

УДК 57.026:575.83:57.084.1

## АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ: ГЕНЕТИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

© 2014 г. Н.Н. Кудрявцева<sup>1</sup>, А.Л. Маркель<sup>1,2</sup>, Ю.Л. Орлов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук,  
Новосибирск, Россия,  
e-mail: orlov@bionet.nsc.ru;

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский  
государственный университет», Новосибирск, Россия

Поступила в редакцию 14 октября 2014 г. Принята к публикации 6 ноября 2014 г.

В статье дается обзор современной литературы, посвященной анализу генетической детерминации внутривидового агрессивного поведения – одной из наиболее сложных и универсальных форм социального поведения у животных, находящихся на различных ступенях эволюционной лестницы. Рассмотрены разные подходы к его изучению и перспективы, открывающиеся с появлением новых молекулярных технологий. Описывается комплексный подход к исследованию эволюционно-генетических и биологических корней агрессивности и ее проявлений при действии различных средовых и социальных факторов и при наличии определенных генетических предрасположенностей. Подчеркивается большая социальная значимость данной проблемы, решение многих аспектов которой связано с изучением генетико-физиологических механизмов агрессивного поведения как у людей, так и в эксперименте на животных. Обсуждается феноменология агрессии, ее стимулирующие и сдерживающие механизмы. Предполагается, что основным социальным механизмом, сдерживающим проявления агрессии в популяции, являются доминантно-субординантные отношения. Проанализированы нейробиологические детерминанты агрессии; представлено исследование роли наследственных факторов в контроле агрессивного поведения у животных. На примере нейрохимической перестройки мозга в процессе формирования агрессивного типа поведения у самцов мышей под влиянием повторного опыта агрессии в ежедневных межсамцовых конфронтациях показана модель исследования «от поведения – к гену». В обсуждении данных по генетике агрессивности у человека отмечено участие тех же генов, которые были выявлены в экспериментальных исследованиях на животных разных линий, а также нокаутных и трансгенных животных: генов транспортеров обратного захвата, рецепторов, ферментов биосинтеза и катаболизма серотонина и катехоламинов. В заключение рассмотрены перспективы использования транскриптомных исследований, вопросы эпигенетической регуляции агрессивного поведения.

**Ключевые слова:** генетика, поведение, агрессия, модели животных, экспрессия генов.

### ВВЕДЕНИЕ

Проявление агрессии и агрессивного поведения в человеческом обществе является одной из важнейших социальных проблем. Обычно в качестве причин агрессивных столкновений в человеческом обществе рассматриваются факторы социальной и общественно-политической жизни. Однако большую роль играют личност-

ные характеристики людей, которые при определенных условиях могут приводить к сложной психологической борьбе, а иногда и к физическим столкновениям. Исследования последних десятилетий позволяют сделать заключение, что агрессивное поведение следует рассматривать как некую особенность поведения человека, в основе которой лежит генетическая и социально-биологическая история его становления как

вида и как отдельной личности, а также история становления той социальной группы и среды, к которой он принадлежит. Для исследования агрессивного поведения анализ должен распространяться не только на агрессивное поведение человека, но и на соответствующие формы поведения животных, что оправдывается взглядом на агрессию как на общебиологическое явление, имеющее глубокие эволюционные корни.

Агрессия у животных является естественной эволюционно отработанной и адаптивной формой поведения. Агрессивное поведение позволяет животным существовать в условиях ограниченных ресурсов. Оно сопутствует конкуренции за пищу, за партнера при спаривании, за место обитания. У социальных животных агрессия является инструментом формирования иерархического сообщества. В результате доминантная особь имеет приоритет в доступе к пище и к половому партнеру (Lindenfors, Tullberg, 2011). Таким образом, агрессивное поведение часто является предметом полового отбора. Формирование социальной иерархии предупреждает необходимость постоянных конкурентных агрессивных столкновений, которые чреваты физическими травмами и гибелью членов популяции. Можно полагать, что низкий уровень агрессивности может плохо отразиться на жизнеспособности и воспроизводстве популяции, в то же время высокая агрессивность также оказывает отрицательное воздействие, так как она мешает реализации других важных для выживания функций, например, таких, как добыча корма, воспитание потомства. Высокая агрессивность может быть причиной массового травматизма и гибели животных (Packer *et al.*, 1995). Таким образом, можно полагать, что оптимальный уровень агрессивности у животных находится под контролем стабилизирующего отбора, что подтверждается исследованиями, проведенными на самых разных видах, например, таких, как водомерки (Eldakar, Gallup, 2011) или бабуины (Packer *et al.*, 1995).

Наличие значительной генетической компоненты в детерминации агрессивного поведения, казалось бы, является многообещающим условием для успешного поиска специфических генов агрессивности. Однако такой поиск отнюдь не прост, тем более что получить ответы на главные вопросы по генетике агрессивности,

раскрыть нейроэндокринные механизмы регуляции агрессивного поведения практически невозможно, если базироваться на исследованиях, проводимых только на человеке.

В настоящем обзоре рассмотрены различные подходы к экспериментальному исследованию механизмов внутривидового агрессивного поведения у лабораторных животных и человека, а также перспективы, открывающиеся с использованием новых молекулярных технологий с акцентом на изучение роли в контроле агрессивного поведения как отдельных генов, так и средовых факторов, действие которых опосредуется через нейрофизиологические механизмы.

### Феноменология агрессии

Агонистическое (конкурентное) поведение включает в себя проявления агрессии или подчинения особями, вступающими в конфликтные взаимодействия, и является одной из универсальных форм внутривидового поведения, встречающегося у животных, находящихся на разных ступенях эволюционной лестницы (Scott, 1971; Лоренц, 1994; Blanchard D.C., Blanchard R.J., 2003). Оно демонстрируется самцами при формировании в популяции иерархических отношений или при защите территории, в борьбе за самку, пищу, среду обитания. Агрессия является врожденной формой поведения, развивающейся по инстинктивному типу в провоцирующих условиях среды в ответ на появление или предъявление видоспецифических сигналов. Однако и в природе, и в эксперименте внутривидовая агрессия в явном виде проявляется животными довольно редко в силу существования множества ингибирующих механизмов. Основным фактором сдерживания внутривидовой агрессии в естественных и лабораторных популяциях являются установленные доминантно-субординантные отношения. Формирование подчиненного типа поведения происходит в результате опыта внутривидовых взаимодействий. Как правило, иерархию в популяции в значительной степени поддерживают подчиненные животные, избегая столкновений с сильным и агрессивным доминантным самцом.

Средовое окружение, в котором разворачиваются события, формируя мотивацию поведения, определяет тот или иной тип агонистического

внутривидового взаимодействия самцов. Различают *территориальную агрессию*, демонстрируемую при защите территории обитания, гнезда, потомства, а также *агрессию, вызванную страхом*, которая демонстрируется животными в ответ на нападение другой особи, когда животное вынуждено защищаться таким образом. Выделяют также агрессию, возникающую в ответ на болевое воздействие, отсутствие чего-либо или вызванную неожиданными или неприятными условиями: это *агрессия, вызванная раздражением* или фрустрацией в конфликтной ситуации. Все эти виды агрессии в природе относят к поведению защиты. К агрессии нападения относится *конкурентная агрессия*, демонстрируемая самцами на общей территории проживания при установлении и/или перемене доминантно-субординантных отношений или при других обстоятельствах.

Для характеристики агрессии у людей предложен ряд классификаций (Baron, Richardson, 1994). Исходя из наиболее признанного определения, агрессия – это любая форма поведения, направленная на оскорбление или ограничение возможностей («ущемление»), или причинение вреда любому другому существу, не желающему подобного обращения. Это не только прямая физическая, но и вербальная агрессия, наветы, интриги и т. д. Агрессия у человека может быть спровоцирована внешними факторами и стимулами, и тогда ее называют *импульсивной агрессией*, которая рассматривается аналогом таковой у животных. Чрезмерная или патологическая агрессия является проблемой здравоохранения, поскольку повторный опыт агрессии отмечается в структуре многих психозов и неврологических расстройств, таких как маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия, шизофрения, токсикозы, заболевания мозга, аутизм. В феноменологии агрессивного поведения человека, его психологических и мотивационных составляющих отмечаются важные особенности, которые обусловлены сущностью природы человека и его социума. Независимо от стимула и мотивов, вызвавших проявление агрессивного поведения, механизмы его реализации в основном одинаковы.

В литературе выделяют влияние социального контекста (провокационная среда, территория, маркированная животным, противник), при

котором учитываются социальные и средовые стимулы, влияющие на проявление агрессии, провоцирующие или тормозящие ее проявление.

Социальными факторами, *стимулирующими* агрессию у животных в природе, являются: перенаселенность, недостаток пищи, половой дисбаланс, нестабильность климатических условий, наличие противника и несформированность доминантно-субординантных отношений.

Основным социальным механизмом, *сдерживающим* проявления агрессии в популяции, являются доминантно-субординантные отношения, которые диктуют правила поведения животных в сообществе на основе полученного социального опыта, негативного (социальные поражения) или позитивного (достижение желаемого), а также наблюдения за поведением других сородичей.

### Нейробиологические детерминанты агрессии

Этот аспект исследований направлен на изучение физиологических, нейробиологических и генетических особенностей регуляции поведения, эволюционно обусловленных характеристик, которые способствуют реагированию животного по агрессивному типу в определенных ситуациях. При этом особое внимание уделяется вопросу, почему в одном и том же средовом контексте у одной особи агрессия развивается, а у другой нет, и от чего это зависит.

Литературные сведения указывают на множество эндогенных факторов, которые могут влиять на возникновение и характер агрессивного поведения особей, различающихся генетически, а также по психоэмоциональным и физиологическим характеристикам. При исследовании нейрофизиологических систем регуляции используют, как правило, животных одного генотипа. Эксперименты показывают, что повышение активности гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и серотонергической систем различными методами может привести к снижению агрессии, в то время как активация катехоламинергических систем, наоборот, ее стимулирует (Miczek *et al.*, 2007). Изменение гормонального фона также может как усилить демонстрацию агрессии, так и снизить ее проявление (Archer *et al.*, 1998).

Таким образом, в рамках социо-биологического подхода главными детерминантами агрессии у животных, влияющими на ее проявления, независимо от видовой принадлежности, являются *социальная* среда, которая, создавая мотивацию, может стимулировать или тормозить проявление агрессии, и *биологическая* составляющая этого поведения, отвечающая за большую или меньшую *генетическую* предрасположенность индивида к агрессивной реакции в провоцирующих условиях.

### ГЕНЕТИКА АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ: ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В КОНТРОЛЕ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ

Высокие показатели наследуемости агрессивности установлены при исследовании разных видов животных, включая обезьян (Fairbanks *et al.*, 2004), собак (Saetre *et al.*, 2006), мышей (Van Oortmerssen, Bakker, 1981), птиц (Drent *et al.*, 2003) и людей (Hudziak *et al.*, 2003), что говорит о том, что значительная доля фенотипической вариации уровня агрессивности в популяциях определяется генетическими факторами. Об этом свидетельствуют межлинейные различия в выраженности агрессивного поведения у лабораторных животных и быстрый эффект, достигаемый при селекции на повышенную и пониженную агрессивность.

#### Межлинейные различия

Как отмечено выше, о генетически детерминированном характере агрессивного поведения свидетельствует различная выраженность его у линейных животных в одних и тех же условиях. Инбредные линии мышей и крыс отличаются по выраженности агрессии в различных тестах, используемых для оценки агрессивного поведения: после длительной социальной изоляции, после раздражения током, в реакции нападения на пластинку в тесте трубы, а также при демонстрации агрессии в тесте «резидент–интродер» (Brain, 1979; Куликов, Попова, 1980). Это указывает на влияние генетических факторов, которые участвуют в детерминации разных механизмов, регулирующих агрессивное поведение.

Исследования на мышях и крысах выявили различные варианты взаимосвязи между наследственно обусловленным уровнем тревожности и агрессивностью животного. При исследовании 10 инбредных линий мышей было показано, что самцы тех линий, которые показывали высокий уровень межсамцовой агрессии, имели и больший уровень тревожности, оцениваемый в тесте предпочтения темной или светлой камеры (Guillot, Chapouthier, 1996). В другом исследовании, напротив, линии мышей (Swiss, CD1) с более высоким уровнем атак имели пониженный уровень тревожности, измеряемой в тесте крестообразного приподнятого лабиринта, по сравнению с менее агрессивными линиями DBA/2 и C57BL/6N (Parmigiani *et al.*, 1999). В популяционных взаимодействиях высокоагрессивные доминанты проявляли более высокий уровень тревожности по сравнению с субординантными мышами (Ferrari *et al.*, 1998). Можно предположить, что тревожность и агрессивность могут быть связаны «ортогональной зависимостью», показанной также и для людей (Barratt, 1972): есть линии животных с высоким уровнем тревожности и агрессивности, с низким уровнем тревожности и высокой агрессивностью, с высоким уровнем тревожности и низкой агрессивностью и низкими уровнями тревожности и агрессивности.

