

ЭФФЕКТЫ ОДНОКРАТНОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ НАЛТРЕКСОНА НА АГОНИСТИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ САМЦОВ МЫШЕЙ С ПОВТОРНЫМ ОПЫТОМ АГРЕССИИ

Наталья Петровна Бондарь

Институт цитологии и генетики СО РАН, Сектор нейрогенетики социального поведения, канд. биол. наук; акад. Лаврентьева пр-кт, 10, Новосибирск, 630090, Россия, тел.: +7 383-363-49-65, e-mail: nbondar@bionet.nsc.ru

Дмитрий Александрович Смагин

Институт цитологии и генетики СО РАН, Сектор нейрогенетики социального поведения, мл. научн. сотр.; акад. Лаврентьева пр-кт, 10, Новосибирск, 630090, Россия, тел.: +7 383-363-49-65, e-mail: smagin@bionet.nsc.ru

Наталья Николаевна Кудрявцева

Институт цитологии и генетики СО РАН, Сектор нейрогенетики социального поведения, зав. сектором, д-р биол. наук; акад. Лаврентьева пр-кт, 10, Новосибирск, 630090, Россия, тел.: +7 383-363-49-65, e-mail: n.n.kudryavtseva@gmail.com

Резюме

Обоснование. Экспериментальные исследования показали, что эффект препаратов, применяемых в клинике (диазепам, бупирон, галоперидол и др) в купировании последствий повторного опыта агрессии, сопровождаемого победами, у самцов мышей, зависит от длительности приобретаемого опыта агрессии. Целью данного исследования было подробно изучение у самцов с повторным опытом агрессии антиагрессивных свойств блокатора опиоидных рецепторов налтрексона, который эффективно снижает уровень агрессивности у животных без такового опыта.

Методы. Исследовали эффекты налтрексона (1 и 2 мг/кг, п/к) при однократном введении самцам мышей после 3-х, 10-и и 20-и дней межсамцовых конфронтаций, а также самцам с 20-дневным опытом агрессии после 2-х недель отсутствия конфронтаций (период депривации). Кроме того, изучали эффекты налтрексона (2 мг/кг, п/к) при хроническом введении начиная с 7-го дня в течение 2-х недель, на фоне продолжающихся агонистических взаимодействий, а также препарат вводили ежедневно самцам мышей с 20-дневным опытом агрессии в период депривации.

Результаты. Однократное введение налтрексона эффективно снижало проявление агрессии у самцов мышей с опытом 3-х и 10-и дней агрессии, но не оказало влияния на особей с опытом 20 дней. Однако после периода депривации налтрексон оказал антиагрессивный эффект. Хроническое введение налтрексона на фоне продолжающихся агонистических взаимодействий не оказало значительного воздействия на большинство параметров, оценивающих агрессивное поведение, усилив агрессивную мотивацию и общее время демонстрации враждебного поведения по отношению к партнеру. Введение налтрексона самцам в период депривации не предотвратило пост-депривационное усиление агрессивности и даже несколько усилило проявление не прямой агрессии (разрывание и разбрасывание чужой подстилки).

Выводы. Однократное введение налтрексона снижает агрессивность у самцов мышей с небольшим опытом агрессии и неэффективно у самцов с длительным опытом, однако период отсутствия конфронтаций повышает чувствительность к антиагрессивному действию препарата. Хроническая блокада опиоидных рецепторов, опосредующих эффекты положительного подкрепления, не оказывает существенного влияния на агрессивность самцов мышей с повторным опытом агрессии.

Получена: 25 июля 2011 г.; Принята: 13 октября 2011 г.

Цитирование этой статьи: Психофармакол биол наркол. 2011; 11(1–2): 2688–2700

Корреспонденцию следует отправлять Наталии Николаевне Кудрявцевой n.n.kudryavtseva@gmail.com

Ключевые слова

повторный опыт агрессии; депривация; налтрексон; хроническое и однократное введение; опиоидергические системы

ВВЕДЕНИЕ

Повторяющаяся агрессия у людей может быть следствием развития многих заболеваний, таких как маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия, посттравматический синдром, аутизм, болезнь Альцгеймера, шизофрения, дефицит внимания, аддитивные состояния и т.д. [1, 2]. Для купирования приступов агрессивности в клинике используется ряд препаратов, специфичность которых определяется основным заболеванием: применяются антагонисты дофаминовых и опиоидных рецепторов, серотонин-positивные препараты, анксиолитики, антидепрессанты или седативные препараты [3].

Наши исследования показали, что повторный опыт агрессии, подкрепляемый победами, ведет к формированию психопатологии поведения у самцов мышей, которая сопровождается проявлениями повышенной тревожности, агрессивности, злобностью, появлением стереотипий, когнитивными нарушениями и многими другими симптомами, в частности, развитием состояний, сходных по механизмам с аддитивными [4].

Эффекты препаратов с различным спектром действия, обладающих антиагрессивными свойствами, при однократном введении отличались у самцов мышей с разным опытом агрессии. Показано, например, что галоперидол, блокатор дофаминовых рецепторов, снижал агрессию у самцов с кратковременным опытом агрессии и был неэффективен у самцов с длительным опытом [5]. Также действовал антагонист D1 рецепторов SCH-23390 [6] и агонист 5-HT_{1A} рецепторов буспирон [7]. Активация ГАМКергической системы с помощью вальпроата также оказывала разное воздействие на самцов в зависимости от длительности приобретенного опыта агрессии [8]. Анксиолитик диазепам у самцов мышей с небольшим опытом агрессии оказывал анксиогенный эффект, а у самцов с длительным опытом агрессии та же доза препарата снижала состояние тревоги, при этом в обоих случаях агрессивность у самцов снижалась [9].

Блокатор опиоидных рецепторов налтрексон снижал агрессивность самцов с кратковременным, но не длительным опытом конфронтаций [10, 11]. Отмечали при этом, что под влиянием повторной агрессии изменяется реакция различных опиоидных рецепторов как на фармакологическую стимуляцию, так и их блокаду [12, 13].

