

УДК 612.6.052+577.1

<https://doi.org/10.17816/MAJ19253-56>

## ЭФФЕКТ БУПРОПИОНА ЗАВИСИТ ОТ ВРОЖДЕННОЙ СТРАТЕГИИ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС

Д.А. Жуков<sup>1</sup>, В.В. Немец<sup>2</sup>, Е.П. Виноградова<sup>3</sup><sup>1</sup> ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург;<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-ПетербургДля цитирования: Жуков Д.А., Немец В.В., Виноградова Е.П. Эффект бупропиона зависит от врожденной стратегии поведения крыс // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 53–56. <https://doi.org/10.17816/MAJ19253-56>

Поступила: 18.04.2019

Одобрена: 16.05.2019

Принята: 30.05.2019

**Цель** — исследован эффект антидепрессанта бупропиона на поведение крыс, подвергнутых хроническому умеренному непредсказуемому стрессу. Стрессу подвергали крыс с противоположными стратегиями поведения — активной и пассивной.

**Материалы и методы.** В популяции аутбредных животных Вистар были выделены особи с противоположной стратегией поведения на основании теста условного рефлекса активного избегания. Животные двух групп были протестированы в тесте Порсолта и в крестообразном приподнятом лабиринте, а затем подвергнуты хроническому стрессу.

**Результаты.** После стресса дефицит поведения был более выражен у крыс с изначальной активной стратегией поведения. После введения бупропиона поведение в тесте Порсолта восстановилось только у крыс с изначально активной стратегией поведения. На поведение животных с изначально пассивной стратегией поведения введение бупропиона не повлияло.

**Заключение.** Установлена различная природа постстрессорных нарушений у животных с различной — активной и пассивной — стратегией поведения.

**Ключевые слова:** выученная беспомощность; бупропион; стратегия поведения.

## BUPROPION EFFECT DEPENDS ON RATS' COPING STYLE

D.A. Zhukov<sup>1</sup>, V.V. Nemez<sup>2</sup>, E.P. Vinogradova<sup>3</sup><sup>1</sup> Pavlov Institute of Physiology, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;<sup>3</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, RussiaFor citation: Zhukov DA, Nemez VV, Vinogradova EP. Bupropion effect depends on rats' coping style. *Medical Academic Journal*. 2019;19(2):53-56. <https://doi.org/10.17816/MAJ19253-56>

Received: April 18, 2019

Revised: May 16, 2019

Accepted: May 30, 2019

**Objective.** The effect of antidepressant bupropion on the behavior of rats subjected to chronic mild unpredictable stress was investigated. Rats with opposite coping styles — active and passive — were subjected to stress.

**Materials and methods.** In the population of outbred animals Wistar were isolated individuals with the opposite coping styles on the basis of the acquisition of active avoidance. The animals of these two groups were tested in the Porsolt's test and in the elevated plus-maze, and then subjected to chronic stress.

**Results.** Behavioral deficits were more pronounced in rats with initial active coping style. After administration of bupropion behavior in the Porsolt's test was restored only in rats with initially active coping style. On the behavior of animals with an initially passive coping style, bupropion had no impact.

**Conclusion.** Our findings suggest the different nature of post-stress disorders in animals with different active and passive coping styles.

**Keywords:** learned helplessness; bupropion; coping style.

### Введение

Состояние выученной беспомощности (модели депрессивного расстройства человека) формируется в результате неконтролируемого стресса [1]. Одним из вариантов неконтролируемого стресса является хронический умеренный непредсказуемый стресс (ХС) [2]. Ранее

нами было показано, что реакция на стресс различается у крыс Вистар с противоположными стратегиями поведения — активной и пассивной [3]. Поведенческий дефицит отмечен только у животных с активной стратегией поведения.

### Список сокращений

БУП — бупропион; УРАИ — условный рефлекс активного избегания; ХС — хронический умеренный непредсказуемый стресс.

Чтобы проверить, является ли обнаруженный дефицит следствием выученной беспомощности, в настоящей работе мы изучали эффект введения антидепрессанта бупропиона (БУП) на поведение животных, подвергнутого стрессу.

