

ВЛИЯНИЕ ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ НА АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ САМЦОВ МЫШЕЙ С РАЗНЫМ ОПЫТОМ АГРЕССИИ

Д. А. Смагин, Н. П. Бондарь, Н. Н. Кудрявцева¹

Изучали эффекты вальпроата натрия на агрессивное поведение самцов мышей с кратковременным (2 дня) и длительным (20 дней) опытом агрессивных взаимодействий, сопровождавшихся победами. Показано, что у мышей с двухдневным опытом агрессии вальпроат натрия в дозе 100 мг/кг практически не оказал влияния на поведение животных. В то же время вальпроат натрия в дозе 300 мг/кг достоверно снизил уровень агрессивной мотивации, а также процент животных, демонстрирующих атаки и угрозы. У мышей с 20-дневным опытом агрессии вальпроат натрия в дозозависимой манере привел к снижению времени враждебного поведения по отношению к партнеру, а в дозе 300 мг/кг — к снижению агрессивной мотивации, но при этом оказал выраженное токсическое действие: 73 % агрессивных самцов длительно демонстрировали полную неподвижность, 45 % — дискоординацию движений (падения). Предполагается, что измененное состояние нейрхимической активности мозга, вызванное длительным опытом агрессии, модифицирует эффекты вальпроата натрия.

Ключевые слова: вальпроат натрия, повторный опыт агрессии, мыши

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что повторяющаяся агрессия у людей может быть следствием многих заболеваний, таких как маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия, посттравматический синдром, аутизм, болезнь Альцгеймера, шизофрения, дефицит внимания и т.д. [10]. Для купирования приступов агрессивности используется ряд препаратов, специфичность которых определяется основным заболеванием. Для снижения агрессивности у людей могут применяться серотонин-позитивные препараты, антагонисты дофаминовых и опиоидных рецепторов, а также анксиолитики, антидепрессанты или седативные препараты [15].

Известно, что активация ГАМК-ергической системы оказывает миорелаксирующее, седативное и антитревожное действие [11]. Вальпроевая кислота, как и ее натриевая соль (вальпроат натрия, далее вальпроат), повышает содержание ГАМК в ЦНС за счет ингибирования ГАМК-трансферазы, а также уменьшения обратного захвата ГАМК в тканях головного мозга, оказывая противосудорожное действие [2]. При этом уменьшается возбудимость и судорожная готовность моторных зон головного мозга, улучшается психическое состояние и настроение больных. Вальпроат применяется, в основном, для лечения эпилепсии [9], а также при биполярных расстройствах [7]. В последнее время обнаружены антиагрессивные свойства препарата при лечении шизофрении [16]. В литературе имеются единичные сообщения о том, что вальпроат может снижать агрессию у мышей [1, 8].

Ранее показано, что длительный повторный опыт агрессии приводит к развитию патологии поведения у животных [14], которая сопровождается повышенной нер-

возностью, выраженной тревогой, появлением большого числа стереотипий и гиперкинетических реакций. Эффекты многих препаратов, в частности, таких как налтрексон, диазепам и галоперидол, которые применяются в клинике для купирования агрессивности у людей, у животных с длительным и кратковременным повторным опытом агрессии отличались [3, 5, 12]. Поэтому целью данного исследования было изучить влияние вальпроата натрия на различные формы поведения у мышей с разным опытом агрессии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные. Эксперименты проводили на половозрелых самцах мышей линии C57BL/6J в возрасте 2,5 – 3 месяца, 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 ч (свет : темнота). Стандартный гранулированный корм и воду они получали *ad libitum*. После отсаживания от матерей в возрасте 1 месяца мышей содержали 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 [14]. Максимально выровненных по массе тела самцов из разных пометов попарно помещали в экспериментальные клетки размером 28 × 14 × 10 см, разделенные 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 двое суток — после адаптации мышей к новым условиям

¹ Сектор нейрогенетики социального поведения (зав. — Н. Н. Кудрявцева) Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, 630090, пр. Акад. Лаврентьева, 10.