В данной работе наше внимание было сконцентрировано на подробном изучении возможного ингибирующего влияния налтрексона на агрессивность самцов мышей с повторным опытом агрессии,

сопровождаемой победами. Опиоидергические системы мозга входят в число основных медиаторных систем, вовлеченных (совместно с дофаминергическими) в механизмы положительного подкрепления, или, другими словами, являются системами вознаграждения [14, 15]. Известно, что они опосредуют проявление агрессивного поведения [16, 17], которое обладает, как полагают, эффектами положительного подкрепления [18–21].

Показано ранее, что антагонисты опиоидных рецепторов головного мозга налтрексон и его аналог — налтрексон, были способны модифицировать внутривидовую общительность и агрессивное поведение самцов мышей [22]. Обычно [23–27], но не всегда [22, 28], введение этих блокаторов подавляло агрессию, при этом использование налтрексона в низких дозах чаще всего было не эффективным [27].

Поскольку в клинике налтрексон используется для лечения различных аддитивных расстройств, то целью данного исследования было подробно изучить возможные эффекты налтрексона на выраженность агрессии при однократном и хроническом введении самцам с повторным опытом агрессии и побед с признаками развития аддитивных состояний.

Для хронического введения были использованы две схемы воздействия, описанные нами ранее [29]: препарат вводили ежедневно в процессе приобретения повторного опыта агрессии на фоне продолжающихся межсамцовых конфронтаций (превентивное введение), и препарат вводили самцам с длительным повторным опытом агрессии после прекращения конфронтаций (период депривации). Было ранее показано, что период депривации усиливает проявление агрессии по сравнению с до-депривационным периодом у большинства самцов мышей с длительным опытом агрессии [30].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

Эксперименты проводили на половозрелых самцах мышей линии C57BL/6J в возрасте 2,5–3 мес., с массой тела 27–31 г. 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 и воду они получали *ad libitum*. После отсаживания от матерей в возрасте 1 месяца мыши содержались однополыми группами до начала эксперимента. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/EEC).

Формирование агрессивного типа поведения у самцов мышей

Для получения мышей с повторным опытом агрессии в агонистических взаимодействиях использовали модель сенсорного контакта [31]. Максимально выровненных по массе тела самцов из разных помётов попарно помещали в экспериментальные клетки размером 14 × 28 × 10 см, разделённые на два равных отсека прозрачной перегородкой с отверстиями, которая позволяла им видеть, слышать и воспринимать запахи друг друга (сенсорный контакт), но предотвращала физическое взаимодействие.

Тестирование поведения начинали через трое суток — после адаптации мышей к новым условиям содержания и сенсорного знакомства друг с другом. Ежедневно, после замены крышки клетки на прозрачное стекло, необходимое для наблюдения за животными, и 5-минутной активации и адаптации особей к новому освещению, перегородку убирали на 10 мин, что приводило к агонистическому взаимодействию самцов. Как правило, если демонстрация интенсивной агрессии продолжалась более 3 минут, то мышей разделяли, опуская перегородку, тем самым, прекращая атаки.

Уже в первой-второй конфронтации выявлялись победители и побежденные. 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 настоящей работе исследовали поведение агрессоров после 3-х, 10-и и 20-ти (агрессоры-Т3, -Т10 и -Т20) тестов (дней) агонистических взаимодействий. Кроме того, исследовали самцов мышей с 20-дневным опытом агрессии, которые впоследствии были лишены возможности драться (период депривации). Все поведенческие тестирования осуществлялись во второй половине дня (14–16 часов) ежедневно.

Поведенческие тесты

Тест «перегородка» [32]. Данный тест оценивает поведенческую реакцию животных на сородича в соседнем отсеке общей клетки, разделённой прозрачной перегородкой с отверстиями. За 5 минут 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. Неоднократно было показано, что показатели теста «перегородка» отражают уровень агрессивной мотивации у агрессивных самцов мышей, поскольку коррелируют с выраженностью агрессивного поведения [4].

Агонистические взаимодействия. При тестировании агрессивного поведения использовали стандартного партнера, в качестве которого были взяты 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: 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 побежденного самца на его территории; 4) аутогруминг: действия, исходно направленные на поддержание чистоты своего тела (умывание, почёсывание); 5) угрозы: удары хвостом по подстилке; 6) вращения: резкий поворот на 180°.

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. Для агрессивного груминга, угроз и вращений подсчитывали процент животных, проявляющих данное поведение. Если животное не демонстрировало измеряемый тип поведения, то латентное время считали равным 600 секунд (длительность теста), и все остальные параметры приравнивались к нулю. При исследовании агрессивного поведения после периода депривации, увеличение времени атак более, чем на 10 секунд было критерием для подсчета числа животных, у которых уровень агрессии увеличился после периода депривации.

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

Во время всех тестов осуществлялась видеозапись поведения животных с последующей обработкой видеоматериалов с использованием программы Observer XT (Noldus, The Netherlands).

Фармакологические исследования и процедура тестирования

Эксперимент 1. В первой серии налтрексон (naltrrexone hydrochloride, Sigma, USA) вводили однократно, п/к, в дозах, эффективно блокирующих все типы опиоидных рецепторов — 1 и 2 мг/кг самцам мышей на 3, 10, и 20 дни (тесты) межсамцовых конфронтаций.

Аналогичным группам самцов с соответствующим опытом агрессии однократно вводили физиологический раствор. Через 15 минут после введения и 5-минутного периода активации, перегородку убрали на 10 минут, что приводило к агрессивному взаимодействию самцов.

Эксперимент 2. Самцы мышей приобретали опыт агрессии и побед в течение 20 дней. На 21-й день у них тестировали поведение в тесте агонистических взаимодействий, после чего ежедневные конфронтации прекращали (перегородку не поднимали, период депривации), самцы оставались жить с партнером через перегородку.

