

АКТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ ПОВЕДЕНИЯ как ФАКТОР РИСКА ДЕПРЕССИИ

Д. А. Жуков

Новосибирск

2014

Лаб. сравнительной генетики поведения
Института физиологии им. И. П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург

Заведующий
Н. Г. Камышев



575.1
91

Л.Н. ТРУТ

ОЧЕРКИ ПО ГЕНЕТИКЕ ПОВЕДЕНИЯ



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ

575.1
91

Л. Н. ТРУТ

ОЧЕРКИ ПО ГЕНЕТИКЕ ПОВЕДЕНИЯ

Ответственный редактор
академик Д. К. Беляев

26170



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
Новосибирск · 1978



Депрессивные
расстройства –
одна из главных
угроз
человечеству в
XXI веке



Модель депрессии:

выученная беспомощность

в результате

неконтролируемого стресса

Неконтролируемый стресс

☹ Невозможно приспособиться

☹ Невозможно избежать

☹ Невозможно предсказать

Непредсказуемость -
самое ужасное

Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance learning

Overmier, J.B., and Seligman, M.E.P.

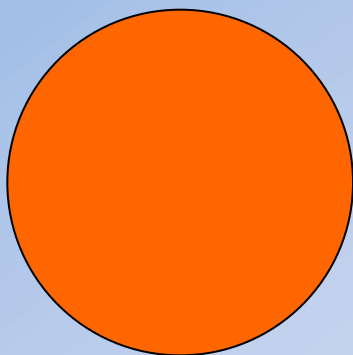
Journal of Comparative and Physiological Psychology,

63: 23-33, (1967)

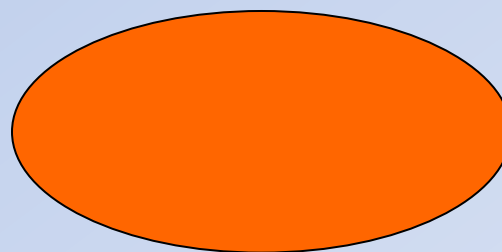
- Первое употребление термина
«выученная беспомощность»

Эксперимент
Н. Р. Шенгер-Крестовниковой
(1913)

Эксперимент
Н. Р. Шенгер-Крестовниковой
(1913)

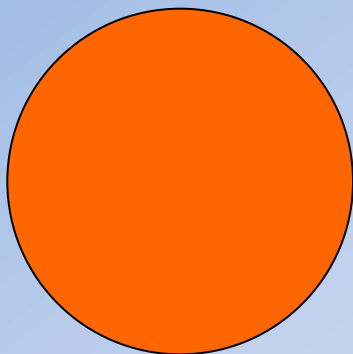


1:1

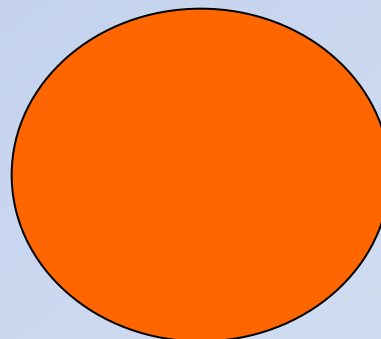


1:2

Эксперимент Н. Р. Шенгер-Крестовниковой (1913)



1:1



8:9

Собака, после трёх недель
безуспешных попыток решить
задачу, приобрела

- КОГНИТИВНЫЕ
- МОТОРНЫЕ
- АФФЕКТИВНЫЕ

расстройства

Расстройства поведения собаки
Шенгер-Крестовниковой
были вызваны *только*
НЕВОЗМОЖНОСТЬЮ
ПРЕДСКАЗАТЬ
изменения во внешней среде

Схема выработки выученной беспомощности

Безопасная
зона



$\sim 1 \text{ mA}$

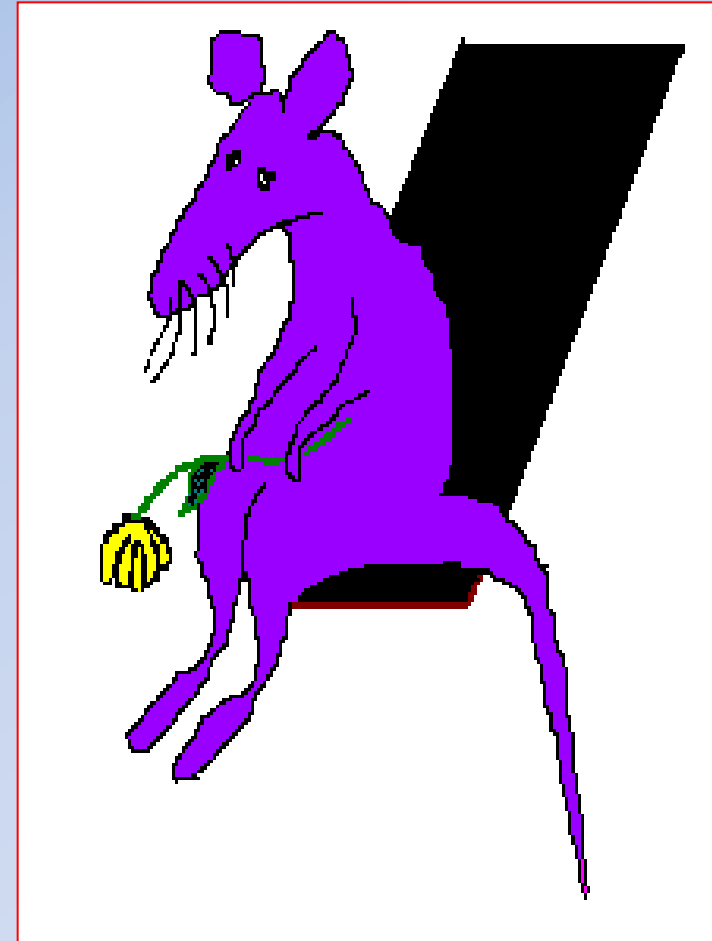
Контролируемый
стресс

Неконтролируемый
стресс

ВЫУЧЕННАЯ БЕСПОМОЩНОСТЬ после НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО СТРЕССА