## Материалы и методы

Все опыты осуществляли в соответствии с международными нормами этического обращения с животными [4]. Протокол эксперимента одобрен этическим комитетом биологического факультета СПбГУ (№ 131-03-4, 14.03.2016).

Опыты проводили на самцах крыс Вистар в возрасте двух месяцев на момент начала эксперимента.

Методика предварительного тестирования, процедуры ХС и последующих поведенческих тестов подробно изложена в нашей работе [3]. На основании способности к выработке условного рефлекса активного избегания (УРАИ) из общей выборки ( $n = 40$ ) были отобраны особи, показавшие лучшие — группа А ( $n = 10$ ) и худшие — группа Б ( $n = 10$ ) результаты.

Животных групп А и Б тестировали в приподнятом крестообразном лабиринте, на предпочтение сладкого раствора и в тесте принудительного плавания.

После ситуации ХС, длившегося четыре недели, проводили те же поведенческие тесты. После этого половине животных в каждой группе внутрибрюшинно вводили БУП (Aspen Bad Oldesloe GmbH, Германия) в дозе 10 мг/кг веса животного на протяжении 10 дней. Контрольная группа получала инъекции изотонического раствора натрия хлорида в том же объеме.

Поведение животных в тестах приподнятого крестообразного лабиринта и Порсолта записывали на видеокамеру SONY DCR-НС17Е PAL и вебкамеру Logitech Webcam. Видеоматериалы обрабатывали с помощью программы Keyboard Collect. Статистическую обработку выполняли с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни для независимых выборок и критерия Вилкоксона для зависимых выборок в программе SPSS (PASW Statistics 18.0). За уровень статистической значимости принимали  $\alpha < 0,05$ .

## Результаты исследований и их обсуждение

Время неподвижности в тесте Порсолта оказалось достоверно меньше у животных группы А, получавших БУП, по сравнению с группой животных, получавших изотонический раствор натрия хлорида, и практически не отличалось от значений, полученных по стрессорирующей процедуре (табл. 1). На этот показатель поведения животных группы Б введение БУП не оказало статистически значимого влияния.

Введение БУП не повлияло на поведение всех животных в приподнятом крестообразном лабиринте.

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что БУП воздействовал только на поведение подвергнутых ХС животных группы А — с изначально высокой способностью к выработке УРАИ. На поведение подвергнутых ХС животных группы Б — с изначально низкой скоростью выработки УРАИ — БУП влияния не оказал. Таким образом, эффективность антидепрессанта подтверждает трактовку поведенческого дефицита у крыс группы А как состояния выученной беспомощности.

Таблица 1 / Table 1

Изменение показателей поведения крыс с активной (группа А) и пассивной (группа Б) стратегией поведения, подвергнутых хроническому умеренному непредсказуемому стрессу после введения бупропиона

Changes in the behaviors of rats with active (group A) and passive (group B) coping styles subjected to chronic mild stress (CS) after administration of bupropion

Показатель	Группа	До ХС	После ХС + бупропион	После ХС + изотонический раствор натрия хлорида
Время неподвижности в тесте Порсолта, с	А	125,3 ± 19,7*	155,4 ± 19,9#	287,6 ± 29,7*
	Б	160,2 ± 19,3	205,2 ± 30,6	210,0 ± 21,1
Время пребывания в закрытых рукавах ПКЛ, с	А	181,7 ± 26,9	220,1 ± 29,5	199,3 ± 23,8
	Б	163,5 ± 22,1	184,2 ± 25,8	211,2 ± 30,5

Примечание. ХС — хронический умеренный непредсказуемый стресс; ПКЛ — приподнятый крестообразный лабиринт. \* статистически значимые различия между группами А и Б; # статистически значимые отличия от группы «изотонический раствор натрия хлорида»; \*; #  $p < 0,05$ .

Примечательно, что действие БУП не проявилось в отношении тревожности животных, определяемой временем, проводимом в закрытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта. Это указывает на то, что дефицит поведения, купируемый введением БУП, представляет собой депрессивное расстройство, в проявлении которого повышенная тревожность имеет вторичное значение.