После 14 дней депривации животные делились на 2 группы сходных по уровню агрессии, половине вводили физиологический раствор, второй половине — налтрексон, (однократно, п/к, в дозе 2 мг/кг) и через 15 минут после введения перегородку между животными убрали и регистрировали поведение во время агонистических взаимодействий.

Эксперимент 3. Налтрексон в дозе 2 мг/кг и физиологический раствор начинали вводить ежедневно (10–11 часов утра) с 7-го дня конфронтаций и в течение двух недель на фоне продолжающихся агонистических взаимодействий (превентивное введение). На 14-й день введения препаратов (20-я конфронтация) тестировали поведение самцов возле перегородки в реакции на партнера в соседнем отсеке, разделяющей животных (5 мин), после чего перегородку убрали и регистрировали поведение в агонистических взаимодействиях.

Эксперимент 4. Самцы приобретали опыт агрессии и побед в течение 20 дней. На 21-й день у них тестировали поведение в тесте агонистических взаимодействий, после чего самцов делили на 2 группы,

равных по выраженности агрессивного поведения. Половине животных в течение 14 дней вводили налтрексон в дозе 2 мг/кг, другой половине физиологический раствор. Агонистические взаимодействия в период фармакологического воздействия были прекращены (перегородку не поднимали, период депривации).

На 14-й день введения препаратов (20-я конфронтация) тестировали поведение самцов возле перегородки в реакции на партнера в соседнем отсеке, разделяющей животных (5 мин), после чего перегородку убрали и регистрировали поведение в агонистическом взаимодействии.

Статистическая обработка

Проверка нормальности распределения количественных признаков была проведена с использованием критерия Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk's W-test). Равенство дисперсий определялось критерием Левена (Levene 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 тестом Тьюки (Unequal N Tukey HSD test) или t-критерием Стьюдента в случае сравнения 2-х независимых групп.

В ином случае были использованы непараметрические методы статистики: дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с последующим сравнением групп с помощью Манн–Уитни U-критерия.

Критическое значение уровня значимости принималось $p \leq 0,05$. Анализ данных производился с помощью программы Statistica 6.0. В экспериментальных группах было по 10–31 животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эксперимент 1 Однократное введение налтрексона самцам мышей с различным опытом агрессии

Было выявлено влияние фактора «опыт агрессии» (агрессоры-T3, агрессоры-T10, агрессоры-T20) на число эпизодов разбрасывания подстилки ($F(2,33) = 3,6; p < 0,04$), число эпизодов аутогруминга ($H(2, N = 36) = 7,26; p < 0,027$), угроз ($H(2, N = 36) = 14,12; p < 0,0009$) и вращений ($H(2, N = 36) = 14,43; p < 0,0007$). Парные сравнения выявили увеличение числа эпизодов аутогруминга ($p < 0,011$) и разбрасывания подстилки

($p < 0,049$), снижение числа угроз ($p < 0,0002$) у агрессоров-Т20 по сравнению с агрессорами-Т3. Число вращений у агрессоров-Т20 увеличивалось как по сравнению с агрессорами-Т3 ($p < 0,001$), так и по сравнению с агрессорами-Т10 ($p < 0,041$).

Под влиянием повторного опыта агрессии существенно увеличивалось количество животных (%), демонстрирующих вращения: число самцов, проявляющих вращения в группе агрессоров-Т20 с введением физиологического раствора больше, чем в группе агрессоров-Т3 и агрессоров-Т10 ($p = 0,0005$ и $p = 0,015$, соответственно, точный критерий Фишера).

Число самцов, демонстрирующих угрозы, снижалось от теста к тесту: число животных, проявляющих это поведение, в группе агрессоров-Т2 было

больше, чем в группе агрессоров-Т10 ($p = 0,004$) и группе агрессоров-Т20 ($p = 0,0003$) (табл. 1).

В пределах экспериментальной группы агрессоров-Т3 статистический анализ выявил влияния фактора «доза препарата» для числа ($H(2, N = 37) = 9,19; p < 0,01$), времени атак ($H(2, N = 37) = 7,88; p < 0,019$) и общего времени враждебного поведения ($F(2, 34) = 7,7; p < 0,002$). Парные сравнения выявили 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., табл. 1).