Показано, что различия в характере агрессивного поведения мышей линии CBA/Lac с меньшей выраженностью агрессивного поведения и самцов мышей линии C57BL/6J с большей агрессивностью могут быть обусловлены различиями в эмоциональности, двигательной и исследовательской активности, болевой чувствительности, т. е. находиться под влиянием разных неспецифических составляющих их поведения (Кудрявцева, Ситников, 1987). Большое количество атак, наблюдаемое у особей линии C57BL/6J, может быть результатом более частых столкновений вследствие высокой двигательной и исследовательской активности этих мышей, в то время как у мышей линии CBA/Lac отмечены более низкая двигательная активность и агрессивность в новых условиях. На развитие агрессивного поведения у самцов линии CBA/Lac в большей степени может оказывать влияние выраженная эмоциональность, ингибирующая исследовательскую и двига-



тельную активность (Walsh, Cummins, 1976). Взаимосвязанность проявления многих форм поведения и психоэмоциональных состояний животных, которые могут повлиять на характер агрессивного поведения, обнаружена и при селекции животных на выраженность агрессии.

### Селекция по отдельным формам агрессивного поведения

Была проведена успешная селекция мышей на низкую и высокую выраженность агрессивного поведения, причем животные отбирались из генетически однородной популяции для того, чтобы получить различия именно в проявлении агрессии, а не других характеристик, влияющих на нее (Lagerspetz K.M.J., Lagerspetz K.Y.H., 1974). Аналогичные исследования по селекции животных на высокий и низкий уровень агрессивности были проведены и другими авторами (Beilharz R.G., Beilharz V.G., 1975; Van Oortmerssen, Bakker, 1981; Cairns *et al.*, 1983; Sandnabba, 1986). Так, дикие домовые (не отличающиеся однородностью генотипа) мыши были селектированы на высокую и низкую агрессию (Benus *et al.*, 1991). Агрессивные мыши с коротким латентным временем первой атаки (SAL – **short latency attack**) демонстрировали активную стратегию поведения, в то время как неагрессивные мыши (LAL – **low latency attack**) показывали пассивную стратегию поведения. Полагают, что эти различия в стратегии обусловлены разницей в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях стресса (Veenema *et al.*, 2005): низкоагрессивные мыши показали более высокое и продолжительное увеличение уровня кортикостерона в плазме, вызванное стрессом, по сравнению с агрессивными мышами.

Межлинейные различия в проявлении агрессивного поведения также достоверно коррелировали с двигательной активностью мышей (Southwick, Clark, 1968), хотя авторы отмечают исключения для некоторых линий. Обычно селекция мышей на выраженность агрессии приводила к повышению двигательной активности (Lagerspetz, 1969). Складывается впечатление, что драки и активность контролируются одними и теми же факторами (Хайнд, 1975). Считается, что двигательная активность отражает степень

возбуждения нервной системы (Крушинский, 1960). Это позволило предположить у агрессивных животных большую возбудимость нервных процессов (Goldsmith *et al.*, 1978; Вальдман, Пошивалов, 1984). Увеличение интенсивности агрессии связывали как со снижением порога ответа центральной нервной системы на стимуляцию, так и с оптимизацией уровня общей нервной активности, необходимой для осуществления интегрированного поведения. В современных терминах это могло бы называться импульсивностью, которая, по мнению многих исследователей, является необходимой, хотя и далеко не достаточной характеристикой для проявления агрессии.

Эмоциональность, которая чаще всего оценивалась в тесте «открытое поле», понимаемая как поведенческая и физиологическая реакция организма на новизну и сопровождаемая развитием страха, находится в обратной зависимости с проявлениями агрессивности у животных (Brain, Nowell, 1969). Мыши, прошедшие селекцию на более высокий уровень агрессивности, имели меньшие показатели эмоциональности, чем низкоагрессивные самцы (Lagerspetz K.M.J., Lagerspetz K.Y.H., 1974). И, наоборот, селекция крыс на высокую эмоциональную реактивность сопровождалась снижением уровня агрессивности (Annen, Fujita, 1983). Таким образом, можно думать, что эмоциональность влияет на выраженность агрессии у животных, особенно в стрессирующих условиях.

Путем многолетней селекции диких серых крыс (*Rattus norvegicus*), проводимой в Институте цитологии и генетики СО РАН, были получены линии животных, значительно отличающихся по выраженности агрессивного поведения в ответ на приближение человека (тест на перчатку) (Belyaev, Borodin, 1982; Плюснина, Оськина, 2000; Плюснина, Соловьева, 2010). Признак, по которому велась селекция крыс-пасюков, рассматривается как агрессия, вызванная страхом, т. е. как активная защитная реакция (Moyer, 1968). Однако в результате были получены агрессивные крысы, демонстрирующие высокий уровень агрессии не только по отношению к человеку, но и по отношению к партнеру в зоосоциальных взаимодействиях (межсамцовая агрессия, территориальная агрессия и др.) (Плюснина, Соловьева, 2010). Кроме

того, путем селекции были получены «ручные» неагрессивные особи, которые были толерантны или даже «дружелюбны» по отношению к человеку (Belyaev, Borodin, 1982; Плюснина, Оськина, 2000). Показано, что ручные и агрессивные крысы отличаются друг от друга по многим поведенческим и физиологическим характеристикам (Плюснина, Оськина, 2000; Popova *et al.*, 2005; Albert *et al.*, 2008; Plyusnina *et al.*, 2008). Таким образом, и в этом случае было показано, что генетическая селекция по одному из параметров агрессивного поведения сопровождается изменением многих нейрофизиологических характеристик животных.

#### Изучение типа наследования при скрещивании контрастных по выраженности агрессивности особей

Ранние попытки определения типа наследования агрессивности животных характеризуются широким разнообразием результатов. При скрещивании линий, контрастных по агрессивности, у потомков первого поколения обнаружены в одних случаях доминирование низкого (Ciaranello *et al.*, 1974), в других – высокого (Southwick, 1970; Kessler *et al.*, 1977) уровня агрессивности, а также наличие аддитивного характера наследования показателей агрессивности (Куликов, Попова, 1980). Во многих исследованиях обнаружены различия между реципрокными гибридами (Roubertoux, Carlier, 1988). Были получены данные о влиянии Y-хромосомы на проявление межсамцово́й агрессии (Stewart *et al.*, 1980; Maxson *et al.*, 1989).

В исследованиях Ciaranello с соавт. (1974) и Kessler с соавт. (1977) отсутствие реципрокного эффекта на проявление агрессии при скрещивании линий мышей, отличающихся по этому признаку, а также характер расщепления его у потомков второго поколения позволили авторам прийти к выводу о моногенном аутосомном контроле поведения нападения («атака»). Другой генетический подход с анализом реципрокных гибридов и рекомбинантных линий обнаружил, что в контроль агрессивного поведения включаются, по крайней мере, два аутосомных локуса, а также материнский эффект (Eleftheriou *et al.*, 1974). При скрещивании двух близкородственных агрессивных и двух близкородственных неагрессивных линий мышей показано, что агрес-

сивность находится под генетическим контролем 4 локусов, два из которых усиливают проявление агрессивности, а два других – подавляют, причем один из локусов, усиливающий агрессивность, находится в Y-хромосоме, остальные – на аутосомах (Selmanoff *et al.*, 1976).

По-видимому, разнообразие данных по типам наследования агрессивности обусловлено, в первую очередь, характерным сочетанием родительских линий мышей, взятых для скрещивания и несущих разные генетические пулы, участвующие в определении агрессивности. При диаллельном анализе параметров агрессии, вызванной изоляцией, показано, что латентное время первой атаки, интенсивность и время атак у гибридов первого поколения могут наследоваться как сходно, так и по-разному в зависимости от сочетания родительских линий при скрещивании (Hahn, Haber, 1982), что говорит о множественности генетических факторов, которые их определяют.

В обзорах последнего времени, посвященных анализу данных по генетике агрессивного поведения (Craig, Halton, 2009; Anholt, Mackay, 2012; Pavlov *et al.*, 2012), подчеркивается вывод о многолокусной детерминации агрессивного поведения животных и человека. В косвенной детерминации агрессии могут участвовать гены, вовлеченные в регуляцию других видов поведения: полового, исследовательского, тревожности, других эмоциональных состояний и стресс-реактивности.

В настоящее время генетический анализ агрессивности мышей проводится путем поиска локусов количественных признаков (QTL). Так, геномы контрастных по агрессивности линий маркируются множеством полиморфных маркеров, линия агрессивных мышей (например, BALB/cJ) скрещивается с неагрессивной линией (например, A/J) и анализ ассоциаций маркированных локусов с агрессивностью проводится на расщепляющихся гибридных популяциях (Dow *et al.*, 2011). Однако этот подход позволяет оперировать лишь с некоторой частью возможной генетической и фенотипической изменчивости, которая ограничена разницей между выбранными родительскими линиями. Бывает трудно установить гены, связанные с агрессивностью и находящиеся в обнаруженном районе хромосомы – локусе количественного

признака (QTL). Протестировать каждый из множества имеющихся в локусе генов часто не представляется возможным. Многообещающим выглядит подход, предусматривающий создание панели рекомбинантных инбредных линий, полученных на основе гибридов от скрещивания нескольких разных линий мышей (Churchill *et al.*, 2004), что должно, казалось бы, обеспечить сужение районов поиска генов на хромосомах (Aylor *et al.*, 2011). Однако пока не удалось найти гены агрессивности таким способом (Mathes *et al.*, 2011).

### Нокаутные и трансгенные животные

В дополнение к исследованиям по поиску QTL перспективы изучения роли генов в контроле различных форм поведения вообще и агрессивного, в частности, в последние годы связывались с успехами в области молекулярных технологий, которые позволяют получать ген-модифицированных животных, например, с выключением (нокаутные мыши) или инсерцией (трансгенные мыши) определенных генов, вовлеченных в функционирование нейромедиаторных систем (обзоры: Haller, Kruk, 2006; Miczek *et al.*, 2007), регулирующих агрессивное поведение (Nelson, Trainor, 2007).

У мышей обнаружены мутации, с которыми связывают формирование гиперагрессивного поведения. Спонтанно возникающая мутация гена ядерного рецептора NR2E1, получившая название «ярость» (*fierce*), приводит к гиперагрессивности (Young *et al.*, 2002a), которая может быть подавлена замещением мутантного гена нормальным человеческим гомологом (Abrahams *et al.*, 2005). Также выключение гена нейрональной NO-синтазы приводит к тому, что мыши начинают нападать даже на партнеров, которые демонстрируют полное подчинение и нежелание продолжать схватку. Эти мыши-агрессоры убивают своих сожителей по клетке (Nelson *et al.*, 1995). Интересно, что материнская агрессия по отношению к интродеру-самцу у таких мышей подавлена (Gammie, Nelson, 1999), в то время как у мышей с повышенной материнской агрессией экспрессия нейрональной NO-синтазы повышена (Gammie *et al.*, 2007). Высказано предположение, что изменение агрессивного поведения при нокауте гена нейрональной NO-синтазы связано

с нарушениями серотонергической нейротрансмиссии (Chiavegatto *et al.*, 2001).

В случаях с мутациями отдельных генов зачастую выясняется, что эффект этих мутаций зависит от генетического фона. Так, эффект нокаута гена нейрональной NO-синтазы, который выражается в гиперагрессивном поведении, ослабляется при переносе данной мутации с генотипа мышей C57BL/6J-129 на генотип мышей C57BL/6J (Le Roy *et al.*, 2000). Также действие мутации «ярость» значительно ослабляется при переносе ее с генотипа мышей C57BL/6J на генотип мышей B6129F1 (Young *et al.*, 2002a). Эти факты свидетельствуют о наличии генов-модуляторов, которые могут серьезно изменять действие аллелей агрессивности. Манипуляции с отдельными генами подтверждают мнение о том, что агрессивное поведение как фенотипическая характеристика имеет сложную генетическую основу, которая представлена ансамблем взаимодействующих генов.

Проявление агрессивного поведения тесно связано с особенностями функционирования серотониновой (5-НТ) системы мозга и, в частности, с состоянием 5-НТ рецепторов. Исследования мышей с нокаутом по гену рецепторов серотонина 5-НТ<sub>1A</sub> выявили снижение агрессивности у мутантных мышей по сравнению с мышами дикого типа (Bell, Hobson, 1993). Мыши с нокаутом по гену серотонинового рецептора 5НТ<sub>1B</sub> отличаются повышенной агрессивностью (Saudou *et al.*, 1994). При выключении гена MAOA, фермента, разрушающего серотонин, уровень агрессии был повышен на фоне увеличенного уровня серотонина (Cases *et al.*, 1995; Scott *et al.*, 2008; Popova *et al.*, 2001). Нокаутные мыши по гену серотонинового транспортера *Sert*, обеспечивающего обратный нейрональный захват нейромедиатора из синаптической щели, имеют сниженный уровень агрессии и увеличенный синтез серотонина (Holmes *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2005; Lewejohann *et al.*, 2010).