**Снижение когнитивных,
двигательных и
эмоциональных
функций**

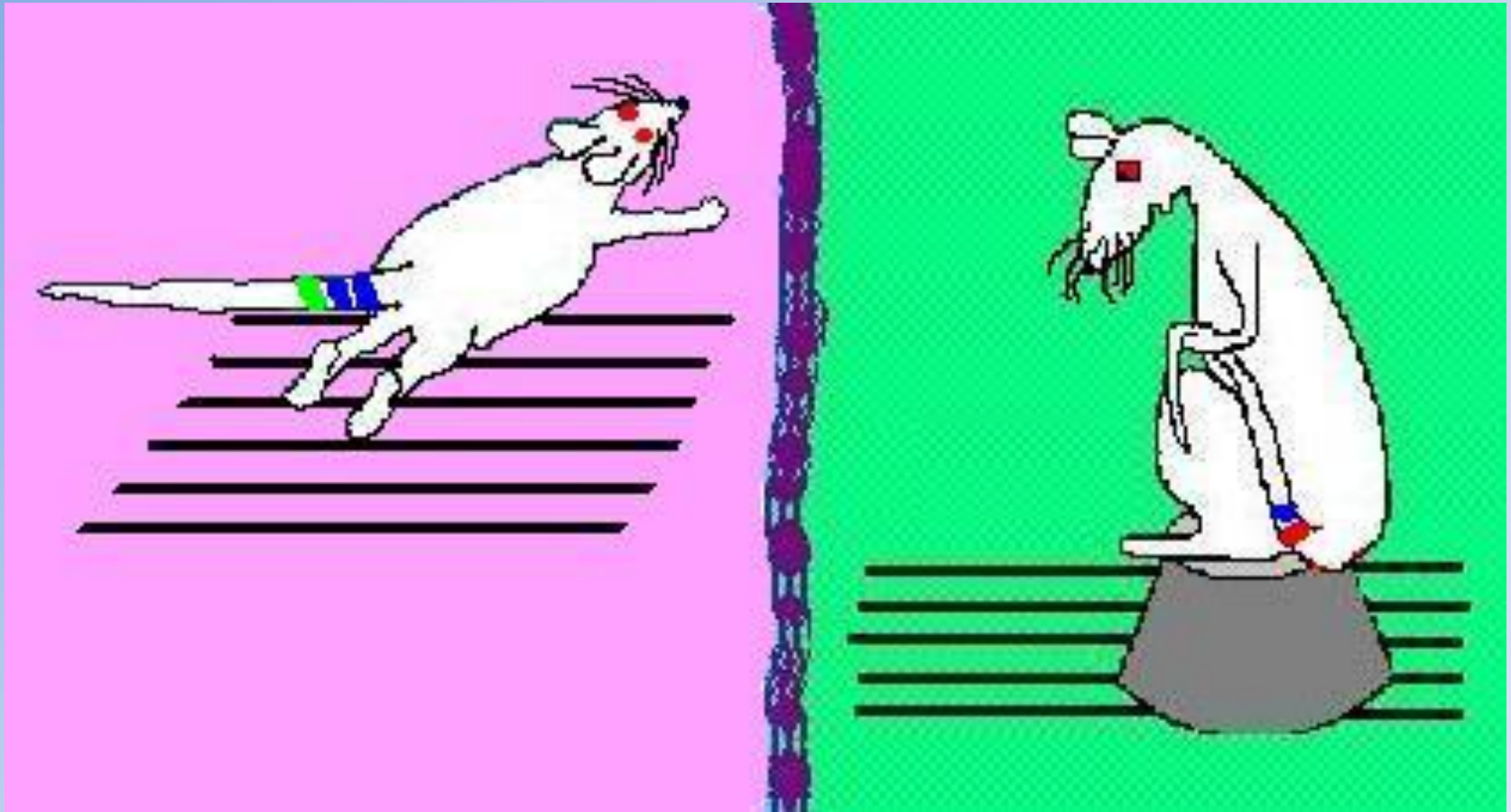
- Избегание авersiveных воздействий
- Формирование субмиссивного поведения
- Сниженная социальная активность
- Повышенная стереотипия поведения
- Увеличенная неофобия
- Изменение структуры сна
- Агедония
- Потеря веса
- Нарушенный обмен витамина С
- Резкое ослабление механизма отрицательной обратной связи в ГАС



Две стратегии поведения

АКТИВНАЯ

ПАССИВНАЯ



Различная реакция на аверсивный стимул

Типы поведения – **А** и **Б** –
генетически детерминированы

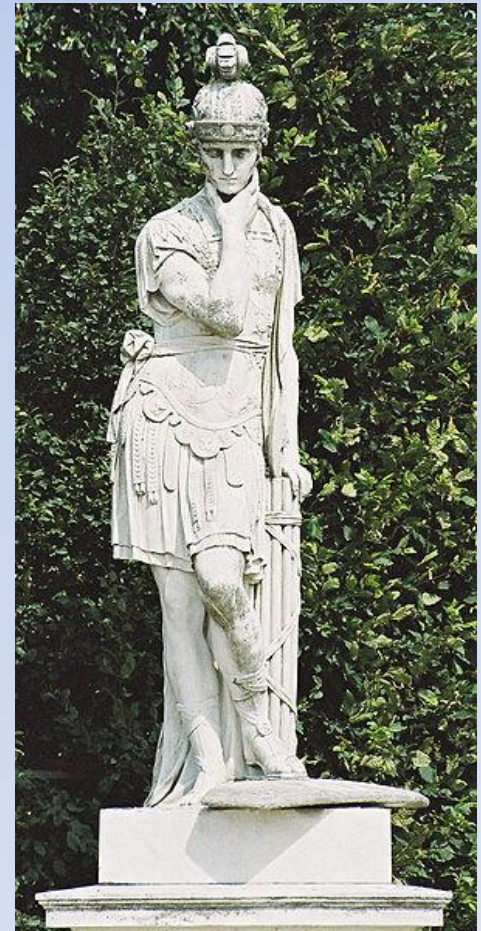
Инбредные линии крыс и мышей с **активным** и **пассивным** поведением

