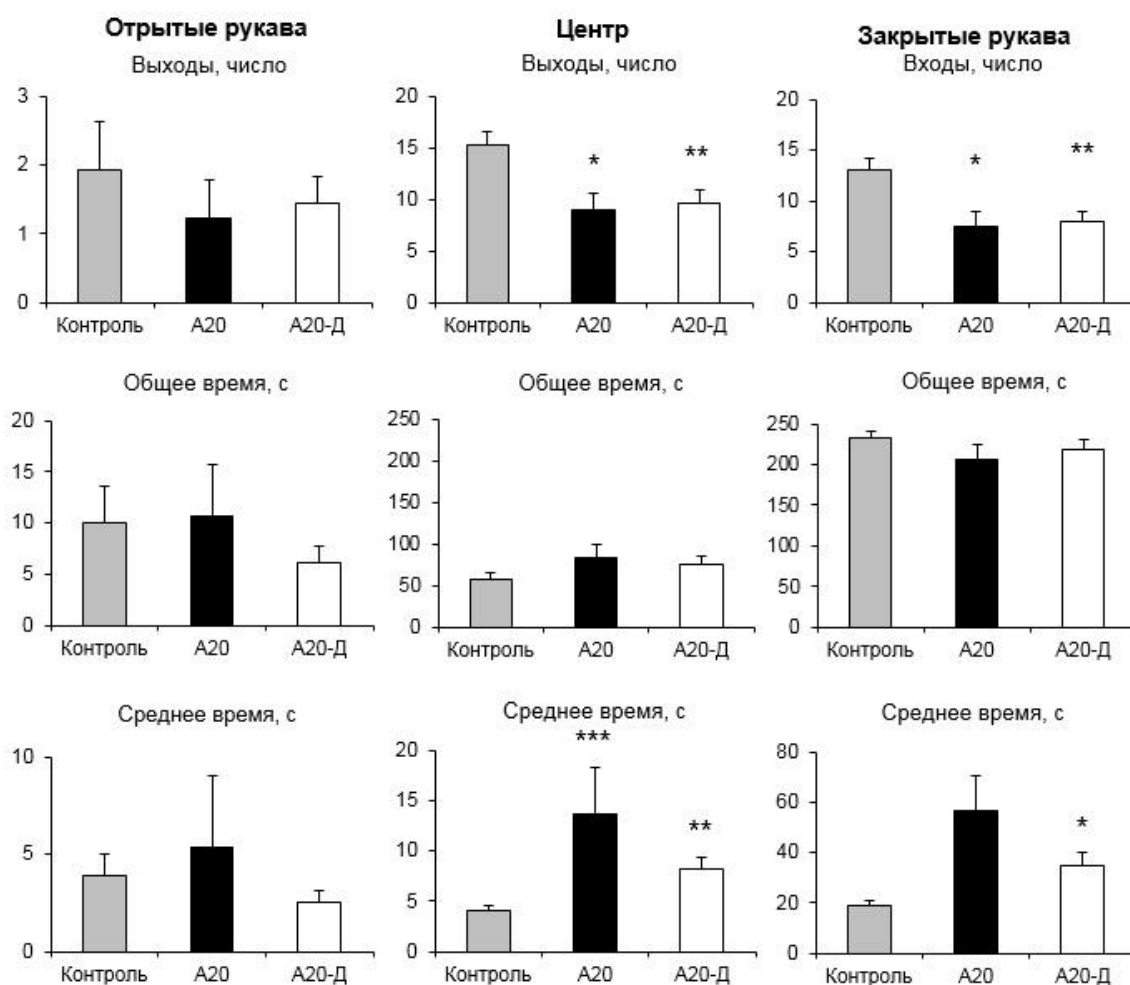


Рисунок 6. Поведение самцов до и после депривации в тесте ПКЛ. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем, U-критерий Манна-Уитни.

С использованием дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса выявили влияние фактора «группа» (Контроль, А20 и А20-Д) на число заходов в закрытые рукава ($H(2, 44) = 9,4, p < 0,01$) и центр ($H(2, 44) = 9,1, p < 0,05$), число переходов ($H(2, 44) = 12, p < 0,01$) и общее число входов/выходов ($H(2, 44) = 8,9, p < 0,05$). Последующее сравнение с применением U-критерия Манна-Уитни показало, что по сравнению с контролем в группе А20 и А20-Д были ниже абсолютные значения числа выходов в центр ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно) и выше среднее время пребывания в центре ($p < 0,001$ и $p < 0,01$, соответственно); ниже число входов в закрытые рукава ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно) и выше среднее время пребывания в них ($p < 0,05$ для А20-Д), меньше число переходов ($p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно), общее число входов/выходов ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно), время ($p < 0,05$ и $p < 0,05$, соответственно) и число ($p < 0,05$ для А20-Д) вставаний на задние лапы.

Можно было предположить, что у самцов с повторным опытом агрессии происходит снижение двигательной активности, однако показатели теста «открытое поле» не позволяют это сделать. Основные параметры, отражающие тревожность в этом тесте, не изменились, однако можно думать, что те показатели теста ПКЛ, которые отражают не только локомоторную активность, но и уровень тревожности (среднее время выходов в центр и закрытые рукава, число и общее время вставаний на задние лапы, общее число входов/выходов) (Rodgers, Cole, 1993), и которые изменились у агрессивных самцов после депривации, свидетельствуют об увеличении у них тревожности, что совпадает с нашими ранними данными (Кудрявцева, Бондарь, 2002).

Выводы. Таким образом, у самцов мышей с 20-ти дневным опытом агрессии, сопровождаемым победами, повышается уровень агрессивности после периода депривации, в течение которого они были лишены возможности участвовать в агонистических взаимодействиях. Также повторный опыт агрессии сопровождается повышением уровня тревожности, который не снижается после прекращения агонистических взаимодействий, по крайней мере, в течение 2-х недель. Это свидетельствует об устойчивости возникших изменений в психоэмоциональном состоянии самцов (данные опубликованы в статье Смагин и др., 2010b).

3.2 Влияние потребления 1%-го раствора сахарозы в условиях свободного выбора во время периода депривации на поведение самцов мышей.

Тест «агонистические взаимодействия». Только у 50% агрессивных самцов (8 из 16), которым дополнительно был предоставлен раствор сахарозы, уровень агрессивности стал выше, в то время как в группе самцов, потреблявших только воду, этот показатель составляет 67%. По сравнению с показателями агрессивности до депривации у этих самцов увеличилось число ($T = 0,0$; $p < 0,012$) и общее время атак ($T = 0,0$; $p < 0,012$), а также латентное время разбрасывания чужой подстилки ($T = 3,0$; $p < 0,036$), и снизилось латентное время первой атаки ($T = 3,0$; $p < 0,038$). Остальные параметры поведения не различались у этих самцов до и после депривации ($p > 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4. Поведение самцов, потреблявших 1%-й раствор сахарозы, в тесте «агонистические взаимодействия».

Формы поведения	без предоставления раствора сахарозы		с предоставлением раствора сахарозы	
	до депривации	после депривации	до депривации	после депривации
Атаки				
Латентное время, сек	166,8 ± 45,9	42,2 ± 5.3**	205,7 ± 56,0	74,9 ± 19,4*
Число	5,6 ± 1,1	12,9 ± 2.0**	6,5 ± 1,8	12,9 ± 2,5*
Общее время, сек	33,6 ± 8,2	77,7 ± 13.0**	33,5 ± 8,0	65,7 ± 12,9*
Враждебное поведение				
Латентное время, сек	69,6 ± 7,9	35,2 ± 4.6**	56,9 ± 11,8	62,5 ± 13,7
Общее время, сек	64,7 ± 11,1	123,1 ± 17.1*	98,1 ± 27,4	103,3 ± 12,3
Разбрасывание чужой подстилки				
Латентное время, сек	103,9 ± 15,9	45,1 ± 6.7**	68,0 ± 9,8	93,1 ± 8,2*
Число	13,5 ± 1,6	18,0 ± 2.0	12,9 ± 1,8	14,5 ± 2,0
Общее время, сек	22,8 ± 2,3	33,1 ± 5.0	28,0 ± 5,5	23,9 ± 4,0
Аутогруминг				
Число	18,9 ± 4,3	20,7 ± 5.3	20,9 ± 4,2	31,1 ± 6,8
Общее время, сек	19,9 ± 3,7	20,1 ± 4.4	23,3 ± 4,7	33,2 ± 6,2
Угрозы				
% животных	10	70 #	38	50
Агрессивный груминг				
% животных	20	20	25	25

Примечание. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с самцами до депривации в соответствующей группе, критерий Вилкоксона; # $p < 0.05$ по сравнению с самцами до депривации, точный критерий Фишера.

Увеличение суммарного времени атак после депривации на фоне потребления сахарозы в среднем было $32,3 \pm 8,2$ с. по сравнению со временем атак до депривации. При потреблении только воды увеличение было $41,1 \pm 9,9$ сек. У оставшейся группы самцов (50%, 8 из 16), у которых уровень агрессии или остался на прежнем уровне, или несколько снизился, в целом по группе снизилось общее время атак после депривации ($T = 1,0$; $p < 0,017$). В таблице для сравнения приводятся также данные по поведению группы самцов, у которых после депривации произошло усиление агрессии и которые во время периода депривации потребляли только воду.

Можно говорить о некотором снижении агрессивности у самцов мышей, которые во время периода депривации дополнительно пили раствор сахарозы по сравнению с самцами, потреблявшими только воду. Увеличения демонстрации других форм поведения, также характеризующих агрессивность самцов, таких как число и общее время враждебного поведения и числа животных, демонстрирующих угрозы, не было в отличие от самцов, не пивших сахарозу в течение периода депривации. Кроме того, у самцов, потреблявших сахарозу, произошло не уменьшение, как у самцов, не потреблявших сахарозу, а увеличение латентного времени первого разбрасывания чужой подстилки, которое рассматривается как непрямая агрессия. Все эти различия между выраженностью агрессивности у самцов, не потреблявших и потреблявших раствор сахарозы во время периода депривации, показывают на то, что потребление сахарозы оказало ослабляющий эффект и снизило постдепривационное увеличение уровня агрессивности. Это позволяет предполагать возможную взаимосвязь между агрессивной и гедонической (пищевой) мотивациями.

Потребление сахарозы во время периода депривации от агрессии. Дисперсионный анализ Фридмана для повторных измерений не выявил различий между тремя точками измерений у агрессивных самцов по предпочтению ($(N = 16, df = 2) = 4.875, p < 0,087$) и потреблению раствора сахарозы ($(N = 16, df = 2) = 4.5, p < 0,105$). Последующее сравнение показало, что по сравнению с контролем у агрессоров было ниже предпочтение раствора сахарозы, измеренное в точках 1, 2 и

3 ($p < 0,023$, $p < 0,003$ и $p < 0,018$ соответственно) и потребление раствора сахарозы на грамм веса, измеренное во 2-й точке ($p < 0,023$) (рис. 7).

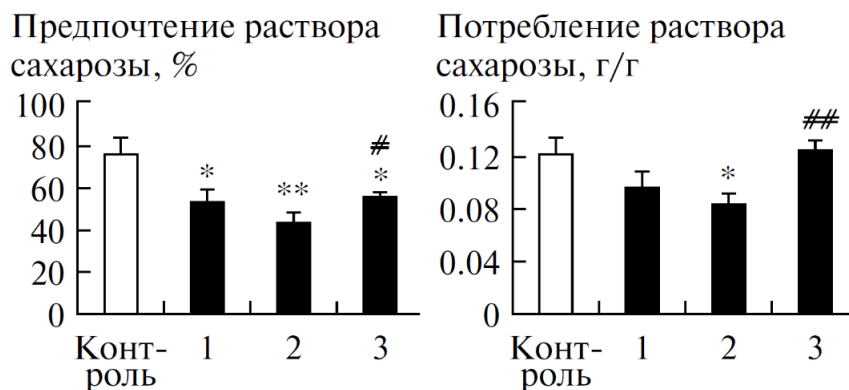


Рисунок 7. Предпочтение и потребление раствора сахарозы во время периода депривации. 1, 2 и 3 – измерения суточного потребления раствора сахарозы и воды на 2-й, 7-й и 12-й дни депривации. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем, U-критерий Манна-Уитни; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ по сравнению со 2-й точкой измерения, дисперсионный анализ Фридмана.

Предпочтение и потребление раствора сахарозы у агрессоров в 3 точке измерения было больше ($p < 0,039$ и $p < 0,006$ соответственно) по сравнению со 2-й точкой измерения (рис. 7). Исследование корреляционных взаимосвязей между показателями агрессивности самцов мышей до и после депривации с потреблением/предпочтением сахарозы в каждой из точек измерения выявило статистически значимые корреляции между параметрами агрессивности до депривации со 2-й точкой измерения. Были найдены положительные корреляции латентного времени атак с потреблением раствора сахарозы ($R = 0,547$, $p < 0,028$) и латентного времени враждебного поведения с потреблением ($R = 0,609$, $p < 0,012$) и предпочтением ($R = 0,65$, $p < 0,006$) раствора сахарозы; отрицательные корреляции времени атак с предпочтением ($R = -0,509$, $p < 0,044$) и потреблением раствора сахарозы ($R = -0,638$, $p < 0,008$), числом атак и потреблением раствора ($R = -0,532$, $p < 0,034$) (рис. 8). После депривации не было найдено значимых корреляций между параметрами, оценивающими уровень агрессивности (атаками), и предпочтением потреблением раствора сахарозы ни с одной из точек измерения.

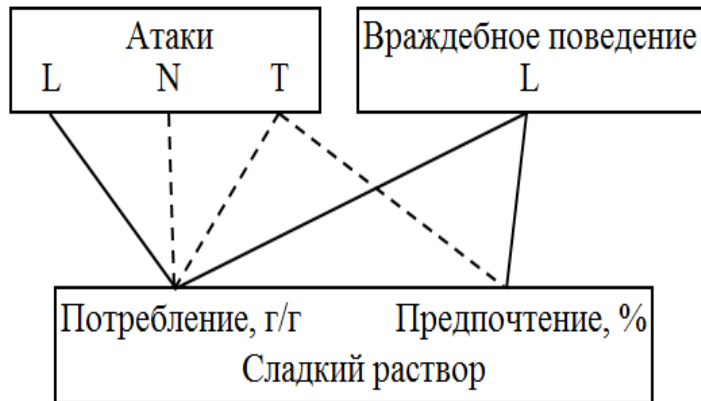


Рисунок 8. Корреляции между показателями агрессивного поведения в группе А20 и потреблением/предпочтением раствора сахарозы во 2-й точке измерения. Сплошные линии – положительные корреляции; пунктирные – отрицательные, коэффициент корреляции Спирмана, $p < 0,05$. L – латентное время, N – число, T – общее время.

Статистически значимые корреляции агрессивности до депривации только со 2-й точкой измерения потребления раствора сахарозы можно объяснить, если принять во внимание, что в 1-й точке происходит знакомство с раствором сахарозы, а 2-я точка отражает установившийся уровень потребления. Самцы, которые атаковали чаще до депривации, пили меньше раствора сахарозы, чем самцы, которые атаковали реже. Или, другими словами, самцы, которые меньше пьют раствор сахарозы, атакуют более часто, чем самцы, потребляющие больше сахарозы во время депривации. Отрицательные корреляции и снижение агрессивности после депривации подтверждают предположение, что эти две формы поведения с положительным подкреплением (победы и потребление раствора сахарозы) в какой-то степени влияют друг на друга и в определенном контексте, по-видимому, могут быть, хотя бы частично, взаимозаменяемыми. Связь между уровнем агрессивности и потреблением раствора сахарозы подтверждается и предыдущими работами, поставленными с использованием этой модели, в которых раствор сахарозы предоставлялся на фоне агонистических взаимодействий. Было показано (Bondar et al., 2009b; Кудрявцева и др., 2009), что в 1-й день потребления раствора сахарозы на 9-й день агонистических взаимодействий агрессоры предпочитали пить раствор сахарозы (70% от общего потребления жидкости), также, как и контрольные мыши. Две недели спустя на фоне агонистических взаимодействий предпочтение и потребление раствора у агрессоров снижалось. После 3-х дней депривации от агрессии потребление раствора сахарозы восстанавливается до уровня первого измерения. Было предположено (Кудрявцева и др., 2009), что одно положительное подкрепление (раствор сахарозы) у

агрессивных самцов замещается другим – опытом агрессии и побед. Когда агонистические взаимодействия прекращаются, у агрессоров потребление раствора сахарозы увеличивается, компенсируя, по-видимому, отсутствие эффекта положительного опыта побед. В настоящем эксперименте выявилась аналогичная динамика, только уже на фоне длительной депривации. Таким образом, можно сделать вывод, что повторный опыт агрессии приводит к нарушению гедонического пищевого поведения у самцов мышей, оцениваемого по снижению потребления раствора сахарозы во время ежедневных агонистических взаимодействий и во время периода депривации. Отсутствие значимых корреляций между потреблением сахарозы в 3-й точке измерения, когда происходит увеличение потребления раствора сахарозы, с агрессивностью самцов после депривации позволяет предположить не прямые механизмы влияния сахарозы на агрессивность, опосредованные какими-то психоэмоциональными характеристиками, на которые влияет потребление сахарозы.

Тест ПКЛ (рис. 9).

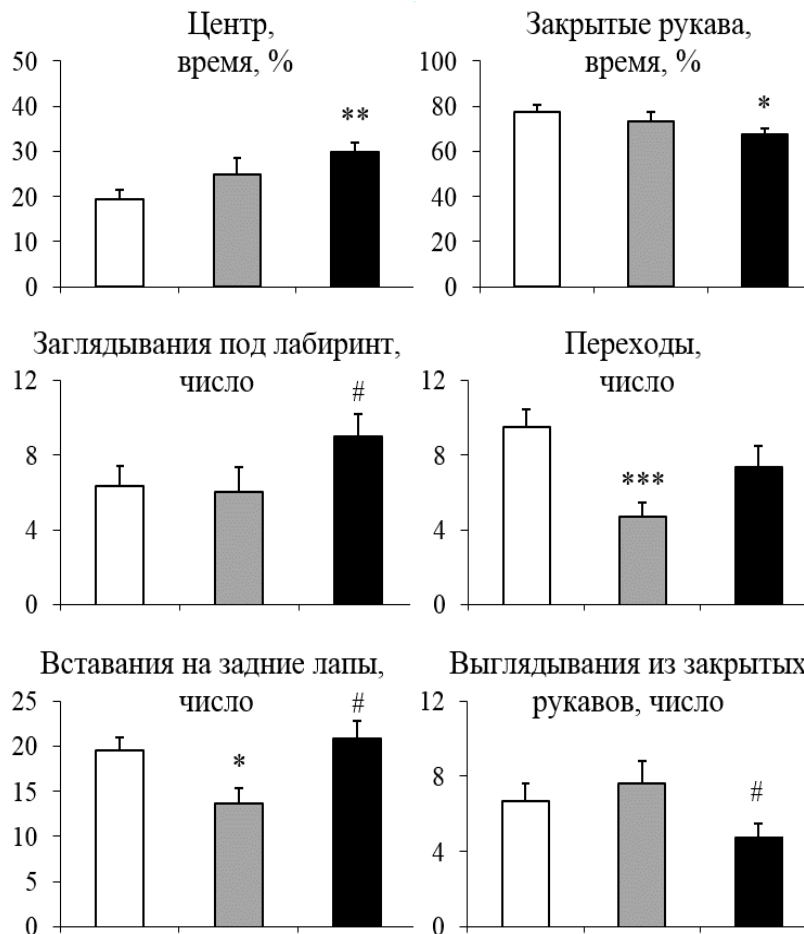


Рисунок 9. Поведение самцов, потреблявших 1%-й раствор сахарозы, в тесте ПКЛ. Белые столбы – контроль; серые – самцы, во время периода депривации, потреблявшие только воду; черные – самцы, во время периода депривации, потреблявшие раствор сахарозы и воды в условиях свободного выбора. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем; # $p < 0,05$ по сравнению с группой A20, U-критерий Манна-Уитни.

С помощью дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса было найдено влияние фактора “группы” на следующие параметры теста: время нахождения в центре ($H(2,41) = 7,5; p < 0,024$), общее число входов/выходов в рукава лабиринта ($H(2,41) = 7,0; p < 0,03$), число переходов ($H(2,41) = 11,0; p < 0,004$). Последующий анализ показал, что по сравнению с контролем у самцов, потреблявших раствор сахарозы, было больше время пребывания в центре ($p < 0,003$) и меньше время, проведенное в закрытых рукавах ($p < 0,045$) (рис. 9). Остальные показатели теста от контроля не отличались ($p > 0,05$). Также по сравнению с самцами, потреблявшими только воду, у самцов, потреблявших раствор сахарозы, было больше число вставаний на задние лапы ($p < 0,01$), число заглядываний под лабиринт ($p < 0,026$) и меньше время выглядывания из закрытых рукавов ($p < 0,036$).

Была обнаружена отрицательная корреляция у самцов, потреблявших раствор сахарозы до депривации между временем нахождения в открытых рукавах и временем враждебного поведения ($R = -0,535; p < 0,04$). После депривации (рис. 10) положительные корреляции были найдены между числом входов в закрытые рукава и общим временем враждебного поведения ($R = 0,55; p < 0,034$), временем нахождения в закрытых рукавах и общим временем атак ($R = 0,539; p < 0,038$); отрицательные корреляции времени враждебного поведения с временем нахождения в открытых рукавах ($R = -0,69; p < 0,004$), с числом выходов в открытые рукава ($R = -0,55; p < 0,034$) и общим числом входов/выходов в рукава лабиринта ($R = -0,525; p < 0,045$), а также времени нахождения в центре с общим временем атак ($R = -0,571; p < 0,026$).

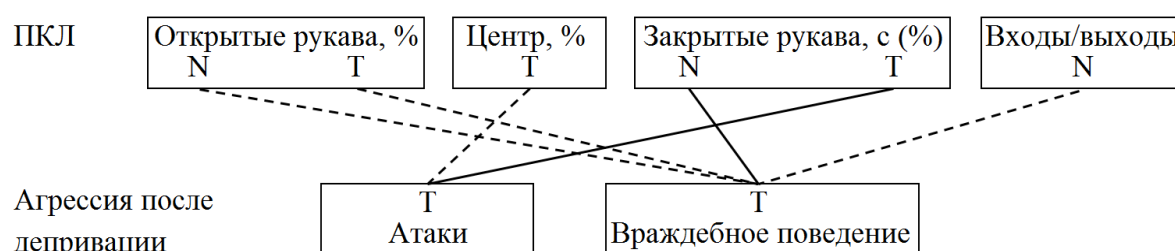


Рисунок 10. Корреляции между поведенческими параметрами, измеренными в тесте ПКЛ, и показателями агрессивности после депривации в группе мышей, потреблявших раствор сахарозы. Сплошные линии – положительные корреляции; пунктирные – отрицательные, коэффициент корреляции Спирмана, $p < 0,05$. L – латентное время, N – число, T – общее время.