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 убирала на 10 мин, что приводило к агрессивному взаимодействию самцов. Как правило, если демонстрация интенсивной агрессии продолжалась более 3 мин, 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 трех дней при агрессивных контактах с тем же противником. В дальнейшем после тестирования производили замену партнера 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 своем отсеке. В настоящей работе исследовали поведение последних после 2 (агрессоры-Т2) и 20-ти (агрессоры-Т20) тестов (дней) агрессивных взаимодействий.

Поведенческие тесты

Тест “перегородка” [4]. Данный тест оценивает поведенческую реакцию животных на сородича в соседнем отсеке общей клетки, разделенной прозрачной перегородкой с отверстиями. За 5 мин теста фиксируется *число подходов* (обращений) к перегородке и *общее время*, проведенное около перегородки, когда мышь касается ее лапами или носом, реагируя на партнера в соседнем отсеке. Неоднократно было показано, что показатели теста “перегородка” отражают уровень агрессивной мотивации у самцов мышей, поскольку коррелируют с выраженностью агрессивного поведения [4]. Во время теста у животных отмечали также такие формы поведения как *спонтанную неподвижность* (позы животного, когда полностью отсутствует двигательная активность и реакция на стимулы окружающей среды), и падения (нарушение равновесия и координации при вставании на задние лапы).

Поведение во время агрессивных взаимодействий. При тестировании агрессивного поведения использовали стандартного партнера, в качестве которого были взяты неагрессивные самцы с длительным (20 дней) опытом социальных поражений в агрессивных взаимодействиях. За 10 мин теста регистрировали следующие формы поведения у агрессоров-Т2 и -Т20: атаки (укусы и преследование партнера); разбрасывание чужой подстилки (воршение, разбрасывание и разрывание подстилки, гнезда и туалетного места побежденного самца на его территории), рассматриваемое как враждебное поведение по отношению к партнеру; угрозы (удары хвостом по подстилке, стенке клетки); аутогруминг (действия, направленные на поддержание чистоты тела — умывание, почесывание) и вращения (быстрый резкий поворот на 180° в прыжке).

В зависимости от формы поведения фиксировали параметры: латентное время первого действия, число действий и их продолжительность, а также процент животных, проявляющих данное поведение. Если животное не демонстрировало измеряемый тип поведения, то латентное время считали равным 600 с (длительность теста), и все остальные параметры приравнивали к нулю.

Фармакологические исследования и процедура тестирования

Дозы вальпроата натрия (“Sigma Chemical Co.”, США) подбирали на основании литературных данных [1, 17] и проверяли в предварительных экспериментах. Агрессорам-Т2 и агрессорам-Т20 вводили внутривентриально вальпроат в дозе 100 или 300 мг/кг, или физиологический раствор. Через 30 мин после введения и после 5-минутного периода активации тестировали поведение агрессоров возле перегородки, разделяющей животных (5 мин), после чего на 10 мин перегородку убирала, что приводило к агрессивному взаимодействию самцов. Поведение животных возле перегородки и во время конфронтации записывали на видеокамеру с последующей обработкой видеозаписей в программе Observer XT (Noldus, The Netherlands).

Статистическая обработка

Проверка нормальности распределения количественных признаков была проведена с использованием критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk’s W-test). Поскольку большинство исследованных параметров не удовлетворяло гипотезе о нормальном распределении, были использованы методы непараметрической статистики: непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA) с исследованием влияния фактора “доза”, а также попарное сравнение групп критерием Манна-Уитни (Mann-Whitney, U-критерий). Точный критерий Фишера применялся для обнаружения различий между качественными параметрами — процентом животных, проявлявших ту или иную форму поведения. Критическое значение уровня значимости принималось равным $p < 0,05$. Анализ данных проводился с помощью программы Statistica 6.0. В экспериментальных группах было по 11 – 16 животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тест “перегородка” (рис. 1, таблица). Наблюдение за поведением во время теста показало, что некоторые агрессоры-Т2 и агрессоры-Т20 после введения вальпроата демонстрировали заторможенность при передвижении и длительное время находились в неподвижной позе. При этом часть животных при вставании на задние лапы теряли координацию и падали. Однако количество таких животных в группах самцов с разным опытом агрессии различалось.