- WKY vs. SHR (селекция по АД)
- HAB vs. LAB (селекция по агорафобии)
- RLA vs. RHA (селекция по скорости выработки УР активного избегания)

??? Линии с **пассивным** поведением - генетические модели депрессии ???

Quintus Fabius Maximus Verrucosus Cunctator

- ... прозвище — Овикула, что значит «Овечка», ему дали еще в детстве за кроткий нрав и неторопливость. Спокойный, молчаливый, он был чрезвычайно умерен и осторожен в удовольствиях, свойственных детскому возрасту, медленно и с большим трудом усваивал то, чему его учили, легко уступал товарищам и подчинялся им, и потому людям посторонним внушал подозрения в вялости и тупости...



А

Б

Friedman, M. & Rosenman, R. H. (1974). *Type A behavior and your heart*.
New York: Knopf

➤ **АКТИВНЫЙ**
социально

➤ **Амбициозный**

➤ **Агрессивный**

Адреналин

❖ **Неактивный**
социально

❖ **Неамбициозный**

❖ **Неагрессивный**

Кортизол

Типы стрессорной реакции

Тип поведения

А

**возвращение
параметров
среды к
исходным
значениям**

Б

**приспособление
к новым
условиям
существования**

Два полярных стратегии поведения крыс и мышей

А

**Локомоция при
стрессе**

**Быстро атакует
чужака**

**Доминанты (α) и
субординанты (ω)**

**Слабое материнское
поведение**

Б

**Неподвижность при
стрессе**

**Неторопливо
атакует чужака**

Субдоминанты (β)