В этой работе и неоднократно ранее было показано (Avgustinovich et al., 1997; Kudryavtseva et al., 2002), что повторный опыт агрессии сопровождается увеличением уровня тревожности у самцов мышей. Были найдены статистически значимые корреляции, подтверждающие взаимосвязь тревожности и агрессивности у самцов мышей до депривации. При этом остальные параметры не отличались от контроля. Можно полагать, что обнаруженное свойство раствора сахарозы снижать агрессивность самцов обусловлено его анксиолитическими свойствами и что именно снижение тревожности (а не сахароза как таковая) снижает их агрессивность.

Тест «открытое поле». По сравнению с контролем у самцов, потреблявших раствор сахарозы, было меньше время демонстрации аутогруминга ($p < 0,034$), другие параметры поведения не отличались. Также у самцов, потреблявших раствор сахарозы, было больше ($p < 0,048$) время вставаний на задние лапы по сравнению с самцами, потреблявшими только воду, что также может свидетельствовать об анксиолитическом эффекте потребления сахарозы.

Таким образом, можно сделать вывод, что потребление раствора сахарозы ослабляет усиление агрессивности самцов мышей с повторным опытом агрессии, возможно, не только благодаря ее гедоническим свойствам, но и за счет снижения тревожности. Однако можно предположить и другой механизм влияния сахарозы на агрессивность самцов с повторным опытом агрессии. Известно, что сахароза быстро расщепляется в пищеварительном тракте на глюкозу и фруктозу, которые затем поступают в кровоток, причем глюкоза обеспечивает более половины энергетических затрат организма. Некоторые данные литературы свидетельствуют о нарушении метаболизма глюкозы в структурах мозга у агрессивных индивидов (Roy et al., 1988; Doudet et al., 1995; Siever et al., 1999). При этом часто низкий уровень глюкозы в крови ассоциировался с повышенной агрессивностью, как у здоровых индивидов, так и у пациентов, склонных к насильственному поведению (Benton et al., 1982; Volkow et al., 1995; Benton, 2007). Учитывая эти данные, можно предположить, что потребление раствора сахарозы во время периода депривации может помогать восстанавливать энергетический баланс у животных с длительным опытом ежедневных межсамцовых взаимодействий, которые требуют

существенных затрат энергии, а глюкоза, как известно, является одним из основных ее источников. Потребление же раствора сахарозы в течение 14-ти дней способствует увеличению доступности глюкозы в организме мышей для обеспечения нормального функционирования мозга и, таким образом, снижает проявление патологических форм поведения. Так, связь низкого уровня глюкозы и повышенной агрессивности была обнаружена у людей (DeWall et al., 2011). Участники эксперимента, которые после короткого голодания пили раствор глюкозы, вели себя менее агрессивно, чем те, которые получали напиток «плацебо».

Выводы. Повторный опыт агрессии приводит к нарушению гедонического пищевого поведения у самцов мышей, оцениваемого по снижению потребления раствора сахарозы в период отмены ежедневных агонистических взаимодействий (депривация). Потребление раствора сахарозы во время периода депривации приводит к менее выраженному усилению агрессивности у самцов мышей, возможно, за счет ее анксиолитического действия (данные опубликованы в статье Смагин, Кудрявцева, 2012).

3.3 Влияние половых взаимодействий во время депривации на поведение самцов мышей.

Тест «агонистические взаимодействия». После периода депривации агрессия увеличилась у 71% самцов (10/14), находящихся с самками. Среднее время увеличения агрессии было равно $53,9 \pm 13,3$ с. По сравнению с показателями агрессивности до депривации у этих самцов снизилось латентное время атак, разбрасывания чужой подстилки и враждебного поведения; число и общее время аутогруминга; и увеличилось число и продолжительность атак (рис. 11).

У остальных самцов (29%, 4/14) после периода депривации общее время атак или не изменилось, или снизилось. Однако среднее увеличение времени атак после периода депривации было значительно выше у самцов, находящихся с самками, чем у самцов, потреблявших раствор сахарозы во время депривации (53.9 против 32.3 с, $p < 0.05$).

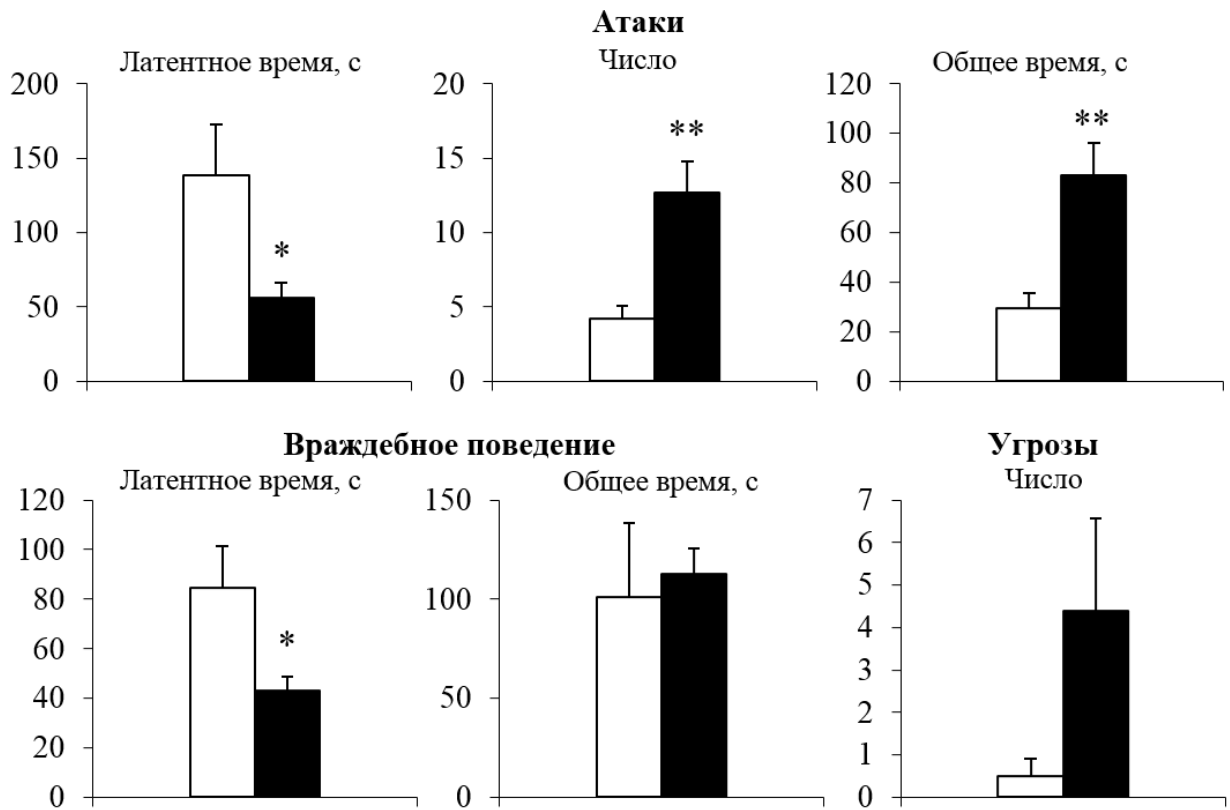


Рисунок 11. Поведение самцов мышей, проживавших с самками в период депривации, в тесте «агонистических взаимодействий». Белые столбы – группа A20 (N = 18), черные – группа A20-Д. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с A20, критерий Вилкоксона.

Тест «перегородка». После периода депривации стало выше общее время, проведенное возле перегородки ($p < 0,01$), что говорит об увеличении агрессивной мотивации. (рис. 12).

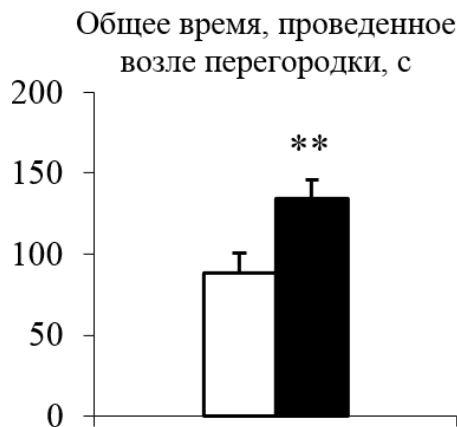


Рисунок 12. Поведение самцов, проживавших с самками в период депривации, в тесте «перегородка». Белый столб – группа A20, черный – группа A20-Д (N = 15). ** $p < 0,01$ по сравнению с A20.

Тест ПКЛ (рис. 13).

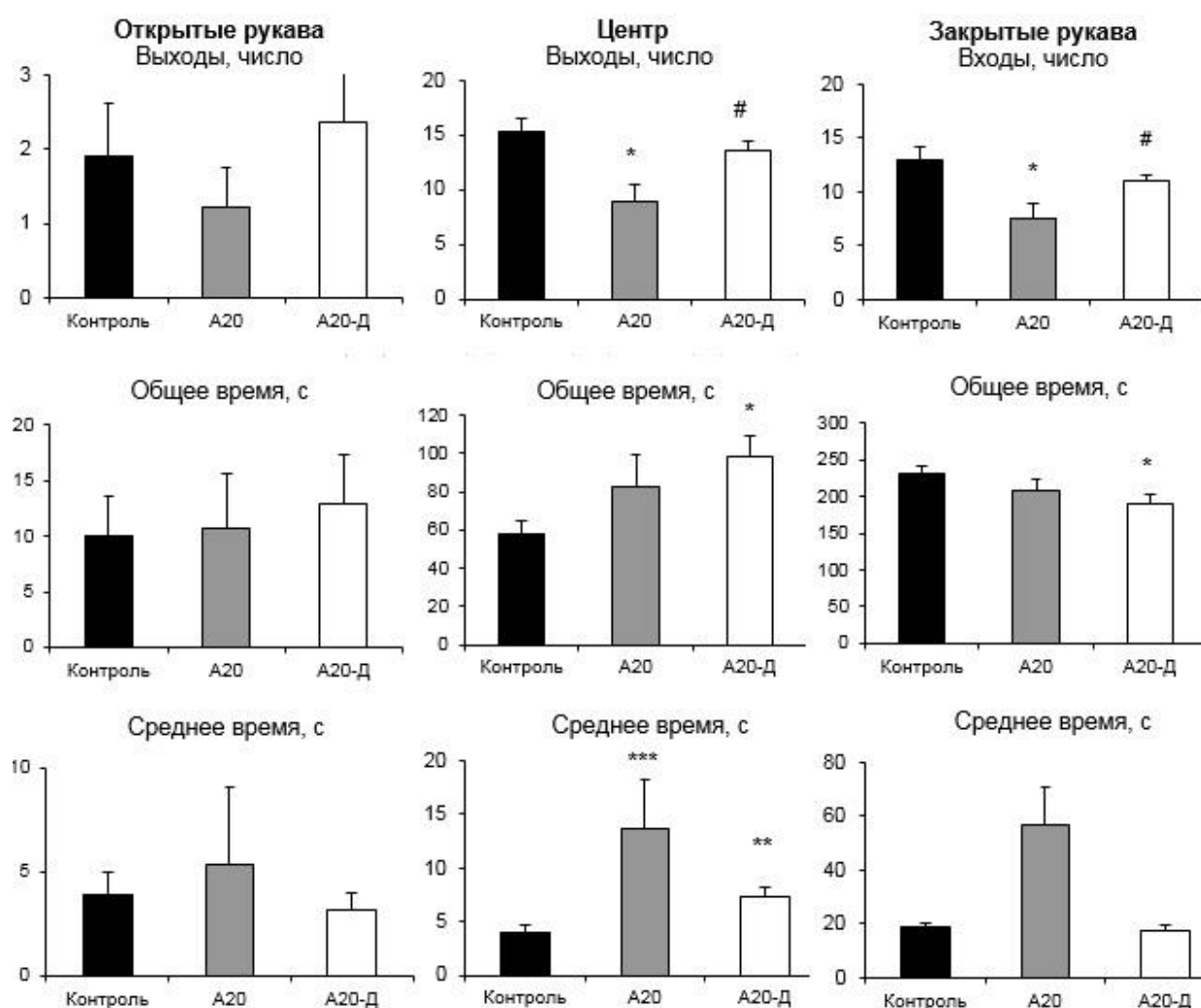


Рисунок 13. Поведение самцов, проживавших с самками в период депривации, в тесте ПКЛ. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем; # $p < 0,05$ по сравнению с A20, U-критерий Манна-Уитни.

Можно было бы предположить, что уровень агрессии после периода депривации возможно снизить, если агрессивную мотивацию заменить на половую. Однако в наших экспериментах агрессия сильно увеличилась у 71% агрессивных самцов, которые находились с самками во время депривации. Более того, увеличение общего времени атак после периода депривации достоверно увеличилось по сравнению с агрессивными самцами, которые потребляли раствор сахарозы. Несмотря на отсутствие ситуации, провоцирующей агрессивное поведение, и наличие половых взаимодействий, большинство самцов демонстрировали высокий уровень агрессии. Поскольку хорошо известна связь между эндогенным тестостероном и агрессивным поведением и у животных, и у человека (Brain, Haug, 1992; Bahrke et al., 1996; Mazur, Booth, 1998; Archer, 2006),

мы предположили, что причиной повышения уровня агрессии у самцов, проживающих с самками во время периода депривации, может являться повышение уровня тестостерона, произошедшее в результате присутствия самок и половых взаимодействий с ними.

Выводы. Проживание в комфортных условиях с самками не снижает уровень агрессии у самцов с длительным опытом агонистических взаимодействий (у 71% самцов произошло увеличение уровня агрессии). Среднее увеличение общего времени атак после депривации было достоверно выше у самцов, находившихся с самками, по сравнению с самцами, потреблявшими во время депривации сладкий раствор сахарозы.

3.4 Изменение поведения самцов мышей с разным опытом агрессии под влиянием вальпроата натрия

Тест «перегородка» (рис. 14, табл. 5). Наблюдение за поведением во время теста показало, что некоторые самцы групп A2 и A20 после введения вальпроата демонстрировали заторможенность при передвижении и длительное время находились в неподвижной позе. При этом некоторые животные при вставании на задние лапы теряли координацию и падали. Однако количество таких животных в группах самцов с разным опытом агрессии различалось.

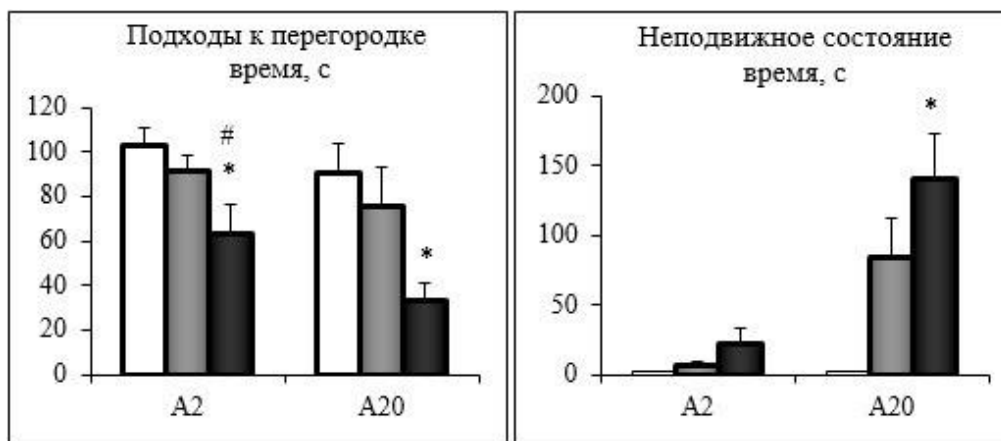


Рисунок 14. Влияние однократного введения вальпроата на поведение самцов с разным опытом агрессии в тесте «перегородка». Белые столбы – введение физиологического раствора, серые – введение вальпроата в дозе 100 мг/кг, черные – введение вальпроата в дозе 300 мг/кг. * $p < 0,01$ по сравнению с введением физиологического раствора; # $p < 0,05$ по сравнению с введением вальпроата в дозе 100 мг/кг, U-критерий Манна-Уитни.

В группе A2 дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса выявил влияние фактора «доза» на время, проведенное у перегородки ($H(2,37) = 10,14; p < 0,01$). U-критерий Манна-Уитни показал, что вальпроат в дозе 300 мг/кг существенно снижал этот показатель, как по сравнению с введением физиологического раствора ($U = 20; p < 0,01$), так и по сравнению с введением препарата в дозе 100 мг/кг ($U = 36,5; p < 0,05$). На фоне введения высокой дозы препарата 36% животных из группы A2 (4 из 12-ти) демонстрировали позу полной неподвижности (в среднем до 35 сек.), в то время как на фоне введения физиологического раствора таких животных не было совсем ($p < 0,05$, точный критерий Фишера), при этом у 18% животных (2 из 12-ти) было отмечено однократное падение при вставании на задние лапы (табл. 5).

В группе A20 дисперсионным анализом Краскела-Уоллиса было показано влияние фактора «доза» на время, проведенное в состоянии полной неподвижности ($H(2,38) = 11; p < 0,01$) и число падений ($H(2,38) = 10,40; p < 0,01$). U-критерий Манна-Уитни выявил следующие отличия по сравнению с введением физиологического раствора: у самцов A20 препарат в дозе 300 мг/кг снизил время, проведенное у перегородки ($U=13; p < 0,01$), при этом увеличил время полной неподвижности ($U=16,5; p < 0,01$). Позу полной неподвижности демонстрировали 44% самцов при введении вальпроата в дозе 100 мг/кг и 73% самцов при введении 300 мг/кг ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно, по сравнению с введением физиологического раствора, точный критерий Фишера). При этом длительность демонстрации этой позы у некоторых животных достигала иногда трех минут (из 5-ти минут теста). 45% самцов из группы A20 при введении вальпроата в дозе 300 мг/кг падали при вставании на задние лапы, в то время как в группе с введением физиологического раствора таких животных не было совсем ($p < 0,05$, точный критерий Фишера).

Таким образом, вальпроат оказывает различный эффект у самцов мышей в зависимости от длительности опыта агрессии и дозы препарата. У самцов после 2-х и 20-ти дней агонистических взаимодействий препарат снижал поведенческую реакцию на партнера в соседнем отсеке. Более выраженный эффект был у препарата в дозе 300 мг/кг, причем в группе A20 препарат оказал более сильное

действие: время пребывания возле перегородки снижалось более, чем в 2,5 раза по сравнению с поведением самцов на фоне введения физиологического раствора, а в группе А2 – в полтора раза.

Тест «агонистические взаимодействия» (рис. 15, 16, табл. 5).

Таблица 5. Влияние вальпроата при однократном введении на число самцов (%) с разным опытом агрессии, проявлявших патологические формы поведения в тесте «перегородка» и «агонистические взаимодействия».

Поведенческие параметры	А2			А20		
	физ. р-р.	вальпроат 100 мг/кг	вальпроат 300 мг/кг	физ. р-р.	вальпроат 100 мг/кг	вальпроат 300 мг/кг
Тест «перегородка»						
Позы полной неподвижности	0	17	36 *	0	44 *	73 ***
Падения	0	0	18	0	6	45 *
Тест «агонистические взаимодействия»						
Атаки	100	92	67 *	91	75	36 *
Разбрасывание чужой подстилки	100	100	92	100	69 *	54 *
Угрозы	67	69	8 **#	54	31	9 *
Вращения	25	15	8	64	25*	9*
Число животных в группе	12	13	12	11	16	11

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с введением физиологического раствора; # $p < 0,01$ по сравнению с введением вальпроата в дозе 100 мг/кг, точный критерий Фишера.

Поведение самцов с кратковременным и длительным опытом агрессии в тесте «агонистические взаимодействия» отличалось. Среднее время атак у самцов группы А2 было существенно больше по сравнению с самцами группы А20 ($U = 26$; $p < 0,05$) (рис. 15). В свою очередь, самцы группы А20 больше времени тратили на аутогруминг ($U = 20$; $p < 0,01$) и на уровне тенденции проявляли большее число вращений ($U = 37,5$; $p < 0,079$) (рис. 16).

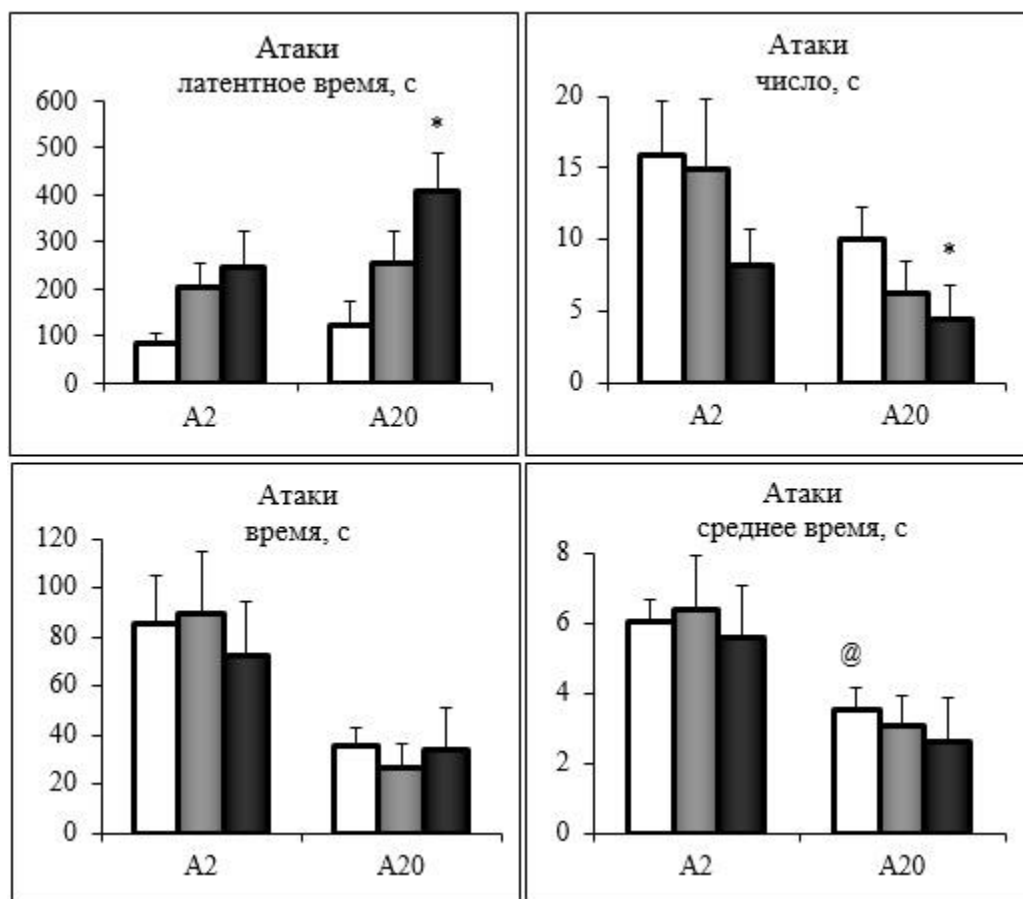


Рисунок 15. Агрессивное поведение самцов с однократным введением вальпроата натрия в тесте «агонистические взаимодействия». Белые столбы – введение физиологического раствора, серые – введение вальпроата в дозе 100 мг/кг, черные – введение вальпроата в дозе 300 мг/кг. * $p < 0,05$ по сравнению с введением физиологического раствора в соответствующей группе; @ $p < 0,01$ по сравнению с введением физиологического раствора в группе A2, U-критерий Манна-Уитни.