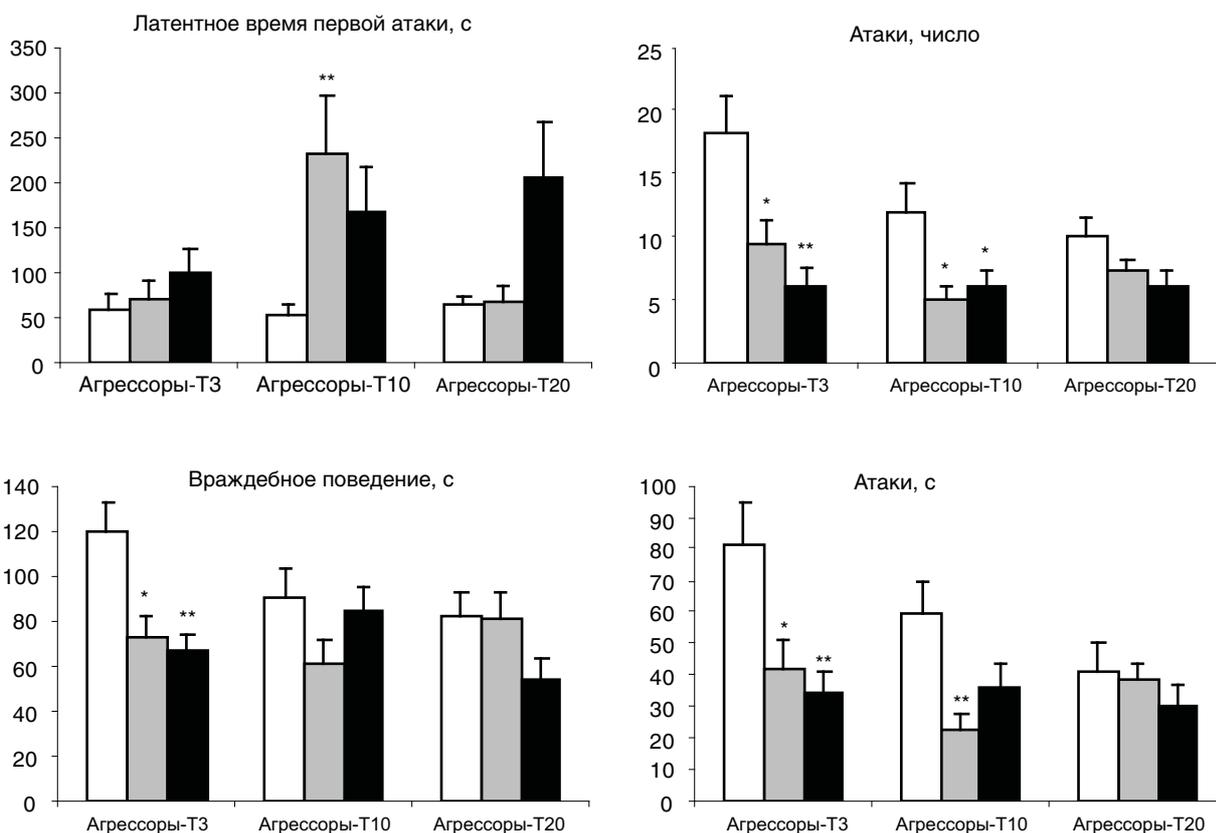


Рис.

Эксперимент 1. Острое введение налтрексона самцам мышей с различным опытом агрессии

Белые столбики — введение физиологического раствора; серые — введение налтрексона в дозе 1 мг/кг; черные — налтрексона в дозе 2 мг/кг; сравнение внутри групп агрессоров-Т3, -Т10, -Т20: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с введением физиологического раствора в данной группе агрессоров.

Табл. 1

Эксперимент 1: Острое введение налтрексона самцам мышей с различным опытом агрессии

Параметры поведения	Агрессоры-Т3	Агрессоры-Т10	Агрессоры-Т20
разбрасывание подстилки, число			
Физиологический раствор а	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, число			
Физиологический раствор а	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 а	7 %	25 %	80 % ## \$
Налтрексон, 1 мг/кг	0 %	33 %	50 %
Налтрексон, 2 мг/кг	9 %	31 %	55 %
угрозы, % животных			
Физиологический раствор а	100 %	50 % #	30 % ##
Налтрексон, 1 мг/кг	75 %	33 %	70 %
Налтрексон, 2 мг/кг	82 %	44 %	55 %
Число животных в группе	11–14	12–16	10–11

Примечание: сравнение внутри групп агрессоров-Т3, -Т10, -Т20: а — $p < 0,05$, влияние фактора «группа» — агрессоры с разным опытом агрессии; * — $p < 0,05$ по сравнению с агрессорами-Т3; + — $p < 0,05$ по сравнению с введением налтрексона в дозе 1 мг/кг; сравнение между группами агрессоров с введением физиологического раствора: # — $p < 0,01$, ## — $p < 0,001$ по сравнению с агрессорами-Т3, \$ — $p < 0,05$ по сравнению с агрессорами-Т10, точный критерий Фишера.

Для агрессоров-T10 было выявлено влияние фактора «доза препарата» для латентного времени первой атаки ($H(2, N = 40) = 6,45; p < 0,04$), числа ($H(2, N = 40) = 6,2; p < 0,045$) и времени ($H(2, N = 40) = 8,6; p < 0,014$) атак, числа эпизодов ($F(2, 37) = 3,2; p < 0,048$) и времени проявления аутогруминга ($H(2, N = 40) = 6,07; p < 0,048$). Парные сравнения показали, что при введении налтрексона в дозе 1 мг число и время атак были ниже ($p < 0,021$ и $p < 0,002$, соответственно), а латентное время первой атаки выше ($p < 0,007$) по сравнению с введением физиологического раствора. Число атак также было снижено при введении налтрексона в дозе 2 мг/кг ($p < 0,046$) по сравнению с введением физиологического раствора (рис., табл. 1). Время демонстрации аутогруминга было ниже при введении налтрексона в дозе 2 мг/кг по сравнению с дозой 1 мг/кг ($p < 0,012$, соответственно).

Для агрессоров-T20 статистический анализ не выявил влияние фактора «доза препарата» ни для одного поведенческого параметра.

Эксперимент 2

Однократное введение налтрексона в дозе 2 мг/кг агрессорам-T20 после периода депривации

Статистический анализ выявил влияние фактора «группа» (агрессоры-T20 до периода депривации, агрессоры-T20, прошедшие период депривации с введением физиологического раствора и с введением налтрексона) на длительность прямых атак ($F(2,57) = 3,54; p < 0,036$), число эпизодов разбрасывания подстилки ($F(2,57) = 4,19; p < 0,020$) и их длительность ($F(2,57) = 3,73; p < 0,030$), число эпизодов аутогруминга ($F(2,57) = 3,14; p < 0,050$), общее время враждебного поведения ($F(2,57) = 6,94; p < 0,002$), число эпизодов угроз ($H(2, N = 60) = 11,05; p < 0,004$) и вращений ($H(2, N = 60) = 15,6; p < 0,004$).

Парные сравнения показали, что в группе с введением налтрексона по сравнению с группой, которой вводили физиологический раствор, было меньше общее время атак ($p < 0,042$) и число ($p < 0,023$) и длительность ($p < 0,025$) разбрасывания чужой подстилки, а также ниже общее время враждебного поведения ($p < 0,002$) (табл. 2).