**Выраженное
материнское
поведение**

Два полярных стратегии поведения крыс и мышей

А

Б

**Низкий прогестерон
с большой
разницей между
фазами цикла**

**Высокий
прогестерон с
маленькой
разницей между
фазами цикла**

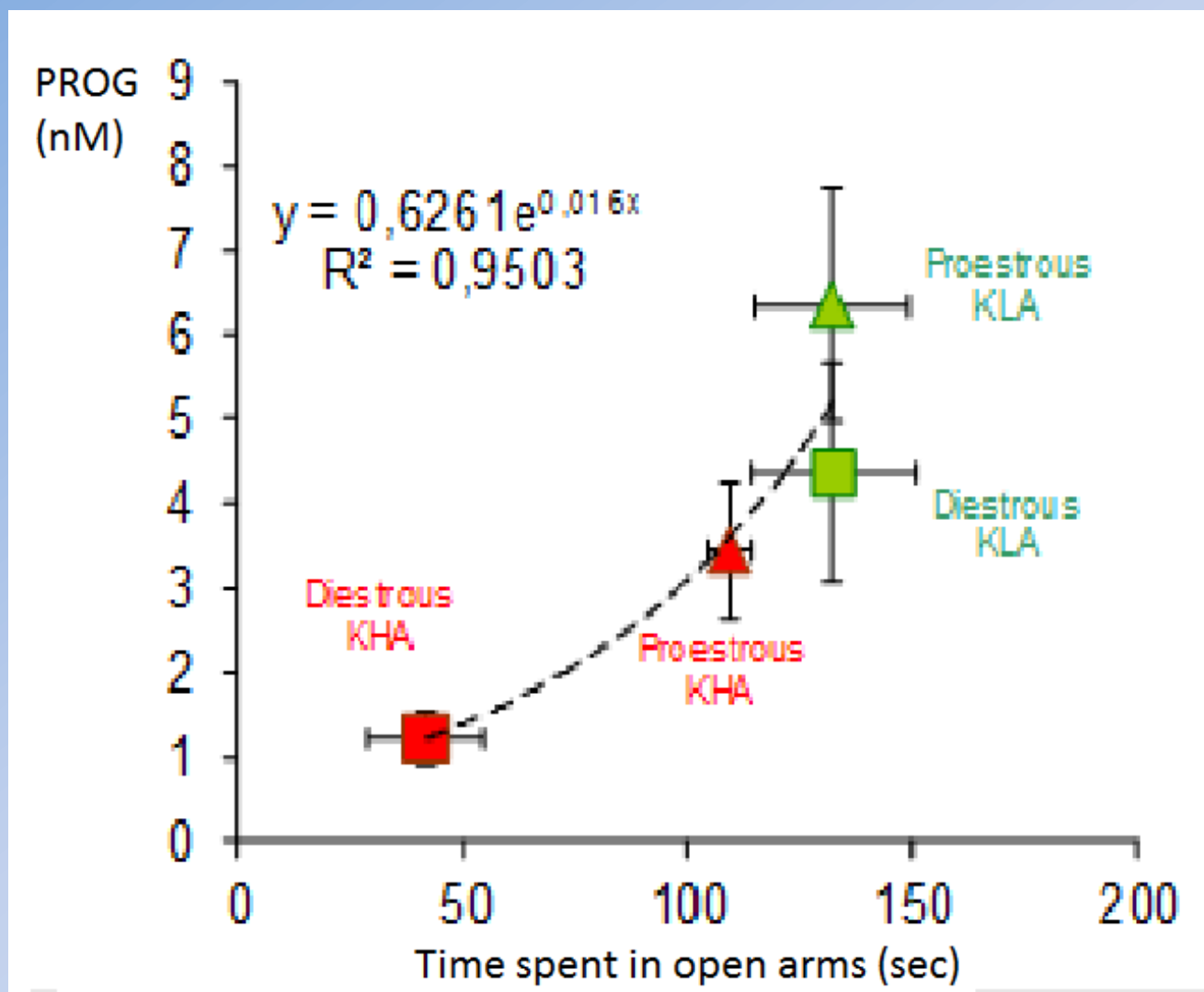
**Низкий окситоцин у
самцов**

**Высокий окситоцин
у самцов**

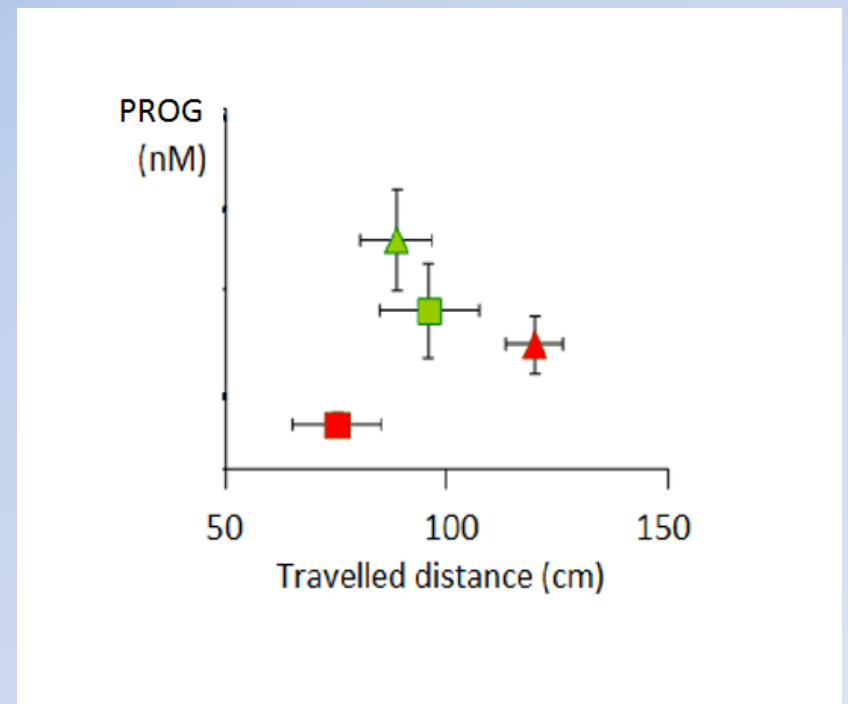
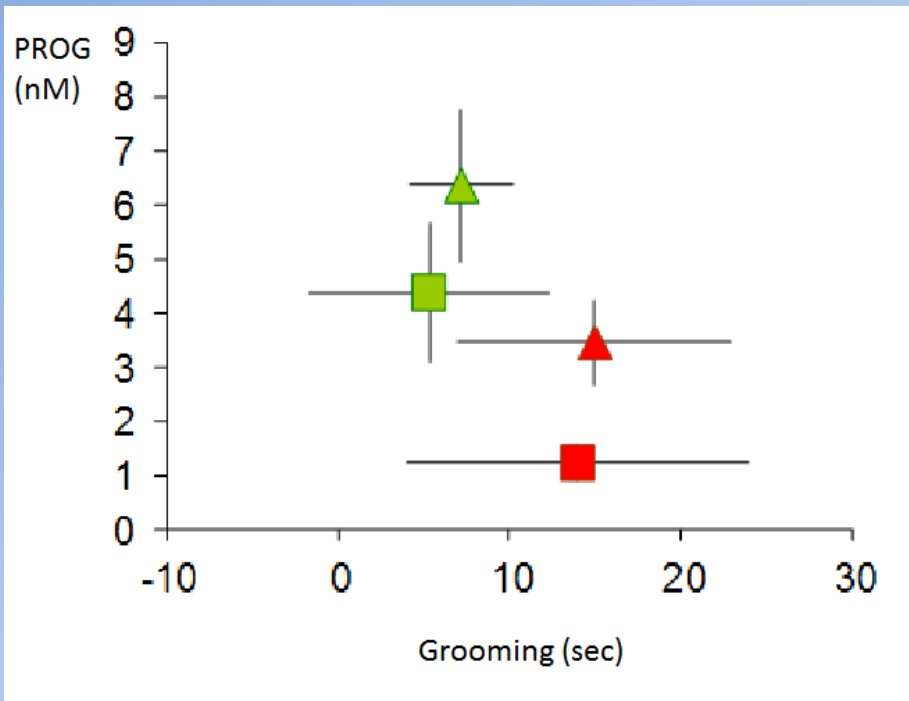
**Низкая активность
ГАС**

**Высокая активность
ГАС**

Чем выше прогестерон, тем ниже тревожность



Прогестерон не связан ни грумингом, ни с двигательной активностью



Крыс линий Koltushi High
Avoidance (КНА) и Koltushi
Low Avoidance (КЛА)
подвергали неизбежаемому
электро-болевному
воздействию

После НС ВБ формируется у
крыс линии **КНА – с активной**
стратегией, но не у крыс линии
КЛА – с пассивной стратегией
поведения

Электро-болевые пороги одинаковы
у крыс двух линий

Изменения у крыс **КНА** после неконтролируемого стресса

- Появление реакций избежания от электрического тока
- Падение социальной активности
- Ослабление отрицательной обратной связи в гипофиз-адреналовой системе
- Снижение числа глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе
- Активация вазопрессин- и окситоцин-ергических систем