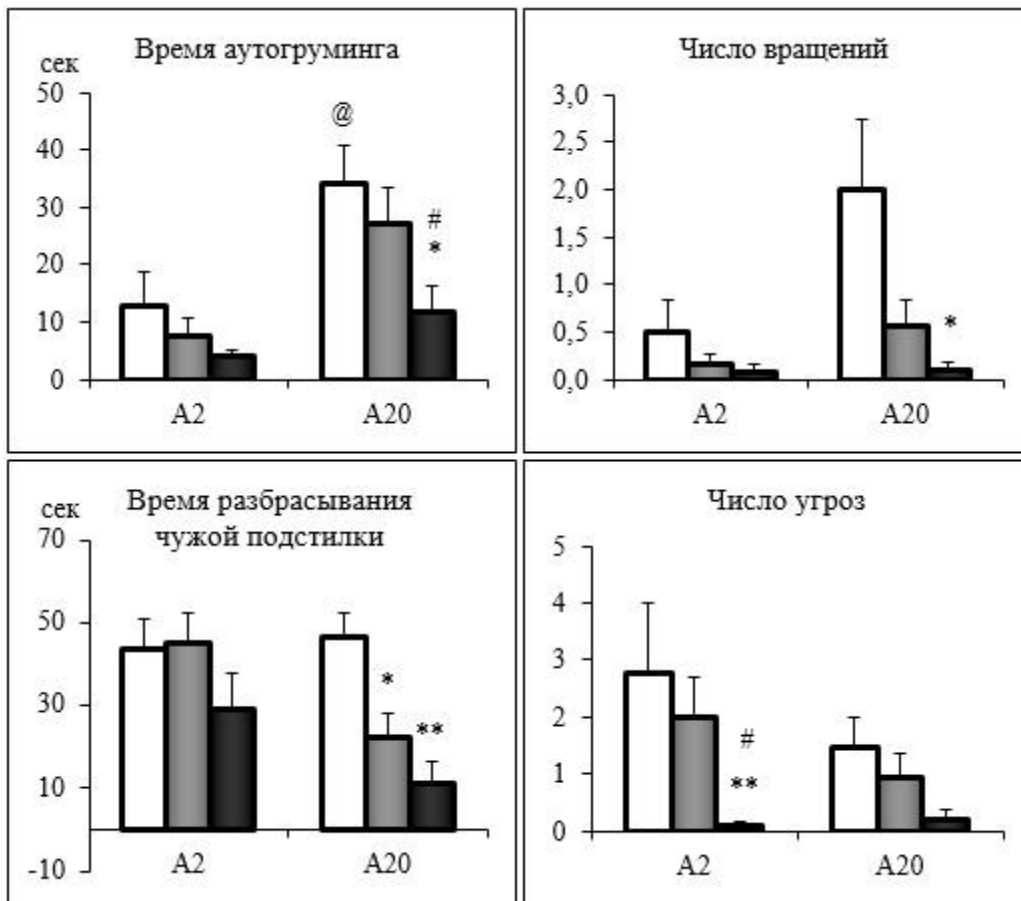


Рисунок 16. Враждебные и стереотипные формы поведения самцов при введении вальпроата натрия в тесте «агонистические взаимодействия». Белые столбы – введение физиологического раствора, серые – введение вальпроата в дозе 100 мг/кг, черные - введение вальпроата в дозе 300 мг/кг. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с введением физиологического раствора в соответствующей группе; # – $p < 0,01$ по сравнению с введением вальпроата в дозе 100 мг/кг; @ $p < 0,01$ по сравнению с введением физиологического раствора в группе A2, U-критерий Манна-Уитни.

В группе A2 дисперсионный анализ не выявил влияния фактора «доза» ($p > 0,05$) на показатели агрессивности животных. В то же время в этой группе при введении препарата в дозе 300 мг/кг по сравнению с физиологическим раствором достоверно снизился процент самцов, проявляющих атаки (100% против 67% соответственно, $p < 0,05$, точный критерий Фишера) и угрозы (67% против 8%, соответственно, $p < 0,01$, точный критерий Фишера). Также были обнаружены различия между эффектом доз 100 и 300 мг/кг по проценту животных, проявляющих угрозы (69% против 8%, соответственно, $p < 0,01$, точный критерий Фишера). Эти данные говорят о том, что в группе A2 вальпроат может проявлять

антиагрессивный эффект, повышая, по-видимому, порог для проявления агрессивной реакции.

В группе А20 дисперсионный анализ выявил влияние фактора «доза» на время разбрасывания чужой подстилки ($H(2, 38) = 10,54$; $p < 0,01$), время аутогруминга ($H(2, 38) = 7,40$; $p < 0,05$) и число вращений ($H(2, 38) = 8,79$; $p < 0,05$). Последующее сравнение U-критерием выявило следующие отличия: по сравнению с физиологическим раствором дозозависимо снижалось время разбрасывания чужой подстилки ($U = 44$; $p < 0,05$, для дозы 100 мг/кг; $U = 13$; $p < 0,01$, для дозы 300 мг/кг); время аутогруминга ($U = 22$; $p < 0,01$, для дозы 300 мг/кг) и число вращений ($U = 25$; $p < 0,01$, для дозы 300 мг/кг). Также были обнаружены различия между эффектом доз 100 и 300 мг/кг по времени аутогруминга ($U = 48$; $p < 0,05$). В группе с введением препарата в дозе 300 мг/кг, по сравнению с введением физиологического раствора стало ниже число атак ($U = 30$; $p < 0,05$), при этом латентное время атак повысилось ($U = 28,5$; $p < 0,05$) (рис. 15). В группе А20 по сравнению с введением физиологического раствора препарат в дозе 100 мг/кг снижал процент животных, проявлявших разбрасывание чужой подстилки (100% vs 69%; $p < 0,05$, точный критерий Фишера) и вращения (64% vs 25%; $p < 0,05$). При аналогичном сравнении препарат в дозе 300 мг/кг снижал процент животных, проявлявших атаки (91% vs 36%, соответственно, $p < 0,05$), разбрасывание чужой подстилки (100% vs 54%; $p < 0,05$), угрозы (54% vs 9%; $p < 0,05$) и вращения (64% vs 9%; $p < 0,05$). Индивидуальный анализ поведения самцов из группы А20, которые на фоне вальпроата в дозе 300 мг/кг демонстрировали агрессию, показал, что у 3-х из 4-х самцов произошло существенное усиление агрессии: время атак было в три раза больше, чем у животных на фоне введения физиологического раствора ($122.3 \pm 9,2$ и $39.4 \pm 6,4$, соответственно, $p < 0,05$).

Поскольку время, проведенное возле перегородки, может отражать уровень агрессивной мотивации у самцов мышей (Кудрявцева, 2003), было предположено, что вальпроат, по крайней мере, у самцов А2, снижал ее уровень. Об этом говорит также существенное снижение числа угроз у этих самцов под действием большой дозы вальпроата. В то же время, для самцов А20, по-видимому, такой вывод делать нельзя, поскольку многие самцы демонстрировали патологические формы

поведения такие как: позы полной неподвижности, дискоординация движений и падения при вставании на задние лапы. В то же время только 36% самцов A2 и лишь при введении большой дозы препарата кратковременно демонстрировали позу полной неподвижности; падения были отмечены только у 18% самцов этой группы.

С одной стороны, можно предположить, что препарат снижает агрессивность самцов мышей с длительным опытом агрессии. С другой стороны, видимое снижение агрессивности, оцениваемое по увеличению латентного времени атак и снижению числа атак может быть результатом токсического эффекта препарата у самцов A20. В пользу второго предположения говорит появление у самцов A20 нехарактерных для них форм поведения – заторможенности, переходящей в полную неподвижность и падений. Однако необходимо отметить, что на фоне введения препарата в дозе 300 мг/кг у тех самцов A20, которые все же проявляли агрессию, время атак было в три раза больше, чем у самцов этой группы на фоне введения физиологического раствора. Можно предположить, что, по крайней мере, у некоторых особей усиление выраженности агрессивного поведения может быть побочным эффектом препарата.

Выводы. В целом, можно сделать вывод, что у самцов мышей с кратковременным опытом агрессии вальпроат в дозе 100 мг/кг оказал слабый эффект на агрессивное поведение животных. Однако можно полагать, что доза в 300 мг/кг оказывала антиагрессивный эффект, оцениваемый по снижению агрессивной мотивации в тесте «перегородка», снижению числа угроз, и, главное, по снижению числа самцов, демонстрирующих агрессию. Вальпроат, по-видимому, повышает порог для проявления агрессии, за счет снижения агрессивной мотивации. В то же время у самоцов с длительным опытом агрессии препарат имел явно токсический эффект (данные опубликованы в статье Смагин и др., 2010а).

3.5 Изменение поведения самцов мышей с разным опытом агрессии под влиянием налтрексона

Однократное введение налтрексона самцам мышей с различным опытом агрессии. В группе A2 было обнаружено влияние фактора «доза препарата» для времени ($H(2, N = 37) = 7,88; p < 0,019$) и числа атак ($H(2, N = 37) = 9,19; p < 0,01$),

и общего времени враждебного поведения ($F(2, 34) = 7,7$; $p < 0,002$). Последующее сравнение показало снижение числа атак при дозах 1 и 2 мг/кг ($p < 0,033$ и $p < 0,005$, соответственно), времени атак ($p < 0,022$ и $p < 0,014$, соответственно), времени демонстрации враждебного поведения ($p < 0,011$ и $p < 0,007$, соответственно) по сравнению с введением физиологического раствора. По остальным параметрам различий выявлено не было (рис. 17, табл. 6).

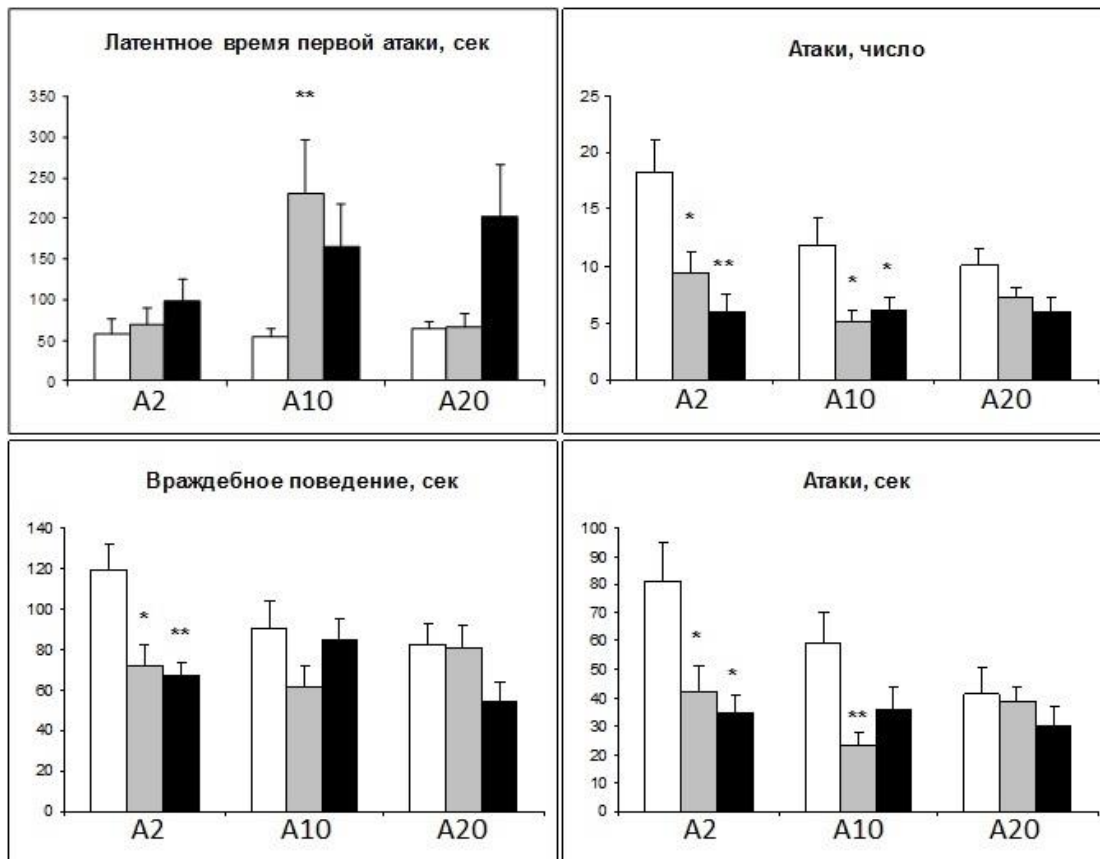


Рисунок 17. Влияние однократного введения налтрексона на агрессивное поведение самцов мышей в тесте «агонистические взаимодействия». Белые столбы – введение физиологического раствора; серые – введение налтрексона в дозе 1мг/кг; черные – налтрексона в дозе 2мг/кг; сравнение внутри групп A2, A10, A20: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с введением физиологического раствора в данной группе самцов.

В группе самцов A10 было обнаружено влияние фактора «доза препарата» для числа ($H(2, N = 40) = 6,2$; $p < 0,045$) и времени ($H(2, N = 40) = 8,6$; $p < 0,014$) атак, латентного времени первой атаки ($H(2, N = 40) = 6,45$; $p < 0,04$), времени проявления ($H(2, N = 40) = 6,07$; $p < 0,048$) и числа эпизодов аутогруминга ($F(2, 37) = 3,2$; $p < 0,048$). Последующее сравнение показало, что при введении налтрексона в дозе 1 мг/кг время и число атак было ниже ($p < 0,002$ и $p < 0,021$, соответственно), а латентное время первой атаки выше ($p < 0,007$) по сравнению с введением

физиологического раствора. При введении налтрексона в дозе 2 мг/кг число атак также было снижено ($p < 0,046$) по сравнению с введением физиологического раствора. Время аутогруминга было ниже при введении налтрексона в дозе 2 мг/кг по сравнению с дозой 1 мг/кг ($p < 0,012$). В группе A20 статистический анализ не выявил влияние фактора «доза препарата» ни для одного параметра поведения.

Таблица 6. Влияние налтрексона на ассоциированные формы поведения в тесте «агонистические взаимодействия»

Параметры поведения	A2	A10	A20
Разбрасывание чужой подстилки, N			
физиологический раствор	12,8 ± 1,8	17,0 ± 2,8	22,4 ± 3,1 *
налтрексон, 1 мг/кг	11,7 ± 1,3	14,0 ± 2,2	20,7 ± 3,2
налтрексон, 2 мг/кг	12,5 ± 2,0	20,8 ± 2,8	13,3 ± 2,7
Разбрасывание подстилки, с			
физиологический раствор	36,3 ± 7,5	31,3 ± 6,2	40,0 ± 5,3
налтрексон, 1 мг/кг	26,9 ± 4,7	30,6 ± 5,2	42,1 ± 9,9
налтрексон, 2 мг/кг	32,0 ± 5,1	41,4 ± 6,2	24,3 ± 5,2
Аутогруминг, N			
физиологический раствор	6,2 ± 1,2	10,2 ± 1,9	11,9 ± 2,3 *
налтрексон, 1 мг/кг	6,7 ± 1,0	12,1 ± 1,5	15,2 ± 2,8
налтрексон, 2 мг/кг	7,1 ± 1,2	7,1 ± 1,0	13,9 ± 2,7
Аутогруминг, с			
физиологический раствор	19,2 ± 3,4	25,3 ± 6,4	23,5 ± 5,6
налтрексон, 1 мг/кг	23,1 ± 6,5	33,9 ± 5,9	36,0 ± 7,1
налтрексон, 2 мг/кг	25,5 ± 6,7	22,0 ± 6,1 +	41,8 ± 8,8
Агрессивный груминг, % животных			
физиологический раствор	7 %	0 %	0 %
налтрексон, 1 мг/кг	8 %	33 %	0 %
налтрексон, 2 мг/кг	0 %	13 %	0 %
Вращения, % животных			
физиологический раствор	7 %	25 %	80 % ## \$
налтрексон, 1 мг/кг	0 %	33 %	50 %
налтрексон, 2 мг/кг	9 %	31 %	55 %
Угрозы, % животных			
физиологический раствор	100 %	50 % #	30 % ##
налтрексон, 1 мг/кг	75 %	33 %	70 %
налтрексон, 2 мг/кг	82 %	44 %	55 %
Число животных в группе			
физиологический раствор	14	12	10
налтрексон, 1 мг/кг	12	12	10
налтрексон, 2 мг/кг	11	16	11

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой A2; + $p < 0,05$ по сравнению с введением налтрексона в дозе 1 мг/кг; сравнение между группами самцов с введением физиологического раствора: # $p < 0,01$, ## $p < 0,001$ по сравнению с группой A2, \$ $p < 0,05$ по сравнению с группой A10, точный критерий Фишера. N – число действий.

Было обнаружено влияние фактора «опыт агрессии» (группы A2, A10, A20) на число эпизодов аутогруминга ($H(2, N = 36) = 7,26; p < 0,027$), разбрасывания чужой подстилки ($F(2,33) = 3,6; p < 0,04$), число вращений ($H(2, N = 36) = 14,43; p < 0,0007$) и угроз ($H(2, N = 36) = 14,12; p < 0,0009$). При последующем сравнении было найдено увеличение числа эпизодов аутогруминга ($p < 0,011$) и разбрасывания чужой подстилки ($p < 0,049$), и снижение числа угроз ($p < 0,0002$) в группе A20 по сравнению с A2. Увеличивалось число вращений в группе A20, как по сравнению с A2 ($p < 0,001$), так и по сравнению с A10 ($p < 0,041$).

Под влиянием повторного опыта агрессии существенно увеличивалось число животных (%), демонстрирующих вращения: число самцов, проявляющих вращения в группе A20 с введением физиологического раствора было больше, чем в группе A2 и A10 ($p < 0,0005$ и $p < 0,015$, соответственно, точный критерий Фишера). Число самцов, демонстрирующих угрозы, снижалось от теста к тесту: в группе A2 было больше таких животных, чем в группе A10 ($p < 0,004$) и группе A20 ($p < 0,0003$).

Как и ранее (Липина и др., 1998; Кудрявцева и др., 2001), антагонист опиоидных рецепторов налтрексон в дозах, блокирующих все типы опиоидных рецепторов, оказывал антиагрессивный эффект у самцов с небольшим опытом агрессии по сравнению с самцами, которым вводили физиологический раствор. Под влиянием налтрексона преимущественно произошло снижение прямых (атаки) и непрямых (разбрасывание подстилки партнера) форм агрессии, но не других форм поведения.

Однократное введение налтрексона в дозе 2 мг/кг самцам мышей A20-Д. Было обнаружено влияние фактора «группа» (самцы A20, A20-Д с введением физиологического раствора и A20-Д с введением налтрексона) на время атак ($F(2,57) = 3,54; p < 0,036$), на время ($F(2,57) = 3,73; p < 0,030$) и число ($F(2,57) = 4,19; p < 0,020$) разбрасывания чужой подстилки, общее время враждебного поведения ($F(2,57) = 6,94; p < 0,002$), число аутогруминга ($F(2,57) = 3,14; p < 0,050$), число вращений ($H(2, N = 60) = 15,6; p < 0,004$) и угроз ($H(2, N = 60) = 11,05; p < 0,004$). Последующее сравнение показало, что в группе A20-Д с введением налтрексона было меньше общее время атак ($p < 0,042$), время ($p < 0,025$) и число

($p < 0,023$) разбрасывания чужой подстилки, а также ниже общее время враждебного поведения ($p < 0,002$) (табл. 7) по сравнению с группой А20-Д, которой вводили физиологический раствор. После периода депривации произошло снижение числа вращений как в группе с введением налтрексона ($p < 0,0007$), так и в группе с введением физиологического раствора ($p < 0,004$) по сравнению с группой самцов до периода депривации. Число угроз, наоборот, в группе с введением налтрексона было выше, чем в группе до депривации ($p < 0,002$). В таблице 7 данные по показателям вращений и угроз представлены в виде процента животных, их демонстрирующих. Под действием налтрексона число самцов, у которых произошло усиление агрессивности после депривации, стало значительно меньше, чем при введении физиологического раствора (26,7 % vs 68,8 %, соответственно, $p < 0,023$).

Таблица 7. Поведение самцов А20-Д в тесте «агонистические взаимодействия» после однократного введения налтрексона

Параметры поведения	А20	А20-Д Физиологический раствор	А20-Д Налтрексон
Атаки, латентное время, с	62,7 ± 12,8	28,5 ± 6,4	38,1 ± 12,5
Атаки, N	9,7 ± 0,7	14,0 ± 2,2	9,4 ± 1,8
Атаки, с	50,7 ± 5,3	72,1 ± 9,7	43,5 ± 6,9 +
Разбрасывание чужой подстилки, N	17,0 ± 1,3	22,9 ± 2,4	14,7 ± 2,2 +
Разбрасывание чужой подстилки, с	47,0 ± 4,6	59,4 ± 7,4	33,7 ± 5,5 +
Враждебное поведение, с	113,5 ± 8,8	133,4 ± 8,4	77,1 ± 8,1 ++
Аутогруминг, N	11,4 ± 1,1	15,1 ± 1,9	16,6 ± 2,4
Аутогруминг, с	22,1 ± 3,1	26,9 ± 4,2	36,1 ± 5,8
Агрессивный груминг, % животных	23 %	7 %	0 %
Вращения, % животных	90 %	50 % *	46 % *
Угрозы, % животных	61 %	86 %	80 %
Число животных в группе	31	14	15

Примечание: * $p < 0,01$ по сравнению с группой животных А20, точный критерий Фишера (для % животных), + $p < 0,05$ ++ $p < 0,001$ по сравнению с введением физиологического раствора. N – число действий.

Таким образом, после периода депривации, в течение которой самцы были лишены возможности демонстрировать агрессию, однократное введение налтрексона привело к выраженному снижению агрессивности.

Хроническое превентивное введение налтрексона в дозе 2 мг/кг агрессивным самцам. Парное сравнение 2-х групп самцов с введением физиологического раствора и налтрексона проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни и t-

критерия Стьюдента. Было показано, что по сравнению введением физиологического раствора, при введении налтрексона у самцов увеличивалось время пребывания возле перегородки в реакции на партнера ($p < 0,023$) и время враждебного поведения ($p < 0,043$). Не обнаружено эффекта налтрексона на другие параметры поведения (табл. 8).