Исследования мышей-нокаутов по генам, ответственным за метаболизм норадреналина, не подтверждают и не отрицают возможность специфического участия норадреналина в механизмах агрессивного поведения. У мышей-нокаутов по гену норадреналинового транспортера (*Net*) или по гену *Mao-A*, кодирующему фермент катаболизма катехоламинов,

отмечены повышенный уровень норадреналина и повышение агрессии по сравнению с диким типом (Cases *et al.*, 1995; Haller *et al.*, 2002). У мышей с выключенным геном дофамин-бета-гидроксилазы, фермента биосинтеза норадреналина, отмечено снижение как уровня норадреналина, так и агрессии (Marino *et al.*, 2005). Мыши, нокаутные по гену норадреналинового рецептора альфа-2с, быстрее атаковали интродера, чем мыши дикого типа, в то время как мыши с повышенной экспрессией этого рецептора имели противоположный поведенческий фенотип (Sallinen *et al.*, 1998). У нокаут-ов по гену дофаминового транспортера (*Dat1*) наблюдали повышенный уровень дофамина и усиление агрессивного поведения (Rodríguez *et al.*, 2004). Нокауты по гену катехол-О-метилтрансферазы (*Comt*), фермента катаболизма катехоламинов, демонстрировали повышенную агрессивность (Gogos *et al.*, 1998). Имеется много данных о влиянии делеций других генов на агрессивность животных (обзоры: Nelson, Chiavegatto, 2000; Miczek *et al.*, 2007). Агрессия, как и все виды поведения, пластична, и ее проявления зависят от внешних условий. Доказано наличие взаимодействия генотипа и среды на проявление агрессии. Так, макаки, которые воспитывались в неблагоприятных социальных условиях, были более агрессивны, особенно если у них был аллель гена *Ma0-A*, обуславливающий низкую активность фермента катаболизма катехоламинов – моноаминоксидазы типа А (Karere *et al.*, 2009). Внешние факторы могут оказывать влияние на агрессивность также через гормональную систему, включенную в регуляцию стрессорной реакции и репродуктивной функции. Эти внешние стимулы зачастую являются феромонами, действующими на рецепторы вомероназальной системы, которая у животных является рецептивным органом, воспринимающим информацию о родственных связях, сексуальных отношениях, наконец, о близости хищников (Tirindelli *et al.*, 2009; Mucignat-Caretta, 2010; Isogai *et al.*, 2011).

Не умаляя успехов в выяснении роли отдельных генов в регуляции сложных форм поведения при использовании нокаутных животных, все же хотелось бы отметить искусственность изменений, которые возникают в их организме.

Интерпретация различий в поведении, обусловленных искусственными генетическими мутациями, может быть ошибочна, поскольку в процессе индивидуального развития происходит компенсаторное изменение функциональной активности многих нейротрансмиттерных систем, что неизбежно должно повлиять и на характер разных форм индивидуального и социального поведения, в том числе агрессивного. Можно предположить, что использование ген-модифицированных животных для изучения роли отдельных генов и медиаторных систем в естественных механизмах поведения вряд ли станет продуктивным методом, поскольку выключение гена, скорее всего, приводит к развитию «патологического мозга», причем с изменениями, зачастую далекими от тех, которые возникают при различных мультифакториальных патологиях.

#### **Нейрохимическая перестройка мозга в процессе формирования агрессивного типа поведения у самцов мышей: от поведения – к гену**

Хорошо известно, что исход межсамцовых агонистических взаимодействий в большой степени определяется предшествующим социальным опытом. Победившее в драке животное более агрессивно в следующем столкновении с незнакомым партнером, а агрессивность мышей, терпящих поражение, наоборот, подавляется (Scott, 1966; Lagerspetz K.M.J., Lagerspetz K.Y.H., 1974; Cairns *et al.*, 1983). Постоянный опыт побед использовался в экспериментах для воспитания агрессивных самцов-бойцов (обзор Scott, 1971), при этом агрессивность особей увеличивалась после одержанной победы, и этот феномен проявлялся у мышей как высоко-, так и низкоагрессивной линий (Cairns *et al.*, 1983). В свою очередь, побежденные мыши хуже тренируются на повышение агрессивности, и с каждым последующим поражением подчиненное поведение становится все более выраженным и стереотипным, причем оно демонстрируется по отношению не только к агрессивному партнеру, но и к неагрессивным особям (Scott, 1966; Leshner *et al.*, 1980; Пошивалов, 1986). Показано, что ингибирующие эффекты однократного поражения сохраняются в течение нескольких дней (Charpentier, 1969), а некоторые



параметры поведения (замирание) проявляются и через десятки дней при столкновении даже с неагрессивным партнером (Scholtens, van de Pool, 1987). Последовательный опыт поражений приводит к формированию субмиссивного поведения, которое существенно меняет состояние особей (Raab *et al.*, 1986). Полагают, что именно социальное давление – опыт повторяющихся социальных поражений при столкновении с доминантной особью – является причиной, хотя и не единственной, того, что групповые животные демонстрируют низкую агрессивность по сравнению с изолированными (Cairns *et al.*, 1983). Таким образом, существенным является опыт социального обучения, в результате которого у индивида (особи) формируется представление о возможных негативных и позитивных последствиях агонистического взаимодействия и который во многом может предопределить его дальнейшее поведение.

Этот принцип был использован в модели сенсорного контакта (Kudryavtseva, 1991), позволяющей формировать у животных агрессивный тип поведения под влиянием повторного опыта побед в ежедневных конфронтациях. Основным методическим приемом в этой модели было постоянное проживание партнеров в условиях сенсорного контакта. Для этого пары самцов мышей одной и той же линии постоянно содержат в небольшой экспериментальной клетке, разделенной прозрачной перегородкой с отверстиями, позволяющей им видеть, слышать и воспринимать запахи друг друга. Один раз в день перегородка убирается для инициации «социального конфликта». В ежедневных конфронтациях с представителем противоположного социального опыта у половины самцов формируется агрессивный тип поведения, у другой половины – субмиссивный. Подробное описание всех этапов методики приводится в нескольких обзорах (Kudryavtseva, 2011; Кудрявцева, 2012).

Вскоре было замечено, что повторный опыт агрессии, как и повторный опыт социальных поражений, специфически изменяет многие формы социального и индивидуального поведения в различных ситуациях, а также психоэмоциональное состояние самцов мышей. Ценным оказалось пришедшее понимание того, что длительный позитивный и негативный социальный

опыт в условиях хронического конфликта может приводить к развитию различных психоэмоциональных и психоневрологических заболеваний. Среди них экспериментально было подтверждено формирование под влиянием хронического опыта социальных неудач депрессивно-подобного состояния, психогенного иммунодефицита, генерализованной тревожности и др. (Devoino *et al.*, 1993; Kudryavtseva, Avgustinovich, 1998; Августинович и др., 2004; Тендитник и др., 2004). У самцов с повторным опытом «побед» развивались патологическая неконтролируемая агрессия, злобность, повышенная тревожность, раздражительность, нарушение мотивационного поведения, социального распознавания, а также появление неврологической симптоматики: гиперактивности, дефицита внимания, стереотипий и т. д. (Kudryavtseva, 2006).

В первых исследованиях у агрессивных самцов были найдены изменения медиаторной активности мозга на уровне метаболизма, активности ферментов, рецепции в разных отделах мозга, возникающие под влиянием повторного опыта агрессии, сопровождавшегося победами и формирующие дисбаланс в работе медиаторных систем – активации дофаминергической и ингибции серотонергической систем головного мозга (Kudryavtseva, 2006). Возникло предположение, что эти изменения в моноаминергической активности мозга должны сопровождаться изменением экспрессии определенных генов в структурах мозга как у самцов с повторным опытом агрессии, так и у особей с повторным опытом социальных поражений, что и было выявлено в последующих экспериментах. Так, у агрессивных самцов на фоне активированных дофаминергических систем было найдено увеличение экспрессии дофаминергических генов (*Th*, *Dat1*, *Sncα*) в вентральной тегментальной области, содержащей большие скопления дофаминергических нейронов, причем изменения в экспрессии генов тирозингидроксилазы (*Th*) и транспортера дофамина (*Dat1*) длительно сохранялись (Кудрявцева, Бакштановская, 1991; Bondar *et al.*, 2009). Была также продемонстрирована корреляционная связь между выраженностью агрессивного поведения и экспрессией дофаминергических генов у агрессивных самцов мышей. В то же время у этих самцов происходило снижение уровня экспрессии серо-

тонергических генов: транспортера серотонина (*Sert*), триптофан гидроксилазы (*Tph2*), моноаминоксидазы (*Mao-A*) – в ядрах шва среднего мозга, который после периода прекращений конфронтаций возвращался к нормальному состоянию (Smagin *et al.*, 2013). Помимо специфических функциональных генов найдено снижение экспрессии нейротрофического фактора мозга (*Bdnf*) (Boyarskikh *et al.*, 2013; Smagin *et al.*, 2013). Эти данные свидетельствовали о принципиальной возможности исследовать функциональную или, другими словами, физиологическую регуляцию экспрессии генов у животных с агрессивным или субмиссивным типами поведения, нейрохимическая и гормональная регуляция которых достаточно хорошо изучена. Исследования показали, что существуют динамика и последовательность нейрохимических и молекулярных событий, вовлекающих на определенном этапе конкретные гены в процесс работы медиаторных систем мозга. Создавая экспериментальные условия, при которых меняется тип поведения (инверсия поведения), можно предсказуемо изменять экспрессию определенных генов в структурах мозга. Таким образом, помимо пути от гена к поведению, когда наследственная предрасположенность влияет на характер агонистического поведения, существует и путь от поведения к гену, когда изменение или формирование определенного типа поведения под влиянием средового воздействия приводит к изменению экспрессии определенных генов, в первую очередь, тех, продукты которых вовлечены в регуляцию работы медиаторных систем.

Работа с животными выполнялась в Центре генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН (№ RFMEFI61914X0005).

### Генетика агрессивности человека

В обзоре Анхольт и Макей (2012) приводятся довольно полные сведения о генетической детерминации агрессивности человека. При этом целесообразно отметить, что речь идет о тех же генах: транспортере серотонина и его рецепторах, ферментах биосинтеза и катаболизма катехоламинов и их рецепторах, которые были выявлены в экспериментальных исследованиях на животных.

Уровень наследуемости агрессивности у людей весьма высок. В Голландии при исследовании близнецов в возрасте 3–10 лет коэффициент наследуемости элементов агрессивного поведения составил с высокой степенью достоверности от 0,51 до 0,72 (Hudziak *et al.*, 2003), а при исследовании взрослых близнецовых пар – от 0,37 до 0,57 (Yeh *et al.*, 2010).

Отметим, что в поле зрения исследований агрессивного поведения человека попадают в основном случаи явно выраженных агрессивных наклонностей и проявлений, относящихся к патологической агрессии, так как она зачастую сочетается с наличием тех или иных нейропсихических нарушений. Те виды агрессии, которые носят характер, скорее, не физических, а психологических воздействий, остаются практически вне сферы генетических исследований. Им трудно найти аналоги у животных. Возможно, та разновидность агрессивного поведения животных, которая обозначается как демонстрация, может служить некоторым подобием «психологической» агрессии человека, хотя авторам обзора не приходилось встречать в литературе исследований такой аналогии.

Итак, патологическая агрессия человека обычно является следствием либо травматического поражения мозга, либо нейропсихических нарушений, алкоголизма, наркомании, или результатом нейродегенеративных процессов. Физическая агрессия и импульсивные реакции наблюдаются у 20–65 % пациентов с болезнью Альцгеймера. Генетические факторы сочетанного проявления агрессии с нейродегенерацией остаются неизвестными. Мы полагаем, что так как при нейродегенеративных процессах страдают, прежде всего, высшие центры регуляции поведения, в результате отменяются «социальные табу», ограничивающие проявления инстинктивных императивов, которые при наличии генетической предрасположенности находят выражение в импульсивном агрессивном поведении. Вследствие этого внимание исследователей сосредоточено на генах, которые, с одной стороны, ассоциированы с агрессивным поведением, с другой – подозреваются в участии в нейродегенеративных явлениях. Так, эпизоды агрессии фиксируются чаще у пациентов с болезнью Альцгеймера, гомозиготных по аллелю *e4* гена аполипопротеина Е (исследованы груп-

пы численностью 100–400 пациентов) (Craig *et al.*, 2004a; van der Flier *et al.*, 2007). Однако наличие такой ассоциации не подтвердилось при изучении более многочисленной когорты пациентов с болезнью Альцгеймера (1 120 больных) (Hollingsworth *et al.*, 2006). В ряде исследований изучалось участие в ассоциации агрессии с болезнью Альцгеймера полиморфизмов генов триптофан гидроксилазы (Craig *et al.*, 2004b), рецепторов серотонина 5HT-2A и 5HT-2C (Assal *et al.*, 2004; Pritchard *et al.*, 2008) и транспортера серотонина (Sweet *et al.*, 2001; Assal *et al.*, 2004; Pritchard *et al.*, 2007). Однако результаты получились противоречивыми.