Период депривации привел к снижению 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 агрессоров до периода депривации. Число уг-

роз, наоборот, в группе с введением налтрексона было выше, чем в группе до депривации ($p < 0,002$). В таблице 2 данные по показателям вращений и угроз дополнительно представлены и в виде процента животных, их демонстрирующих.

Под влиянием налтрексона число животных, увеличивших агрессию после периода депривации, стало значительно меньше, чем при введении физиологического раствора (26,7 % vs 68,8 %, соответственно, $p = 0,023$). Период депривации привел к снижению числа животных, демонстрирующих вращения, при этом налтрексон не повлиял на это снижение (90,3 % до периода депривации, 50 % — в группе с введением физиологического раствора, $p = 0,005$, 46,7 % в группе с введением налтрексона, $p = 0,002$).

Эксперимент 3

Хроническое введение налтрексона в дозе 2 мг/кг на фоне агонистических взаимодействий

Для парного сравнения 2-х групп самцов — с хроническим введением физиологического раствора и налтрексона — были применены U-критерий и T-критерий Стьюдента. Было показано, что налтрексон вызвал увеличение времени пребывания возле перегородки в реакции на партнера ($p < 0,023$) и времени демонстрации враждебного поведения ($p < 0,043$) по сравнению с этими показателями после введения физиологического раствора. Не обнаружено эффекта налтрексона на другие параметры теста (табл. 3).

Эксперимент 4

Хроническое введение налтрексона в дозе 2 мг/кг агрессивным самцам с опытом агрессии в течение 20 дней на фоне прекращения агонистических взаимодействий

Анализ выявил влияние фактора «группа» (агрессоры-T20 до введения препаратов», т.е. до депривации; агрессоры-T20 с хроническим введением физиологического раствора и агрессоры T20 с хроническим введением налтрексона) для числа подходов к перегородке ($H(2, N = 49) = 6,04; p < 0,049$), времени атак ($F(2,49) = 3,63; p < 0,034$), числа эпизодов разбрасывания подстилки ($F(2,49) = 5,77; p < 0,006$), аутогруминга ($H(2, N = 51) = 7,55; p < 0,023$) и числа эпизодов угроз ($H(2, N = 52) = 6,7; p < 0,035$)

Табл. 2

Эксперимент 2. Острое введение налтрексона агрессорам-T20 после периода депривации

Параметры поведения		До депривации	Физиологический раствор	Налтрексон
Латентное время, с		62,7 ± 12,8	28,5 ± 6,4	38,1 ± 12,5
Атаки, число		9,7 ± 0,7	14,0 ± 2,2	9,4 ± 1,8
Общее время атак, с	a	50,7 ± 5,3	72,1 ± 9,7	43,5 ± 6,9 ⁺
Разбрасывание подстилки, число	a	17,0 ± 1,3	22,9 ± 2,4	14,7 ± 2,2 ⁺
Разбрасывание подстилки, с	a	47,0 ± 4,6	59,4 ± 7,4	33,7 ± 5,5 ⁺
Враждебное поведение, с	aa	113,5 ± 8,8	133,4 ± 8,4	77,1 ± 8,1 ⁺⁺
Аутогруминг, число	a	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 до депривации, точный критерий Фишера (для % животных), + — $p < 0,05$ ++ — $p < 0,001$ по сравнению с введением физиологического раствора. a — $p < 0,05$, aa — $p < 0,01$ — влияние фактора «группа».

Табл. 3

Эксперимент 3. Хроническое введение налтрексона агрессорам-T20 на фоне агонистических взаимодействий

Параметры	Физиологический раствор	Налтрексон
тест перегородка		
Подходы, число	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, число	8,4 ± 1,6	14,9 ± 3,5
Общее время атак, с	37,4 ± 7,4	57,9 ± 12,9
Разбрасывание подстилки, число	17,7 ± 1,6	20,7 ± 2,0
Разбрасывание подстилки, с	34,3 ± 3,7	44,5 ± 7,3
Враждебное поведение, с	77,5 ± 9,9	119 ± 17,2*
Аутогруминг, число	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.

Табл. 4

Эксперимент 4. Хроническое введение налтрексона агрессорам-T20 после прекращения агонистических взаимодействий

2696

Параметры поведения	До депривации	Физиологический раствор	Налтрексон
тест перегородка			
Подходы, число	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, число	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 *
Разбрасывание подстилки, число	13,2 ± 0,9	16,6 ± 1,9	19,1 ± 1,7 *
Разбрасывание подстилки, с	51,4 ± 5,0	47,5 ± 8,9	48,9 ± 5,0
Враждебное поведение, с	102 ± 7,6	112,9 ± 13	123 ± 11,3
Аутогруминг, число	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, % животных	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 агрессоров до депривации. а — $p < 0,05$, аа — $p < 0,01$, влияние фактора «группа».

(табл. 4). Парные сравнения показали, что в группе агрессоров с введением налтрексона по сравнению с группой агрессоров до введения препаратов стало больше число подходов к перегородке ($p < 0,017$), время атак ($p < 0,014$), число эпизодов разбрасывания подстилки ($p < 0,012$), аутогруминга ($p < 0,006$) и угроз ($p < 0,023$).

Группа агрессоров с введением физиологического раствора не отличалась ни от группы с введением налтрексона, ни от группы агрессоров до введения препаратов. 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 влиянием налтрексона увеличилось число животных, проявляющих угрозы по сравнению с группой до введения препаратов (75 % vs 38,5 %, $p = 0,023$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее было показано, повторный опыт агрессии изменяет структуру агрессивного поведения по мере приобретения опыта агрессии: снижается число проявлений прямой агрессии — атак, увеличивается время демонстрации ритуальной формы агрессии — агрессивного груминга и число эпизодов стереотипий — вращений [33]. В этом эксперименте также было выявлено влияние длительности опыта агрессии на число эпизодов аутогруминга, разбрасывания чужой подстилки, угроз и вращений, что позволяет говорить об изменении поведения под влиянием приобретения повторного опыта агрессии, сопровождаемой победами: число животных, демонстрирующих вращения и эпизоды аутогруминга, которые рассматриваются как стереотипии, появляющиеся в процессе формирования патологии поведения, под влиянием повторного опыта агрессии увеличивают-

ся, а число эпизодов угроз и число животных (%), их демонстрирующих, снижается.