Таблица 8. Хроническое превентивное введение налтрексона: тест «перегородка» и «агонистические взаимодействия».

Параметры	Физиологический раствор	Налтрексон
Тест перегородка		
Подходы, N	19,9 ± 0,9	20,9 ± 1,3
Общее время пребывания, с	90,3 ± 8,4	113 ± 9,1*
Агрессивные взаимодействия		
Латентное время, с	139,8 ± 43,1	99,1 ± 20,5
Атаки, N	8,4 ± 1,6	14,9 ± 3,5
Общее время атак, с	37,4 ± 7,4	57,9 ± 12,9
Разбрасывание чужой подстилки, N	17,7 ± 1,6	20,7 ± 2,0
Разбрасывание чужой подстилки, с	34,3 ± 3,7	44,5 ± 7,3
Враждебное поведение, с	77,5 ± 9,9	119 ± 17,2*
Аутогруминг, N	15,7 ± 1,9	14,5 ± 1,9
Аутогруминг, с	24,6 ± 2,9	18,6 ± 3,4
Агрессивный груминг, % животных	21%	20%
Вращения, % животных	40%	71%
Угрозы, % животных	53%	64%
Число животных в группе	15	14

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с введением физиологического раствора. N – число действий.

Таким образом, превентивное введение налтрексона не оказало протекторного влияния на последствия приобретения повторного опыта агрессии у самцов мышей. И хотя большинство параметров поведения не отличались у особей с введением физиологического раствора или налтрексона, тем не менее, уровень агрессивной мотивации, измеренной в тесте «перегородка» по реакции агрессивного самца на неагрессивного партнера в соседнем отсеке, повысился, и суммарное время враждебного поведения, в которое входит демонстрация атак, разбрасывание подстилки партнера, агрессивный груминг, увеличилось. В целом, можно сказать, что блокада опиоидных рецепторов в процессе формирования агрессивного типа поведения под влиянием повторного опыта агрессии и побед не привела к существенному влиянию на прямые формы агрессии (число и время атак).

Хроническое лечебное введение налтрексона в дозе 2 мг/кг агрессивным самцам А20. Было обнаружено влияние фактора «группа» (самцы А20 до введения препаратов, т.е. до депривации; самцы А20 с хроническим введением физиологического раствора и самцы А20 с хроническим введением налтрексона) для времени атак ($F(2,49) = 3.63$; $p < 0,034$), аутогруминга ($H(2, N = 51) = 7,55$; $p < 0,023$), числа эпизодов разбрасывания чужой подстилки ($F(2,49)=5.77$; $p < 0,006$), числа угроз ($H(2, N = 52) = 6,7$; $p < 0,035$) и числа подходов к перегородке ($H(2, N=49)=6,04$; $p < 0,049$) (табл. 9). Последующие сравнения показали, что в группе самцов с введением налтрексона по сравнению с группой до введения препаратов увеличилось время атак ($p < 0,014$), число эпизодов разбрасывания чужой подстилки ($p < 0,012$), аутогруминга ($p < 0,006$), угроз ($p < 0,023$) и число подходов к перегородке ($p < 0,017$). Группа самцов с введением физиологического раствора не отличалась от группы с введением налтрексона и от группы до введения препарата. Однако, как в группе агрессивных самцов, которым вводили физиологический раствор, так и в группе животных, которым вводили налтрексон у 70 и 75 % (соответственно) самцов после периода депривации произошло усиление проявления агрессии. Под действием налтрексона увеличилось число животных, демонстрирующих угрозы по сравнению с группой до введения препаратов (75 % vs 38,5 %, $p = 0,023$).

Таблица 9. Хроническое лечебное введение налтрексона самцам А20: тест «перегородка» и «агонистические взаимодействия».

Параметры поведения	До депривации	Физиол. раствор	Налтрексон
Тест перегородка			
Подходы, N	13,3 ± 0,9	14,7 ± 1,7	19,2 ± 2,1*
Общее время пребывания, с	104 ± 6,3	90,6 ± 9,6	94,1 ± 10,1
Агрессивные взаимодействия			
Латентное время, с	88,8 ± 22,2	80 ± 34	58,2 ± 11,9
Атаки, N	9,8 ± 1,4	12,7 ± 2,3	13,8 ± 2,2
Общее время атак, с	42,8 ± 5,1	62,8 ± 11,0	66,0 ± 8,1*
Враждебное поведение, с	102,0 ± 7,6	112,9 ± 13	123,0 ± 11,3
Аутогруминг, N	9,2 ± 1,2	12,6 ± 2,7	16,9 ± 2,6**
Аутогруминг, с	18,8 ± 3,2	20,3 ± 4,3	25,9 ± 3,4
Агрессивный груминг, %	12 %	10 %	6 %
Вращения, % животных	27 %	30 %	25 %
Угрозы, % животных	38 %	70 %	75 %*
Число животных в группе	26	10	16

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с группой самцов до депривации. N – число действий.

Известно, что эндогенные опиоиды включаются в поведенческие паттерны, связанные с эмоциональностью, ответом организма на стресс, изменением реактивности к боли, положительным подкреплением. Приводятся доказательства их участия в регуляции социального аффекта и приспособления, в контроле агрессивного поведения (van Ree, Gerrits et al., 1999). Система вознаграждения играет важную роль в проявлении различных форм индивидуального и социального поведения, в том числе и агрессивного. Следует обратить внимание на то, что если у самцов без последовательного опыта агрессии можно снизить уровень агрессии, активируя, например, серотонергическую систему мозга (de Boer, Koolhaas, 2005; Miczek, Faccidomo et al., 2007) или ингибируя, например, катехоламинергические или опиоидергические системы (Пошивалов, 1986), или влияя на гормональный фон, то у особей с повторным опытом агрессии, подкрепляемой победами, теми же препаратами и в тех же дозах такого эффекта выявить не удалось.

Выводы. Таким образом, налтрексон в наших исследованиях снизил проявление агрессии при однократном введении самцам в группах A2 и A10 и был неэффективен у самцов в группе A20. Однако после периода депривации от агрессии, однократное введение налтрексона привело к выраженному снижению агрессивности. Преимущественно под влиянием налтрексона произошло снижение прямых (атаки) и непрямых (разбрасывание подстилки партнера) форм агрессии. Хроническое введение препарата самцам в процессе формирования агрессивного типа поведения или в период прекращения агонистических взаимодействий не оказало какого-либо антиагрессивного эффекта, скорее, усилил агрессивную мотивацию и проявление некоторых форм агрессии (данные опубликованы в статье Бондарь, Смагин и др., 2011).

3.6 Изменение поведения самцов мышей с разным опытом агрессии под влиянием хронического введения хлорида лития

Тест «перегородка». Хроническое превентивное введение хлорида лития агрессивным самцам в процессе приобретения повторного опыта агрессии (табл. 10) привело к снижению общего времени пребывания возле перегородки в реакции на партнера в соседнем отсеке ($t = 2,79$; $p < 0,011$) и повышению общего времени

демонстрации повторяющегося поведения – аутогруминга ($t = 2,19$; $p < 0,040$) по сравнению с поведением самцов, которым вводили физиологический раствор.

Таблица 10. Влияние хлорида лития при превентивном и лечебном способах введения на поведение самцов мышей в тесте «перегородка».

Параметры поведения	Превентивное введение		Лечебное введение	
	Физиол. р-р	Лития хлорид	Физиол. р-р	Лития хлорид
Подходы, N	17,7 ± 1,5	15,3 ± 1,5	14,9 ± 1,8	14,1 ± 1,6
Общее время, с	118,2 ± 14,1	73,1 ± 7,9*	78,3 ± 9,9	74,4 ± 11,1
Среднее время, с	6,9 ± 0,9	5,3 ± 0,5	5,3 ± 0,6	5,1 ± 0,5
Аутогруминг, N	13,2 ± 1,0	16,9 ± 1,9	18,6 ± 2,0	19,6 ± 2,0
Аутогруминг, с	30,7 ± 3,1	61,4 ± 13,1*	80,6 ± 14,7	54,6 ± 9,8
Число животных	11	12	14	14

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с введением физиологического раствора (физиол. р-р), t-критерий Стьюдента. N – число действий.

В целом можно было бы думать, что хроническое превентивное введение лития оказало положительный протекторный эффект и предотвратило развитие высокого уровня агрессивной мотивации. Однако при этом увеличилось общее время повторяющегося поведения – аутогруминга, который можно рассматривать как показатель смещенной активности и стереотипий. С учетом данных по эффекту лития на поведение самцов в тесте ПКЛ (см. ниже), с большей вероятностью можно предположить изменение этих форм поведения вследствие высокого уровня тревожности, формируемого под влиянием анксиогенного эффекта лития, что отражает увеличение показателей смещенной активности (аутогруминга) и снижение агрессивной мотивации. При лечебном введении животным со сформированным типом агрессивного поведения, ведущим к развитию патологии агрессивного поведения, литий не оказал эффекта, о чем свидетельствует отсутствие значимых различий в параметрах поведения у агрессивных самцов, которым вводили препарат и физиологический раствор.

Тест ПКЛ. Хроническое превентивное введение хлорида лития оказало анксиогенный эффект, о чем свидетельствует снижение % выходов ($U = 21,00$; $p < 0,05$) и времени ($U = 17,00$; $p < 0,022$) пребывания в открытых рукава по сравнению с введением физиологического раствора в тесте ПКЛ (табл. 11).

Таблица 11. Влияние хлорида лития при превентивном и лечебном способах введения на поведение самцов мышей в тесте ПКЛ.

Параметры поведения	Превентивное введение		Лечебное введение	
	Физиол. р-р	Лития хлорид	Физиол. р-р	Лития хлорид
Открытые рукава, N (%)	5,7 ± 1,7	1,2 ± 1,2*	4,6 ± 1,7	4,2 ± 1,7
Открытые рукава, с (%)	3,2 ± 1,5	0,1 ± 0,1*	2,6 ± 1,4	2,4 ± 1,2
Центр, N (%)	50,3 ± 0,7	52,5 ± 1,2	51,4 ± 0,5	50,7 ± 0,5
Центр, с (%)	46,3 ± 7,1	39,6 ± 6,2	42,5 ± 4,5	38,1 ± 7,5
Закрытые рукава, N (%)	43,9 ± 1,6	46,3 ± 2,0	44,0 ± 1,9	45,2 ± 1,8
Закрытые рукава, с (%)	50,6 ± 7,3	60,3 ± 6,3	54,8 ± 4,5	59,5 ± 7,7
Входы/выходы, N	15,9 ± 2,4	12,4 ± 2,7	19,8 ± 2,2	19,8 ± 2,0
Переходы, N	2,8 ± 1,2	1,9 ± 0,8	5,5 ± 1,0	5,9 ± 1,1
Заглядывания, N	5,0 ± 0,8	4,6 ± 0,9	5,2 ± 0,7	5,5 ± 0,8
Выглядывания, N	5,4 ± 1,6	5,6 ± 0,8	4,8 ± 0,8	5,0 ± 1,1
Число мышей	10	9	13	11

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с введением физиологического раствора (физиол. р-р), U-критерий Манна-Уитни. N – число действий.

В целом, можно сказать, что при превентивном введении в процессе формирования агрессивного типа поведения литий еще больше усиливает состояние тревожности, уровень которой увеличивается под влиянием повторного опыта агрессии (Kudryavtseva et al., 2002). По-видимому, увеличение уровня тревожности сказалось на поведении самцов мышей с повторным опытом агрессии как в тесте ПКЛ, так и в тесте «перегородка». Не было выявлено влияния препарата при лечебном введении ни на один из параметров поведения в ПКЛ по сравнению с введением физиологического раствора (контролем).

Тест «социальные взаимодействия». Агрессивные самцы, которым превентивно вводили хлорид лития, распались на две группы – нечувствительных (Литий-) и чувствительных (Литий+) к его действию (табл. 12).

В среднем у 40% самцов группы Литий+ препарат оказал выраженный эффект как по сравнению с агрессивными самцами, которым вводили физиологический раствор, так и по сравнению с самцами группы Литий-.

Таблица 12. Влияние хлорида лития при превентивном и лечебном способах введения на поведение агрессивных самцов мышей в тесте «социальные взаимодействия».

Параметры поведения	Превентивное введение			Лечебное введение	
	Физиол. р-р	Лития хлорид-	Лития хлорид+	Физиол. р-р	Лития хлорид
Подходы к стакану, N	20,5 ± 1,8	25,4 ± 2,5	2,0 ± 2,0***++	24,8 ± 1,7	25,1 ± 1,5
Подходы к стакану, с	100,7 ± 6,9	113,6 ± 2,6	7,0 ± 7,0***++	107,6 ± 7,4	130,6 ± 7,0*
Среднее время подходов, с	5,2 ± 0,4	4,7 ± 0,5	0,7 ± 0,7***++	4,4 ± 0,3	5,3 ± 0,3*
Вставания на лапы, N	18,8 ± 3,2	19,6 ± 3,2	5,4 ± 1,5***++	21,4 ± 2,3	21,9 ± 2,9
Аутогруминг, N	12,8 ± 1,7	10,7 ± 2,1	9,4 ± 1,8	14,5 ± 1,1	12,9 ± 1,5
Аутогруминг, с	46,5 ± 6,5	42,6 ± 8,2	105,8 ± 41,4	51,8 ± 6,2	41,9 ± 5,0
Сидит: - в углу	63,4 ± 15,4	32,0 ± 8,0	259,3 ± 9,6***++	29,9 ± 5,8	25,1 ± 4,7
- возле стакана	189,0 ± 15,6	236,6 ± 13,6	0,4 ± 0,4***++	230,1 ± 8,2	235,2 ± 9,3
Дистанция, см	982,5 ± 76,2	1045,3 ± 145,2	664,5 ± 115,9	933,5 ± 57,7	954,3 ± 50,0
Число мышей	11	7-8	4-5	14	14

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с введением физиологического раствора (физиол. р-р); ++ $p < 0,01$ по сравнению с группой Литий-, U-критерий Манна-Уитни. N – число действий.

Однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса подтвердил влияние фактора «группа» (физиологический раствор, Литий- и Литий+) на число ($H(2, N=23) = 11,76$; $p = 0,003$), общее время ($H(2, N=23) = 12,87$; $p < 0,002$) и среднее время ($H(2, N=23) = 10,44$; $p = 0,005$) пребывания возле стакана; число ($H(2, N=23) = 9,98$; $p < 0,007$) и время ($H(2, N=23) = 6,20$; $p = 0,045$) вставаний на задние лапы; время нахождения в углу, противоположном стакану ($H(2, N=23) = 11,02$; $p = 0,004$) и возле стакана ($H(2, N=23) = 12,70$; $p = 0,001$). Группа мышей, чувствительных к действию лития (Литий+) отличалась как от группы с введением физиологического раствора, так и от группы нечувствительных к действию лития мышей (Литий-): по меньшему числу ($U = 1,00$; $p < 0,003$ и $U = 0,00$; $p < 0,004$, соответственно), общему ($U = 0,00$; $p < 0,002$ и $U = 0,00$; $p < 0,004$, соответственно) и среднему ($U = 1,00$; $p < 0,003$ и $U = 1,00$; $p < 0,007$, соответственно) времени реагирования на партнера, находившегося под стаканом; по меньшему числу эпизодов ($U = 3,00$; $p < 0,005$ и $U = 0,00$; $p < 0,004$, соответственно) и общему времени ($U = 8,00$; $p < 0,027$ и $U = 4,00$; $p < 0,028$, соответственно) вставаний на задние лапы; по меньшему времени нахождения возле стакана ($U = 0,00$; $p < 0,005$ и $U = 0,00$; $p < 0,007$, соответственно), под которым находился незнакомый

партнер. По сравнению с поведением агрессивных самцов с введением физиологического раствора и по сравнению с самцами группы Литий-, самцы группы Литий+ предпочитали проводить больше времени в углу, противоположном стакану ($U = 0,00$; $p < 0,005$ и $U = 0,00$; $p < 0,007$, соответственно). Не было обнаружено влияние лития на длину пройденной дистанции. Все эти данные свидетельствуют о повышении тревожности и об анксиогенном эффекте лития, вводимом превентивно. Группа самцов нечувствительных к литию (60%) ни по одному параметру поведения не отличалась от самцов, которым вводили физиологический раствор.

При лечебном введении самцам во время депривации хлорид лития оказал анксиолитический эффект, оцениваемый по увеличению интереса к незнакомому партнеру: общее ($t = 2,25$; $p < 0,033$) и среднее ($t = 2,16$; $p < 0,040$) время реагирования на незнакомого партнера под стаканом становилось больше по сравнению с поведением на фоне введения агрессивным самцам физиологического раствора. Таким образом, исследования в тесте «социальные взаимодействия» показали, что хроническое введение лития может оказывать противоположный эффект при превентивном и лечебном способе введения, по крайней мере у части самцов с повторным опытом агрессии.

Тест «агонистические взаимодействия». Хроническое введение хлорида лития не оказало какого-либо статистически значимого влияния на большинство параметров поведения животных в тесте «агонистические взаимодействия»: число и время атак, агрессивный груминг, разрывание и разбрасывание чужой подстилки, а также враждебное поведение, вызвав только при превентивном введении увеличение времени эпизодов аутогруминга ($U = 38$, $p < 0,05$) по сравнению с самцами, которым вводили физиологический раствор (табл. 13).

Этот эффект лития может рассматриваться как свидетельство смещенной активности вследствие, как и в других тестах, увеличения тревожности. Однако не исключено, что литий сам по себе оказывает влияние на стереотипное поведение, как это было показано и в других исследованиях (O'Donnell, Gould, 2007).

Таблица 13. Влияние хлорида лития при превентивном и лечебном способах введения на поведение самцов в тесте «агонистические взаимодействия»

Параметры поведения	Превентивное введение		Лечебное введение	
	Физиол. р-р	Лития хлорид	Физиол. р-р	Лития хлорид
Атаки, N	7,7 ± 2,7	8,4 ± 2,8	7,0 ± 1,1	11,4 ± 2,6
Атаки, с	34,6 ± 19,1	28,6 ± 10,3	41,2 ± 6,9	40,8 ± 8,3
Разбрасывание подстилки, N	19,8 ± 2,9	19,8 ± 2,2	14,1 ± 2,1	11,9 ± 2,6
Разбрасывание подстилки, с	66,0 ± 10,3	75,7 ± 11,9	17,7 ± 3,8	13,7 ± 3,0
Агрессивный груминг, N	3,8 ± 1,5	2,2 ± 0,8	1,5 ± 0,6	1,3 ± 0,7
Агрессивный груминг, с	67,7 ± 28,5	36,1 ± 14,9	26,0 ± 12,9	24,1 ± 13,5
Аутогруминг, N	14,3 ± 2,9	18,2 ± 3,0	35,6 ± 4,3	27,6 ± 3,0
Аутогруминг, с	26,3 ± 5,3	51,1 ± 10,8*	32,4 ± 3,8	44,6 ± 16,0
Ротации, N	2,6 ± 0,9	5,7 ± 1,2	4,2 ± 1,2	4,5 ± 1,0
Обнюхивание, с	22,7 ± 6,9	24,9 ± 4,5	57,6 ± 12,4	56,3 ± 13,2
Враждебное поведение, с	168,2 ± 22,6	140,5 ± 10,5	84,9 ± 10,0	78,6 ± 12,5
Число мышей	12	12	10	11

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с введением физиологического раствора (физиол. р-р), U-критерий Манна-Уитни. N – число действий.

В таблице 14 сведены данные по эффектам хлорида лития самцов мышей исследуемых групп по разным тестам и при разных способах введения.

Таблица 14. Влияние хронического введения хлорида лития на состояние тревожности у агрессивных самцов мышей.

Используемые тесты	Превентивное введение агрессивным самцам	Лечебное введение агрессивным самцам
Перегородка	↓ агрессивная мотивация ↑ смещенная активность Анксиогенный эффект	Нет эффекта
ПКЛ	↑ тревожность Анксиогенный эффект	Нет эффекта
Социальные взаимодействия	↑ тревожность ↓ коммуникативность Анксиогенный эффект (40% самцов)	↑ коммуникативность Анксиолитический эффект
Агонистические взаимодействия	↑ смещенная активность Анксиогенный эффект (?)	Нет эффекта

Примечание. ↑ - повышение, ↓ - снижение параметров поведения у самцов мышей под влиянием хронического введения хлорида лития по сравнению с аналогичными показателями у животных, которым вводили физиологический раствор.

В настоящей работе исследуются эффекты хлорида лития, который используется в клинике для купирования психозов, сопровождаемых проявлениями агрессивного поведения. Предполагалось, что введение хлорида лития в процессе

формирования агрессивного типа поведения, а также во время депривации может оказать положительный эффект хотя бы на некоторые из измененных форм поведения и психоэмоционального состояния самцов мышей с повторным опытом агрессии. Анализ показал, что эффекты хронического введения препарата в определенной степени обусловлены контекстом ситуации (тестом) и способами введения.

При лечебном введении самцам в период прекращения агонистических взаимодействий, был выявлен анксиолитический эффект лития у агрессивных самцов в тесте «социальные взаимодействия», оцениваемый по увеличению реакции на партнера, то есть по увеличению коммуникативности в условиях борьбы двух мотиваций – страха и исследования, возникающих на нейтральной территории. Однако в других тестах: в ПКЛ, «перегородка» и «агонистические взаимодействия» – не было обнаружено каких-либо эффектов лития ни на один из параметров поведения, о чем свидетельствует отсутствие значимых различий при сравнении агрессивных самцов, которым вводили препарат и физиологический раствор.

Ранее нами было показано, что хроническое введение препаратов налтрексона и диазепама при превентивном и лечебном введении не оказали существенного влияния на поведение агрессивных самцов (Бондарь и др., 2011; Григорьева и др., 2013). Таким образом, как и ранее, становится верным заключение, что эффект хлорида лития, как и многих других, если не всех препаратов, зависит не только от дозы, но и от нейрохимического фона, на которые накладывается фармакологическое воздействие (Kudryavtseva et al., 2008).

Выводы. При хроническом введении во время агонистических взаимодействий литий вызывает анксиогенный эффект, который может оказать влияние на многие формы поведения, что и было выявлено при превентивном введении. При хроническом введении во время депривации этот же препарат может оказывать анксиолитический эффект. Однако, очевидно, что хлорид лития, по крайней мере, в примененной дозе не имеет антиагрессивного действия (данные опубликованы в статье Смагин, Кудрявцева, 2014).