Ассоциация агрессии с шизофренией в некоторой степени связана с полиморфизмом гена катехол-О-метил трансферазы – Comt Val158Met (Strous *et al.*, 1997; Kotler *et al.*, 1999; Tosato *et al.*, 2011). У шизофреников и алкоголиков, гомозиготных по аллелю Met, активность этого фермента снижена, у них же повышена агрессивность и отмечается склонность к суициду, который рассматривается как агрессия, направленная на самого себя (Nolan *et al.*, 2000; Nedic *et al.*, 2011). У людей различия в агрессивном поведении часто связывают с полиморфизмом по гену дофаминового транспортера *Dat1* (Young *et al.*, 2002b; Chen *et al.*, 2005). Однако эти результаты следует принимать с осторожностью ввиду малых выборок, наличия в проявлении ассоциаций половых различий, а также разницы в историях болезни исследованных пациентов и в связи с различиями их условий жизни и гетерогенностью в манифестации психиатрической симптоматики. Кроме того, интерпретация влияния полиморфизма генов-кандидатов на нейрпатологическую агрессию осложняется трудностями установления связей между заболеванием и непосредственными причинами формирования агрессивного фенотипа.

Хорошо известный из литературы случай действительной идентификации генов агрессии человека получен в 1993 г. при изучении большой голландской семьи (Brunner *et al.*, 1993). У нескольких мужчин из этой семьи были отмечены задержка умственного развития и склонность к насилию, которая выражалась в импульсивных актах агрессии, поджогах, попытках изнасилования, эксгибиционизме. У этих мужчин была снижена активность

моноаминоксидазы А (МАОА), фермента катаболизма биогенных аминов в центральной нервной системе, по причине наличия точечковой мутации в восьмом экзоне гена *Mao-A*, которая приводила к образованию кодона терминации. Последующие работы подтвердили наличие ассоциации между полиморфизмом гена *MAOA* и агрессивностью у человека (Manuck *et al.*, 2000; Huang *et al.*, 2004), что аналогично результатам, полученным в эксперименте на животных (Cases *et al.*, 1995; Newman *et al.*, 2005).

На людях также показано, что влияние отдельных генов на агрессивное поведение сильно зависит от генетического фона. Так, эффект аллелей генов *Mao-A* и серотонинового транспортера на агрессивное поведение во многом определяется предшествующим опытом, особенно условиями раннего развития и воспитания (Caspi *et al.*, 2002, 2003; Huang *et al.*, 2004; Kim-Cohen *et al.*, 2006; Lazary *et al.*, 2008; Kinnally *et al.*, 2009; Weder *et al.*, 2009; Edwards *et al.*, 2010). Причем хорошие условия воспитания, наличие хорошей родительской заботы блокируют проявление генов агрессивности, в то время как плохие условия и отсутствие родительской заботы способствуют проявлениям агрессивности. Эта же закономерность получена при исследовании на животных (крысы, обезьяны) и, по-видимому, является для животных универсальной.

Ассоциация полиморфизма промоторного района гена серотонинового транспортера с агрессивным поведением описана в нескольких работах (May *et al.*, 2010; Gonda *et al.*, 2011; Takahashi *et al.*, 2011). Однако данные о взаимосвязи этого полиморфизма с суицидальными наклонностями, которые расцениваются как проявление агрессии, направленной на себя, были весьма противоречивыми (Bondy *et al.*, 2006; Roy *et al.*, 2009, Tsai *et al.*, 2011). Была обнаружена ассоциация полиморфизма («короткий аллель–длинный аллель») промоторного района гена серотонинового транспортера (*SLC6A4*) с агрессивным поведением, а также с различными нейropsychическими нарушениями (Murphy *et al.*, 2008).

В дополнение к вопросу о роли серотонина анализировалось значение таких нейромедиаторов, как дофамин, норадреналин и ГАМК. В результате обнаружены ассоциации между девиан-

тным поведением подростков и полиморфными аллелями дофаминового рецептора, рецептора ГАМК и серотонинового транспортера (Miczek *et al.*, 2002; Marino *et al.*, 2005; Hohmann *et al.*, 2009). Следует отметить, однако, что описанные ассоциации полиморфных аллелей с агрессивным поведением не всегда воспроизводятся при исследовании разных популяций. Выявление влияния полиморфных аллелей генов *Maο-A* и серотонинового транспортера – это только верхушка айсберга, малая часть той нейрогенетической системы, которая определяет наличие или отсутствие агрессивного поведения или его выраженность.

Хорошо известно, что эндокринная система влияет на проявление и выраженность агрессии. Виновником чаще всего объявляется мужской гормон – тестостерон. Данные правительства США говорят о том, что мужчины совершают убийства в 10 раз и уголовные преступления в 5 раз чаще, чем женщины (<http://www.ojp.usdoj.gov/bjs/>). Аналогичные результаты дает статистика преступлений в других странах (Moffitt *et al.*, 2001). Множество данных свидетельствуют о наличии хотя и небольшой ( $r = 0,14$ ), но статистически достоверной корреляции между уровнем тестостерона в плазме крови и агрессивным поведением как у животных (Archer, 1991), так и у человека (Book *et al.*, 2001). М. Вильсон и М. Дэлэй (Wilson, Daly, 1985) характеризуют агрессивность молодых людей и подростков как «синдром молодого мужчины» (Young Male Syndrome). Это предполагает наличие связанных с полом генов, влияющих как на синтез тестостерона, так и на уровень агрессивности, однако поиск таких генов на Y-хромосоме с помощью весьма изощренных экспериментов оказался практически безуспешным (Gatewood *et al.*, 2006). Возможно, дело в том, что тестостерон создает лишь определенный гормональный фон, на котором лучше могут больше манифестировать другие гипотетические гены агрессивности.

Выявление генетической базы агрессивного поведения человека является сложной задачей в связи с генетической гетерогенностью популяций людей и трудно контролируруемыми средовыми влияниями. Для полного представления о нейрогенетической базе такого универсального свойства живых организмов, как агрессия, необходимы широкие сравнительно-генетиче-

ские исследования и анализ, основанный на использовании эволюционного подхода для объяснения происхождения и биологического смысла различных проявлений агрессивного поведения. Кроме того, исследование генетики агрессивности человека сосредоточено на анализе крайних форм агрессивности, в то время как генетическая основа всего спектра агрессивно-неагрессивного поведения, которое градуально изменяется от нерешительности к уверенности, от подавленного гнева к явному его проявлению, от угрозы насилия к прямому насилию и т. д., часто выпадает из поля зрения. Фенотипическая вариабельность агрессивных проявлений и множественность модифицирующих факторов, а также субъективность оценок поведения сильно усложняют возможность количественной оценки уровня агрессивности при проведении полногеномного анализа ассоциаций. Эти практически неразрешимые вопросы фактически не оставляют другого выбора, как искать ключ к решению проблемы генетики агрессивного поведения в очень узком круге имеющихся возможностей («поиск потерянного ключа под фонарем»), который фактически ограничивается изучением биогенных аминов мозга и нейротрофических факторов. Поэтому прогресс в изучении сложной архитектуры генетической детерминации агрессивного поведения и агрессивности видится в области эксперимента на модельных организмах животных, у которых можно провести аккуратную оценку фенотипических проявлений агрессивности в разных, но контролируемых условиях и на выровненном генетическом фоне. Сравнительно-генетические исследования помогут выявлению генов-ортологов и установлению эволюционно консервативных принципов организации генетической системы детерминации агрессивности.

## ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ СОВРЕМЕННЫХ ПРОТЕОМНО-ТРАНСКРИПТОМНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

### Метаболомно-протеомные исследования

Исследования, выявившие изменения активности моноаминергических систем мозга



на уровне метаболизма, активности ферментов и рецепции (обзор Kudryavtseva, 2006) как в процессе формирования патологии агрессивного поведения у мышей, так и при селекции на выраженность агрессивного поведения у крыс-пасюков (Popova *et al.*, 2005), позволяют надеяться, что их расширение с помощью новых комплексных метаболомно-протеомных методов, использующих совокупность всех метаболитов, являющихся конечными продуктами синтеза в клетке, ткани, органе и организме, а также белков, вовлеченных в обменные процессы, будет продуктивным в плане понимания сложных механизмов регуляции агрессии. Поскольку формирование различных патологий поведения сопровождается перестройкой работы мозга, то исследование устойчивости и динамики таких состояний может раскрыть многие новые механизмы, позволяя изучать, например, развитие болезни от ее начала до глубокой патологии.

### Транскриптомный анализ

Бурное развитие молекулярных технологий в последние годы, начиная с момента появления метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) (Chattopadhyay *et al.*, 1993; Wong *et al.*, 1994; Auboeuf, Vidal, 1997), открыло перспективы в исследовании вовлеченности генов в механизмы регуляции различных сложных форм поведения. Метод позволил давать количественную оценку содержания мРНК в минимальных объемах ткани. Очевидна ценность применения этих методов для исследования роли отдельных генов в механизмах регуляции нейрхимических процессов в разных структурах мозга, величина которых очень небольшая, а функциональные роли их существенно различаются. Это значит, что имеется возможность исследовать взаимосвязь между определенными формами поведения, нейрхимическая регуляция которых определяется в разных структурах мозга, причем как при функциональных физиологических, так и при генетических изменениях, например, связанных с селекцией.

В настоящее время распространено мнение, что физиологические процессы приводят к индукции целого ряда генов, ответственных за запуск долговременных перестроек фенотипа,

метаболизма и связей нервных клеток. Показано, что экспрессия некоторых генов может быстро увеличиваться или снижаться, в то время как экспрессия других генов может изменяться градуально (Nichols *et al.*, 2003). Так, были найдены динамические изменения экспрессии гена каппа-опиоидных рецепторов (Spangler *et al.*, 1996; Goloshchapov *et al.*, 2005), проэнкефалина (Crespo *et al.*, 2001), мю-опиоидных рецепторов (Azaryan *et al.*, 1998; Nikulina *et al.*, 1999) в различных экспериментальных ситуациях.

Нами было продемонстрировано изменение экспрессии, по крайней мере, 12 генов (из 15 исследованных) в структурах мозга самцов мышей под влиянием повторного опыта агонистических взаимодействий (Филипенко и др., 2001; Filipenko *et al.*, 2001, 2002a, b; Филипенко и др., 2002; Кудрявцева и др., 2004; Goloshchapov *et al.*, 2005; Bondar *et al.*, 2009; Kudryavtseva *et al.*, 2010; Boyarskikh *et al.*, 2013; Smagin *et al.*, 2013). При выборе генов и структур мозга, в которых предполагалось изменение их экспрессии, мы руководствовались, прежде всего, ролью этих структур в механизмах агонистического поведения, которая была подтверждена изменением каких-либо параметров активности медиаторных систем, а также, в первую очередь, анатомическим строением и связями этих структур (Кудрявцева и др., 2004). Это были функциональные гены, которые предположительно должны вовлекаться в процесс работы медиаторных систем в том случае, когда другие возможности регуляции по механизмам обратной связи на уровне метаболизма и рецепции исчерпаны. Как правило, это должно происходить при формировании патологических состояний, основным критерием развития которых является длительность сохранения изменений, возникающих под влиянием психопатогенного воздействия. Таким образом, не всегда, а только при определенных состояниях организма функциональная активность генов может изменяться под влиянием средовых воздействий.

Подход к изучению генетической базы агрессивности и агрессивного поведения, который начал использоваться сравнительно недавно, связан с исследованием полного транскриптома. В 2014 г. появилась статья К. Малки и соавт. (Malki *et al.*, 2014), которая, по утверждению авторов, является первой попыткой анализа

транскриптома префронтальной коры у мышей трех линий, селекционированных по агрессивному поведению, по сравнению с тремя контрольными неагрессивными линиями. Экспрессия генов клеток префронтальной коры исследована с помощью микроматриц, позволяющих оценить более 45 тыс. транскриптов генома мыши. В результате выявлены две основные группы генов, ассоциированных с агрессивным поведением мышей, которые включены в две генные сети. Таким образом, было выделено два «генных модуля», статистически достоверно связанных с проявлениями агрессивности, которые детерминировали функцию двух основных метаболических путей. Ключевым центром одного из них является ген *NF-κB* (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – это ген транскрипционного фактора, функция которого имеет особое значение для регуляции работы нейронов, клеток глии и иммунной системы. Ключевыми центрами второго генного пула являются гены *MAPKs* (mitogen-activated protein kinases) – это гены ферментов, которые обеспечивают такие фундаментальные процессы, как пролиферация и дифференцировка клеток, апоптоз, реакция клеток на стресс и другую стимуляцию. Ясно, что функция выявленных генных сетей многообразна, практически универсальна, и нет ничего удивительного, что эти гены и метаболические пути вовлечены в регуляцию агрессивного поведения. В составе выделенных генных сетей авторы идентифицировали 14 генов-кандидатов, которые с большей или меньшей степенью статистической вероятности ассоциированы с агрессивным поведением мышей. Интересно, что среди этих генов нет ни одного из того списка генов, которые были обнаружены ранее в мутантных линиях. Можно предположить, что различия по агрессивному поведению линий мышей, использованных для анализа транскриптома, связаны с генами, каждый из которых оказывает минорное влияние на агрессивность, и их эффект обнаруживается лишь при совокупном их действии. Влияние одиночных генов в случаях мутации или нокаута выявляется в соответствующих моделях, когда эти гены могут оказывать сильное действие на поведение. Но даже в этих случаях, как было показано выше, эффекты так называемых майор-генов могут сильно модифицироваться средой и/или генетическим

окружением. Из всего списка генов-кандидатов в качестве «многообещающего» авторы выделяют ген киназы-2 бета-адренорецепторов (*adrbk2* или *Grk3*). Интерес авторов к этому гену связан с тем, что мутацию гена *Grk3* человека находят у 10 % больных биполярным или маниакально-депрессивным психозом (МДП) (Parruti *et al.*, 1993). У погибших больных с МДП уровень мРНК гена *Grk3* во фронтальной коре снижен в 2,5 раза (Rao *et al.*, 2009).