Как и ранее [10, 11], антагонист опиоидных рецепторов налтрексон в дозах, блокирующих все типы опиоидных рецепторов, оказывал антиагрессивный эффект у самцов с небольшим опытом агрессии (3 и 10 дней) по сравнению с самцами, которым вводили физиологический раствор: под влиянием налтрексона снижались число и время демонстрации атак при обеих дозах препарата. При этом у агрессоров-T3 налтрексон снизил также суммарное время проявления враждебного поведения. У агрессоров-T10 наблюдалось снижение стереотипий (аутогруминг) под влиянием налтрексона в дозе 2 мг/кг. При этом налтрексон был неэффективен в отношении других форм поведения. В то же время у самцов мышей с длительным опытом агрессии налтрексон в обеих дозах не повлиял значительно ни на одну из форм поведения, регистрируемых в агонистических взаимодействиях.

Таким образом, можно сказать, что под влиянием длительного опыта агрессии, сопровождающейся победами, происходит снижение фармакологической чувствительности опиоидных рецепторов к блокирующему 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 наши эксперименты, в которых, наряду со снижением фармакологической чувствительности каппа-опиоидных рецепторов к селективному агонисту U50488 у агрессоров-T10 [12], происходит снижение экспрессии гена, кодирующего каппа-рецепторы, в вентральной тегментальной области мозга [34].

Таким образом, не исключено, что снижение экспрессии гена каппа- и/или других опиоидных рецепторов может лежать в основе десенситизации 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 самцы были лишены возможности драться, острое введение налтрексона снизило проявление агрессии, оцениваемой как по-

казателями прямой (атаки), так и непрямой (разрывание и разбрасывание подстилки партнера) агрессии, а также общего времени враждебного поведения по сравнению самцами, которым вводили физиологический раствор. По-видимому, можно думать, что после периода отсутствия конфронтаций и побед фармакологическая чувствительность опиоидных рецепторов, по-видимому, восстанавливается — животные опять становятся способны реагировать снижением агрессии на введение налтрексона. В период депривации произошло снижение числа вращений и % животных, демонстрирующих вращения, однако налтрексон не повлиял на этот показатель. Число угроз, наоборот, в группе с введением налтрексона было выше, чем в группе до депривации.

Нужно отметить, что снижение фармакологической чувствительности опиоидных рецепторов под влиянием повторного опыта агрессии происходит на фоне развития патологии поведения [4], одним из симптомов которой является нарушение различных форм гедонического поведения, в частности, пищевого и сексуального [35–37]: самцы снижали потребление раствора сахарозы в условиях свободного выбора наряду с водой и переставали реагировать на рецептивную самку. В то же время, во многих экспериментальных ситуациях у агрессивных самцов преобладала агрессивная мотивация.

Было предположено, что в условиях нашей модели, провоцирующей агрессию у самцов мышей, блокада опиоидных рецепторов на начальном этапе и в процессе приобретения опыта агрессии может снизить эффект положительного подкрепления в результате ежедневных побед и, таким образом, повлияет на формирование агрессивной мотивации и агрессивность как таковую. Как следствие, может снизить некоторые другие негативные последствия повторного опыта агрессии. Однако, как показало это исследование, 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 повтор-

ного опыта агрессии и побед не привела к существенному влиянию на прямые формы агрессии (число и время атак).

Хроническое введение налтрексона самцам мышей с длительным повторным опытом агрессии в период отсутствия конфронтаций, то есть на фоне лишения их возможности каждый день побеждать и проявлять агрессию, было предпринято из следующих соображений. Первые данные показали вовлечение мю-опиоидных рецепторов в механизмы формирования агрессивного типа поведения [38]. Это вытекало из разной реакции агрессивных самцов с повторным опытом агрессии и контрольных животных на введение селективного агониста мю-опиоидных рецепторов DAGO. Впоследствии было показано, что длительный опыт агрессии сопровождается фармакологической десенситизацией мю-опиоидных рецепторов в ответ на введение их агониста [39].

После периода депривации у большинства самцов наблюдается усиление реакции на препарат по сравнению с до-депривационным периодом. Можно думать, что этот феномен обусловлен повышением чувствительности мю-рецепторов к стимулирующему фармакологическому воздействию [39].

Поскольку мю-рецепторы участвуют в контроле агрессивного поведения, предполагалось, что их блокада налтрексоном, применяемым в клинике для лечения аддиктивных состояний, может привести к снижению эффекта депривации от агрессивных взаимодействий, т.е. может предотвратить усиление агрессии, установленное нами неоднократно [30, 37]. Однако этого не произошло. Под влиянием налтрексона произошло даже некоторое усиление агрессии по сравнению с поведением самцов после введения физиологического раствора: были обнаружены значимые различия с исходным состоянием агрессоров-T20 по увеличению числа подходов к перегородке, отражающей агрессивную мотивацию, прямой агрессии — времени атак и не прямой агрессии — увеличению времени разрывания и разбрасывания подстилки партнера и числа (%) животных, демонстрирующих угрозы. Как и у самцов с введением физиологического раствора более 70 % самцов, которым вводили налтрексон, усилили проявление агрессии по сравнению с таковой до периода фармакологического воздействия.

Таким образом, налтрексон в наших исследованиях снизил проявление агрессии при остром введении самцам мышей с 3-х и 10-и дневным опытом агрессии и был неэффективен у самцов мышей с длительным повторным опытом агрессии. Однако после периода депривации, в течение которой сам-

цы были лишены возможности демонстрировать агрессию, однократное введение налтрексона привело к выраженному снижению агрессивности. Преимущественно под влиянием налтрексона произошло снижение прямых (атаки) и не прямых (разбрасывание подстилки партнера) форм агрессии, но не других форм агонистического поведения.