Способность к выработке УРАИ — признак с высокой наследуемостью, поэтому в различных лабораториях в результате расходящейся селекции были получены пары линий крыс с высокой и низкой способностью к выработке УРАИ [5]. Поведение животных парных линий различно и в других тестах [6], в связи с этим можно говорить не столько о противоположной способности к обучению, сколько о двух стратегиях поведения.

Две стратегии поведения — активная и пассивная — описаны для многих биологических видов не только позвоночных животных, но и для, например, актиний [7]. У человека две полярные стратегии поведения были названы поведенческими типами А и Б [8]. Для типа А характерны двигательная активность, высокая социальность и амбициозность, для типа Б — противоположные качества. У людей с поведенческим типом А повышен риск ишемической болезни сердца, он в несколько раз выше, чем у людей полярного типа Б. Частично это связано с адреналовым типом стрессорной реакции у людей типа А и кортикоидным типом стресса у людей типа Б.

Повышенная секреция глюкокортикоидов обнаружена и у животных с пассивной стратегией поведения [9]. Различия в физиологических механизмах обладателей полярных стратегий поведения, разумеется, не ограничиваются периферической гормональной реакцией. Нейрохимические механизмы формирования стресса различны для двух групп животных и людей, что подтверждают результаты нашего исследования — различная реактивность на БУП, который представляет собой ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина [10–12].

Различная реактивность на неконтролируемое воздействие, в частности на ХС, свидетельствует, что формирование выученной беспомощности зависит не только от силы воздействия, но и от врожденных особенностей поведения. Ранее нами это было показано на линейных крысах [9]. Аналогичные данные получены на линейных мышах. Длительный опыт поражений в агонистических контактах, то есть хронический социальный стресс, приводит к выученной беспомощности мышей ли-

нии С57, тогда как мышцы линии, для которых характерна пассивная стратегия поведения, оказались резистентны к этому воздействию [13].

## Выводы

Введение БУП сокращает время неподвижности в тесте принудительного плавания (тесте Порсолта) после хронического стресса только у группы крыс Вистар с высокой скоростью выработки активного избегания.

## Заключение

Чувствительность в тесте Порсолта только крыс с поведением типа А при введении БУП свидетельствует, что поведенческий дефицит вследствие хронического стресса у этих животных является состоянием выученной беспомощности. Отсутствие эффекта БУП на поведение животных группы Б указывает на иной характер вызванных стрессом изменений в их физиологии и поведении.

## Дополнительная информация

Работа выполнена при поддержке гранта Президиума РАН Фундаментальная наука медицине «Активная стратегия поведения как фактор риска депрессии».

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме 63.1 (0134-2017-0001) «Исследование молекулярных, генетических и эпигенетических механизмов адаптивного поведения».

**Соблюдение этических норм.** Выполнение исследования одобрено протоколом этического комитета биологического факультета СПбГУ (№ 131-03-4, 14.03.2016).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Drugan RC, Basile AS, Ha JH, et al. Analysis of the importance of controllable versus uncontrollable stress on subsequent behavioral and physiological functioning. *Brain Res Brain Res Protoc.* 1997;2(1):69-74.
2. Willner P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: history, evaluation and usage. *Neurobiol Stress.* 2016;6:78-93. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>.
3. Виноградова Е.П., Немец В.В., Жуков Д.А. Активная стратегия поведения как фактор риска депрессивноподобных нарушений после хронического умеренного стресса // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2013. – Т. 63. – № 5. – С. 589–596. [Vinogradova EP, Nemets VV, Zhukov DA. Active coping style as a risk factor of depressive-like disorder after chronic mild stress. *Zh Vyssh*