3.7 Влияние повторного опыта агрессии на процессы нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа и нейрональную активность в миндалине

C-Fos положительные клетки в разных отделах миндалины у агрессивных самцов мышей. Было посчитано количество *c-Fos* положительных клеток в базолатеральной (BLA), базомедиальной (BMA) и центральной (CEA) области миндалины в группе A20 и у контрольных животных. Двухфакторный ANOVA выявил достоверное влияние фактора «группа» (контроль, A20) ($F(1, 36) = 6,81$; $p < 0,013$) и фактора «область миндалины» (BLA, BMA, CEA) ($F(2, 36) = 9,19$; $p < 0,001$) на число *c-Fos* положительных клеток. Последующее сравнение с использованием *t*-критерия Стьюдента выявило, что у контроля число *c-Fos* положительных клеток в BLA выше по сравнению с BMA и CEA ($p < 0,005$ и $p < 0,002$, соответственно) (рис. 18). Число *c-Fos* положительных клеток в группе A20 в BLA было достоверно ниже по сравнению с контролем ($p < 0,015$). Так как наибольшие изменения произошли в BLA, эта область была выбрана для дальнейшего исследования эффектов повторного опыта агрессии и ее депривации.

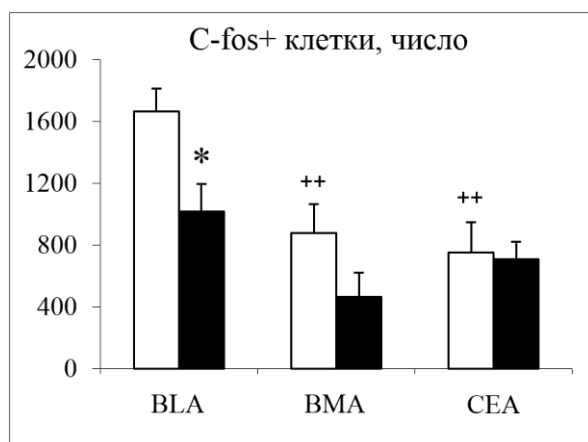


Рисунок 18. C-Fos-положительные клетки в различных отделах миндалины у контроля и A20. Серые столбы – контроль, черные столбы – группа A20. * $p < 0,05$ vs контроль, ++ $p < 0,01$ по сравнению с BLA у контроля, *t*-критерий Стьюдента.

C-Fos положительные клетки в базолатеральной миндалине у самцов мышей с разным опытом агрессии. *C-Fos* положительные клетки были подсчитаны в BLA у самцов A10 и A20, а также у A20-Д. С помощью однофакторного ANOVA были найдены влияние фактора «группа» (контроль, A20, A20-Д) ($F(2, 15) = 4,73$; $p < 0,025$) и фактора «опыт агрессии» (контроль, A10, A20) ($F(2, 15) = 5,001$; $p < 0,021$) на число *c-Fos*-положительных клеток. Последующее сравнение групп с использованием *t*-критерия Стьюдента выявило, что по сравнению с контролем

число c-Fos положительных клеток было ниже у группы A10 ($t = 2,41$; $p < 0,037$) и A20 ($t = 2,78$; $p < 0,019$) (рис. 19, 20).

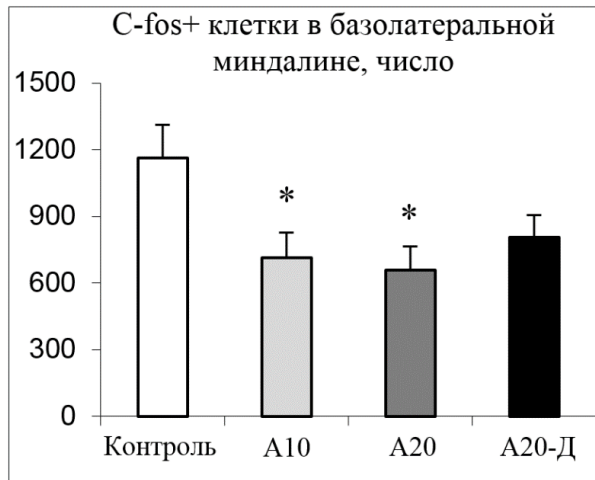


Рисунок 19. С-Fos-положительные клетки в базолатеральной миндалине у самцов мышей с разным опытом агрессии. $p < 0,05$ по сравнению с контролем, t-критерий Стьюдента.

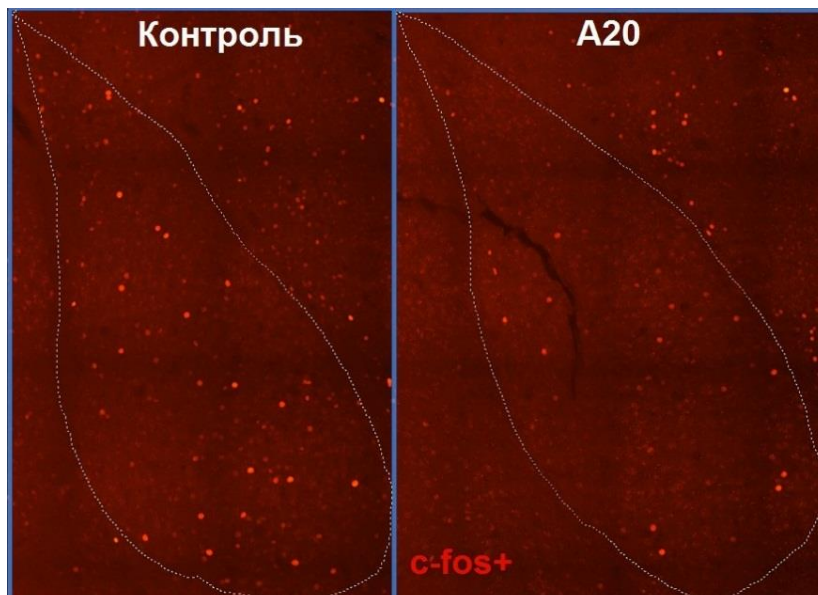


Рисунок 20. С-Fos-положительные клетки на срезах мозга самцов из групп Контроль и A20.

Выделена базолатеральная область миндалины.

BrdU-, *PSA-NCAM*- и *c-Fos*-положительные клетки в зубчатой извилине гиппокампа у самцов мышей с разным опытом агрессии. BrdU-положительные клетки были посчитаны в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа у контроля, A10, A20 и A20-Д. Однофакторный ANOVA выявил влияние фактора «группа» (контроль, A20, A20-Д) ($F(2, 36) = 3,91$; $p < 0,029$). Последующее сравнение с использованием t-критерия Стьюдента выявило, что по сравнению с контролем у A20 и A20-Д выше число BrdU-положительных клеток ($t = 2,41$; $p < 0,022$ и $t = 2,48$; $p < 0,021$, соответственно) (рис. 21, 22).

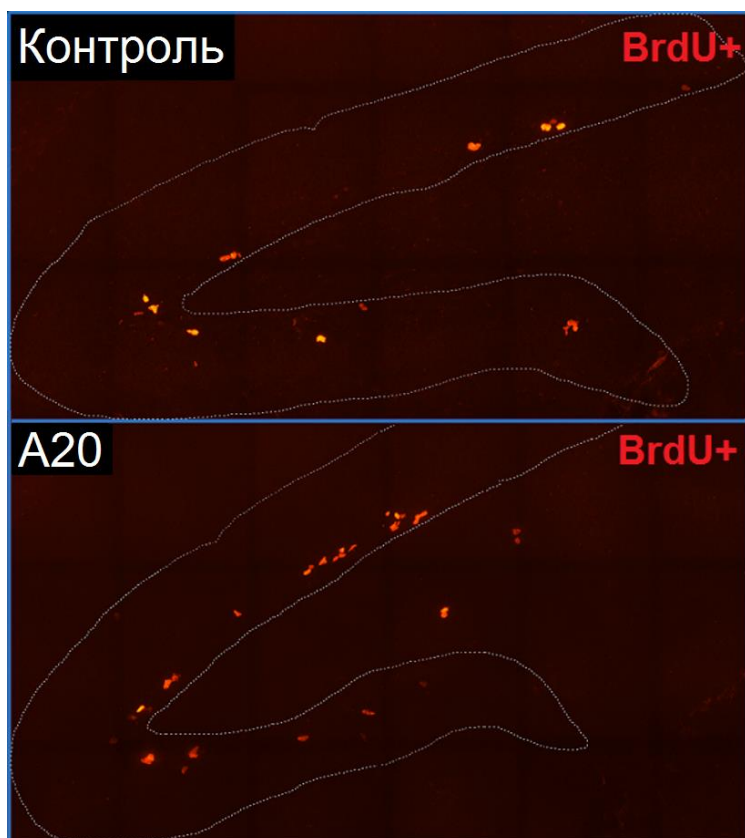
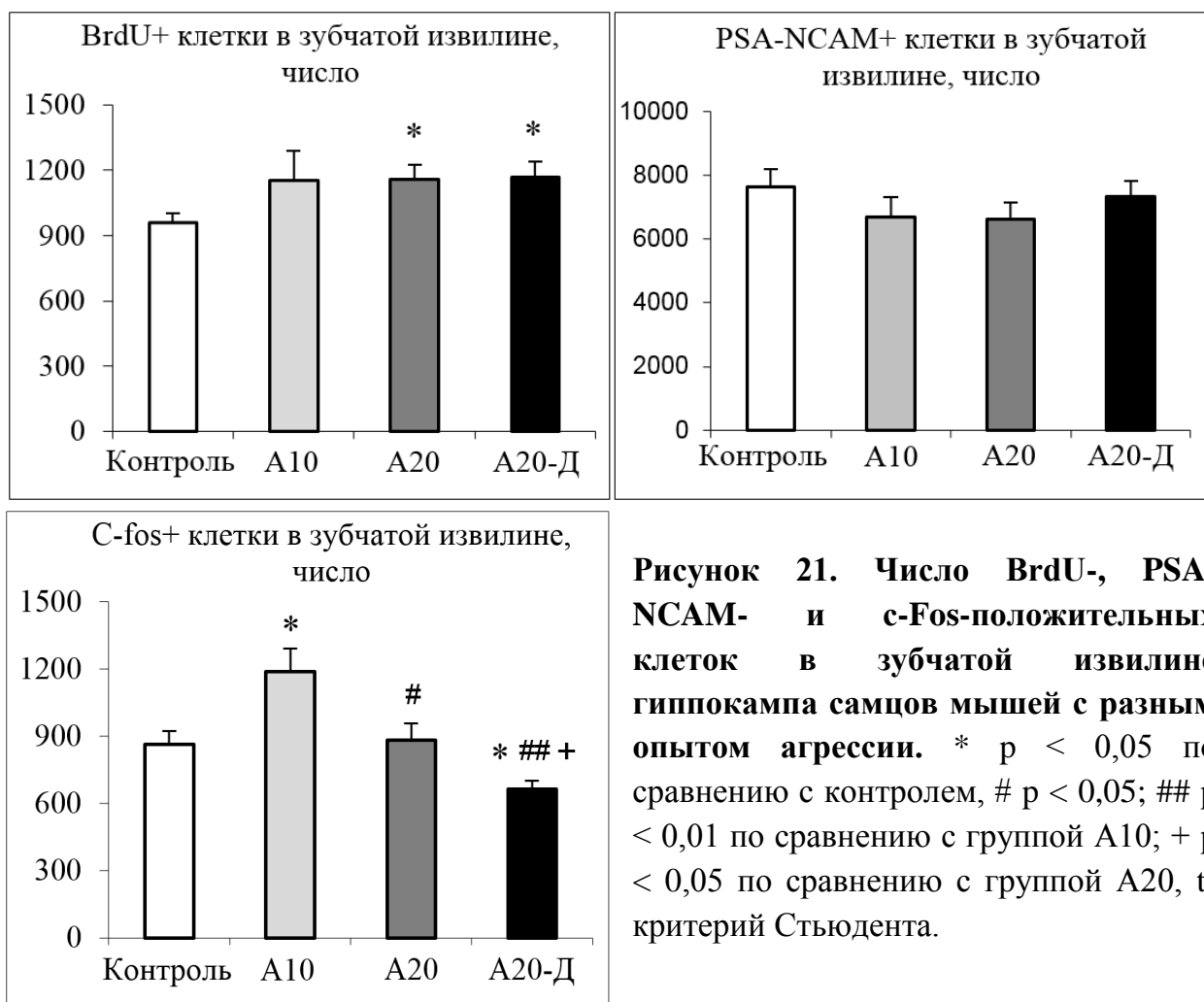


Рисунок 22. BrdU-положительные клетки на срезах мозга самцов из групп Контроль и A20. Выделена зубчатая извилина гиппокампа.

Число PSA-NCAM-положительных клеток не отличалось достоверно во всех сравниваемых группах (контроль, A10, A20, A20-Д). С помощью однофакторного ANOVA выявили достоверное влияние фактора «группа» (контроль, A20, A20-Д) ($F(2, 13) = 3,91$; $p < 0,047$) и фактора «опыт агрессии» (контроль, A10, A20) ($F(2, 14) = 5,14$; $p < 0,021$) на число c-Fos положительных клеток в зубчатой извилине гиппокампа. Последующее сравнение с использованием t-критерия Стьюдента показало, что по сравнению с контролем выше число c-Fos клеток в группе A10 ($t = 2,743$; $p < 0,021$) и ниже в группе A20-Д ($t = 2,653$; $p < 0,026$). По сравнению с самцами A10 число c-Fos положительных клеток ниже в группе A20 ($t = 2,344$; $p < 0,044$) и A20-Д ($t = 4,478$; $p < 0,002$). Число c-Fos положительных клеток у A20-Д достоверно ниже, чем у A20 ($t = 2,636$; $p < 0,030$).

Изменения нейрональной активности в миндалине побежденных мышей преимущественно ассоциируется со страхом, опасностью и тревожно-подобным состоянием. Увеличение Fos-иммунореактивности после агонистических взаимодействий было также обнаружено в областях мозга у доминантных и агрессивных животных (Kollack-Walker et al., 1997; Pan et al., 2010; Morrison et al., 2012). Можно предположить, что во всех этих работах авторы наблюдали естественную реакцию нормального животного на социальные стимулы, которые увеличивают нейрональную активность в отделах миндалины и которые вовлечены в регуляцию эмоций и хранение эмоциональных аспектов воспоминаний (Etkin, Wager, 2007; Goossens et al., 2007). Выраженное снижение нейрональной активности в миндалине в наших экспериментах может быть последствием длительных агонистических взаимодействий, приводящих к изменению психоэмоционального состояния и ассоциированного поведения у агрессоров. После периода депривации нейрональная активность имеет некоторую тенденцию к восстановлению до контрольного уровня.

Примечательно, что в зубчатой извилине гиппокампа происходят другие динамические изменения числа c-Fos-положительных клеток: увеличение в группе самцов A10 по сравнению с контрольным уровнем, уменьшение в группе самцов A20 по сравнению с A10, и уменьшение в группе A20-Д по сравнению с контролем, A10 и A20. В то же самое время длительный повторный опыт агрессии

стимулирует пролиферацию клеток: происходит увеличение числа BrdU-положительных клеток в зубчатой извилине гиппокампа в группе A20 и A20-Д по сравнению с контролем.

Есть данные, демонстрирующие изменение нейрогенеза в гиппокампе у агрессивных мышей. Например, у мышей, прошедших селекцию на высокий уровень агрессии, больше пролиферирующих клеток в гиппокампе, чем у мышей, селектированных на низкий уровень агрессии (Veenema et al., 2004). Положение животного в иерархии влияет на нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа у взрослых крыс, что было показано с использованием «системы видимых нор» (visible burrow system). Хотя число пролиферирующих клеток не отличалось у групп доминантов и субординантов, у доминантных мышей было обнаружено большее число новых нейронов по сравнению с субординантными мышами и контролем (Kozorovitskiy, Gould, 2004). Можно предположить, что противоположные изменения нейрогенеза в гиппокампе у самцов мышей с альтернативным социальным поведением связаны с формированием различной нейрогенной среды, формирующейся в областях мозга под влиянием длительного положительного и отрицательного социального опыта.

Выводы. В данной работе впервые было показано, что повторный опыт агрессии стимулирует пролиферацию клеток в субгранулярной зоне зубчатой извилины в гиппокампе у взрослых мышей: число клеток, меченных BrdU, было выше в группе A20 по сравнению с контролем. После периода депривации от агрессии не происходит восстановления числа BrdU-положительных клеток до контрольного уровня. Число c-Fos-положительных клеток увеличивается в группе A10 по сравнению с контролем, затем происходит уменьшение в группе A20 по сравнению с A10, после депривации происходит снижение по сравнению с контролем, A10 и A20. Также было обнаружено динамическое уменьшение c-Fos положительных клеток в BLA у самцов в группах A10 и в особенности A20 по сравнению с контролем. Из этого следует, что изменения нейрональной активности аккумулируются с приобретением положительного опыта побед. После 2 недель депривации от агрессии было обнаружено некоторое восстановление числа c-Fos-положительных клеток до контрольного уровня в миндалине у самцов A20-Д.

Глава 4. Общая дискуссия

Ранее было показано, что у самцов мышей под влиянием повторного опыта агрессии формируется патология поведения, которая характеризуется повышенной тревожностью и раздражительностью, нарушениями когнитивных функций и двигательной активности, в частности появлением стереотипий и гиперактивности и многими другими симптомами (Kudryavtseva, 2006; Kudryavtseva et al., 2014). У агрессивных самцов теряется способность к социальному распознаванию: они не отличают самца от самки, нападают на самцов, демонстрирующих полное подчинение, или ювенильных особей (Кудрявцева и др., 1997а; Бондарь, Кудрявцева, 2005), и даже на анестезированных животных. Некоторые самцы демонстрируют немотивированную агрессию, враждебность по отношению к партнеру в любой ситуации. Агрессивная мотивация является преобладающей в большинстве случаев социальных взаимодействий. Суммарно все эти данные свидетельствуют о том, что у животных развивается психоэмоциональное расстройство.

Одним из основных доказательств формирования устойчивого психоэмоционального расстройства у людей является длительное сохранение измененных нейрофизиологических и психоэмоциональных характеристик после прекращения патогенного воздействия. Согласно критериям DSM-IV, если через две недели патологическое состояние не возвращается в норму после прекращения действия фактора его вызвавшего, такое состояние рассматривается как болезнь, требующая фармакологической коррекции. В задачу этой диссертационной работы как раз и входило проведение исследования психоэмоционального состояния самцов мышей с длительным опытом агрессии после периода прекращения конфронтаций (депривация), в течение которого они были лишены возможности участвовать в агонистических взаимодействиях с целью подтверждения развития патологии поведения.

Оказалось, что такое последствие повторного опыта агрессии, как повышенный уровень тревожности, не снижается после прекращения агонистических взаимодействий, по крайней мере, в течение 2-х недель. Это

свидетельствует об устойчивости возникших изменений в психоэмоциональном состоянии самцов. Двигательная и исследовательская активность, оцениваемая в тесте «открытое поле», не изменилась после периода депривации по сравнению с контролем, но, сохранились формы поведения, характеризующие двигательные расстройства (стереотипии, ротации). После депривации существенно увеличился уровень агрессии, оцениваемый в тесте «агонистические взаимодействия»: увеличилось число и время демонстрации как прямой (атаки), так и не прямой (разбрасывание чужой подстилки) агрессии.

Была предпринята попытка снизить высокую агрессивность, предоставив самцам мышей во время периода депривации источники положительного подкрепления, такие как раствор сахарозы и половые взаимодействия с самками. Известно, что мыши в норме предпочитают пить раствор сахарозы по сравнению с водой в условиях свободного выбора (Bondar et al., 2009b). Предполагалось, что произойдет замена одного источника положительного подкрепления (агонистические взаимодействия, завершающиеся победами) другим (раствор сахарозы), что впоследствии снизит агрессию (Смагин, Кудрявцева, 2012). И.В. Белозерцева с коллегами (Belozertseva et al., 2004) также показали, что в определенных экспериментальных условиях существует связь между агрессивным поведением и потреблением сахара. Более того, последние исследования на людях выявили прямое влияние глюкозы на агрессивность (DeWall et al., 2011): участники эксперимента, которые пили напиток с глюкозой, вели себя менее агрессивно в провоцирующей среде, чем те, которые пили напиток “плацебо”. Также, как и раствор сахарозы, половые взаимодействия с самками являются источником положительного подкрепления для самцов мышей (Kudwa et al., 2005; Hull, Dominguez, 2007). Разными исследователями было показано, что самцы выбирают тот отсек клетки, где ранее они имели возможность покрывать самок (Hull et al., 2002). В данном эксперименте мы предполагали, что агрессивная мотивация у самцов мышей может быть заменена на половую, что может снизить уровень агрессии после периода депривации.

Однако в наших экспериментах предоставление раствора сахарозы и самок не повлияли на прямую агрессию. Потребление раствора сахарозы в период

депривации приводит лишь к некоторому ослаблению постдепривационного усиления агрессивности у самцов мышей. Так у самцов, потреблявших сахарозу в течение депривации, не было увеличения демонстрации форм поведения, характеризующих непрямую агрессию самцов (число и общее время враждебного поведения и число животных, демонстрирующих угрозы). Можно сделать вывод, что потребление раствора сахарозы ослабляет постдепривационное усиление агрессивности самцов мышей с повторным опытом агрессии, возможно, благодаря ее свойствам положительного подкрепления. Также снижению агрессивности может способствовать выявленный анксиолитический эффект сахарозы. Ранее было неоднократно показано (Avgustinovich et al., 1997; Kudryavtseva et al., 2002), что повторный опыт агрессии сопровождается увеличением уровня тревожности у самцов мышей, причем в период депривации от агрессии повышенный уровень тревожности сохраняется (Смагин и др., 2010b). Были найдены статистически значимые корреляции, подтверждающие взаимосвязь тревожности и агрессивности у самцов мышей. Так, самцы, у которых была выше тревожность, демонстрировали более высокую агрессивность после депривации: время демонстрации враждебного поведения отрицательно коррелировало с числом и временем нахождения в открытых рукавах лабиринта и общим числом входов/выходов и положительно с числом заходов в закрытые рукава. Общее время атак отрицательно коррелировало со временем нахождения в центре и положительно со временем нахождения в закрытых рукавах. Потребление сахарозы во время депривации снизило уровень тревожности, оцениваемый в тесте ПКЛ. Так в группе агрессивных самцов, потреблявших сахарозу, по сравнению с контролем увеличивалось время пребывания в центре и снижалось время нахождения в закрытых рукавах; по сравнению с группой самцов, не потреблявших сахарозу, увеличивалось число заглядываний под лабиринт и число вставаний на задние лапы, снижалось число выглядываний из закрытых рукавов. Об этом же свидетельствует и поведение в тесте «открытое поле»: у самцов под влиянием потребления сахарозы увеличивается время исследовательской активности (вставания на задние лапы) по сравнению с животными, не получавшими раствор сахарозы, что также может свидетельствовать об анксиолитическом эффекте потребления сахарозы.

Попытка заменить агрессивную мотивацию на половую не привела к желаемому результату. В наших экспериментах уровень агрессии стал выше у самцов, которые находились с самками во время депривации. Более того, произошло достоверное увеличение общего времени атак после периода депривации по сравнению с агрессивными самцами, которые потребляли раствор сахарозы. Несмотря на отсутствие ситуации, провоцирующей агрессивное поведение, и наличие половых взаимодействий, большинство самцов демонстрировали высокий уровень агрессивности. Поскольку хорошо известна связь между эндогенным тестостероном и агрессивным поведением и у животных, и у человека (Brain, Naug, 1992; Bahrke et al., 1996; Mazur, Booth, 1998; Archer, 2006) мы предположили, что причиной повышения агрессивности у самцов, проживающих с самками во время периода депривации, может являться повышение уровня тестостерона, произошедшее в результате присутствия самок и половых взаимодействий с ними.