Хроническое введение препарата самцам в процессе формирования агрессивного типа поведения или в период прекращения агонистических взаимодействий не оказало какого-либо антиагрессивного эффекта, скорее, усилив агрессивную мотивацию и проявление некоторых форм агрессии.

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 [40]. 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 [41, 42] или ингибируя, например, катехоламинергические или опиоидергические системы [22], 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.

Вслед за другими исследователями [43] можно полагать, что одним из наиболее вероятных путей участия эндогенных опиоидов в агрессивном поведении является, по-видимому, не прямой путь, а опосредованный действием через системы вознаграждения. А это уже находится скорее в области регуляции социальных процессов, чем фармакологии, поскольку, не столько проявление агрессии как таковой, а победа над противником, сопровождаемая положительными эмоциями, может стать психопатогенным фактором, ведущим к развитию патологии гедонического поведения, при которой агрессивная мотивация становится доминирующей во многих ситуациях.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований, грант № 10-04-00083-а.

Авторы приносят благодарность студенткам НГУ А.Е. Григорьевой А.Е. и А.Г. Галяминой за помощь в работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. American Psychiatric Association: Washington DC, 2000. 955 p.
2. Haller J., Kruk M.R. Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006; 30(3): 292–303.
3. Pabis D.J., Stanislav S.W. Pharmacotherapy of aggressive behavior. *Ann Pharmacother.* 1996; 30(3): 278–287.
4. Kudryavtseva N.N. Psychopathology of repeated aggression: a neurobiological aspect. In: Morgan J.P. (ed). *Perspectives on the Psychology of Aggression.* NOVA Science Publishers, Inc., 2006. P 35–64.
5. 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; 63(2): 229–236.
6. Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н. Влияние антагониста D1-рецепторов SCH 23390 на индивидуальное и агрессивное поведение самцов мышей с разным опытом агрессии. *Росс физиол журн им. И.М. Сеченова.* 2003; 89(8): 992–1000.
7. Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н. Влияние буприона на агрессивное и тревожное поведение самцов мышей с различным опытом агрессии. *Эксперим клин фармакол.* 2003; 66(4): 12–16.
8. Смагин Д.А., Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н. Влияние вальпроата натрия на агрессивное поведение самцов мышей с разным опытом агрессии. *Эксперим клин фармакол.* 2010; 73(1): 10–15.
9. Кудрявцева Н.Н., Бондарь Н.П. Анксиолитический и анксиогенный эффекты диазепам у самцов мышей с различным опытом агрессии. *Бюлл эксперим биол мед.* 2002; 133(4): 429–433.
10. Кудрявцева Н.Н., Долгов В.В., Августинович Д.Ф., Алексеенко О.В., Липина Т.В., Корякина Л.А. Модифицирующее влияние повторного опыта агонистических взаимодействий на эффекты налтрексона у самцов мышей. *Росс физиол журн им. И.М. Сеченова.* 2001; 87(2): 227–238.
11. Липина Т.В., Августинович 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. *Эксперим клин фармакол.* 1998; 61(3): 13–18.
12. 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.* 2004; 25(8): 1355–1363.
13. Бондарь Н.П., Смагин Д.А., Григорьева А.Е., Галлямина А.Г., Кудрявцева Н.Н. Влияние блокады опиоидных рецепторов на поведение самцов мышей с разным опытом агрессии: Материалы XX Съезда Физиологического Общества им. И.П. Павлова. 2010, Калуга, Россия. С. 79.
14. Cooper S.J. Interaction between endogenous opioids and dopamine: Implications for reward and aversion. In: Willner P., Scheel-Kruger J. (eds). *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action.* John Wiley Sons Ltd: London, 1991. P. 331–366.
15. Le Merrer J., Becker J.A., Befort K., Kieffer B.L. Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiol Rev.* 2009; 89(4): 1379–1412.
16. Miczek K.A., Tornatzky W. Ethopharmacology of aggression: impact on autonomic and mesocorticolimbic activity. *Ann NY Acad Sci.* 1996; 794: 60–77.
17. Miczek K.A., Weerts E., Haney M., Tidey J. Neurobiological mechanisms controlling aggression: preclinical developments for pharmacotherapeutic interventions. *Neurosci Biobehav Rev.* 1994; 18(1): 97–110.
18. Fish E.W., De Bold J.F., Miczek K.A. Aggressive behavior as a reinforcer in mice: activation by allopregnanolone. *Psychopharmacology (Berl).* 2002; 163(3–4): 459–466.
19. Hsu Y., Earley R.L., Wolf L.L. Modulation of aggressive behaviour by fighting experience: mechanisms and contest outcomes. *Biol Rev.* 2006; 81(1): 33–74.
20. Scott J.P. Agonistic behavior of mice and rats: a review. *Am Zool.* 1966; 6(4): 683–701.
21. Baron R.A., Richardson D. *Human aggression.* Plenum Press: New York, 1994. 351 p.
22. Пошивалов В.П. Экспериментальная психофармакология агрессивного поведения. Л.: Наука, 1986. 176 с.
23. Benton D. Mu and kappa opiate receptor involvement in agonistic behaviour in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 1985; 23(5): 871–876.
24. Lynch W.C., Libby L., Johnson H.F. Naloxone inhibits intermale aggression in isolated mice. *Psychopharmacology (Berl).* 1983; 79(4): 370–371.
25. Olivier B., Van Dalen H. Social behavior in rats and mice: an ethologically based model for differentiating psychoactive drugs. *Aggressive Behavior.* 1982; 8: 163–168.
26. Puglisi-Allegra S., Oliverio A., Mandel P. Effects of opiate antagonists on social and aggressive behavior of isolated mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 1982; 17(4): 691–694.
27. 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; 30(5): 775–780.
28. Benton D., Brain B.F. The role of opioid mechanisms in social interaction and attachment. In: Rodgers R.J., Cooper S.J. (eds). *Endorphins, opiates and behavioural processes.* NY: Wiley & Sons Ltd., 1988. P. 217–235.
29. 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; 9(4): 352–360.
30. Смагин Д.А., Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н. Повторный опыт агрессии и последствия депривации у самцов мышей. *Психофармакол биол наркол.* 2010; 10(1–2): 2636–2648.
31. Kudryavtseva N.N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. *Aggressive Behavior.* 1991; 17(5): 285–291.
32. Kudryavtseva N.N. Use of the «partition» test in behavioral and pharmacological experiments. *Neurosci Behav Physiol.* 2003; 33(5): 461–471.
33. Kudryavtseva N.N., Bondar N.P., Alekseyenko O.V. Behavioral correlates of learned aggression in male mice. *Aggress Behav.* 2000; 26(5): 386–400.
34. 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; 135(1–2): 290–292.
35. Kudryavtseva N.N., Amstislavskaya T.G., Kucheryav S. Effects of repeated aggressive encounters on approach to a female and plasma testosterone in male mice. *Horm Behav.* 2004; 45(2): 103–107.