Изменения у крыс KLA после неконтролируемого стресса

- Структура поведения в челночной камере сохраняется
- Увеличение социальной активности
- Сохраняется отрицательная обратная связь в гипофиз-адреналовой системе
- Увеличение числа глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе
- Торможение вазопрессин- и окситоцин-ергических систем

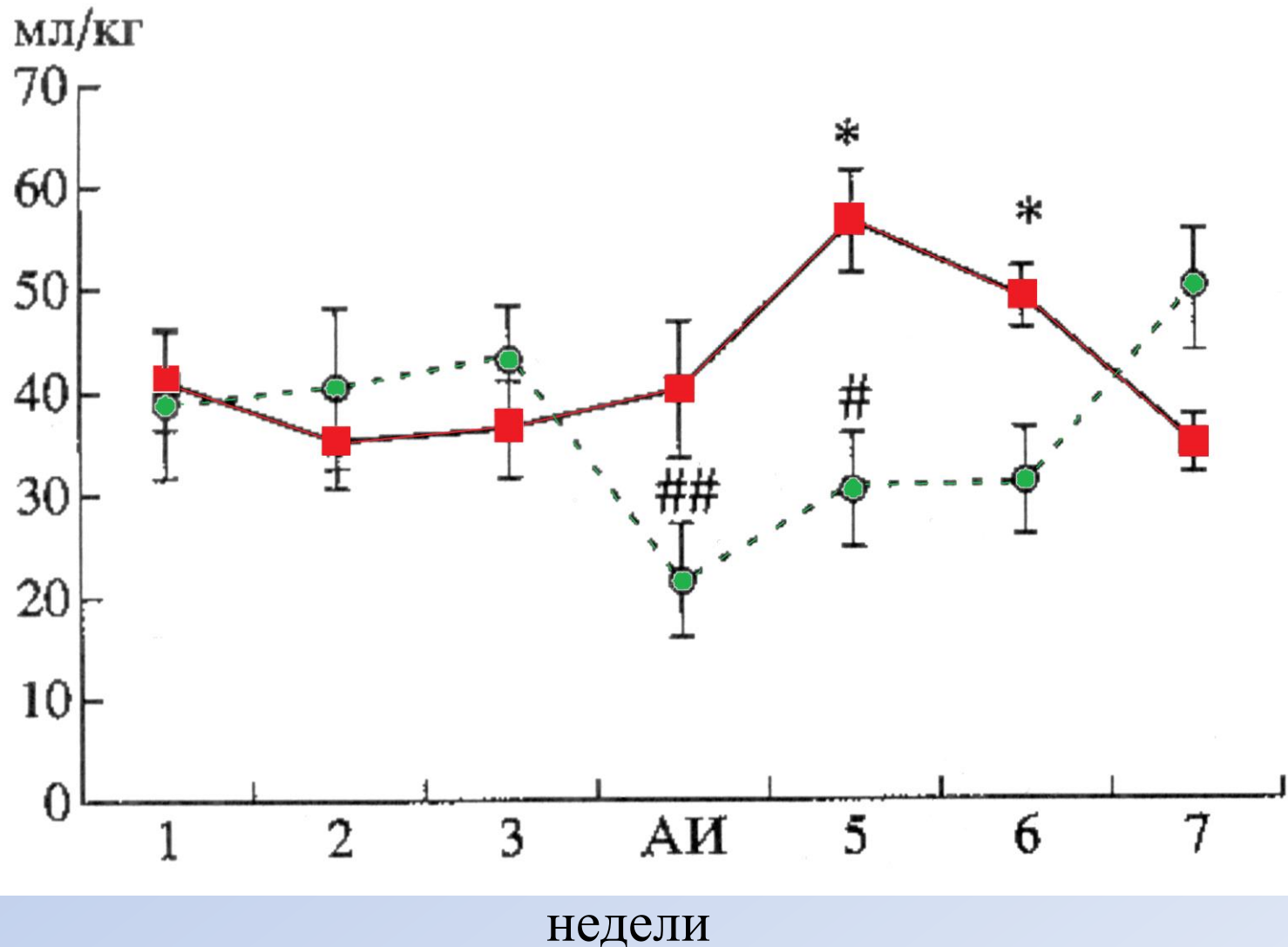
Выученная беспомощность
(депрессия) у крыс

КНА – с активной стратегией,
но не у крыс

КЛА – с пассивной стратегией
поведения

Каждому своё!

Потребление сахара на фоне выработки активного избегания



Контролируемый стресс:

АГЕДОНИЯ и ТРЕВОГА у крыс
KLA – с пассивной стратегией
поведения, но не у крыс
КНА – с активной стратегией,

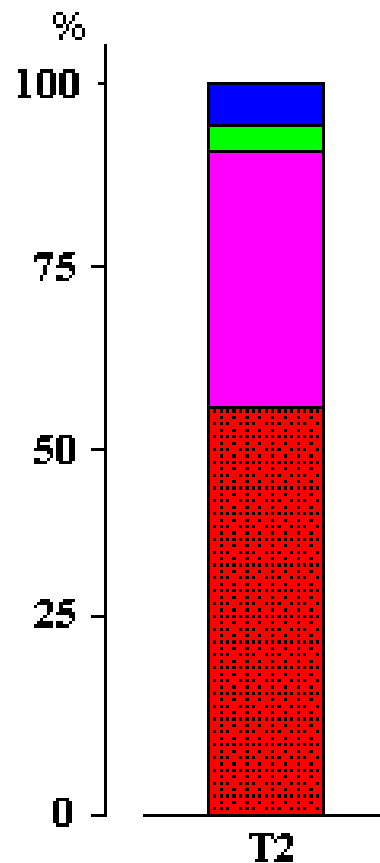
Другая модель:

Поведение мышей
в результате длительного
опыта поражений в
социальных контактах
(Кудрявцева Н.Н., 1991)

Поведение мышей после социальных поражений

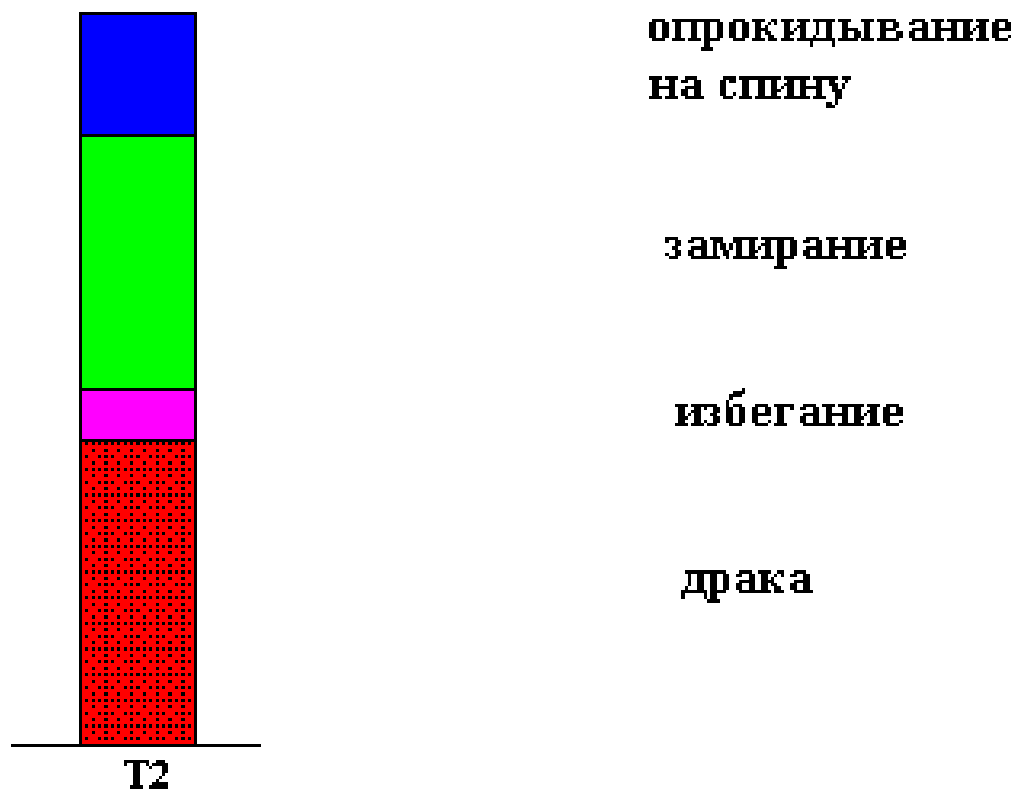
АКТИВНЫЕ

мыши C57Bl



ПАССИВНЫЕ

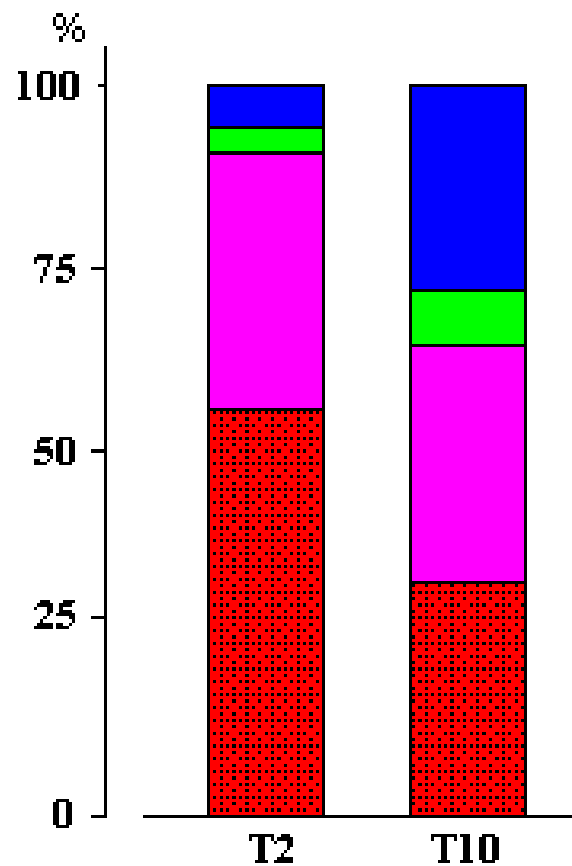
мыши CBA



Поведение мышей после социальных поражений

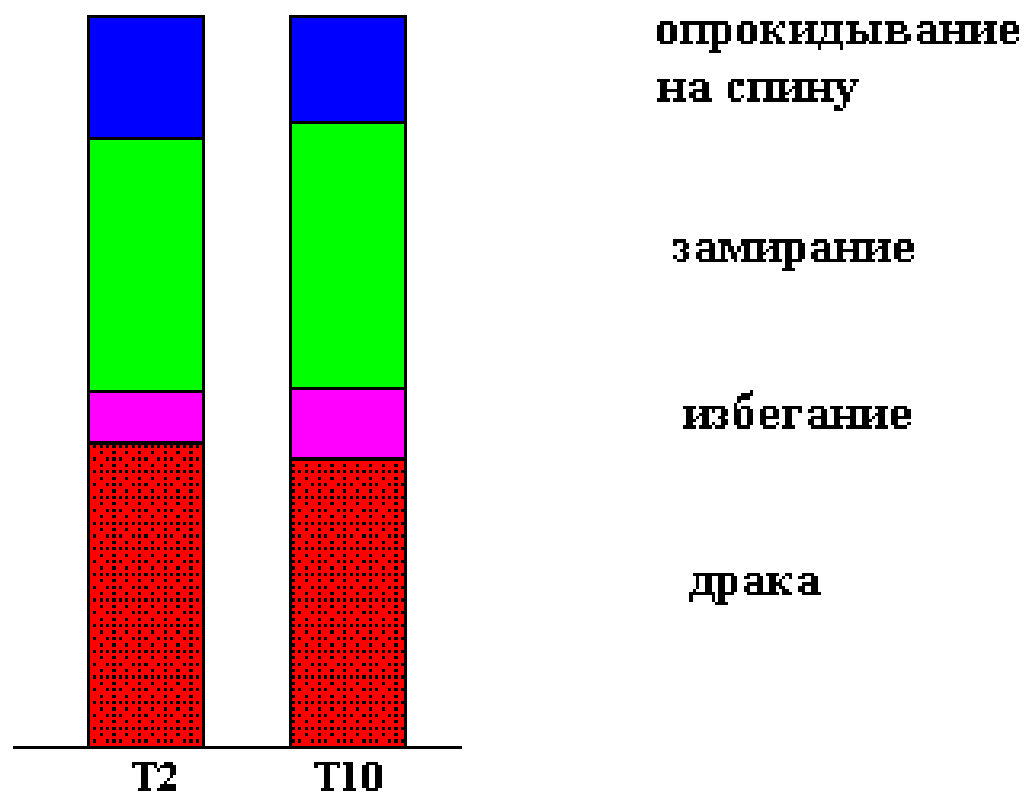
АКТИВНЫЕ

мыши C57B1