- Nerv Deiat Pavlov.* 2013;63(5):589-596. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0044467713050109>.
4. WorldLII. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimentation and other scientific purposes – Explanatory Report – 1986. COETSER 1 [cite 1986 March 18]. Available from: <http://www.worldlii.org/int/other/COETSER/1986/1.html>.
  5. Melis MR, Sanna F, Argiolas A. Rats selectively bred for showing divergent behavioral traits in response to stress or novelty or spontaneous yawning with a divergent frequency show similar changes in sexual behavior: the role of dopamine. *Rev Neurosci.* 2019;30(4):427-454. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0058>.
  6. Виноградова Е.П., Жуков Д.А. Выработка пассивного избегания у крыс линий КНА и КЛА // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1998. – Т. 84. – № 1-2. – С. 131–132. [Vinogradova EP, Zhukov DA. Acquisition of passive avoidance in KNA and KLA rat strains. *Fiziol Zhur. im I.M. Sechenov.* 1998;84(1-2):131-132. (In Russ.)]
  7. Lane SM, Briffa M. Boldness is for rookies: preflight boldness and fighting success in a sea anemone. *Animal Behav.* 2017;132(10):13-20. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2017.07.012>.
  8. Friedman M, Rosenman R. Association of specific overt behaviour pattern with blood and cardiovascular findings; blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. *J Am Med Assoc.* 1959;169(12):1286-1296. <https://doi.org/10.1001/jama.1959.03000290012005>.
  9. Жуков Д.А. Реакция особи на неконтролируемое воздействие зависит от стратегии поведения // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1996. – Т. 82. – № 4. – С. 21–29. [Zhukov DA. Reaktsiya osobi na nekontroliruemoe vozdejstvie zavisit ot strategii povedeniya. *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova.* 1996;82(4):21-29. (In Russ.)]
  10. Carrasco MC, Vicens P, Vidal J, Redolat R. Effects of acute administration of bupropion on behavior in the elevated plus-maze test by NMRI mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28(7):1135-1141. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.06.005>.
  11. Muscat R, Papp M, Willner P. Antidepressant-like effects of dopamine agonists in an animal model of depression. *Biol Psychiatry.* 1992;31(9):937-946. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(92\)90119-k](https://doi.org/10.1016/0006-3223(92)90119-k).
  12. Santamaña A, Arias HR. Neurochemical and behavioral effects elicited by bupropion and diethylpropion in rats. *Behav Brain Res.* 2010;211(1):132-139. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.03.023>.
  13. Вишневецкая Г.Б., Августинович Д.Ф., Кудрявцева Н.Н. Устойчивость мышей линии DBA/2J к действию стресса постоянных социальных поражений // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2016. – Т. 66. – № 3. – С. 338–351. [Vishnevetskaya GB, Avgustinovich DF, Kudryavtseva NN. Resistance of DBA/2J mice to the chronic social defeat stress. *Zh Vyssh Nerv Deiat Pavlov.* 2016;66(3):338-351. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0044467716030138>.

#### Сведения об авторах / Information about the authors

**Дмитрий Анатольевич Жуков** — д-р биол. наук доцент, старший научный сотрудник лаборатории сравнительной генетики поведения Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург. Web of Science Researcher ID: J-8616-2018. E-mail: dazhukov0@gmail.com.

**Всеволд Владимирович Немец** — научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. SPIN-код: 4081-8098. E-mail: seva\_nemets@list.ru.

**Екатерина Павловна Виноградова** — канд. биол. наук, доцент кафедры высшей нервной деятельности и психофизиологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-2275-4084>. SPIN-код: 4899-1537. Web of Science Researcher ID: F-6877-2015. E-mail: katvinog@yahoo.com.

**Dmitry A. Zhukov** — PhD, DrSci, senior scientist of the Department of Comparative Behavioral Genetics Pavlov Institute of Physiology, Saint Petersburg, Russia. Web of Science Researcher ID: J-8616-2018. E-mail: dazhukov0@gmail.com.

**Vsevolod V. Nemez** — Scientist, Almazov National Medical Research Center, Russia. SPIN-code: 4081-8098. E-mail: seva\_nemets@list.ru.

**Ekaterina P. Vinogradova** — PhD, Associative Professor of the Department of Higher Nervous Activity and Psychophysiology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2275-4084>. SPIN-code: 4899-1537. Web of Science Researcher ID: F-6877-2015. E-mail: katvinog@yahoo.com.

#### ✉ Контактное лицо / Corresponding author

**Дмитрий Анатольевич Жуков / Dmitry A. Zhukov**  
E-mail: dazhukov0@gmail.com