### Перспективы использования транскриптомных исследований

Молекулярные методики полного секвенирования транскриптома – всего набора РНК в клетке с использованием высокопроизводительных инструментальных платформ массового параллельного секвенирования, таких как Illumina и SOLiD, основанные на секвенировании фрагментов кДНК, позволяют определить гены, специфично экспрессирующиеся в исследуемой ткани у животных с опытом агрессии. К таким тканям организма относятся, прежде всего, структуры мозга и надпочечников, вырабатывающих гормоны стресса. Повторные эксперименты по сравнению агрессивных и неагрессивных животных, а также животных с различным опытом агрессии позволяют выделить группы дифференциально экспрессирующихся генов.

Полнотранскриптомный анализ позволит также выявлять совокупность всех транскриптов, синтезируемых группой клеток, включая мРНК и некодирующие РНК, и охватывает полный спектр изменений экспрессии генов всего организма. При этом транскриптом может сильно меняться в зависимости от условий окружающей среды, отражая профиль экспрессии генов в данный момент времени.

Транскриптомы, полученные из разных отделов мозга с различной специализацией (вентральная тегментальная область, содержащая скопления дофаминергических и опиоидергических нейронов и ответственная за механизмы положительного подкрепления; ядра шва среднего мозга, содержащие скопления серотонергических нейронов, ответственных за ингибирующий контроль агрессивного поведения; миндалина, участвующая в контроле эмоций; гипоталамус, участвующий в регуляции стресс-реактивности)

у агрессивных животных, могут ответить на вопрос о механизмах избирательного участия этих отделов и оценить характер специфичности их работы в сравнении с неагрессивными животными, независимо от того, получены ли они в результате селекции или под влиянием средовых воздействий. Таким образом, применение метода секвенирования всего транскриптома в отделах мозга позволит определить значение наследственно обусловленных факторов и средовых влияний в детерминации проявления агрессивных реакций и отделить одни изменения от других. Анализ метаболических и транскриптомных карт, построенных на основании полученных результатов, позволит выявить узловые точки и основные молекулярные мишени, воздействуя на которые возможно осуществить коррекцию аномального поведения.

В связи с развитием новых геномных технологий появляется возможность ответить на главные вопросы, которые ставит перед нами генетика агрессивного поведения: какие транскрипционные факторы ответственны за функционирование генов, вовлеченных в регуляцию агрессивности, и как осуществляется взаимосвязь регуляторных процессов на всех уровнях функционирования системы агрессивных реакций? какова молекулярная природа нейрохимической избирательности воздействия на функционирование того или иного гена в разных структурах мозга у животных с контрастными типами социального поведения? какие гены (*major genes*) играют ключевую роль в формировании разных нейрофизиологических статусов с противоположными поведенческими, нейрохимическими, физиологическими и психоэмоциональными особенностями, наблюдаемыми у животных одного генотипа? На эти вопросы поможет ответить нейроинформатика поведения, которая будет анализировать результаты транскриптомных исследований на основе данных профилирования мРНК, выделения дифференциально экспрессирующихся генов, реконструкции генных сетей по экспрессионным данным.

### Нейроинформатика поведения

В сферу нейроинформатики входит сбор результатов, полученных в ходе нейробиологических исследований, перевод этих результатов

в формат баз данных для их последующего анализа с помощью вычислительных моделей и специализированных компьютерных аналитических программных инструментов.

В задачи биоинформатики входит изучение особенностей экспрессии генов в структурах мозга, передачи сигнала между органами и между отдельными клетками (работа нейронов, секреция). Отметим, что задачи компьютерной геномики, смежные с анализом экспрессии генов, и описание регуляторных характеристик геномной ДНК, критичных для определения уровня транскрипции, решены лишь частично. Описание механизмов передачи информационных сигналов, связанных с поведением, должно опираться на реконструкцию сетей взаимодействий между структурами мозга и группами клеток. Необходима реконструкция генных сетей – комплексов взаимодействующих макромолекул в клетке, определяющих пути передачи сигналов и взаимодействия между клетками и органами.

В рамках молекулярно-генетических исследований с помощью полногеномного секвенирования (*RNA-Seq*) **могут быть выявлены** дифференциально экспрессирующиеся гены в отделах мозга у агрессивных и неагрессивных животных, полученных путем селекции или в результате развития патологии агрессивного поведения. Оценка уровней экспрессии этих генов, определенная в масштабе генома, должна подтверждаться протеомными данными и ПЦР в реальном времени.

Полногеномный анализ экспрессии генов на уровне транскрипции в исследуемых областях мозга животных поможет найти новые маркеры, связанные с агрессивным поведением, поскольку технологии микрочипов и в последующем более прогрессивные транскриптомные технологии изменили понимание о взаимосвязи фенотипических проявлений с развитием и поведением животных. Сравнение с доступными данными по гомологичным генам у человека, в том числе геном наследственных заболеваний, и выявление сходства между предполагаемой патологией поведения, развивающейся у животных под влиянием повторного опыта агрессии, и определенным психоневрологическим расстройством у людей могут быть приняты за критерий адекватного моделирования заболевания. В резуль-

тате объединения классических и современных методов исследования станет возможным поиск генов-маркеров агрессивности и кандидатов для терапии, выделение белковых продуктов, связанных с агрессивным поведением.

### Эпигенетическая регуляция агрессивного поведения

Кратко остановимся на возможности эпигенетической регуляции агрессивного поведения (Archer *et al.*, 2012; Provençal *et al.*, 2014). Данные об изменении процессов метилирования ДНК и деацетилирования гистонов, ремоделировании хроматина в клетках мозга появились сравнительно недавно, но их важность трудно переоценить (LaPlant *et al.*, 2010).

В опытах на мышах было показано, что снижение материнской заботы о потомстве в период вскармливания приводит к серьезным изменениям поведения взрослых мышей, при этом сильно повышается уровень межсамцовой агрессии (Weaver *et al.*, 2004). Напротив, материнская агрессия самок, испытавших дефицит материнской заботы при вскармливании, снижается, но у них же нарушается материнское поведение относительно собственного потомства (Veenema *et al.*, 2007). Аналогичное влияние недостаточной родительской заботы на повышение агрессивности у мальчиков отмечено в данном обзоре выше. Влияние материнской заботы на агрессивное поведение взрослых потомков связывают с изменением уровня метилирования гена глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе (McGowan *et al.*, 2009). Гиперметилирование промоторного района приводит к снижению экспрессии гена глюкокортикоидного рецептора, что, в свою очередь, нарушает адекватное функционирование отрицательной обратной связи в системе, регулирующей уровень стрессовых реакций. Повышение стресс-реактивности сопровождается усилением импульсивного, в том числе и агрессивного, поведения. Такого же рода изменения метилирования отмечены для промоторного района гена *MAOA* (Pinsonneault *et al.*, 2006), что в случае снижения транскрипционной активности этого гена может приводить, как было отмечено выше, к повышению проявлений агрессивного поведения. Таким образом, обнаружение вли-

яния эпигенетических механизмов на регуляцию агрессивного поведения открывает новое направление исследований, которое должно значительно обогатить наши представления о всех возможных путях и способах изменения проявлений агрессивности, что, несомненно, востребовано нашей жизнью.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в обзоре представлены современные данные по изучению генетико-физиологических механизмов агрессивности как общебиологического феномена. Рассмотрены подходы к экспериментальному исследованию механизмов внутривидового агрессивного поведения у лабораторных животных, приведены данные по влиянию генетических факторов на агрессивное поведение человека. На примере исследования механизмов регуляции одной из наиболее сложных и универсальных форм социального поведения – внутривидовой агрессии – рассмотрены различные подходы к ее изучению, использовавшиеся ранее, и перспективы, открывающиеся с появлением новых молекулярных подходов, таких как секвенирование транскриптома. Развитие протеомных и метаболомных технологий позволит исследовать механизмы регуляции сложных форм поведения уже на более высоком уровне организации молекулярно-генетической информации. В целом можно заключить, что основой такого сложного биологического феномена, как агрессивное поведение, является многофакторная система, включающая, с одной стороны, несколько генетических ансамблей, связанных между собой многочисленными регуляторными взаимодействиями, на основе которых выстроена еще более сложная нейроэндокринная физиологическая регуляторная система. С другой стороны, большую роль играет внешний средовой контекст, который включает как физические, так и социально-биологические характеристики среды существования особей и популяций. Причем эндогенные и средовые детерминанты взаимосвязаны и взаимообусловлены. Исследование такого рода систем требует координированных усилий биологов, физиологов, генетиков, специалистов по системному анализу и биоинформатике.



## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа поддержана Российским научным фондом, грант № 14-14-00269.

## ЛИТЕРАТУРА

- Августинович Д.Ф., Алексеенко О.В., Бакштановская И.В., Корякина Л.А., Липина Т.В., Тендитник М.В., Бондарь Н.П., Коваленко И.Л., Кудрявцева Н.Н. Динамические изменения серотонергической и дофаминергической активности мозга в процессе развития тревожной депрессии: экспериментальное исследование // Усп. физиол. наук. 2004. Т. 35. № 4. С. 19–40.
- Avgustinovich D.F., Alekseyenko O.V., Bakshtanovskaya I.V., Koriakina L.A., Lipina T.V., Tenditnik M.V., Bondar N.P., Kovalenko I.L., Kudryavtseva N.N. Dynamic changes of brain serotonergic and dopaminergic activities during development of anxious depression: Experimental Study // Usp. Fiziol. Nauk. 2004. V. 35. No. 4. P. 19–40. (In Russian).
- Вальдман А.В., Пошивалов В.П. Фармакологическая регуляция внутривидового поведения. Л.: Медицина, 1984. 208 с.
- Valdman A.V., Poshivalov V.P. Pharmacological regulation of intraspecies behavior. Leningrad: Meditsina, 1984. 208 p. (In Russian).
- Крушинский Л.В. Формирование поведения животных в норме и патологии. М.: МГУ, 1960.
- Krushinskiy L.V. Formation of animal behavior in norm and pathology. Moscow: Moscow State Univ., 1960. (Russian).
- Кудрявцева Н.Н. Практика исследования агонистического поведения: Методы, методология, интерпретации: Монография. Новосибирск: Изд-во Наука-центр, 2012. С. 1–172. (In Russian).
- Kudryavtseva N.N. Practical research of agonistic behavior: Methods, methodology, interpretation. Novosibirsk: Nauka-tsentr Press, 2012. P. 1–172. (In Russian).
- Кудрявцева Н.Н., Бакштановская И.В. Нейрохимический контроль агрессии и подчинения // Журн. высш. нервн. деят-сти. 1991. Т. 41. № 5. С. 459–466.
- Kudriavtseva N.N., Bakshtanovskaya I.V. The neurochemical control of aggression and submission // Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. im I.P. Pavlova. 1991. V. 41. No. 5. P. 459–466. (In Russian).
- Кудрявцева Н.Н., Ситников А.П. Влияние генотипа на формирование агрессивного и подчиненного поведения у мышей // Журн. высш. нервн. деят-сти. 1987. Т. 37. № 2. С. 287–292.
- Kudryavtseva N.N., Sitnikov A.P. Influence of the genotype on the formation of aggressive and submissive behavior in mice // Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. im I.P. Pavlova. 1987. V. 37. No. 2. P. 287–292. (In Russian).
- Кудрявцева Н.Н., Филипенко М.Л., Бакштановская И.В., Августинович Д.Ф., Алексеенко О.В., Бейлина А.Г. Изменение экспрессии моноаминергических генов под влиянием повторного опыта агонистических взаимодействий: от поведения к гену // Генетика. 2004. Т. 40. № 6. С. 732–748.
- Kudriavtseva N.N., Filipenko M.L., Bakshtanovskaya I.V., Avgustinovich D.F., Alekseyenko O.V., Beilina A.G. Changes in the expression of monoaminergic genes under the influence of repeated experience of agonistic interactions: from behavior to gene // Genetika. 2004. V. 40. No. 6. P. 732–748. (In Russian).
- Куликов А.В., Попова Н.К. Изучение генетического контроля спонтанной агрессивности у мышей // Генетика. 1980. Т. 15. С. 526–531.
- Kulikov A.V., Popova N.K. Study of the genetic control of «spontaneous» aggressiveness in mice // Genetika. 1980. V. 15. P. 526–531. (In Russian).
- Лоренц К. Агрессия (так называемое «зло»). Пер. с нем. Г.Ф. Швейника. М.: «Прогресс», «Универс», 1994. С. 257.
- Lorenz K. On Aggression. Translation from German by G.F. Shveinik. M.: «Progress», «Univvers», 1994. P. 257. (In Russian).
- Плюснина И.З., Соловьева М.Ю. Внутривидовая межсамцовая агрессия у ручных и агрессивных серых крыс // Журн. высш. нервн. деят-сти. 2010. Т. 60. № 2. С. 175–183.
- Plyusnina I.Z., Solov'eva M.Ju. Intraspecific intermale aggression in tame and aggressive Norway rats // Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. im I.P. Pavlova. 2010. V. 60. No. 2. P. 175–183. (In Russian).
- Плюснина И.З., Оськина И.Н. Онтогенез поведения и отбор на domestикацию диких серых крыс // Современные концепции эволюционной генетики. Новосибирск, 2000. С. 341–350.
- Plyusnina I.Z., Oskina I.N. Ontogenesis of behavior and selection for domestication of wild gray rats // Sovremennye Konceptsii Evolutsionnoi Genetiki. 2000. P. 341–350. (In Russian).
- Пошивалов В.П. Экспериментальная психофармакология агрессивного поведения. Л.: Наука, 1986. 175 с.
- Poshivalov V.P. Experimental psychopharmacology of aggressive behavior. Leningrad: Nauka, 1986. 175 p. (In Russian).
- Тендитник М.В., Шурлыгина А.В., Мельникова Е.В., Кудрявцева Н.Н., Труфакин В.А. Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов иммунокомпетентных органов мышей под влиянием хронического социального стресса // Рос. физиол. журн. 2004. Т. 90. № 12. С. 1522–1529.
- Tenditnik M.V., Shurlygina A.V., Mel'nikova E.V., Kudriavtseva N.N., Trufakin V.A. Effect of chronic psychoemotional stress on the subpopulation spectrum of T-lymphocytes in immunocompetent organs in male mice // Ross. Fiziol. Zh. im I.M. Sechenova. 2004. V. 90. No. 12. P. 1522–1529. (In Russian).
- Филипенко М.Л., Бейлина А.Г., Алексеенко О.В., Долгов В.В., Кудрявцева Н.Н. Увеличение экспрессии генов серотонинового транспортера и моноаминоксидазы А в мозге самцов мышей под влиянием повторного опыта социальных поражений // Биохимия. 2002. Т. 67. № 4. С. 451–455.
- Filipenko M.L., Beilina A.G., Alekseyenko O.V., Dolgov V.V., Kudryavtseva N.N. Increase in expression of brain serotonin transporter and monoamine oxidase A genes induced by repeated experience of social