ПАССИВНЫЕ

мыши CBA



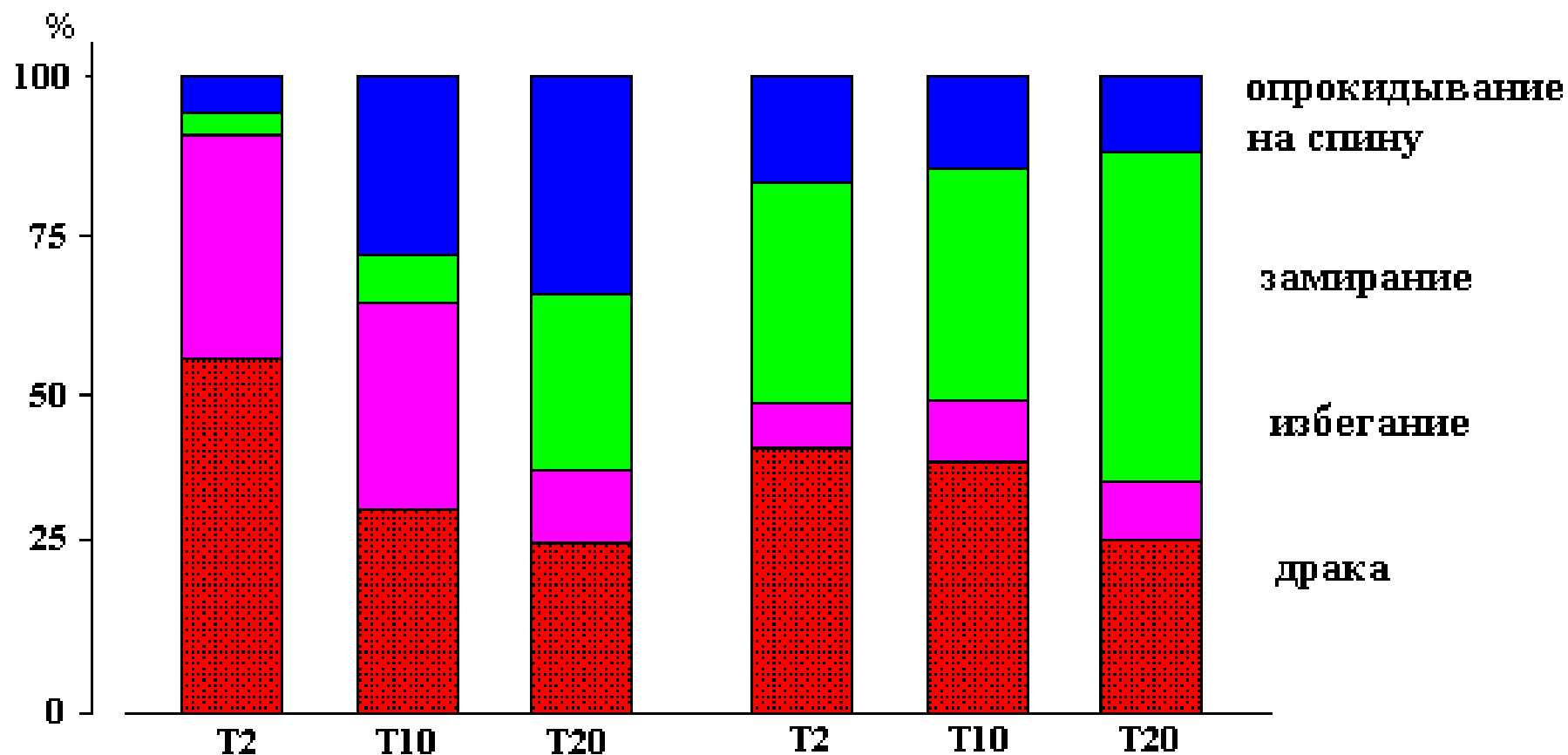
Поведение мышей после социальных поражений

АКТИВНЫЕ

мыши C57Bl

ПАССИВНЫЕ

мыши CBA



Вывод:

- Структура поведения мышей с активной стратегией (тип А) драматически меняется в результате хронических поражений в социальных контактах
- Изменения в 5-НТ системе ЦНС

Иммобилизация (6 часов) павианов (М. Л. Бутовская, 1995)