Попытки нормализовать уровень агрессии с помощью фармакологических препаратов также не привели к положительному результату. Были использованы следующие препараты: нормотимики – вальпроат натрия (стимулирует центральные ГАМКергические процессы, понижает возбудимость, стабилизирует и повышает содержание ГАМК в центральной нервной системе) и хлорид лития – антипсихотическое и седативное средство, а также налтрексон – блокатор опиоидных рецепторов. Было показано, что вальпроат натрия и хлорид лития не оказали антиагрессивного эффекта на самцов мышей с повторным опытом агрессии. Налтрексон снизил агрессивность у самцов с небольшим опытом агрессии и был неэффективен у самцов с длительным опытом. Хроническое лечебное и превентивное введение налтрексона не оказало антиагрессивного эффекта. Эти данные, выявившие различные эффекты препаратов у самцов мышей с разным опытом агрессии, хорошо укладываются в развиваемые нами представления о том, что состояние нейрохимической активности головного мозга, которая изменяется под влиянием повторного опыта агрессии, модифицирует эффект препарата. Ранее было показано, что под влиянием длительного повторного опыта агрессии у самцов мышей происходят изменения состояния многих медиаторных систем головного мозга. В частности, есть экспериментальные

основания полагать, что дофаминергические и опиоидергические системы мозга у них активированы под влиянием повторного опыта агрессии, сопровождающегося победами (Kudryavtseva, 2006). При этом серотонергическая система, осуществляющая тормозный контроль на проявление агрессии, ингибирована. Не исключено, что у самцов A20 также изменена и активность ГАМКергической системы.

Об этом же свидетельствуют и острые введения препаратов, которые используются как «зонды» – маркеры измененной медиаторной активности. Так, галоперидол, нейролептик, использующийся в клинике для снятия острых психотических состояний, эффективно снижал агрессию у самцов мышей в первой конфронтации и был абсолютно неэффективен у самцов с длительным опытом агрессии (20 конфронтаций) (Kudryavtseva et al., 1999).

Налтрексон в дозах, блокирующих все типы опиоидных рецепторов, оказывал антиагрессивный эффект у самцов с коротким опытом агрессии (2 и 10 дней): под влиянием налтрексона снижались общее время и число атак при введении обеих доз препарата. У самцов A2 налтрексон снизил также общее время проявления враждебного поведения. У самцов A10 произошло снижение стереотипий (аутогруминг) при введении препарата в дозе 2 мг/кг. При этом налтрексон не оказал влияния на другие формы поведения. В то же время у самцов мышей с 20-ти дневным опытом агрессии налтрексон в обеих дозах не повлиял существенно ни на одну из форм поведения, измеряемых в тесте «агонистические взаимодействия». Однократное введение налтрексона свидетельствует об измененной системе положительного подкрепления. Возможно, под влиянием постоянной активации опиоидергических систем развивается десенситизация рецепторов.

Таким образом, можно сказать, что под влиянием длительного опыта агрессии, сопровождающейся победами, происходит изменение фармакологической чувствительности опиоидных рецепторов к действию налтрексона на агрессивность самцов мышей. Можно предположить, что устойчивость к блокирующему действию препаратов может являться результатом работы механизмов обратной связи, когда в ответ на длительную активацию

медиаторной системы (в данном случае – опиоидергических систем под влиянием опыта побед) происходит снижение числа рецепторов, и их блокада (как и активация) не сказывается существенно на поведении самцов мышей. О том, что такой механизм может иметь место, свидетельствуют эксперименты, в которых, наряду со снижением фармакологической чувствительности каппа-опиоидных рецепторов к селективному агонисту U50488 у самцов A10 (Kudryavtseva et al., 2004b), происходит снижение экспрессии гена, кодирующего каппа-рецепторы, в вентральной тегментальной области мозга (Goloshchapov et al., 2005). Таким образом, не исключено, что снижение экспрессии гена каппа- и/или других опиоидных рецепторов может лежать в основе изменения ответа опиоидных рецепторов к фармакологическому воздействию их агонистами или антагонистами. Эти предположения косвенно подтверждаются нашими данными, показавшими, что у самцов мышей с длительным опытом агрессии после периода депривации, в течение которого они были лишены возможности участвовать в агонистических взаимодействиях, однократное введение налтрексона снижает агрессивность, оцениваемую как показателями прямой (атаки), так и не прямой (разрывание и разбрасывание подстилки партнера) агрессии, а также общего времени враждебного поведения по сравнению самцами, которым вводили физиологический раствор. Можно полагать, что происходит восстановление чувствительности рецепторов к блокирующему действию налтрексона.

Исследование клеточных изменений в мозге также выявило множественные изменения. Так, у мышей после 20-ти дневного опыта агонистических взаимодействий увеличилась пролиферация клеток в зубчатой извилине гиппокампа и длительно сохранялась даже после прекращения конфронтаций. Поскольку, как было показано, демонстрация агрессивного поведения сопровождается активацией дофаминергических систем мозга (Кудрявцева, Бакштановская, 1991; van Erp, Miczek, 2000; Bondar et al., 2009a; Ginsberg et al., 2011), наши результаты подтверждают полученные другими исследователями данные, об усилении пролиферативной активности в зубчатой извилине гиппокампа под действием фармакологической активации дофаминергических систем (Hiramoto et al., 2007; Park, Enikolopov, 2010; Merlo et al., 2011; Lao et al., 2013). Совсем недавно были получены данные о том, что под влиянием повторного

опыта агрессии происходит не только усиление пролиферации клеток в зубчатой извилине гиппокампа, где находится большое число стволовых клеток, но и наблюдается рост новых нейронов (Smagin et al., 2015). При этом нейрональная активность в зубчатой извилине гиппокампа, оцениваемая числом c-fos положительных клеток, после того, как повысилась после 10-ти конфронтаций, динамически снижается, и после депривации становится ниже по отношению к контролю.

В то же время, в миндалине, которая также принимает участие в механизмах эмоциональной регуляции, а, следовательно, агрессивного поведения, поведения защиты и отвечает за эмоции страха (Lopez et al., 2004) и вовлечена в механизмы развития различных психопатологий у людей, таких как расстройство личности, базовая депрессия, тревожные расстройства (Plessen et al., 2006; Etkin, Wager, 2007; Goossens et al., 2007; Silbersweig et al., 2007; Garrett, Chang, 2008), наблюдается другая динамика. В период формирования агрессивного поведения происходит динамическое снижение числа c-Fos положительных клеток. Это может говорить о том, что изменения нейрональной активности накапливаются во время агонистических взаимодействий. Интересно, что после 14-ти дней депривации от агрессии, число c-Fos клеток несколько восстанавливается.

По данным литературы известно, что у животных происходит увеличение числа c-Fos клеток в результате однократного участия в агонистическом взаимодействии (Kollack-Walker et al., 1997; Pan et al., 2010; Morrison et al., 2012). Можно предположить, что в этих экспериментах авторы наблюдали естественную реакцию интактных животных на социальный стимул, который стимулировал нейрональную активацию в миндалине. Выраженное снижение нейрональной активности в наших экспериментах может быть следствием длительного опыта участия в межсамцовых конфронтациях, который приводит к развитию психопатологии поведения (Kudryavtseva, 2006).

Таким образом, данные подтвердили, что под влиянием повторного опыта агрессии формируется патологическое состояние, для определения последствий и механизмов развития которого требуются дополнительные исследования. Последние наши поведенческие наблюдения и данные по изучению клеточных

изменениях мозга говорят о том, что при длительном участии в межсамцовых конфронтациях происходят не только изменения в психоэмоциональной сфере, но и развиваются неврологические заболевания. В частности, у наших животных с длительным опытом агонистических взаимодействий могут наблюдаться помимо других патологий поведения, симптомы аутистического спектра: нарушение социальных взаимодействий, сниженная коммуникативность и повторяющееся поведение (DSM-V, 2013).

Выводы

1. Период депривации от агонистических взаимодействий усиливает агрессивность самцов мышей, при этом повышенный уровень тревожности сохраняется.
2. Предоставление самцам с повторным опытом агрессии во время периода депривации раствора сахарозы ослабляет проявление агрессивного поведения, а проживание в комфортных условиях с самками приводит к усилению агрессивной мотивации и агрессивности.
3. Повторный опыт агрессии модифицирует эффекты препаратов, обладающих антиагрессивным действием, о чем свидетельствуют различные их эффекты у самцов мышей с разным опытом агрессии. При однократном введении вальпроат натрия и налтрексон снижают агрессивность самцов мышей с небольшим опытом агрессии и не эффективны у самцов мышей с длительным опытом агрессии. Период депривации повышает чувствительность к антиагрессивному действию налтрексона.
4. У самцов с повторным опытом агрессии число BrdU-положительных клеток в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа повышается, а число c-Fos-положительных клеток увеличивается у самцов с небольшим опытом агрессии, в последующем динамически снижаясь под влиянием длительного повторного опыта агрессии и периода депривации. В базолатеральной области миндалины происходит уменьшение c-Fos-положительных клеток у самцов с опытом агрессии.
5. Повторный опыт агрессии формирует у самцов мышей постдепривационный синдром, сопровождающийся усилением агрессивности, увеличением пролиферации клеток в зубчатой извилине гиппокампа, и снижением нейрональной активности в базолатеральной области миндалины.

Список сокращений

5-НТ – серотонин

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ПКЛ - приподнятый крестообразный лабиринт

BrdU – 5-бромдезоксимуридин

BLA – базолатеральная миндалина

BMA – базомедиальная миндалина

CEA – центральная миндалина

Контроль – самцы мышей без повторного опыта агонистических взаимодействий

A2 – группа самцов с 2-3-х дневным опытом побед в ежедневных агонистических взаимодействиях

A10 – группа самцов с 10-ти дневным опытом побед в ежедневных агонистических взаимодействиях

A20 – группа самцов с 20-ти дневным опытом побед в ежедневных агонистических взаимодействиях

A20-Д – группа самцов с 20-ти дневным опытом побед после периода депривации от агрессии

Благодарности

Автор в первую очередь выражает искреннюю признательность и благодарность своему научному руководителю профессору Кудрявцевой Наталии Николаевне за постоянную всестороннюю помощь и поддержку на протяжении всех этапов выполнения диссертации, без которой данная работа была бы невозможна. Автор выражает глубокую признательность научному консультанту профессору Ениколопову Григорию Николаевичу за предоставление возможности выполнить эксперименты и обработать данные в Лаборатории Cold Spring Harbor Laboratory. Автор признателен официальным оппонентам, экспертам и рецензентам за подробное прочтение диссертации, высококвалифицированные отзывы и рецензии. А также своим коллегам за продуктивные дискуссии, ценные комментарии и замечания.

Диссертационная работа была выполнена при поддержке грантов: Российского научного фонда № 14-15-00063, РФФИ № 14-04-31299 мол_а, РФФИ № 13-04-00072а, РФФИ № 10-04-00083.

Список литературы

1. Белозерцева И.В., Андреев Б.В. Регуляция агрессивного поведения мышей (фармакологический анализ ГАМКергических механизмов). // Журн. высш. нерв. деят. — 1999. — Т. 49. — № 5. — С. 780-8.
2. Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н. Влияние антагониста D1-рецепторов SCH 23390 на индивидуальное и агрессивное поведение самцов мышей с разным опытом агрессии. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2003. — Т. 89. — № 8. — С. 992-1000.
3. Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н. Нарушение социального распознавания у самцов мышей с повторным опытом агрессии. // Журн. высш. нерв. деят. — 2005. — Т. 55. — № 3. — С. 378-384.
4. Бондарь Н.П., Смагин Д.А., Кудрявцева Н.Н. Эффекты однократного и хронического введения налтрексона на агонистическое поведение самцов мышей с повторным опытом агрессии. // Психофармакол. биол. наркол. — 2011. — Т. 11. — № 1. — С. 2688-2700.
5. Бэрон Р., Ричардсон Д. Агрессия. — СПб: Питер : Издательский дом «Питер», — 2001 с.
6. Вышковский Г.Л. Энциклопедия лекарств: регистр лекарственных средств России. — Москва, — 2008 с.
7. Григорьева А.Е., Смагин Д.А., Бондарь Н.П., Галямина А.Г., Кудрявцева Н.Н. Проагрессивный эффект диазепама у самцов мышей с повторным опытом агрессии. // Журн. высш. нерв. деят. — 2013. — Т. 63. — № 4. — С. 486-494.
8. Кудрявцева Н.Н. Применение теста "перегородка" в поведенческих и фармакологических экспериментах. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2002. — Т. 88. — № 1. — С. 90-105.
9. Кудрявцева Н.Н., Амстиславская Т.Г., Августинович Д.Ф., Бакштановская И.В., Липина Т.В., Горбач О.В., Корякина Л.А. Влияние хронического опыта побед и поражений в социальных конфликтах на состояние серотонергической системы головного мозга мышей. // Журн. высш. нерв. деят. — 1996. — Т. 46. — № 6. — С. 1088-1096.
10. Кудрявцева Н.Н., Амстиславская Т.Г., Липина Т.В., Августинович Д.Ф. Изменение активности триптофангидроксилазы мозга в процессе

- формирования агрессивного типа поведения у самцов мышей. // Доклады Академии Наук. — 1997b. — Т. 357. — № 3. — С. 424-426.
11. Кудрявцева Н.Н., Бакштановская И.В. Нейрохимический контроль агрессии и подчинения. // Журн. высш. нерв. деят. — 1991. — Т. 41. — № 3. — С. 459-466.
 12. Кудрявцева Н.Н., Бакштановская И.В., Августинovich Д.Ф. Влияние повторного опыта агрессии в ежедневных конфронтациях на индивидуальное и социальное поведение самцов мышей. // Журн. высш. нерв. деят. — 1997a. — Т. 47. — № 1. — С. 86-97.
 13. Кудрявцева Н.Н., Бондарь Н.П. Анксиолитический и анксиогенный эффекты диазепама у самцов мышей с различным опытом агрессии. // Бюлл. exper. биол. мед. — 2002. — Т. 133. — № 4. — С. 429-433.
 14. Кудрявцева Н.Н., Бондарь Н.П., Коваленко И.Л. Влияние позитивного и негативного социального опыта на потребление раствора сахарозы у самцов мышей. // Журн. высш. нерв. деят. — 2009. — Т. 59. — № 2. — С. 192-198.
 15. Кудрявцева Н.Н., Долгов В.В., Августинovich Д.Ф., Алексеенко О.В., Липина Т.В., Корякина Л.А. Модифицирующее влияние повторного опыта агонистических взаимодействий на эффекты налтрексона у самцов мышей. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2001. — Т. 87. — № 2. — С. 227-238.
 16. Кудрявцева Н.Н., Долгов В.В., Бондарь Н.П., Августинovich Д.Ф. Влияние селективного агониста μ -опиоидных рецепторов DAGO на враждебное и тревожное поведение самцов мышей с разным опытом агрессии. // Журн. высш. нерв. деят. — 2003. — Т. 53. — № 1. — С. 81-87.
 17. Куликов А.В., Попова Н.К. Изучение генетического контроля спонтанной агрессивности мышей. // Генетика. — 1980. — Т. 16. — № 3. — С. 526-531.
 18. Липина Т.В., Августинovich Д.Ф., Корякина Л.А., Алексеенко О.В., Кудрявцева Н.Н. Различия в эффектах налтрексона на коммуникативное и агрессивное поведение у особей с различным опытом социальных побед. // Экспер. и клин. фармакол. — 1998. — Т. 61. — № 3. — С. 13-18.
 19. Лоренц К. Агрессия (так называемое "зло"). — СПб : Амфора, — 2001. — 349 с.

20. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Издание 15 — Москва : Новая волна, — 2005. — 1200 с.
21. Меннинг О. Поведение животных. Вводный курс. : М: Мир, — 1982 с.
22. Попова Н.К., Наumenко Е.В., Колпаков В.Г. Серотонин и поведение. — Новосибирск : Наука, — 1978. — 304 с.
23. Пошивалов В.П. Экспериментальная психофармакология агрессивного поведения. — Ленинград : Наука, — 1986. — 176 с.
24. Смагин Д.А., Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н. Влияние вальпроата натрия на агрессивное поведение самцов мышей с разным опытом агрессии. // Эксп. клин. фармакол. — 2010а. — Т.73 — №1. — С. 10-15.
25. Смагин Д.А., Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н. Повторный опыт агрессии и последствия депривации у самцов мышей. // Психофармакол. биол. наркол. — 2010b. — Т. 10. — № 1. — С. 2636-2648.
26. Смагин Д.А., Кудрявцева Н.Н. Анксиогенный и анксиолитический эффекты хлорида лития при превентивном и лечебном способах введения самцам мышей с повторным опытом агрессии. // Журн. высш. нерв. деят. 2014. — Т.64. — №6. — С. 1–14.
27. Смагин Д.А., Кудрявцева Н.Н. Ослабляющее влияние сахарозы на пост-депривационное усиление агрессивности у самцов мышей с повторным опытом побед. // Журн. высш. нервн. деят. . — 2012. — Т. 62. — № 4. — С. 1-11.
28. Фромм Э. Анатомия человеческой деструктивности. — Москва, — 1994 с.
29. Adams D.B. Motivational Systems of Agonistic Behavior in Muroid Rodents - a Comparative Review and Neural Model. // Aggressive Behavior. — 1980. — Vol. 6. — N 4. — P. 295-346.
30. Alexander M., Perachio A.A. The influence of target sex and dominance on evoked attack in Rhesus monkeys. // Am J Phys Anthropol. — 1973. — Vol. 38. — N 2. — P. 543-547.
31. Anderson C.A., Ford C.M. Affect of the Game Player - Short-Term Effects of Highly and Mildly Aggressive Video Games. // Personality and Social Psychology Bulletin. — 1986. — Vol. 12. — N 4. — P. 390-402.

32. Anderson S.W., Bechara A., Damasio H., Tranel D., Damasio A.R. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. // *Nat Neurosci.* — 1999. — Vol. 2. — N 11. — P. 1032-1037.
33. Andrade M.L., Kamal K.B.H., F. B.P. Effects of positive and negative fighting experiences on behaviour in adult male mice. // In Brain P. F., Mainardi D., Parmigiani S., editors. *House Mouse Aggression.* — Harwood Academic Publishers. — 1989. — P. 223-232.
34. Archer J. Testosterone and human aggression: an evaluation of the challenge hypothesis. // *Neurosci Biobehav Rev.* — 2006. — Vol. 30. — N 3. — P. 319-45.
35. Arnone M., Dantzer R. Does Frustration Induce Aggression in Pigs. // *Applied Animal Ethology.* — 1980. — Vol. 6. — N 4. — P. 351-362.
36. Aronson E. *The social animal* (6th edn). New York: Freeman, — 1992.
37. Avgustinovich D.F., Gorbach O.V., Kudryavtseva N.N. Comparative analysis of anxiety-like behavior in partition and plus-maze tests after agonistic interactions in mice. // *Physiol Behav.* — 1997. — Vol. 61. — N 1. — P. 37-43.
38. Avgustinovich D.F., Kovalenko I.L., Bondar N.P. Choice of "control" in experimental researches of animal social interactions in mice. // *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova.* — 2005. — Vol. 91. — N 12. — P. 1454-1468.
39. Azrin N.H., Hutchinson R.R., Hake D.F. Extinction-induced aggression. // *J Exp Anal Behav.* — 1966. — Vol. 9. — N 3. — P. 191-204.
40. Bahrke M.S., Yesalis C.E., 3rd, Wright J.E. Psychological and behavioural effects of endogenous testosterone and anabolic-androgenic steroids. An update. // *Sports Med.* — 1996. — Vol. 22. — N 6. — P. 367-390.
41. Baldessarini R.J., Tondo L., Davis P., Pompili M., Goodwin F.K., Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. // *Bipolar Disord.* — 2006. — Vol. 8. — N 5 Pt 2. — P. 625-639.
42. Baron R.A., Richardson D.S. *Human aggression.* 2nd — New York : Plenum Press, — 1994. — 419 p.
43. Barratt E.S., Slaughter L. Defining, measuring, and predicting impulsive aggression: a heuristic model. // *Behav Sci Law.* — 1998. — Vol. 16. — N 3. — P. 285-302.

44. Barratt E.S., Stanford M.S., Kent T.A., Felthous A. Neuropsychological and cognitive psychophysiological substrates of impulsive aggression. // *Biol Psychiatry*. — 1997. — Vol. 41. — N 10. — P. 1045-1061.
45. Belozertseva I.V., Sukhotina I.A., Vossen J.M., Beshpalov A.Y. Facilitation of aggressive and sexual behaviors by saccharin deprivation in rats. // *Physiol Behav*. — 2004. — Vol. 80. — N 4. — P. 531-539.
46. Benton D. Mu and kappa opiate receptor involvement in agonistic behaviour in mice. // *Pharmacol Biochem Behav*. — 1985. — Vol. 23. — N 5. — P. 871-876.
47. Benton D. The impact of diet on anti-social, violent and criminal behaviour. // *Neurosci Biobehav Rev*. — 2007. — Vol. 31. — N 5. — P. 752-774.
48. Benton D., Brain P.F. The role of opioid mechanisms in social interaction and attachment. // *Endorphins, opiates and behavioural processes*. Rodgers R.J., Cooper S.J. — NY : Wiley & Sons Ltd., 1988. — P. 217-235.
49. Benton D., Kumari N., Brain P.F. Mild hypoglycaemia and questionnaire measures of aggression. // *Biol Psychol*. — 1982. — Vol. 14. — N 1-2. — P. 129-135.
50. Benus R.F., Bohus B., Koolhaas J.M., Vanoortmerssen G.A. Heritable Variation for Aggression as a Reflection of Individual Coping Strategies. // *Experientia*. — 1991. — Vol. 47. — N 10. — P. 1008-1019.
51. Berkowitz L. Frustration Aggression Hypothesis - Examination and Reformulation. // *Psychological Bulletin*. — 1989. — Vol. 106. — N 1. — P. 59-73.
52. Berkowitz L. Some Effects of Thoughts on Antisocial and Pro-Social Influences of Media Events - a Cognitive-Neoassociation Analysis. // *Psychological Bulletin*. — 1984. — Vol. 95. — N 3. — P. 410-427.
53. Beshpalov A., Jongen-Relo A.L., van Gaalen M., Harich S., Schoemaker H., Gross G. Habituation deficits induced by metabotropic glutamate receptors 2/3 receptor blockade in mice: Reversal by antipsychotic drugs. // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. — 2007. — Vol. 320. — N 2. — P. 944-950.
54. Blacker D. Maintenance treatment of major depression: a review of the literature. // *Harv Rev Psychiatry*. — 1996. — Vol. 4. — N 1. — P. 1-9.
55. Blanchard R.J., Blanchard D.C. The organization and modelling of animal aggression. // *The Biology of Aggression* Alphen D.B., Kijn : Sythoff & Noordhoff, 1981. — P. 526-561.