36. 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. *Open Behav Sci. J.* 2009; 3: 17–27.

37. Kudryavtseva N.N., Smagin D.A., Bondar N.P. Modeling fighting deprivation effect in mouse repeated aggression paradigm. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35: 1472–1478.

38. Кудрявцева Н.Н., Долгов В.В., Бондарь Н.П., Августинович Д.Ф. Влияние селективного агониста μ -опиоидных рецепторов DAGO на враждебное и тревожное поведение самцов мышей с разным опытом агрессии. *Журн высш нервн деят им. И.П. Павлова.* 2003; 53(1): 81–87.

39. Kudryavtseva N.N. Straub tail, the deprivation effect and addiction to aggression. In: O'Neal PW (ed). *Motivation of Health Behavior.* NOVA Science Publishers Inc., 2007. P. 97–110.

40. Van Ree J.M., Gerrits M.A., Vanderschuren L.J. Opioids, reward and addiction: An encounter of biology, psychology, and medicine. *Pharmacol Rev.* 1999; 51(2): 341–396.

41. de Boer S.F., Koolhaas J.M. 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor agonists and aggression: a pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. *Eur J Pharmacol.* 2005; 526(1–3): 125–139.

42. Miczek K.A., Faccidomo S.P., Fish E.W., De Bold J.F. Neurochemistry and molecular neurobiology of aggressive behavior In: Lajtha A., Blaustein J.D. (eds). *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Behavioral neurochemistry, neuroendocrinology and molecular neurobiology.* Berlin–Heidelberg: Springer-Verlag, 2007. P. 285–336.

43. Вальдман А.В., Пошивалов В.П. Фармакологическая регуляция внутривидового поведения. Л.: Медицина, 1984. 208 с.

Bondar NP, Smagin DA, Kudryavtseva NN. [Effects of single and chronic naltrexone treatment on agonistic behavior of male mice with repeated experience of aggression]. *Psychopharmacol Biol Narcol.* 2011; 11(1–2): 2688–2700. Epub 14 Oktober 2011. Russian

Institute of Cytology and Genetics SD RAS, Neurogenetics of Social Behavior Sector; 10, Acad. Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia, Tel.: +7 383-363-49-65

CITATION: *PSYCHOPHARMACOL BIOL NARCOL.* 2011; 11(1–2): 2688–2700. Epub 2011 Окт 14. RUSSIAN

ABSTRACT

BACKGROUND. Experimental studies have shown that the effect of clinical drugs (diazepam, buspirone, haloperidol, etc.) on aggressiveness of male mice with repeated experience of aggression accompanied by victories depended on the duration of aggression experience. The aim of this study was to examine in detail in experienced winners antiaggressive effects of blocker of opioid receptors naltrexone, which effectively reduces the aggression in males without a consecutive experience of aggression.

METHODS. Effects of naltrexone (single injection, 1 and 2 mg/kg, s.c.) were examined in male mice after 3, 10 and 20 days of intermale interactions, as well as in males with 20-days aggressive experience after the cessation of agonistic interactions (deprivation). In addition, naltrexone (2 mg/kg, s.c.) was administered chronically from the 7th day for 2 weeks on ongoing agonistic interactions. 20-days experienced winners were also injected chronically during 2 weeks deprivation.

RESULTS. Single injection of naltrexone effectively reduced the aggression in male mice with 3 and 10 days aggressive experience, but had no effect on male mice with 20 days experience. Naltrexone produced antiaggressive effect in males after period of deprivation. Chronic treatment with naltrexone on the background of aggressive interactions had no significant protective effect on most parameters, evaluating agonistic behavior, increasing aggressive motivation and total time of hostile behavior toward a partner. Chronic naltrexone treatment during deprivation did not prevent post-deprivation increase of aggression and even somewhat increased indirect aggression (diggings of partner's sawdust).

CONCLUSION. Single treatment by naltrexone decreases aggression in male mice with small experience of aggression and is ineffective in male mice with prolonged aggressive experience. Period of deprivation restores sensitivity to antiaggressive effects of naltrexone. Chronic blockade of opioid receptors that mediates positive reinforcement has no significant effect on aggression in experienced winners.

KEY WORDS: Repeated Aggression; Deprivation; Naltrexone; Single and Chronic Treatment; Opioidergic Systems

Correspondence to: Natalia N. Kudryavtseva
Institute of Cytology and Genetics SD RAS
10, Acad. Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia
e-mail: n.n.kudryavtseva@gmail.com

Epub 2011 Okt 14. In Russian © PPBN
<http://www.psychopharmacology.ru/index.php/PPBN/article/view/1052>
<http://www.eLibrary.ru>