- defeats in male mice // *Biokhimiya*. 2002. V. 67. No. 4. P. 451–455. (In Russian).
- Филипенко М.Л., Бейлина А.Г., Алексеенко О.В., Кудрявцева Н.Н. Изменение экспрессии гена катехол-О-метилтрансферазы под влиянием агонистических взаимодействий // Докл. РАН. 2001. Т. 377. С. 411–414.
- Filipenko M.L., Beilina A.G., Alekseyenko O.V., Kudryavtseva N.N. Changes in the expression of catechol-O-methyltransferase gene under the influence of agonistic interactions in male mice // *Dokl. Akad. Nauk*. 2001. V. 377. P. 411–414. (In Russian).
- Хайнд Р. Поведение животных. М.: Мир, 1975. 855 с.
- Hind R.A. *Animal behavior*. Moskow: Mir, 1975. 855 p. (In Russian).
- Abrahams B.S., Kwok M.C., Trinh E., Budaghzadeh S., Hossain S.M., Simpson E.M. Pathological aggression in «fierce» mice corrected by human nuclear receptor 2E1 // *J. Neurosci*. 2005. V. 25. P. 6263–6270.
- Albert F.W., Shchepina O., Winter C., Römpler H., Teupser D., Palme R., Ceglarek U., Kratzsch J., Sohr R., Trut L.N., Thiery J., Morgenstern R., Plyusnina I.Z., Schöneberg T., Pääbo S. Phenotypic differences in behavior, physiology and neurochemistry between rats selected for tameness and for defensive aggression towards humans // *Horm. Behav*. 2008. V. 53. P. 413–421.
- Anholt R.R.H., Mackay T.F.C. Genetics of aggression // *Annu. Rev. Genet*. 2012. V. 46. P. 145–164.
- Annen Y., Fujita O. Intermale aggression in rats selected for emotional reactivity and their reciprocal F1 and F2 hybrids // *Aggressive. Behav*. 1983. V. 10. P. 11–19.
- Archer J. The influence of testosterone on human aggression // *Br. J. Psychol*. 1991. V. 82. Pt 1. P. 1–28.
- Archer J., Birring S.S., Wu F.C.W. The association between testosterone and aggression among young men: Empirical findings and a meta-analysis // *Aggressive Behav*. 1998. V. 24. P. 411–420.
- Archer T., Oscar-Berman M., Blum K., Gold M. Neurogenetics and epigenetics in impulsive behaviour: impact on reward circuitry // *J. Genet. Syndr. Gene Ther*. 2012. V. 3. No. 3. P. 1000115.
- Assal F., Alarcon M., Solomon E.C., Masterman D., Geschwind D.H., Cummings J.L. Association of the serotonin transporter and receptor gene polymorphisms in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease // *Arch. Neurol*. 2004. V. 61. P. 1249–1253.
- Auboeuf D., Vidal H. The use of the reverse transcription-competitive polymerase chain reaction to investigate the *in vivo* regulation of gene expression in small tissue samples // *Analyt. Biochem*. 1997. V. 245. V. 2. P. 141–148.
- Aylor D.L., Valdar W., Foulds-Mathes W., Buus R.J., Verdugo R.A. *et al.* Genetic analysis of complex traits in the emerging Collaborative Cross // *Genome Res*. 2011. V. 21. P. 1213–1222.
- Azaryan A.V., Clock B.J., Rosenberger J.G., Cox B.M. Transient upregulation of mu opioid receptor mRNA levels in nucleus accumbens during chronic cocaine administration // *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 1998. V. 76. P. 278–283.
- Baron R.A., Richardson D.R., *Human Aggression*. Plenum Press, N.Y., London, 1994.
- Barratt E.B. Anxiety and impulsiveness: toward a neuro-psychological model // *Current Trends in Theory and Research / Ed. C.D. Spielberger*. N.Y.: Acad. Press, 1972. P. 195–222.
- Beilharz R.G., Beilharz V.C. Observations on fighting behaviour of male mice (*Mus musculus* L.) // *Z. Tierpsych*. 1975. V. 339. P. 126–140.
- Belyaev D.K., Borodin P.M. The influence of stress on variation and its role in evolution // *Biol. Zentbl*. 1982. V. 100. P. 705.
- Bell R., Hobson H. Effects of (–)-pindolol and SDZ 216-525 on social and agonistic behavior in mice // *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1993. V. 46. P. 873–880.
- Benus R.F., Bohus B., Koolhaas J.M., van Oortmerssen G.A. Behavioural differences between artificially selected aggressive and non-aggressive mice: response to apomorphine // *Behav. Brain Res*. 1991. V. 43. No. 2. P. 203–208.
- Blanchard D.C., Blanchard R.J. What can animal aggression research tell us about human aggression? // *Hormones Behav*. 2003. V. 44. No. 3. P. 171–177.
- 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*. 2009. V. 4. No. 1. P. e4190.
- Bondy B., Buettner A., Zill P. Genetics of suicide // *Mol. Psychiatry*. 2006. V. 11. P. 336–351.
- Book A.S., Starzyk K.B., Quinsey V.L. The relationship between testosterone and aggression: a meta-analysis // *Aggressive Violent Behav*. 2001. V. 6. P. 579–599.
- Boyarskikh U.A., Bondar N.P., Filipenko M.L., Kudryavtseva N.N. Downregulation of serotonergic genes expression in the raphe nuclei of midbrain under chronic social defeat stress in male mice // *Mol. Neurobiology*. 2013. V. 48. No. 1. P. 13–21.
- Brain P.F. The adaptiveness of house mouse aggression // *House Mouse Aggression. A Model for Understanding the Evolution of Social Behavior / Eds P.F. Brain, D. Mainardi, S. Parmigiani*. Harwood Acad. Publ., 1979. P. 1–21.
- Brain P.F., Nowell N.W. Some behavioral and endocrine relationships in adult male laboratory mice subjected to open and aggression tests // *Physiol. Behav*. 1969. V. 4. P. 945–947.
- Brunner H.G., Nelen M., Breakefield X.O., Ropers H.H., van Oost B.A. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A // *Science*. 1993. V. 262. P. 578–580.
- Cairns R.B., McCombie D.J., Hood K.E. A developmental-genetic analysis of aggressive behavior in mice: Behavioral outcomes // *J. Comp. Psychol*. 1983. V. 97. P. 69–89.
- Cases O., Seif I., Grimsby J., Gaspar P., Chen K. *et al.* Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA // *Science* 1995. V. 268. P. 1763–1766.
- Caspi A., McClay J., Moffitt T.E., Mill J., Martin J. *et al.* Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children // *Science*. 2002. V. 297. P. 851–854.
- Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W. *et al.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // *Science*. 2003. V. 301. P. 386–389.
- Charpentier J. Analysis and measurement of aggressive behav-

- our in mice // *Aggress. Behav.* / Eds S. Garattini, E.B. Sigg. Amsterdam: Excerpta Medica, 1969. P. 86–100.
- Chattopadhyay N., Kher R., Godbole M. Inexpensive SDS/phenol method for RNA extraction from tissues // *Bio-techniques*. 1993. V. 15. P. 24–26.
- Chen T.J.H., Blum K., Mathews D., Fisher L., Schnautz N., Braverman E.R., Schoolfield J., Downs B.W., Comings D.E. Are dopaminergic genes involved in a predisposition to pathological aggression? Hypothesizing the importance of «super normal controls» in psychiatric genetic research of complex behavioral disorders // *Med. Hypoth.* 2005. V. 65. P. 703–707.
- 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. USA*. 2001. V. 98. P. 1277–1281.
- Churchill G.A., Airey D.C., Allayee H., Angel J.M., Attie A.D. *et al.* The Collaborative Cross, a community resource for the genetic analysis of complex traits // *Nature*. 2004. V. 36. P. 1133–1137.
- Ciaranello R.D., Lipsky A., Axelrod J. Association between fighting behavior and catecholamine biosynthetic enzyme activity in two inbred mouse sublines // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1974. V. 71. P. 3006–3008.
- Craig D., Hart D.J., Carson R., McIlroy S.P., Passmore A.P. Allelic variation at the A218C tryptophan hydroxylase polymorphism influences agitation and aggression in Alzheimer's disease // *Neurosci. Lett.* 2004b. V. 363. P. 199–202.
- Craig D., Hart D.J., McCool K., McIlroy S.P., Passmore A.P. Apolipoprotein E4 allele influences aggressive behaviour in Alzheimer's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004a. V. 75. P. 1327–1330.
- Craig I.W., Halton K.E. Genetics of human aggressive behavior // *Hum. Genet.* 2009. V. 126. P. 101–113.
- Crespo J.A., Manzanares J., Oliva J.M., Corchero J., Palomo T. *et al.* Extinction of cocaine self-administration produces a differential time-related regulation of proenkephalin gene expression in rat brain // *Neuropsychopharmacology*. 2001. V. 25. P. 185–194.
- Devoino L.V., Alperina E.L., Kudryavtseva N.N., Popova N.K. Immune responses in male mice with aggressive and submissive behavior patterns: strain differences // *Brain. Behav. Immun.* 1993. V. 7. P. 91–96.
- Dow H.C., Kreibich A.S., Kaercher K.A., Sankoorikal G.M., Pauley E.D. *et al.* Genetic dissection of intermale aggressive behavior in BALB/cJ and A/J mice // *Genes Brain Behav.* 2011. V. 10. P. 57–68.
- Drent P.J., van Oers K., van Noordwijk A.J. Realized heritability of personalities in the great tit (*Parus major*) // *Proc. Biol. Sci.* 2003. V. 270. P. 45–51.
- Edwards A.C., Dodge K.A., Latendresse S.J., Lansford J.E., Bates J.E. *et al.* MAOA-uVNTR and early physical discipline interact to influence delinquent behavior // *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2010. V. 51. P. 679–687.
- Eldakar O.T., Gallup A.C. The group-level consequences of sexual conflict in multigroup populations // *PLoS One*. 2011. V. 6. P. e26451.
- Eleftheriou B.E., Bailey D.W., Denenberg V.H. Genetic analysis of fighting behavior in mice // *Physiol. Behav.* 1974. V. 13. No. 6. P. 773–777.
- Fairbanks L.A., Newman T.K., Bailey J.N., Jorgensen M.J., Breidenthal S.E. *et al.* Genetic contributions to social impulsivity and aggressiveness in vervet monkeys // *Biol. Psychiatry*. 2004. V. 55. P. 642–647.
- Ferrari P.F., Palanza P., Parmigiani S., Rodgers R.J. Interindividual variability in Swiss male mice: relationship between social factors, aggression and anxiety // *Physiol. Behav.* 1998. V. 63. No. 5. P. 821–827.
- Filipenko M.L., Alekseyenko O.V., Beilina A.G., Kamygina 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 // *Mol. Brain Res.* 2001. V. 96. No. 1/2. P. 77–81.
- Filipenko M.L., Beilina A.G., Alekseyenko O.V., Dolgov V.V., Kudryavtseva N.N. Repeated experience of social defeats increases serotonin transporter and monoamine oxidase A mRNA levels in raphe nuclei of male mice // *Neurosci. Lett.* 2002a. V. 321. No. 1/2. P. 25–28.
- Filipenko M.L., Beilina A.G., Alekseyenko O.V., Timofeeva O.A., Avgustinovich D.F., Kudryavtseva N.N. Association between the brain COMT gene expression and aggressive experience in daily agonistic confrontations in male mice // *Stress: Neural, Endocrine and Molecular Studies* / Eds R. McCarty, G. Aguelera, E. Sabban, R. Kvetnansky. Taylor & Francis, London; N.Y., 2002b. P. 157–161.
- Gammie S.C., Auger A.P., Jessen H.M., Vanzo R.J., Awad T.A., Stevenson S.A. Altered gene expression in mice selected for high maternal aggression // *Genes Brain Behav.* 2007. V. 6. P. 432–443.
- Gammie S.C., Nelson R.J. Maternal aggression is reduced in neuronal nitric oxide synthase-deficient mice // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. P. 8027–8035.
- Gatewood J.D., Wills A., Shetty S., Xu J., Arnold A.P., Burgoyne P.S., Rissman E.F. Sex chromosome complement and gonadal sex influence aggressive and parental behaviors in mice // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 2335–2342.
- Gogos J.A., Morgan M., Luine V., Santha M., Ogawa S., Pfaff D., Karayiorgou M. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1998. V. 95. P. 9991–9996.
- Goldsmith J.F., Brain P.F., Benton D. Effects of the duration of individual or group housing on behavioural and adrenocortical reactivity in male mice // *Physiol. Behav.* 1978. V. 21. No. 5. P. 757–760.
- 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 // *Mol. Brain Res.* 2005. V. 135. P. 290–292.
- Gonda X., Fountoulakis K.N., Csukly G., Bagdy G., Pap D. *et al.* Interaction of 5-HTTLPR genotype and unipolar major depression in the emergence of aggressive/hostile traits // *J. Affect. Disord.* 2011. V. 132. P. 432–437.
- Guillot P.V., Chapouthier G. Intermale aggression and dark/light preference in ten inbred mouse strains // *Behav. Brain Sci.* 1996. V. 77. P. 211–213.
- Hahn M.E., Haber S.B. The inheritance of agonistic behavior in male mice: A diallel analysis // *Aggressive Behav.* 1982.