У агрессоров-Т2 дисперсионный анализ выявил влияние фактора “доза” на время, проведенное у перегородки ($H(2,37) = 10,14; p < 0,01$). U-критерий 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

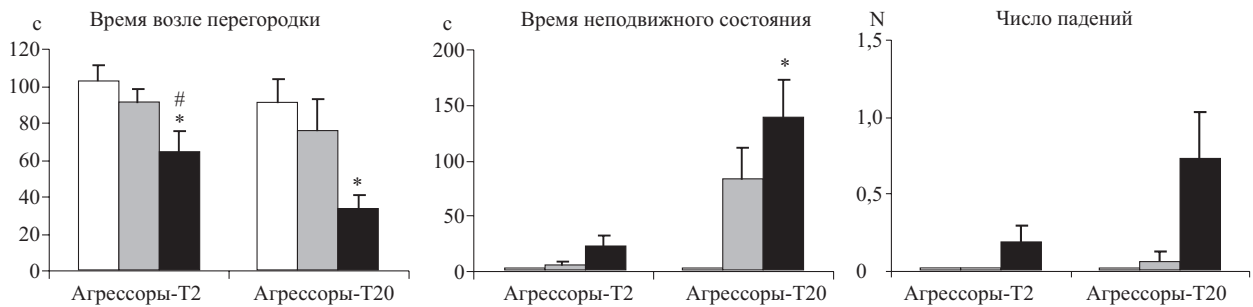


Рис. 1. Поведение самцов мышей с разным опытом агрессии в тесте “перегородка”.

Различия достоверны по сравнению с введением физиологического раствора * — $p < 0,01$; # — $p < 0,05$ вальпроата в дозе 100 мг/кг, U-критерий. Здесь и на рис. 2 и 3: светлые столбики — введение физиологического раствора, серые — вальпроат в дозе 100 мг/кг, черные — вальпроат в дозе 300 мг/кг.

фоне введения высокой дозы препарата 36 % агрессоров-T2 (4 из 12-и) демонстрировали позу полной неподвижности (в среднем до 35 с), в то время как на фоне введения физиологического раствора таких животных не было совсем ($p < 0,05$, критерий Фишера), при этом у 18 % животных (2 из 12-и) было отмечено однократное падение при вставании на задние лапы.

У агрессоров-T20 дисперсионным анализом 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 выявил следующие отличия по сравнению с введением физиологического раствора: у агрессоров-T20 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 % агрессоров при введении вальпроата в дозе 100 мг/кг и 73 % агрессоров при введении 300 мг/кг ($p < 0,05$ и $p < 0,001$) соответственно, по сравнению с введением физиологического раствора, критерий Фишера). При этом длительность демонстрации этой позы у некоторых животных достигала иногда 3 мин (из 5-и минут теста). 45 % агрессоров-T20 при введении вальпроата в дозе 300 мг/кг падали при вставании на задние лапы, в то время как в группе с введением физиоло-

гического раствора таких животных не было совсем ($p < 0,05$, критерий Фишера).

Агрессивные взаимодействия (рис. 2, 3, таблица). Поведение агрессоров с кратковременным и длительным опытом агрессии в агрессивных взаимодействиях отличалось. Среднее время атак у агрессоров-T2 было существенно больше по сравнению с агрессорами-T20 ($U = 26$; $p < 0,05$) (рис. 2). В свою очередь, агрессоры-T20 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. 3).