56. Bondar N.P., Boyarskikh U.A., Kovalenko I.L., Filipenko M.L., Kudryavtseva N.N. Molecular implications of repeated aggression: Th, Dat1, Snca and Bdnf gene expression in the VTA of victorious male mice. // PLoS One. — 2009a. — Vol. 4. — N 1. — P. e4190.
57. Bodnar R.J., Klein G.E. Endogenous opiates and behavior: 2005. // Peptides. — 2006. — Vol. 27. — N 12. — P. 3391-3478.
58. Bondar N.P., Kovalenko I.L., Avgustinovich D.F., Smagin D.A., Kudryavtseva N.N. Anhedonia in the Shadow of Chronic Social Defeat Stress, or when the Experimental Context Matters // The Open Behavioral Science Journal. — 2009b. — Vol. 3. — — P. 17-27.
59. Bowden C.L. Efficacy of lithium in mania and maintenance therapy of bipolar disorder. // J Clin Psychiatry. — 2000. — Vol. 61 Suppl 9. — P. 35-40.
60. Bowden C.L. Valproate. // Bipolar Disord. — 2003. — Vol. 5. — N 3. — P. 189-202.
61. Brain P.F. Differentiating types of attack and defence in rodents. // Multidisciplinary approaches to aggression research Brain P.F., Benton D. — Amsterdam : Elsevier, 1981. — P. 53-78.
62. Brain P.F. The adaptiveness of house mouse aggression. // In Brain P. F., Mainardi D., editors. House Mouse Aggression — Harwood Academic Publishers, 1989.
63. Brain P.F., Al-Maliki S. Effects of lithium chloride injections on rank-related fighting, maternal aggression and locust-killing responses in naive and experienced 'TO' strain mice. // Pharmacol Biochem Behav. — 1979. — Vol. 10. — N 5. — P. 663-669.
64. Brain P.F., Haug M. Hormonal and neurochemical correlates of various forms of animal "aggression". // Psychoneuroendocrinology. — 1992. — Vol. 17. — N 6. — P. 537-551.
65. Brain P.F., Kamal K.B.H. Effects of prior social experiences on individual aggressiveness in laboratory rodents. // Rassegna di Psicologia. — 1989. — Vol. 6. — N 3. — P. 37-43.
66. Brain P.F., Parmigiani S. Variation in Aggressiveness in House Mouse-Populations. // Biological Journal of the Linnean Society. — 1990. — Vol. 41. — N 1-3. — P. 257-269.

67. Bures J.N., Buresova O., Huston J.P. Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior. — Amsterdam : Elsevier science publishers B.V, — 1983.
68. Buss A.H. The psychology of aggression. — N.Y. : Wiley, — 1961. — 307.
69. Butter C.M., Snyder D.R. Alterations in aversive and aggressive behaviors following orbital frontal lesions in rhesus monkeys. // *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. — 1972. — Vol. 32. — N 2. — P. 525-565.
70. Caramaschi D., de Boer S.F., de Vries H., Koolhaas J.M. Development of violence in mice through repeated victory along with changes in prefrontal cortex neurochemistry. // *Behavioural Brain Research*. — 2008. — Vol. 189. — N 2. — P. 263-272.
71. Chase I.D., Bartolomeo C., Dugatkin L.A. Aggressive Interactions and Inter-Contest Interval - How Long Do Winners Keep Winning. // *Animal Behaviour*. — 1994. — Vol. 48. — N 2. — P. 393-400.
72. Cherek D.R., Pickens R. Schedule-induced aggression as a function of fixed-ratio value. // *J Exp Anal Behav*. — 1970. — Vol. 14. — N 3. — P. 309-311.
73. Chiavegatto S., Dawson V.L., Mamounas L.A., Koliatsos V.E., Dawson T.M., Nelson R.J. Brain serotonin dysfunction accounts for aggression in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 2001. — Vol. 98. — N 3. — P. 1277-1281.
74. Cipriani A., Hawton K., Stockton S., Geddes J.R. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. // *BMJ*. — 2013. — Vol. 346. — P. f3646.
75. Clement J., Simler S., Ciesielski L., Mandel P., Cabib S., Puglisi-Allegra S. Age-dependent changes of brain GABA levels, turnover rates and shock-induced aggressive behavior in inbred strains of mice. // *Pharmacol Biochem Behav*. — 1987. — Vol. 26. — N 1. — P. 83-88.
76. Coccaro E.F., Kavoussi R.J. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. // *Arch Gen Psychiatry*. — 1997. — Vol. 54. — N 12. — P. 1081-1088.

77. Coccaro E.F., McCloskey M.S., Fitzgerald D.A., Phan K.L. Amygdala and orbitofrontal reactivity to social threat in individuals with impulsive aggression. // *Biol Psychiatry*. — 2007. — Vol. 62. — N 2. — P. 168-178.
78. Comai S., Tau M., Pavlovic Z., Gobbi G. The Psychopharmacology of Aggressive Behavior: A Translational Approach Part 2: Clinical Studies Using Atypical Antipsychotics, Anticonvulsants, and Lithium. // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. — 2012. — Vol. 32. — N 2. — P. 237-260.
79. Compton M.T., Nemeroff C.B. The treatment of bipolar depression. // *J Clin Psychiatry*. — 2000. — Vol. 61 Suppl 9. — P. 57-67.
80. Connor D.F., Boone R.T., Steingard R.J., Lopez I.D., Melloni R.H. Psychopharmacology and aggression: II. A meta-analysis of nonstimulant medication effects on overt aggression-related behaviors in youth with SED. // *Journal of Emotional and Behavioral Disorders*. — 2003. — Vol. 11. — N 3. — P. 157-168.
81. Connor J.L. Waning and recovery of conspecific aggression in the house mouse (*Mus musculus* L.). // *J Comp Physiol Psychol*. — 1974. — Vol. 87. — N 2. — P. 215-227.
82. Cooper S.J. Interaction between Endogenous Opioids and Dopamine: Implications for Reward and Aversion. // *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action* Willner P. — London : Wiley, 1991. — P. 331– 366.
83. Craft M., Ismail I.A., Krishnamurti D., Mathews J., Regan A., Seth R.V., North P.M. Lithium in the treatment of aggression in mentally handicapped patients. A double-blind trial. // *Br J Psychiatry*. — 1987. — Vol. 150. — P. 685-689.
84. Craig I.W. The importance of stress and genetic variation in human aggression. // *Bioessays*. — 2007. — Vol. 29. — N 3. — P. 227-236.
85. Crick N.R., Dodge K.A. Social information-processing mechanisms in reactive and proactive aggression. // *Child Development*. — 1996. — Vol. 67. — N 3. — P. 993-1002.
86. DaVanzo J.P., Sydow M., Garris D.R. Influence of isolation and training on fighting in mice with olfactory bulb lesions. // *Physiol Behav*. — 1983. — Vol. 31. — N 6. — P. 857-860.

87. Davidson R.J., Putnam K.M., Larson C.L. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation - A possible prelude to violence. // *Science*. — 2000. — Vol. 289. — N 5479. — P. 591-594.
88. Davis E.S., Marler C.A. C-fos changes following an aggressive encounter in female California mice: A synthesis of behavior, hormone changes and neural activity. // *Neuroscience*. — 2004. — Vol. 127. — N 3. — P. 611-624.
89. de Almeida R.M., Ferrari P.F., Parmigiani S., Miczek K.A. Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. // *Eur J Pharmacol*. — 2005. — Vol. 526. — N 1-3. — P. 51-64.
90. de Almeida R.M.M., Miczek K.A. Aggression escalated by social instigation or by discontinuation of reinforcement ("frustration") in mice: Inhibition by anpirtoline: A 5-HT1B receptor agonist. // *Neuropsychopharmacology*. — 2002. — Vol. 27. — N 2. — P. 171-181.
91. de Boer S.F., Koolhaas J.M. 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists and aggression: a pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. // *Eur J Pharmacol*. — 2005. — Vol. 526. — N 1-3. — P. 125-139.
92. de Bruin J.P., van Oyen H.G., Van de Poll N. Behavioural changes following lesions of the orbital prefrontal cortex in male rats. // *Behav Brain Res*. — 1983. — Vol. 10. — N 2-3. — P. 209-232.
93. Delville Y., De Vries G.J., Ferris C.F. Neural connections of the anterior hypothalamus and agonistic behavior in golden hamsters. // *Brain Behav Evol*. — 2000. — Vol. 55. — N 2. — P. 53-76.
94. Denicoff K.D., Smith-Jackson E.E., Disney E.R., Ali S.O., Leverich G.S., Post R.M. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. // *J Clin Psychiatry*. — 1997. — Vol. 58. — N 11. — P. 470-478.
95. DeVries A.C., Young W.S., Nelson R.J. Reduced aggressive behaviour in mice with targeted disruption of the oxytocin gene. // *Journal of Neuroendocrinology*. — 1997. — Vol. 9. — N 5. — P. 363-368.
96. DeWall C.N., Deckman T., Gailliot M.T., Bushman B.J. Sweetened blood cools hot tempers: physiological self-control and aggression. // *Aggress Behav*. — 2011. — Vol. 37. — N 1. — P. 73-80.

97. Dill J.C., Anderson C.A. Effects of frustration justification on hostile aggression. // *Aggressive Behavior*. — 1995. — Vol. 21. — N 5. — P. 359-369.
98. Dollard J., Doob L.W., E. M.N. *Frustration and Aggression*. — New Haven : Yale University Press, — 1939.
99. Doudet D., Hommer D., Higley J.D., Andreason P.J., Moneman R., Suomi S.J., Linnoila M. Cerebral glucose metabolism, CSF 5-HIAA levels, and aggressive behavior in rhesus monkeys. // *Am J Psychiatry*. — 1995. — Vol. 152. — N 12. — P. 1782-1787.
100. DSM-V. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM5)*, fifth ed. — Washington DC : American Psychiatric Association, — 2013.
101. Eibl-Eibesfeldt I. The fighting behavior of animals. // *Scientific American*. — 1961. — Vol. 205. — N 6. — P. 112-122.
102. Einat H. Establishment of a battery of simple models for facets of bipolar disorder: a practical approach to achieve increased validity, better screening and possible insights into endophenotypes of disease. // *Behav Genet*. — 2007. — Vol. 37. — N 1. — P. 244-255.
103. Emery N.J., Capitanio J.P., Mason W.A., Machado C.J., Mendoza S.P., Amaral D.G. The effects of bilateral lesions of the amygdala on dyadic social interactions in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). // *Behav Neurosci*. — 2001. — Vol. 115. — N 3. — P. 515-544.
104. Etkin A., Wager T.D. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. // *Am J Psychiatry*. — 2007. — Vol. 164. — N 10. — P. 1476-1488.
105. Ferrari P.F., van Erp A.M., Tornatzky W., Miczek K.A. Accumbal dopamine and serotonin in anticipation of the next aggressive episode in rats. // *Eur J Neurosci*. — 2003. — Vol. 17. — N 2. — P. 371-378.
106. Ferris C.F., Potegal M. Vasopressin receptor blockade in the anterior hypothalamus suppresses aggression in hamsters. // *Physiol Behav*. — 1988. — Vol. 44. — N 2. — P. 235-239.
107. File S.E., Hyde J.R.G. Can social interaction be used to measure anxiety? // *Br. J. Pharmacol*. — 1978. — Vol. 62. — N 1. — P. 19-24.

108. Filipenko M.L., Alekseyenko O.V., Beilina A.G., Kamynina T.P., Kudryavtseva N.N. Increase of tyrosine hydroxylase and dopamine transporter mRNA levels in ventral tegmental area of male mice under influence of repeated aggression experience. // *Brain Res Mol Brain Res*. — 2001. — Vol. 96. — N 1-2. — P. 77-81.
109. Fish E.W., De Bold J.F., Miczek K.A. Aggressive behavior as a reinforcer in mice: activation by allopregnanolone. // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2002. — Vol. 163. — N 3-4. — P. 459-466.
110. Fish E.W., Faccidomo S., Miczek K.A. Aggression heightened by alcohol or social instigation in mice: reduction by the 5-HT_{1B} receptor agonist CP-94,253. // *Psychopharmacology*. — 1999. — Vol. 146. — N 4. — P. 391-399.
111. Franck D., Ribowski A. Influences of Prior Agonistic Experiences on Aggression Measures in the Male Swordtail (*Xiphophorus-Helleri*). // *Behaviour*. — 1987. — Vol. 103. — P. 217-240.
112. Garrett A., Chang K. The role of the amygdala in bipolar disorder development. // *Dev Psychopathol*. — 2008. — Vol. 20. — N 4. — P. 1285-1296.
113. Ginsberg S.D., Che S., Hashim A., Zavadil J., Cancro R., Lee S.H., Petkova E., Sershen H.W., Volavka J. Differential regulation of catechol-O-methyltransferase expression in a mouse model of aggression. // *Brain Struct Funct*. — 2011. — Vol. 216. — N 4. — P. 347-356.
114. Goloshchapov A.V., Filipenko M.L., Bondar N.P., Kudryavtseva N.N., Van Ree J.M. Decrease of kappa-opioid receptor mRNA level in ventral tegmental area of male mice after repeated experience of aggression. // *Brain Res Mol Brain Res*. — 2005. — Vol. 135. — N 1-2. — P. 290-292.
115. Goossens L., Sunaert S., Peeters R., Griez E.J., Schruers K.R. Amygdala hyperfunction in phobic fear normalizes after exposure. // *Biol Psychiatry*. — 2007. — Vol. 62. — N 10. — P. 1119-1125.
116. Gray G.C., Kaiser K.S., Hawksworth A.W., Hall F.W., Barrett-Connor E. Increased postwar symptoms and psychological morbidity among U.S. Navy Gulf War veterans. // *Am J Trop Med Hyg*. — 1999. — Vol. 60. — N 5. — P. 758-766.
117. Gregg T.R., Siegel A. Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. — 2001. — Vol. 25. — N 1. — P. 91-140.

118. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy. // *Paediatr Drugs*. — 2006. — Vol. 8. — N 2. — P. 113-129.
119. Hall C.S. The relationship between emotionality and ambulatory activity. // *Journal of Comparative Psychology*. — 1936. — Vol. 22. — N 3. — P. 345-352.
120. Haller J., Halasz J., Mikics E., Kruk M.R. Chronic glucocorticoid deficiency-induced abnormal aggression, autonomic hypoarousal, and social deficit in rats. // *J Neuroendocrinol*. — 2004. — Vol. 16. — N 6. — P. 550-557.
121. Haller J., Kruk M.R. Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models. // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. — 2006. — Vol. 30. — N 3. — P. 292-303.
122. Hasen N.S., Gammie S.C. Differential fos activation in virgin and lactating mice in response to an intruder. // *Physiol Behav*. — 2005. — Vol. 84. — N 5. — P. 681-695.
123. Heimburger R.F., Whitlock C.C., Kalsbeck J.E. Stereotaxic amygdalotomy for epilepsy with aggressive behavior. // *JAMA*. — 1966. — Vol. 198. — N 7. — P. 741-745.
124. Herrenkohl T.I., McMorris B.J., Catalano R.F., Abbott R.D., Hemphill S.A., Toumbourou J.W. Risk factors for violence and relational aggression in adolescence. // *J Interpers Violence*. — 2007. — Vol. 22. — N 4. — P. 386-405.
125. Heyman R.E., Neidig P.H. A comparison of spousal aggression prevalence rates in U.S. Army and civilian representative samples. // *J Consult Clin Psychol*. — 1999. — Vol. 67. — N 2. — P. 239-242.
126. Hiramoto T., Kanda Y., Satoh Y., Takishima K., Watanabe Y. Dopamine D2 receptor stimulation promotes the proliferation of neural progenitor cells in adult mouse hippocampus. // *Neuroreport*. — 2007. — Vol. 18. — N 7. — P. 659-664.
127. Holmes A., Murphy D.L., Crawley J.N. Reduced aggression in mice lacking the serotonin transporter. // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2002. — Vol. 161. — N 2. — P. 160-167.
128. Houston R.J., Stanford M.S., Villemarette-Pittman N.R., Conklin S.M., Helfritz L.E. Neurobiological correlates and clinical implications of aggressive subtypes. // *Journal of Forensic Psychology*. — 2003. — Vol. 3. — P. 67-87.

129. Hsu Y., Earley R.L., Wolf L.L. Modulation of aggressive behaviour by fighting experience: mechanisms and contest outcomes. // *Biol Rev Camb Philos Soc.* — 2006. — Vol. 81. — N 1. — P. 33-74.
130. Hsu Y., Wolf L.L. The winner and loser effect: integrating multiple experiences. // *Anim Behav.* — 1999. — Vol. 57. — N 4. — P. 903-910.
131. Hull E.M., Dominguez J.M. Sexual behavior in male rodents. // *Horm Behav.* — 2007. — Vol. 52. — N 1. — P. 45-55.
132. Hull E.M., Meisel R.L., Sachs B.D. Male sexual behavior. // *Hormones, brain and behavior.* — 2002. — Vol. 1. — P. 3-137.
133. Jones R.M., Arlidge J., Gillham R., Reagu S., van den Bree M., Taylor P.J. Efficacy of mood stabilisers in the treatment of impulsive or repetitive aggression: systematic review and meta-analysis. // *Br J Psychiatry.* — 2011. — Vol. 198. — N 2. — P. 93-98.
134. Jones S.E., Brain P.F. Performances of inbred and outbred laboratory mice in putative tests of aggression. // *Behav Genet.* — 1987. — Vol. 17. — N 1. — P. 87-96.
135. Kalueff A.V., Nutt D.J. Role of GABA in anxiety and depression. // *Depression and Anxiety.* — 2007. — Vol. 24. — N 7. — P. 495-517.
136. Kingsbury S.J., Lambert M.T., Hendrickse W. A two-factor model of aggression. // *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes.* — 1997. — Vol. 60 —N3. — P. 224-232.
137. Kirsch P., Esslinger C., Chen Q., Mier D., Lis S., Siddhanti S., Gruppe H., Mattay V.S., Gallhofer B., Meyer-Lindenberg A. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. // *J Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — N 49. — P. 11489-11493.
138. Kollack-Walker S., Newman S.W. Mating and agonistic behavior produce different patterns of Fos immunolabeling in the male Syrian hamster brain. // *Neuroscience.* — 1995. — Vol. 66. — N 3. — P. 721-736.
139. Kollack-Walker S., Watson S.J., Akil H. Social stress in hamsters: Defeat activates specific neurocircuits within the brain. // *Journal of Neuroscience.* — 1997. — Vol. 17. — N 22. — P. 8842-8855.

140. Korte S.M., Meijer O.C., de Kloet E.R., Buwalda B., Keijser J., Sluyter F., van Oortmerssen G., Bohus B. Enhanced 5-HT_{1A} receptor expression in forebrain regions of aggressive house mice. // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 736. — N 1-2. — P. 338-343.
141. Kovalenko I.L., Galyamina A.G., Smagin D.A., Michurina T.V., Kudryavtseva N.N., Enikolopov G. Extended Effect of Chronic Social Defeat Stress in Childhood on Behaviors in Adulthood. // *Plos One.* — 2014. — Vol. 9. — N 3.
142. Kozorovitskiy Y., Gould E. Dominance hierarchy influences adult neurogenesis in the dentate gyrus. // *J Neurosci.* — 2004. — Vol. 24. — N 30. — P. 6755-6759.
143. Krug E.G. World report on violence and health. — Geneva : World Health Organization, 2002.
144. Kruk M.R. Ethology and pharmacology of hypothalamic aggression in the rat. // *Neurosci Biobehav Rev.* — 1991. — Vol. 15. — N 4. — P. 527-538.
145. Kruk M.R., Van der Laan C.E., Mos J., Van der Poel A.M., Meelis W., Olivier B. Comparison of aggressive behaviour induced by electrical stimulation in the hypothalamus of male and female rats. // *Prog Brain Res.* — 1984. — Vol. 61. — P. 303-314.
146. Kudryavtseva N.N. An experimental approach to the study of learned aggression. // *Aggressive Behavior.* — 2000. — Vol. 26. — N 3. — P. 241-256.
147. Kudryavtseva N.N. Experience of defeats decreases the behavioral reactivity to conspecific in partition test. // *Behavioural Processes.* — 1994. — Vol. 32. — P. 297-304.
148. Kudryavtseva N.N. Lorenz Was Right! Or Does Aggressive Energy Accumulate? // *Russian Journal of Genetics.* — 2004. — Vol. 40. — N 6. — P. 656-662.
149. Kudryavtseva N.N. Psychopathology of repeated aggression: a neurobiological aspect. // *Perspectives on the Psychology of Aggression* Morgan J.P. : NOVA Science Publishers, 2006. — P. 35-64.
150. Kudryavtseva N.N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. // *Aggressive Behavior.* — 1991. — Vol. 17. — N 5. — P. 285-291.
151. Kudryavtseva N.N. Use of the "partition" test in behavioral and pharmacological experiments. // *Neurosci Behav Physiol.* — 2003. — Vol. 33. — N 5. — P. 461-71.

152. Kudryavtseva N.N., Amstislavskaya T.G., Kucheryavy S. Effects of repeated aggressive encounters on approach to a female and plasma testosterone on male mice. // *Hormones and behavior*. — 2004a. — Vol. 45. — N 2. — P. 103-107.
153. Kudryavtseva N.N., Avgustinovich D.F., Bondar N.P., Tenditnik M.V., Kovalenko I.L. An experimental approach for the study of psychotropic drug effects under simulated clinical conditions. // *Curr Drug Metab*. — 2008. — Vol. 9. — N 4. — P. 352-360.
154. Kudryavtseva N.N., Bondar N.P., Avgustinovich D.F. Association between experience of aggression and anxiety in male mice. // *Behav Brain Res*. — 2002. — Vol. 133. — N 1. — P. 83-93.
155. Kudryavtseva N.N., Gerrits M.A., Avgustinovich D.F., Tenditnik M.V., Van Ree J.M. Modulation of anxiety-related behaviors by mu- and kappa-opioid receptor agonists depends on the social status of mice. // *Peptides*. — 2004b. — Vol. 25. — N 8. — P. 1355-1363.
156. Kudryavtseva N.N., Lipina T.V., Koryakina L.A. Effects of haloperidol on communicative and aggressive behavior in male mice with different experiences of aggression. // *Pharmacol Biochem Behav*. — 1999. — Vol. 63. — N 2. — P. 229-236.
157. Kudryavtseva N.N., Smagin D.A., Kovalenko I.L., Vishnivetskaya G.B. Repeated positive fighting experience in male inbred mice. // *Nat Protoc*. — 2014. — Vol. 9. — N 11. — P. 2705-2717.
158. Kudwa A.E., Dominguez-Salazar E., Cabrera D.M., Sibley D.R., Rissman E.F. Dopamine D5 receptor modulates male and female sexual behavior in mice. // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2005. — Vol. 180. — N 2. — P. 206-214.
159. Lao C.L., Lu C.S., Chen J.C. Dopamine D3 receptor activation promotes neural stem/progenitor cell proliferation through AKT and ERK1/2 pathways and expands type-B and -C cells in adult subventricular zone. // *Glia*. — 2013. — Vol. 61. — N 4. — P. 475-489.
160. Le Merrer J., Becker J.A., Befort K., Kieffer B.L. Reward processing by the opioid system in the brain. // *Physiol Rev*. — 2009. — Vol. 89. — N 4. — P. 1379-1412.