- V. 8. No. 1. P. 19–38.
- Haller J., Bakos N., Rodriguiz R.M., Caron M.G., Wetsel W.C. *et al.* Behavioral responses to social stress in noradrenaline transporter knockout mice: effects on social behavior and depression // *Brain Res. Bull.* 2002. V. 58. P. 279–284.
- Haller J., Kruk M.R. Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2006. V. 30. No. 3. P. 292–303.
- Hohmann S., Becker K., Fellinger J., Banaschewski T., Schmidt M.H. *et al.* Evidence for epistasis between the 5-HTTLPR and the dopamine D4 receptor polymorphisms in externalizing behavior among 15-year-olds // *J. Neural Transm.* 2009. V. 16. P. 1621–1629.
- Hollingsworth P., Hamshere M.L., Moskvina V., Dowzell K., Moore P.J. *et al.* Four components describe behavioral symptoms in 1,120 individuals with late-onset Alzheimer's disease // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006. V. 54. P. 1348–1354.
- Holmes A., Murphy D.L., Crawley J.N. Reduced aggression in mice lacking the serotonin transporter // *Psychopharmacology.* 2002. V. 161. P. 160–167.
- Huang Y.Y., Cate S.P., Battistuzzi C., Oquendo M.A., Brent D., Mann J.J. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences // *Neuropsychopharmacology.* 2004. V. 29. P. 1498–1505.
- Hudziak J.J., van Beijsterveldt C.E., Bartels M., Rietveld M.J., Rettew D.C. *et al.* Individual differences in aggression: genetic analyses by age, gender, and informant in 3-, 7-, and 10-year-old Dutch twins // *Behav. Genet.* 2003. V. 33. P. 575–589.
- Isogai Y., Si S., Pont-Lezica L., Tan T., Kapoor V. *et al.* Molecular organization of vomeronasal chemoreception // *Nature.* 2011. V. 478. P. 241–245.
- Karere G.M., Kinnally E.L., Sanchez J.N., Famula T.R., Lyons L.A., Capitanio J.P. What is an «adverse» environment? Interactions of rearing experiences and MAOA genotype in rhesus monkeys // *Biol. Psychiatry.* 2009. V. 65. P. 770–777.
- Kessler S., Elliott G.R., Orenberg E.K., Barchas J.D. A genetic analysis of aggressive behavior in two strains of mice // *Behav. Genet.* 1977. V. 7. No. 4. P. 313–321.
- Kim D.K., Tolliver T.J., Huang S.J., Martin B.J., Andrews A.M. *et al.* Altered serotonin synthesis, turnover and dynamic regulation in multiple brain regions of mice lacking the serotonin transporter // *Neuropharmacology.* 2005. V. 49. P. 798–810.
- Kim-Cohen J., Caspi A., Taylor A., Williams B., Newcombe R. *et al.* MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis // *Mol. Psychiatry.* 2006. V. 11. P. 903–913.
- Kinnally E.L., Huang Y.Y., Haverly R., Burke A.K., Galfalvy H. *et al.* Parental care moderates the influence of MAOA-uVNTR genotype and childhood stressors on trait impulsivity and aggression in adult women // *Psychiatr. Genet.* 2009. V. 19. P. 126–133.
- Kotler M., Barak P., Cohen H., Averbuch I.E., Grinshpon A. *et al.* Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol-O-methyltransferase (COMT) activity // *Am. J. Med. Genet.* 1999. V. 88. P. 628–633.
- Kudryavtseva N.N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice // *Aggressive Behav.* 1991. V. 17. No. 5. P. 285–291.
- Kudryavtseva N.N. The psychopathology of repeated aggression: a neurobiological aspect // *Perspectives on the Psychology of Aggression* / Ed. J.P. Morgan. N.Y.: Nova Science Publ., Inc. 2006. Chapter 2. P. 35–64.
- Kudryavtseva N.N. Sensory Contact Model: Protocol, Control, Applications, Horizons in Neuroscience Research / Eds A. Costa, E. Villalba. NOVA Sci. Publ. Inc., N.Y., 2011. V. 3. Chapter 4. P. 81–100.
- Kudryavtseva N.N., Avgustinovich D.F. Behavioral and physiological markers of experimental depression induced by social conflicts (DISC) // *Aggressive Behav.* 1998. V. 24. P. 271–286.
- Kudryavtseva N.N., Bondar N.P., Boyarskikh U.A., Filipenko M.L. *Sncα* and *Bdnf* gene expression in the VTA and raphe nuclei of midbrain in chronically victorious and defeated male mice // *PLoS One.* 2010. V. 5. No. 11. P. e14089.
- Lagerspetz K.M.J. Aggression and aggressiveness in laboratory mice // *Aggressive Behaviour* / Eds S. Garattini, E.B. Sigg. Amsterdam: Escerpta Medica, 1969. P. 77–85.
- Lagerspetz K.M.J., Lagerspetz K.Y.H. Genetic determination of aggressive behavior // *The Genetics of Behavior* / Ed. van J.H.F. Abeelen. 1974. P. 321–346.
- LaPlant Q., Vialou V., Covington H.E. 3rd, Dumitriu D., Feng J., Warren B.L., Maze I., Dietz D.M., Watts E.L., Iniguez S.D., Koo J.W., Mouzon E., Renthal W., Hollis F., Wang H., Noonan M.A., Ren Y., Eisch A.J., Bolaños C.A., Kabbaj M., Xiao G., Neve R.L., Hurd Y.L., Oosting R.S., Fan G., Morrison J.H., Nestler E.J. *Dnmt3a* regulates emotional behavior and spine plasticity in the nucleus accumbens // *Nat. Neurosci.* 2010. V. 13. No. 9. P. 1137–1143.
- Lazary J., Lazary A., Gonda X., Benko A., Molnar E. *et al.* New evidence for the association of the serotonin transporter gene (SLC6A4) haplotypes, threatening life events, and depressive phenotype // *Biol. Psychiatry.* 2008. V. 64. P. 498–504.
- Le Roy I., Pothion S., Mortaud S., Chabert C., Nicolas L. *et al.* Loss of aggression, after transfer onto a C57BL/6J background, in mice carrying a targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene // *Behav. Genet.* 2000. V. 30. P. 367–373.
- Leshner A.T., Korn S.J., Mixon J.F., Rosenthal C., Besser A.K. Effect of corticosterone on submissiveness in mice: some temporal and theoretical considerations // *Physiol. Behav.* 1980. V. 24. No. 2. P. 283–288.
- Lewejohann L., Kloke V., Heiming R.S., Jansen F., Kaiser S. *et al.* Social status and day-to-day behaviour of male serotonin transporter knockout mice // *Behav. Brain Res.* 2010. V. 211. P. 220–228.
- Lindenfors P., Tullberg B.S. Evolutionary aspects of aggression: the importance of sexual selection // *Adv. Genet.* 2011. V. 75. P. 7–22.
- Malki K., Pain O., Du Rietz E. *et al.* Genes and gene networks implicated in aggression related behaviour // *Neurogenetics.* 2014. V. 15. No. 4. P. 255–266.
- Manuck S.B., Flory J.D., Ferrell R.E., Mann J.J., Muldoon M.F. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity // *Psychiatry Res.* 2000. V. 95. P. 9–23.