У агрессоров-T2 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 % vs 67 %; $p < 0,05$, критерий Фишера) и угрозы (67 % vs 8 %; $p < 0,01$, критерий Фишера). Также были обнаружены различия между эффектом доз 100 и 300 мг/кг по проценту животных, проявляющих угрозы (69 % vs 8 %; $p < 0,01$, критерий Фишера).

У агрессоров-T20 дисперсионный анализ выявил влияние фактора “доза” на время разбрасывания чужой подстилки ($H(2,38) = 10,54$; $p < 0,01$), время аутогруминга

Процент животных, проявлявших указанные формы поведения

Поведенческие параметры	Агрессоры-T2			Агрессоры-T20		
	физиораствор	вальпроат, 100 мг/кг	вальпроат, 300 мг/кг	физиораствор	вальпроат, 100 мг/кг	вальпроат, 300 мг/кг
<i>Тест “перегородка”</i>						
Позы полной неподвижности	0	17	36*	0	44*	73***
Падения	0	0	18	0	6	45 *
<i>Агрессивные взаимодействия</i>						
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. Различия достоверны при сравнении с введением: физиологического раствора: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$; вальпроата в дозе 100 мг/кг: # — $p < 0,01$, точный критерий Фишера.

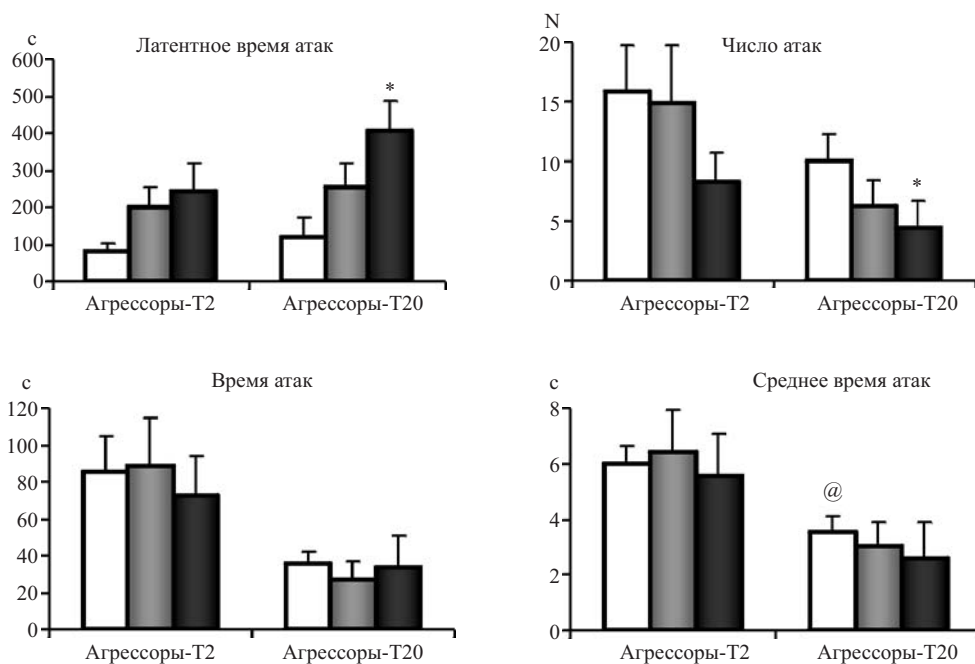


Рис. 2. Агрессивное поведение самцов мышей с разным опытом агрессии во время агрессивных взаимодействий.

Различия достоверны по сравнению с введением физиологического раствора в соответствующей группе * — $p < 0,05$; @ — $p < 0,01$ агрессорам-T2, U-критерий. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

($H(2, 38) = 7,40$; $p < 0,05$) 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 ($U = 28,5$; $p < 0,05$).