161. Leary M.R., Twenge J.M., Quinlivan E. Interpersonal rejection as a determinant of anger and aggression. // *Personality and Social Psychology Review*. — 2006. — Vol. 10. — N 2. — P. 111-132.
162. Lipp H.P., Hunsperger R.W. Threat, attack and flight elicited by electrical stimulation of the ventromedial hypothalamus of the marmoset monkey *Callithrix jacchus*. // *Brain Behav Evol.* — 1978. — Vol. 15. — N 4. — P. 260-293.
163. Lister R.G. The Use of a Plus-Maze to Measure Anxiety in the Mouse. // *Psychopharmacology*. — 1987. — Vol. 92. — N 2. — P. 180-185.
164. Lloyd S.A.C., Dixon A.F. Effects of Hypothalamic-Lesions Upon the Sexual and Social-Behavior of the Male Common Marmoset (*Callithrix-Jacchus*). // *Brain Research*. — 1988. — Vol. 463. — N 2. — P. 317-329.
165. Lopez N.L., Vazquez D.M., Olson S.L. An integrative approach to the neurophysiological substrates of social withdrawal and aggression. // *Dev Psychopathol.* — 2004. — Vol. 16. — N 1. — P. 69-93.
166. Lynch W.C., Libby L., Johnson H.F. Naloxone inhibits intermale aggression in isolated mice. // *Psychopharmacology (Berl)*. — 1983. — Vol. 79. — N 4. — P. 370-371.
167. Machado C.J., Bachevalier J. The impact of selective amygdala, orbital frontal cortex, or hippocampal formation lesions on established social relationships in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). // *Behav Neurosci.* — 2006. — Vol. 120. — N 4. — P. 761-786.
168. Malone R.P., Bennett D.S., Luebbert J.F., Rowan A.B., Biesecker K.A., Blaney B.L., Delaney M.A. Aggression classification and treatment response. // *Psychopharmacol Bull.* — 1998. — Vol. 34. — N 1. — P. 41-45.
169. Martinez M., Salvador A., Simon V.M. Behavioral-Changes over Several Successful Agonistic Encounters between Male-Mice - Effects of Type of Standard Opponent. // *Aggressive Behavior*. — 1994. — Vol. 20. — N 6. — P. 441-451.
170. Mazur A., Booth A. Testosterone and dominance in men. // *Behav Brain Sci.* — 1998. — Vol. 21. — N 3. — P. 353-63; discussion 363-397.
171. McDonald A.L., Heimstra N.W., Damkot D.K. Social modification of agonistic behaviour in fish. // *Anim Behav.* — 1968. — Vol. 16. — N 4. — P. 437-441.

172. McSweeney F.K., Swindell S. Common processes may contribute to extinction and habituation. // *Journal of General Psychology*. — 2002. — Vol. 129. — N 4. — P. 364-400.
173. Merlo S., Canonico P.L., Sortino M.A. Distinct effects of pramipexole on the proliferation of adult mouse sub-ventricular zone-derived cells and the appearance of a neuronal phenotype. // *Neuropharmacology*. — 2011. — Vol. 60. — N 6. — P. 892-900.
174. Miczek K.A., de Boer S.F., Haller J. Excessive aggression as model of violence: a critical evaluation of current preclinical methods. // *Psychopharmacology*. — 2013. — Vol. 226. — N 3. — P. 445-458.
175. Miczek K.A., Fish E.W. Monoamines, GABA, glutamate and aggression. // *Biology of Aggression* T. 114–149. Nelson R.J. — New York : Oxford Univ. Press, 2006.
176. Miczek K.A., Fish E.W., De Bold J.F. Neurosteroids, GABA(A) receptors, and escalated aggressive behavior. // *Hormones and Behavior*. — 2003. — Vol. 44. — N 3. — P. 242-257.
177. Miczek K.A., Fish E.W., De Bold J.F., De Almeida R.M. Social and neural determinants of aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and gamma-aminobutyric acid systems. // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2002. — Vol. 163. — N 3-4. — P. 434-458.
178. Miczek K.A., Maxson S.C., Fish E.W., Faccidomo S. Aggressive behavioral phenotypes in mice. // *Behavioural Brain Research*. — 2001. — Vol. 125. — N 1-2. — P. 167-181.
179. Miczek K.A., Tornatzky W. Ethopharmacology of aggression: impact on autonomic and mesocorticolimbic activity. // *Ann N Y Acad Sci*. — 1996. — Vol. 794. — P. 60-77.
180. Miczek K.A., Weerts E., Haney M., Tidey J. Neurobiological mechanisms controlling aggression: preclinical developments for pharmacotherapeutic interventions. // *Neurosci Biobehav Rev*. — 1994. — Vol. 18. — N 1. — P. 97-110.
181. Miczek K.A., Yap J.J., Covington H.E., 3rd. Social stress, therapeutics and drug abuse: preclinical models of escalated and depressed intake. // *Pharmacol Ther*. — 2008. — Vol. 120. — N 2. — P. 102-128.

182. Mineur Y.S., Prasol D.J., Belzung C., Crusio W.E. Agonistic behavior and unpredictable chronic mild stress in mice. // *Behav Genet.* — 2003. — Vol. 33. — N 5. — P. 513-519.
183. Morrison K.E., Curry D.W., Cooper M.A. Social status alters defeat-induced neural activation in Syrian hamsters. // *Neuroscience.* — 2012. — Vol. 210. — P. 168-178.
184. Moyer K.E. Kinds of aggression and their physiological basis. // *Communication In Behavioral Biology.* — 1968. — Vol. 31(or 2). — P. 104-114 (or 65-87).
185. Moyer K.E. The psychobiology of aggression. — N.Y : Harper and Row Publ., — 1976. — 402.
186. Muller-Oerlinghausen B., Lewitzka U. Lithium reduces pathological aggression and suicidality: a mini-review. // *Neuropsychobiology.* — 2010. — Vol. 62. — N 1. — P. 43-49.
187. Natarajan D., de Vries H., Saaltink D.J., de Boer S.F., Koolhaas J. Delineation of Violence from Functional Aggression in Mice: An Ethological Approach. // *Behavior Genetics.* — 2009. — Vol. 39. — N 1. — P. 73-90.
188. Nelson R.J., Chiavegatto S. Molecular basis of aggression. // *Trends Neurosci.* — 2001. — Vol. 24. — N 12. — P. 713-719.
189. Nelson R.J., Trainor B.C. Neural mechanisms of aggression. // *Nat Rev Neurosci.* — 2007. — Vol. 8. — N 7. — P. 536-546.
190. New A.S., Buchsbaum M.S., Hazlett E.A., Goodman M., Koenigsberg H.W., Lo J., Iskander L., Newmark R., Brand J., O'Flynn K., Siever L.J. Fluoxetine increases relative metabolic rate in prefrontal cortex in impulsive aggression. // *Psychopharmacology (Berl).* — 2004. — Vol. 176. — N 3-4. — P. 451-458.
191. Nolen W.A., Bloemkolk D. Treatment of bipolar depression, a review of the literature and a suggestion for an algorithm. // *Neuropsychobiology.* — 2000. — Vol. 42 Suppl 1. — P. 11-17.
192. O'Donnell K.C., Gould T.D. The behavioral actions of lithium in rodent models: leads to develop novel therapeutics. // *Neurosci Biobehav Rev.* — 2007. — Vol. 31. — N 6. — P. 932-962.
193. Oehler J., Jahkel M., Schmidt J. The influence of chronic treatment with psychotropic drugs on behavioral changes by social isolation. // *Pol J Pharmacol Pharm.* — 1985. — Vol. 37. — N 6. — P. 841-849.

194. Olivier B. Serotonergic mechanisms in aggression. // Novartis Found Symp. — 2005. — Vol. 268. — P. 171-83; discussion 183-9, 242-253.
195. Olivier B., Vandalen D. Social-Behavior in Rats and Mice - an Ethologically Based Model for Differentiating Psychoactive-Drugs. // Aggressive Behavior. — 1982. — Vol. 8. — N 2. — P. 163-168.
196. Pan Y., Xu L., Young K.A., Wang Z., Zhang Z. Agonistic encounters and brain activation in dominant and subordinate male greater long-tailed hamsters. // Horm Behav. — 2010. — Vol. 58. — N 3. — P. 478-484.
197. Park J.H., Enikolopov G. Transient elevation of adult hippocampal neurogenesis after dopamine depletion. // Exp Neurol. — 2010. — Vol. 222. — N 2. — P. 267-276.
198. Parmigiani S., Ferrari P.F., Palanza P. An evolutionary approach to behavioral pharmacology: using drugs to understand proximate and ultimate mechanisms of different forms of aggression in mice. // Neurosci Biobehav Rev. — 1998. — Vol. 23. — N 2. — P. 143-153.
199. Parsey R.V., Oquendo M.A., Simpson N.R., Ogden R.T., Van Heertum R., Arango V., Mann J.J. Effects of sex, age, and aggressive traits in man on brain serotonin 5-HT_{1A} receptor binding potential measured by PET using [C-11]WAY-100635. // Brain Res. — 2002. — Vol. 954. — N 2. — P. 173-182.
200. Plessen K.J., Bansal R., Zhu H., Whiteman R., Amat J., Quackenbush G.A., Martin L., Durkin K., Blair C., Royal J., Hugdahl K., Peterson B.S. Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. // Arch Gen Psychiatry. — 2006. — Vol. 63. — N 7. — P. 795-807.
201. Potegal M. Time course of aggressive arousal in female hamsters and male rats. // Behav Neural Biol. — 1992. — Vol. 58. — N 2. — P. 120-124.
202. Potegal M., Einon D. Aggressive behaviors in adult rats deprived of playfighting experience as juveniles. // Dev Psychobiol. — 1989. — Vol. 22. — N 2. — P. 159-172.
203. Potegal M., Huhman K., Moore T., Meyerhoff J. Conditioned defeat in the Syrian golden hamster (*Mesocricetus auratus*). // Behav Neural Biol. — 1993. — Vol. 60. — N 2. — P. 93-102.

204. Puglisi-Allegra S., Cabib S. The effect of age on two kinds of aggressive behavior in inbred strains of mice. // *Dev Psychobiol.* — 1985. — Vol. 18. — N 6. — P. 477-482.
205. Puglisi-Allegra S., Oliverio A., Mandel P. Effects of opiate antagonists on social and aggressive behavior of isolated mice. // *Pharmacol Biochem Behav.* — 1982. — Vol. 17. — N 4. — P. 691-694.
206. Raine A. Annotation: The role of prefrontal deficits, low autonomic arousal, and early health factors in the development of antisocial and aggressive behavior in children. // *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* — 2002. — Vol. 43. — N 4. — P. 417-434.
207. Ramboz S., Saudou F., Amara D.A., Belzung C., Segu L., Misslin R., Buhot M.C., Hen R. 5-HT_{1B} receptor knock out--behavioral consequences. // *Behav Brain Res.* — 1996. — Vol. 73. — N 1-2. — P. 305-312.
208. Robinson T.E. Vocalization evoked from forebrain in *Macaca mulatta*. // *Physiol. Behav.* — 1967. — Vol. 2. — P. 345-354.
209. Roche K.E., Leshner A.I. ACTH and vasopressin treatments immediately after a defeat increase future submissiveness in male mice. // *Science.* — 1979. — Vol. 204. — N 4399. — P. 1343-1344.
210. Rodgers R.J., Cole J.C. Anxiety enhancement in the murine elevated plus maze by immediate prior exposure to social stressors. // *Physiol Behav.* — 1993. — Vol. 53. — N 2. — P. 383-388.
211. Rodgers R.J., Hendrie C.A. Social conflict activates status-dependent endogenous analgesic or hyperalgesic mechanisms in male mice: effects of naloxone on nociception and behaviour. // *Physiol Behav.* — 1983. — Vol. 30. — N 5. — P. 775-780.
212. Rodriguiz R.M., Chu R., Caron M.G., Wetsel W.C. Aberrant responses in social interaction of dopamine transporter knockout mice. // *Behav Brain Res.* — 2004. — Vol. 148. — N 1-2. — P. 185-198.
213. Rosenthal N.E., Goodwin F.K. The role of the lithium ion in medicine. // *Annu Rev Med.* — 1982. — Vol. 33. — P. 555-568.

214. Roy A., Virkkunen M., Linnoila M. Monoamines, glucose metabolism, aggression towards self and others. // *Int J Neurosci.* — 1988. — Vol. 41. — N 3-4. — P. 261-264.
215. Sanghvi I., Gershon S. Rubidium and lithium: evaluation as antidepressant and anti-manic agents. // *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* — 1973. — Vol. 6. — N 1. — P. 293-300.
216. Saudou F., Amara D.A., Dierich A., LeMeur M., Ramboz S., Segu L., Buhot M.C., Hen R. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. // *Science.* — 1994. — Vol. 265. — N 5180. — P. 1875-1878.
217. Schuett G.W. Body size and agonistic experience affect dominance and mating success in male copperheads. // *Animal Behaviour.* — 1997. — Vol. 54. — P. 213-224.
218. Schwarz C., Volz A., Li C., Leucht S. Valproate for schizophrenia. // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2008. — N 3. — P. CD004028.
219. Scott J.P. Aggression. Chicago Univ. of Chicago press., — 1958.
220. Scott J.P. Agonistic behavior of mice and rats: a review. // *Am Zool.* — 1966. — Vol. 6. — N 4. — P. 683-701.
221. Scott J.P. The dog as a model for human aggression. // *Prog Clin Biol Res.* — 1984. — Vol. 169. — P. 95-103.
222. Scott J.P., Fredericson E. The causes of fighting in mice and rats. // *Physiological zoology.* — 1951. — Vol. 24. — N 4. — P. 273-309.
223. Serretti A., Lattuada E., Franchini L., Smeraldi E. Melancholic features and response to lithium prophylaxis in mood disorders. // *Depress Anxiety.* — 2000. — Vol. 11. — N 2. — P. 73-79.
224. Shastry B.S. On the functions of lithium: the mood stabilizer. // *Bioessays.* — 1997. — Vol. 19. — N 3. — P. 199-200.
225. Sheard M.H. Effect of lithium on foot shock aggression in rats. // *Nature.* — 1970. — Vol. 228. — N 5268. — P. 284-285.
226. Sheard M.H., Marini J.L., Bridges C.I., Wagner E. The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. // *Am J Psychiatry.* — 1976. — Vol. 133. — N 12. — P. 1409-1413.

227. Shelton R.C. Mood-stabilizing drugs in depression. // J Clin Psychiatry. — 1999. — Vol. 60 Suppl 5. — P. 37-40; discussion 41-42.
228. Siever L.J. Neurobiology of aggression and violence. // Am J Psychiatry. — 2008. — Vol. 165. — N 4. — P. 429-442.
229. Siever L.J., Buchsbaum M.S., New A.S., Spiegel-Cohen J., Wei T., Hazlett E.A., Sevin E., Nunn M., Mitropoulou V. d,l-fenfluramine response in impulsive personality disorder assessed with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. // Neuropsychopharmacology. — 1999. — Vol. 20. — N 5. — P. 413-423.
230. Silbersweig D., Clarkin J.F., Goldstein M., Kernberg O.F., Tuescher O., Levy K.N., Brendel G., Pan H., Beutel M., Pavony M.T., Epstein J., Lenzenweger M.F., Thomas K.M., Posner M.I., Stern E. Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. // Am J Psychiatry. — 2007. — Vol. 164. — N 12. — P. 1832-1841.
231. Smagin D.A., Boyarskikh U.A., Bondar N.P., Filipenko M.L., Kudriavtseva N.N. Reduction of serotonergic gene expression in the raphe nuclei of the midbrain under positive fighting experience in male mice. // Advances in Bioscience and Biotechnology. — 2013. — Vol. 4. — P. 36-44.
232. Smagin D.A., Park J-H, Michurina T.V., Peunova N., Glass Z., Sayed K., Bondar N.P., Kovalenko I.L., Kudryavtseva N.N., Enikolopov G. Altered Hippocampal Neurogenesis and Amygdalar Neuronal Activity in Adult Mice with Repeated Experience of Aggression. // Frontiers in Neuroscience. — 2015. Vol. 9. — Article 443.
233. Soloff P.H., Meltzer C.C., Becker C., Greer P.J., Kelly T.M., Constantine D. Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. // Psychiatry Res. — 2003. — Vol. 123. — N 3. — P. 153-163.
234. Swann A.C. Neuroreceptor mechanisms of aggression and its treatment. // Journal of Clinical Psychiatry. — 2003. — Vol. 64. — P. 26-35.
235. Teten A.L., Sherman M.D., Han X. Violence between therapy-seeking veterans and their partners: prevalence and characteristics of nonviolent, mutually violent, and one-sided violent couples. // J Interpers Violence. — 2009. — Vol. 24. — N 1. — P. 111-127.

236. Thompson T., W. B. Aggressive behavior and extinction-induced response rate increase. // *Psychon. Sci.* — 1966. — Vol. 5. — P. 335–336.
237. Thompson T.I. Visual Reinforcement in Fighting Cocks. // *J Exp Anal Behav.* — 1964. — Vol. 7. — P. 45-49.
238. Tonkonogy J.M., Geller J.L. Hypothalamic lesions and intermittent explosive disorder. // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* — 1992. — Vol. 4. — N 1. — P. 45-50.
239. Trainor B.C., Kyomen H.H., Marler C.A. Estrogenic encounters: How interactions between aromatase and the environment modulate aggression. // *Frontiers in Neuroendocrinology.* — 2006. — Vol. 27. — N 2. — P. 170-179.
240. Tremolizzo L., Doueiri M.S., Dong E., Grayson D.R., Davis J., Pinna G., Tueting P., Rodriguez-Menendez V., Costa E., Guidotti A. Valproate corrects the schizophrenia-like epigenetic behavioral modifications induced by methionine in mice. // *Biol Psychiatry.* — 2005. — Vol. 57. — N 5. — P. 500-509.
241. Valzelli L. Psychobiology of aggression and violence. — N.Y. : Raven Press, — 1981.
242. Valzelli L. The "isolation syndrome" in mice. // *Psychopharmacologia.* — 1973. — Vol. 31. — N 4. — P. 305-320.
243. van Erp A.M., Miczek K.A. Aggressive behavior, increased accumbal dopamine, and decreased cortical serotonin in rats. // *J Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — N 24. — P. 9320-9325.
244. Van Ree J.M., Niesink R.J., Van Wolfswinkel L., Ramsey N.F., Kornet M.M., Van Furth W.R., Vanderschuren L.J., Gerrits M.A., Van den Berg C.L. Endogenous opioids and reward. // *Eur J Pharmacol.* — 2000. — Vol. 405. — N 1-3. — P. 89-101.
245. Vandepoll N.E., Dejonge F., Vanoyen H.G., Vanpelt J. Aggressive-Behavior in Rats - Effects of Winning or Losing on Subsequent Aggressive Interactions. // *Behavioural Processes.* — 1982. — Vol. 7. — N 2. — P. 143-155.
246. Veenema A.H., Blume A., Niederle D., Buwalda B., Neumann I.D. Effects of early life stress on adult male aggression and hypothalamic vasopressin and serotonin. // *European Journal of Neuroscience.* — 2006. — Vol. 24. — N 6. — P. 1711-1720.

247. Veenema A.H. Early life stress, the development of aggression and neuroendocrine and neurobiological correlates: what can we learn from animal models? // *Front Neuroendocrinol.* — 2009. — Vol. 30. — N 4. — P. 497-518.
248. Veenema A.H., Koolhaas J.M., de Kloet E.R. Basal and stress-induced differences in HPA axis, 5-HT responsiveness, and hippocampal cell proliferation in two mouse lines. // *Ann N Y Acad Sci.* — 2004. — Vol. 1018. — P. 255-265.
249. Vekovischeva O.Y., Verbitskaya E.V., Aitta-Aho T., Sandnabba K., Korpi E.R. Multimetric statistical analysis of behavior in mice selected for high and low levels of isolation-induced male aggression. // *Behav Processes.* — 2007. — Vol. 75. — N 1. — P. 23-32.
250. Viding E., Frick P.J., Plomin R. Aetiology of the relationship between callous-unemotional traits and conduct problems in childhood. // *British Journal of Psychiatry.* — 2007. — Vol. 190. — P. S33-S38.
251. Vitiello B., Stoff D.M. Subtypes of aggression and their relevance to child psychiatry. // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* — 1997. — Vol. 36. — N 3. — P. 307-315.
252. Volkow N.D., Tancredi L.R., Grant C., Gillespie H., Valentine A., Mullani N., Wang G.J., Hollister L. Brain glucose metabolism in violent psychiatric patients: a preliminary study. // *Psychiatry Res.* — 1995. — Vol. 61. — N 4. — P. 243-253.
253. Vukhac K.L., Sankoorikal E.B., Wang Y. Dopamine D2L receptor- and age-related reduction in offensive aggression. // *Neuroreport.* — 2001. — Vol. 12. — N 5. — P. 1035-1038.
254. Wall P.M., Blanchard D.C., Blanchard R.J. Behavioral and neuropharmacological differentiation of offensive and defensive aggression in experimental and seminaturalistic models. // *Neurobiology of aggression: Understanding and preventing violence* Mattson M.P. : Totowa: Humana Press, 2003. — P. 73-91.
255. WHO. Injuries and violence: the facts. — Geneva : World Health Organization, 2014.
256. Wilson E.O. Sociobiology: The New Synthesis. — Cambridge : Harvard University Press, — 1975.

257. Winslow J.T., Hearn E.F., Ferguson J., Young L.J., Matzuk M.M., Insel T.R. Infant vocalization, adult aggression, and fear behavior of an oxytocin null mutant mouse. // *Horm Behav.* — 2000. — Vol. 37. — N 2. — P. 145-155.
258. Winslow J.T., Insel T.R. Social status in pairs of male squirrel monkeys determines the behavioral response to central oxytocin administration. // *J Neurosci.* — 1991. — Vol. 11. — N 7. — P. 2032-2038.
259. Winslow J.T., Miczek K.A. Habituation of Aggression in Mice - Pharmacological Evidence of Catecholaminergic and Serotonergic Mediation. // *Psychopharmacology.* — 1983. — Vol. 81. — N 4. — P. 286-291.