- Marino M.D., Bourdélát-Parks B.N., Cameron Liles L., Weinschenker D. Genetic reduction of noradrenergic function alters social memory and reduces aggression in mice // *Behav. Brain Res.* 2005. V. 161. No. 2. P. 197–203.
- Mathes W.F., Aylor D.L., Miller D.R., Churchill G.A., Chesler E.J. *et al.* Architecture of energy balance traits in emerging lines of the Collaborative Cross // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011. V. 300. P. E1124–1134.
- Maxson S.C., Didier-Erickson A., Ogawa S. The Y chromosome, social signals, and offense in mice // *Behav. Neural Biol.* 1989. V. 52. P. 251–259.
- May M.E., Lightfoot D.A., Srour A., Kowalchuk R.K., Kennedy C.H. Association between serotonin transporter polymorphisms and problem behavior in adult males with intellectual disabilities // *Brain Res.* 2010. V. 1357. P. 97–103.
- McGowan P.O., Sasaki A., D'Alessio A.C. *et al.* Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse // *Nat. Neurosci.* 2009. V. 12. P. 342–348.
- Miczek K.A., de Almeida R.M., Kravitz E.A., Rissman E.F., de Boer S.F., Raine A. Neurobiology of escalated aggression and violence // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. No. 44. P. 11803–11806.
- 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.* 2002. V. 163. P. 434–458.
- Moffitt T.E., Caspi A., Rutter M., Silva P.A. Sex Differences in Antisocial Behaviour: Conduct Disorder, Delinquency and Violence in the Dunedin Longitudinal Study. Cambridge: Univ. Press, Cambridge, 2001.
- Moyer K.E. Kinds of aggression and their physiological basis // *Commun. Behav. Biol.* 1968. V. 2. P. 65–87.
- Mucignat-Caretta C. The rodent accessory olfactory system // *J. Comp. Physiol. A.* 2010. V. 196. P. 767–777.
- Murphy D.L., Fox M.A., Timpano K.R., Moya P., Rappaport R. *et al.* How the serotonin story is being rewritten by new gene-based discoveries principally related to SLC6A4, the serotonin transporter gene, which functions to influence all cellular serotonin systems // *Neuropharmacology.* 2008. V. 55. P. 932–960.
- Nedic G., Nikolac M., Sviglin K.N., Muck-Seler D., Boroveckic F., Pivac N. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158Met polymorphism and suicide attempts in patients with alcohol dependence // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011. V. 14. P. 377–388.
- Nelson R.J., Chiavegatto S. Aggression in knockout mice // *ILAR J.* 2000. V. 41. No. 3. P. 153–162.
- Nelson R.J., Demas G.E., Huang P.L., Fishman M.C., Dawson V.L. *et al.* Behavioural abnormalities in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase // *Nature.* 1995. V. 378. P. 383–386.
- Nelson R.J., Trainor B.C. Neural mechanisms of aggression // *Nat. Rev. Neurosci.* 2007. V. 8. P. 536–546.
- Newman T.K., Syagailo Y.V., Barr C.S., Wendland J.R., Champoux M. *et al.* Monoamine oxidase A gene promoter variation and rearing experience influences aggressive behavior in rhesus monkeys // *Biol. Psychiatry.* 2005. V. 57. P. 167–172.
- Nichols C.D., Garcia E.E., Sanders-Bush E. Dynamic changes in prefrontal cortex gene expression following lysergic acid diethylamide administration // *Mol. Brain Res.* 2003. V. 111. P. 182–188.
- Nikulina E.M., Hammer R.P. Jr, Miczek K.A., Kream R.M. Social defeat stress increases expression of mu-opioid receptor mRNA in rat ventral tegmental area // *Neuroreport.* 1999. V. 10. No. 14. P. 3015–3019.
- Nolan K.A., Volavka J., Czobor P., Cseh A., Lachman H., *et al.* Suicidal behavior in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism // *Psychiatr. Genet.* 2000. V. 10. P. 117–124.
- Packer C., Collins D.A., Sindimwo A., Goodall J. Reproductive constraints on aggressive competition in female baboons // *Nature.* 1995. V. 373. P. 60–63.
- Parmigiani S., Palanza P., Rodgers J., Ferrari P.F. Selection, evolution of behavior and animal models of behavioral neuroscience // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1999. V. 23. No. 7. P. 957–970.
- Parruti G., Ambrosini G., Sallèse M., De Blasi A. Molecular cloning, functional expression and mRNA analysis of human beta-adrenergic receptor kinase 2 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993. V. 190. No. 2. P. 475–481.
- Pavlov K.A., Chistiakov D.A., Chekhonin V.P. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans // *J. Appl. Genetics.* 2012. V. 53. P. 61–82.
- Plyusnina I.Z., Oskina I.N., Tibeikina M.A., Popova N.K. Cross-fostering effects on weight, exploratory activity, acoustic startle reflex and corticosterone stress response in Norway gray rats selected for elimination and for enhancement of aggressiveness towards human // *Behav. Genet.* 2008. V. 39. No. 2. P. 202–212.
- Pinsonneault J.K., Papp A.C., Sadée W. Allelic mRNA expression of X-linked monoamine oxidase a (MAOA) in human brain: dissection of epigenetic and genetic factors // *Hum. Mol. Genet.* 2006. V. 15. P. 2636–2649.
- Popova N.K., Naumenko V.S., Plyusnina I.Z., Kulikov A.V. Reduction in 5-HT1A receptor density, 5-HT1A mRNA expression, and functional correlates for 5-HT1A receptors in genetically defined aggressive rats // *J. Neurosci. Res.* 2005. V. 80. No. 2. P. 286–292.
- Popova N.K., Skrinskaya Y.A., Amstislavskaya T.G., Vishnivetkaya G.B., Seif I., de Meier E. Behavioral characteristics of mice with genetic knockout of monoamine oxidase type A // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2001. V. 31. P. 597–602.
- Pritchard A.L., Harris J., Pritchard C.W., Coates J., Haque S. *et al.* Role of 5HT2A and 5HT2C polymorphisms in behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging.* 2008. V. 29. P. 341–347.
- Pritchard A.L., Pritchard C.W., Bentham P., Lendon C.L. Role of serotonin transporter polymorphisms in the behavioural and psychological symptoms in probable Alzheimer disease patients // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2007. V. 24. P. 201–206.
- Provençal N., Suderman M.J., Guillemin C., Vitaro F., Côté S.M., Hallett M., Tremblay R.E., Szyf M. Association of childhood chronic physical aggression with a DNA methylation signature in adult human T cells // *PLoS One.* 2014. V. 9. No. 4. P. e89839.
- Raab A., Danzer R., Michaud B., Mormede P., Tagzouti K., Simon H., Le Moal M. Behavioral, physiological and

- immunological consequences of social status and aggression in chronically coexisting resident – intruder dyads of male rats // *Physiol. Behav.* 1986. V. 36. No. 2. P. 226–228.
- Rao J.S., Rapoport S.I., Kim H.W. Decreased GRK3 but not GRK2 expression in frontal cortex from bipolar disorder patients // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009. V. 12. No. 6. P. 851–860.
- Rodriguez R.M., Chu R., Caron M.G., Wetsel W.C. Aberrant responses in social interaction of dopamine transporter knockout mice // *Behav. Brain Res.* 2004. V. 148. P. 185–198.
- Roubertoux P.L., Carlier M. Differences between CBA/H and NZB mice on intermale aggression. II Maternal effects // *Behav. Genet.* 1988. V. 18. No. 2. P. 175–184.
- Roy A., Sarchiopone M., Carli V. Gene-environment interaction and suicidal behavior // *J. Psychiatr. Pract.* 2009. V. 15. P. 282–288.
- Saetre P., Strandberg E., Sundgren P.E., Pettersson U., Jazin E., Bergstrom T.F. The genetic contribution to canine personality // *Genes Brain Behav.* 2006. V. 5. P. 240–248.
- Sallinen J., Haapalinna A., Viitamaa T., Kobilka B.K., Scheinin M. Adrenergic alpha2c receptors modulate the acoustic startle reflex, prepulse inhibition, and aggression in mice // *J. Neurosci.* 1998. V. 18. P. 3035–3042.
- Sandnabba N.K. Effects of selective breeding for high and low aggressiveness and of fighting experience on odor discrimination in mice // *Aggressive Behav.* 1986. V. 12. No. 5. P. 359–366.
- Saudou F., Amara D.A., Dierich A., LeMour M., Ramboz S. *et al.* Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1B receptor // *Science.* 1994. V. 265. P. 1875–1878.
- Scholtens J., van de Poll N.E. Behavioral consequences of agonistic experiences in the male S3 (Tryon Maze Dull) rat // *Aggressive Behav.* 1987. V. 13. P. 213–222.
- Scott J.P. Agonistic behavior of mice and rats: a review // *Am. Zool.* 1966. V. 6. No. 4. P. 683–701.
- Scott A.L., Bortolato M., Chen K., Shih J.C. Novel monoamine oxidase A knockout mice with human-like spontaneous mutation // *Neuroreport.* 2008. V. 19. P. 739–743.
- Scott J.P. Theoretical issues concerning the origin and causes of fighting // *The Physiology of Aggression and Defeat* / Eds B.E. Eleftheriou, J.P. Scott. Plenum N.Y., 1971. P. 11–42.
- Selmanoff M.K., Maxson S.C., Ginsburg B.E. Chromosomal determinants of intermale aggressive behavior in inbred mice // *Behav. Genet.* 1976. V. 6. P. 53–69.
- Smagin D.A., Boyarskikh U.A., Bondar N.P., Filipenko M.L., Kudryavtseva N.N. Reduction of serotonergic gene expression in the midbrain raphe nuclei under positive fighting experience // *Adv. Biosci. Biotechnol.: Special Issue on Gene Expression.* 2013. V. 4. 10B. P. 36–44.
- Southwick C.H. Genetic and environmental variables influencing animal aggression // *Animal Aggression: Selected Readings* / Ed. C.H. Southwick. N.Y., Van Nostrand Reinhold., 1970. P. 213–229.
- Southwick C.H., Clark L.H. Interstrains differences in aggressive behavior and exploratory activity of inbred mice // *Commun. Behav. Biol.* 1968. V. 1. P. 49–59.
- Spangler R., Ho A., Zhou Y., Maggos C.E., Yuferov V., Kreek M.J. Regulation of kappa opioid receptor mRNA in the rat brain by «binge» pattern cocaine administration and correlation with preprodynorphin mRNA // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1996. V. 38. P. 71–76.
- Stewart A.D., Manning A., Batty J. Effects of Y-chromosome variants on male behaviour of the mouse *Mus musculus* // *Genet. Res. Cambridge.* 1980. V. 35. P. 261–268.
- Strous R.D., Bark N., Parsia S.S., Volavka J., Lachman H.M. Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior // *Psychiatry Res.* 1997. V. 69. P. 71–77.
- Sweet R.A., Pollock B.G., Sukonick D.L., Mulsant B.H., Rosen J., Klunk W.E., Kastango K.B., DeKosky S.T., Ferrell R.E. The 5-HTTPR polymorphism confers liability to a combined phenotype of psychotic and aggressive behavior in Alzheimer disease // *Int. Psychogeriatr.* 2001. V. 13. P. 401–409.
- Takahashi A., Quadros I.M., de Almeida R.M., Miczek K.A. Brain serotonin receptors and transporters: initiation versus termination of escalated aggression // *Psychopharmacology.* 2011. V. 213. P. 183–212.
- Tirindelli R., Dibattista M., Pifferi S., Menini A. From pheromones to behavior // *Physiol. Rev.* 2009. V. 89. P. 921–956.
- Tosato S., Bonetto C., Di Forti M., Collier D., Cristofalo D. *et al.* Effect of COMT genotype on aggressive behaviour in a community cohort of schizophrenic patients // *Neurosci. Lett.* 2011. V. 495. P. 17–21.
- Tsai S.J., Hong C.J., Liou Y.J. Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011. V. 35. P. 809–817.
- van der Flier W.M., Staekenborg S., Pijnenburg Y.A., Gillissen F., Romkes R. *et al.* Apolipoprotein E genotype influences presence and severity of delusions and aggressive behavior in Alzheimer disease // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2007. V. 23. P. 42–46.
- Van Oortmerssen G.A., Bakker T.C. Artificial selection for short and long attack latencies in wild *Mus musculus domesticus* // *Behav. Genet.* 1981. V. 11. No. 2. P. 115–126.
- Veenema A.H., Bredewold R., Neumann I.D. Opposite effects of maternal separation on intermale and maternal aggression in C57BL/6 mice: Link to hypothalamic vasopressin and oxytocin immunoreactivity // *Psychoneuroendocrinology.* 2007. V. 32. P. 437–450.
- Veenema A.H., Sijtsma B., Koolhaas J.M., de Kloet E.R. The stress response to sensory contact in mice: genotype effect of the stimulus animal // *Psychoneuroendocrinology.* 2005. V. 30. No. 6. P. 550–557.
- Walsh R.N., Cummins R.A. The open-field test: a critical review // *Physiol. Bull.* 1976. V. 83. No. 3. P. 482–504.
- Weaver I.C.G., Cervoni N., Champagne F.A. *et al.* Epigenetic programming by maternal behavior // *Nat. Neurosci.* 2004. V. 7. P. 847–854.
- Weder N., Yang B.Z., Douglas-Palumberi H., Massey J., Krystal J.H. *et al.* MAOA genotype, maltreatment, and aggressive behavior: the changing impact of genotype at varying levels of trauma // *Biol. Psychiatry.* 2009. V. 65. P. 417–424.
- Wilson M., Daly M. Competitiveness, risk-taking, and violence – the Young Male Syndrome // *Ethol Sociobiol.* 1985. V. 6. P. 59–73.
- Wong H., Anderson W.D., Cheng T., Riabowol K.T. Monitoring mRNA expression by Polymerase Chain Reaction:

- the «primer-dropping» method // *Anal. Biochem.* 1994. V. 223. P. 251–258.
- Yeh M.T., Coccaro E.F., Jacobson K.C. Multivariate behavior genetic analyses of aggressive behavior subtypes // *Behav. Genet.* 2010. V. 40. P. 603–617.
- Young K.A., Berry M.L., Mahaffey C.L., Saionz J.R., Hawes N.L. *et al.* Fierce: a new mouse deletion of Nr2e1; violent behaviour and ocular abnormalities are background-dependent // *Behav. Brain Res.* 2002a. V. 132. P. 145–158.
- Young S.E., Smolen A., Corley R.P., Krauter K.S., DeFries J.C. *et al.* Dopamine transporter polymorphism associated with externalizing behavior problems in children // *Am. J. Med. Genet.* 2002b. V. 114. P. 144–149.

## AGGRESSIVE BEHAVIOR: GENETIC AND PHYSIOLOGICAL MECHANISMS

N.N. Kudryavtseva<sup>1</sup>, A.L. Markel<sup>1,2</sup>, Yu.L. Orlov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia,  
e-mail: orlov@bionet.nsc.ru;

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

### Summary

The paper presents a review of modern literature on the genetic determination of intraspecific aggressive behavior, one of the most complex and universal forms of social behavior in animals on different rungs of the evolutionary ladder. We consider the existing experimental approaches and new opportunities based on new molecular technologies. The comprehensive approach allows investigation of evolutionary, genetic, and biological roots of aggression and its manifestations under different environmental and social factors, as well as genetic predispositions. The high social importance of the problem is underlined. The review considers the phenomenology of aggression, and mechanisms stimulating and preventing it. It is supposed that the main social mechanism deterring aggression in a population is the dominant–subordinate relationships. Neurobiological determinants of aggression and the role of hereditary factors in the control of aggressive behavior in animals and humans are considered. By the example of neurochemical brain changes in male mice exposed to repeated aggression in daily agonistic interactions, we present the research model “from behavior to the gene”. It is noted in the discussion, that the same genes that influence aggressiveness in human were revealed in experimental studies in animals of different strains as well as in knock-out and transgenic animals. They include genes for receptors and enzymes of biosynthesis and catabolism of serotonin and catecholamine. In conclusion, we consider the potential of transcriptome studies and problems of the epigenetic regulation of aggressive behavior.

**Key words:** genetics, behavior, aggression, laboratory animals, gene expression.