В группе агрессоров-T20 по сравнению с введением физиологического раствора препарат в дозе 100 мг/кг снижал процент животных, проявлявших разбрасывание чужой подстилки (100 % vs 69 %; $p < 0,05$, 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 %; $p < 0,05$), 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 агрессоров-T20, 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, $p < 0,05$).

Как и ранее в наших экспериментах [5, 12, 14], поведение агрессоров с кратковременным и длительным опытом агрессии в агрессивных взаимодействиях отличалось. Агрессоры-T2 демонстрировали, в основном, прямую агрессию, атакуя и преследуя партнера, в то время как у агрессоров-T20 проявление прямой агрессии снижалось, и появлялись стереотипные формы поведения, такие как вращения. Также агрессоры-T20 больше времени тратили на аутогруминг, который, по нашим данным, может отражать повышенную тревожность [13].

Было показано, что вальпроат оказывает различный эффект у самцов мышей в зависимости от длительности опыта агрессии и дозы препарата. У агрессоров после 2 и 20-и дней агрессивных взаимодействий препарат снижал поведенческую реакцию на партнера в соседнем отсеке. Более выраженный эффект был у препарата в дозе 300 мг/кг, причем у агрессоров-T20 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 у агрессоров-T2 — в полтора раза. Поскольку время, проведенное возле перегородки, по нашим данным [4], может отражать уровень агрессивной мотивации у самцов мышей, коррелируя с выраженностью агрессивного поведения, было предположено, что вальпроат, по крайней мере, у агрессоров-T2, снижал ее уровень. Об этом говорит также существенное снижение числа угроз у этих самцов под действием большой дозы вальпроата. В то же время, для агрессоров-T20, по-видимому, такой вывод делать нельзя, поскольку многие самцы демонстрировали явно патологические формы поведения. 44 % агрессоров-T20 при введении малой дозы и 73 % самцов при введении большой дозы вальпроата длительное

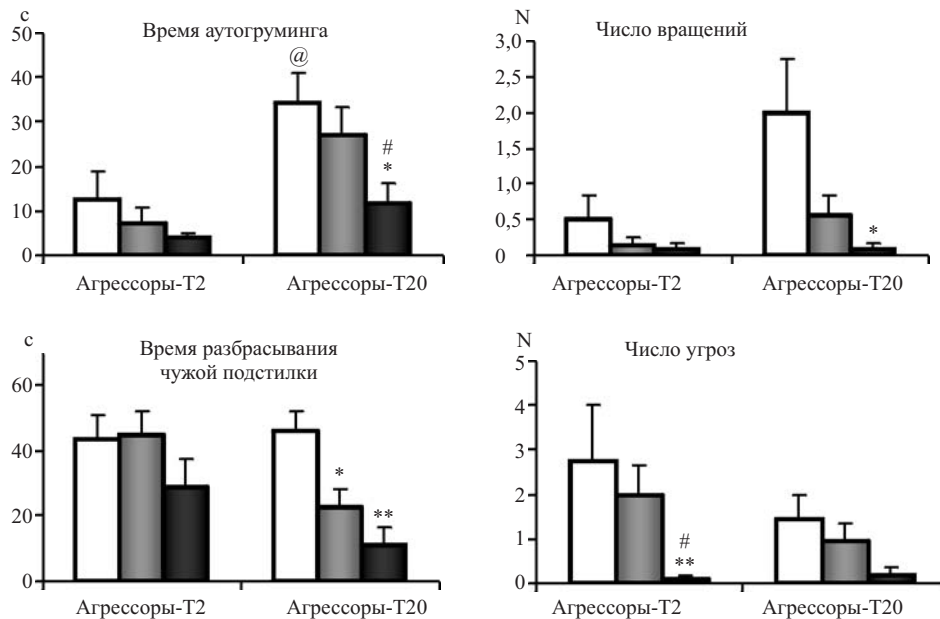


Рис. 3. Враждебные и стереотипные формы поведения самцов мышей с разным опытом агрессии во время агрессивных взаимодействий.

Различия достоверны по сравнению с введением: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ физиологического раствора в соответствующей группе; # — $p < 0,01$ вальпроата в дозе 100 мг/кг; @ — $p < 0,01$ физиологического раствора агрессорам-T2, U-критерий. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

время находились в позе полной неподвижности, при этом длительность демонстрации этой позы достигала иногда суммарно 3 мин (из 5-ти минут теста). Препарат в дозе 300 мг/кг также вызывал у них дискоординацию движений — 45 % животных падали при вставании на задние лапы. В то же время только 36 % агрессоров-T2 и лишь при введении большой дозы препарата кратковременно демонстрировали позу полной неподвижности; падения были отмечены только у 18 % самцов этой группы.

Анализ поведения агрессивных самцов во время теста агрессивных взаимодействий выявил аналогичные закономерности. У агрессоров-T2 практически не было эффекта на выраженность всех форм поведения, за исключением числа угроз, ни от одной дозы препарата. Однако доза 300 мг/кг достоверно снижала процент животных, демонстрирующих атаки и угрозы. Эти данные говорят о том, что у агрессоров-T2 вальпроат может проявлять антиагрессивный эффект, повышая, по-видимому, порог для проявления агрессивной реакции. У агрессоров-T20 вальпроат действовал значительно сильнее, причем наиболее выраженный эффект оказывала доза 300 мг/кг: 67 % агрессоров-T2 и только 36 % агрессоров-T20 демонстрировали агрессию, нападая и атакуя партнера, в то время как 90 – 100 % самцов обеих групп демонстрировали агрессию на фоне физиологического раствора. У агрессоров-T20 снижалось также время разбрасывания чужой подстилки и процент животных, демонстрирующих данное поведение, рассматриваемое нами как враждебное. 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 резуль-

татом токсического эффекта препарата у агрессоров-T20. В пользу второго предположения говорит появление у агрессоров-T20 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 агрессоров-T20, 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.

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. Складывается впечатление, что вальпроат повышает порог для проявления агрессии за счет снижения агрессивной мотивации. В то же время у агрессоров с длительным опытом агрессии препарат имел явно токсический эффект.

Встает вопрос, почему одна и та же доза препарата является токсичной для агрессоров-T20 и не является таковой у агрессоров-T2, в целом, оказывая антиагрессивный эффект? Ранее нами 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 [14]. При этом серотонергическая система, осуществляющая тормозный контроль на проявление агрессии, ингибирована. Не исключено, что у агрессоров-T20 также изменена и активность ГАМК-ергической системы. И именно измененное состояние нейрохимической активности мозга и является тем фоном, на котором проявляются эффекты передозировки препарата. Причем, нужно отметить, что симптомы передозировки у людей и у мышей с длительным опытом агрессии под воздействием большой дозы препарата совпадают — это заторможенность, нарушение равновесия и координации, гипорефлексия [2].

Эти данные, выявившие различный эффект вальпроата 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. 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) [12]. Налтрексон оказывал антиагрессивный эффект у самцов мышей с кратковременным опытом агрессии, но был неэффективен у агрессоров с 10 днями конфронтаций [3] и даже оказывал стимулирующий эффект у самцов мышей с 20-дневным опытом агрессии [6]. Однако впервые мы отмечаем токсический эффект — вальпроат нарушал координацию движений и вызывал заторможенность, часто сопровождавшуюся полной неподвижностью самцов мышей с длительным опытом агрессии.

ВЫВОДЫ

1. У самцов мышей с кратковременным опытом агрессии вальпроат натрия в дозе 100 мг/кг практически не оказал влияния на поведение животных. Вальпроат натрия в дозе 300 мг/кг снизил уровень агрессивной мотивации, а также процент животных, демонстрирующих атаки и угрозы.

2. У самцов мышей с длительным опытом агрессии вальпроат натрия в дозозависимой манере привел к снижению времени враждебного поведения по отношению к партнеру, но при этом в дозе 300 мг/кг оказал выраженное токсическое действие.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №07 04-00014).

ЛИТЕРАТУРА

1. И. В. Белозерцева, Б. В. Андреев, *Журн. высш. нервн. деят.*, **49**(5), 780 – 788 (1999).
2. Г. Л. Вышковский (ред.), *Энциклопедия лекарств: Регистр лекарственных средств России*, Москва (2008).
3. Н. Н. Кудрявцева, В. В. Долгов, Д. Ф. Августинович, и др., *Рос. физиол. журн.*, **87**(2), 227 – 238 (2001).
4. Н. Н. Кудрявцева, *Рос. физиол. журн.*, **88**(1), 90 – 105 (2002).
5. Н. Н. Кудрявцева, Н. П. Бондарь, *Бюл. exper. биол.*, **133**(4), 429 – 433 (2002).
6. Т. В. Липина, Д. Ф. Августинович, Л. А. Корякина, и др., *Exper. и клин. фармакол.*, **61**(3), 13 – 18 (1998).
7. C. L. Bowden, *Bipolar Disord*, **5**(3), 189 – 202 (2003).
8. H. Einat, *Behav Genet*, **37**(1), 244 – 255 (2007).
9. R. Guerrini, *Paediatr Drugs*, **8**(2), 113 – 129 (2006).
10. J. Haller and M. R. Kruk, *Neurosci Biobehav Rev*, **30**(3), 292 – 303 (2006).
11. A. V. Kalueff and D. J. Nutt, *Depress Anxiety*, **24**(7), 495 – 517 (2007).
12. N. N. Kudryavtseva, T. V. Lipina, and L. A. Koryakina, *Pharmacol Biochem Behav*, **63**(2), 229 – 236 (1999).
13. N. N. Kudryavtseva, N. P. Bondar, and D. F. Avgustinovich, *Behav Brain Res*, **133**(1), 83 – 93 (2002).
14. N. N. Kudryavtseva, *Perspectives on the Psychology of Aggression Morgan J. P.*, (ed.), NOVA Science Publishers, Inc, New York (2006).
15. D. J. Pabis and S. W. Stanislav, *Ann Pharmacother*, **30**(3), 278 – 287 (1996).
16. C. Schwarz, A. Volz, and C. Li, S. Leucht, *Cochrane Database Syst Rev*, № 3, CD004028 (2008).
17. L. Tremolizzo, M. S. Doueiri, E. Dong, et al., *Biol Psychiatry*, **57**(5), 500 – 509 (2005).

Поступила 25.02.09

EFFECT OF SODIUM VALPROATE ON AGGRESSIVE BEHAVIOR OF MALE MICE WITH DIFFERENT EXPERIENCE OF AGGRESSION

D. A. Smagin, N. P. Bondar', and N. N. Kudryavtseva

Sector of Social Behavior Neurogenetics, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, prosp. akademika Lavrent'eva 10, Novosibirsk, 630090, Russia

Effects of sodium valproate on the aggressive behavior of male mice with 2- and 20-day positive fighting experience have been studied. It is established that valproate administered in a single dose of 100 mg/kg has no effect on the behavior of male mice with a 2-day experience of aggression. The treatment of mice with 300 mg/kg of valproate significantly decreased the level of aggressive motivation and the percentage of animals demonstrating attacks and threats. In male mice with a 20-day experience of aggression, valproate decreased the time of hostile behavior in a dose-dependent manner. Valproate in a single dose of 300 mg/kg significantly decreased the level of aggressive motivation, but also produced a toxic effect, whereby 73% of aggressive males demonstrated long-term immobility and 45% exhibited movement abnormalities (falls) upon the treatment. It is suggested that changes in the brain neurochemical activity, which are caused by a prolonged experience of aggression, modify the effects of sodium valproate.

Key words: Sodium valproate, repeated experience of aggression, mice