- Только животные с поведением
типа Б демонстрировали
дистантное дружелюбие

Мыши, крысы и павианы с
активной стратегией
поведения (тип поведения **A**),
после НС демонстрируют
выученную беспомощность

Неконтролируемый стресс

```
graph TD; A[Неконтролируемый стресс] --> B[Поведенческий тип]; B --> C[Активная]; C --> D[ДЕПРЕССИЯ]; B --> E[Пассивная]; E --> F[ТРЕВОГА];
```

А

Поведенческий
тип

Б

Активная

Стратегия
поведения

Пассивная

ДЕПРЕССИЯ

ТРЕВОГА

Фиксация случайных аллелей



Пример «активного» животного



Пример «пассивного» животного



Группа А
(n =10)

40 крыс
Вистар

тестировали в
челночной
камере на
выработку
активного
избегания

Группа Б
(n =10)

Процент реакций избегания

- в группе А $32,9 \pm 2,0$
- в группе Б $4,2 \pm 1,8$

Другие поведенческие тесты

Непредсказуемый хронический
умеренный стресс
(Willner et al., 1987, Willner, 1997)

Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant

Willner et al.

[Psychopharmacology \(Berl\)](#) 93: 358–364 (1987)

- Хронический непредсказуемый стресс приводит к выученной беспомощности

Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation

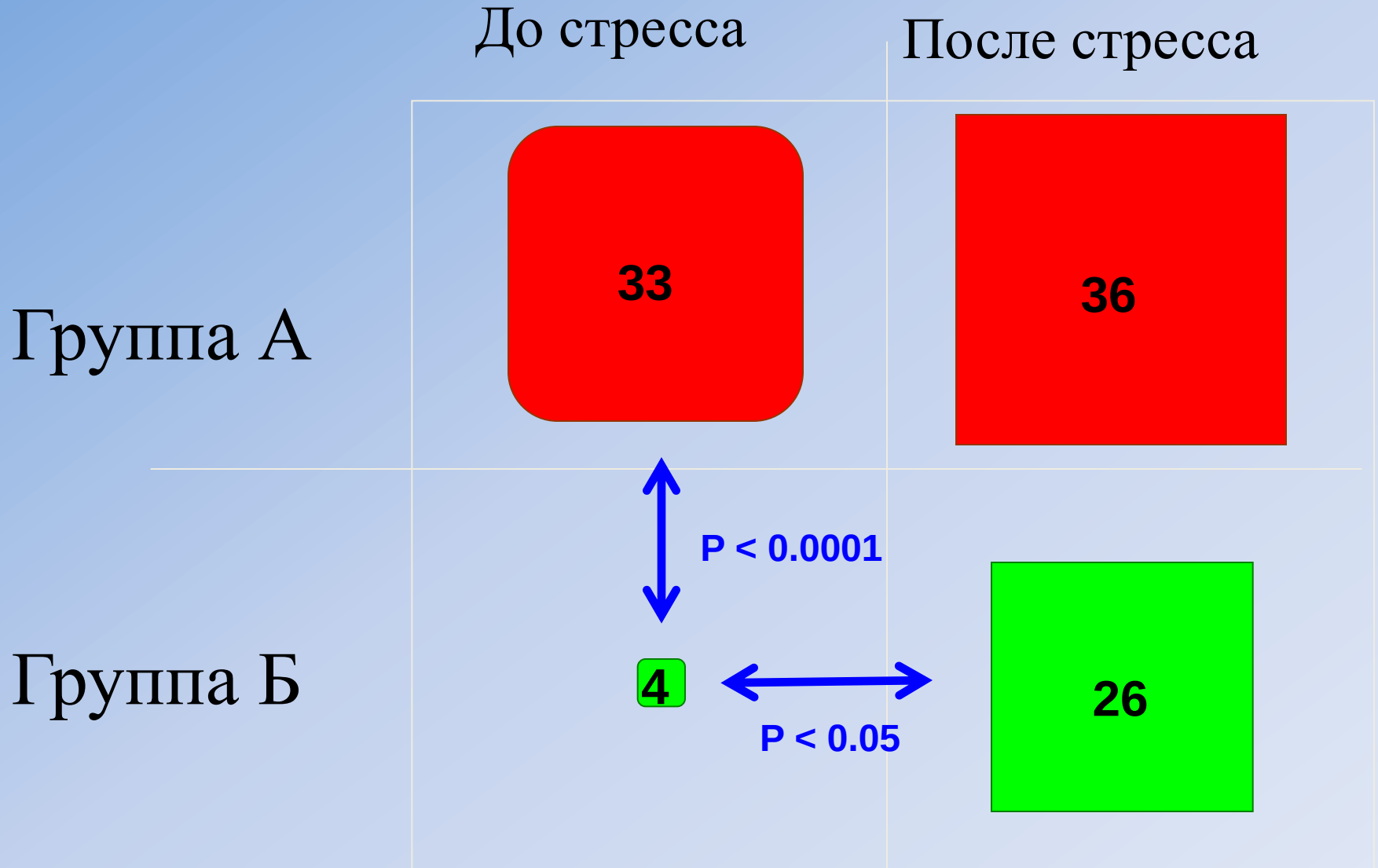
Willner P.

[Psychopharmacology \(Berl\)](#) 134: 319–329 (1997)

Ежедневно, на протяжении 4-х недель:

- Скучивание
- Изоляция
- Наклон клетки
- Сырая подстилка
- Пищевая депривация
- Питьевая депривация
- Инверсия светового ритма

Средний процент реакций избегания в челночной камере



Среднее время неподвижности в тесте принудительного плавания (тест Порсолта) – «поведение отчаяния»



Среднее время неподвижности (с) в тесте принудительного плавания

До стресса

После стресса

Группа А

90

178

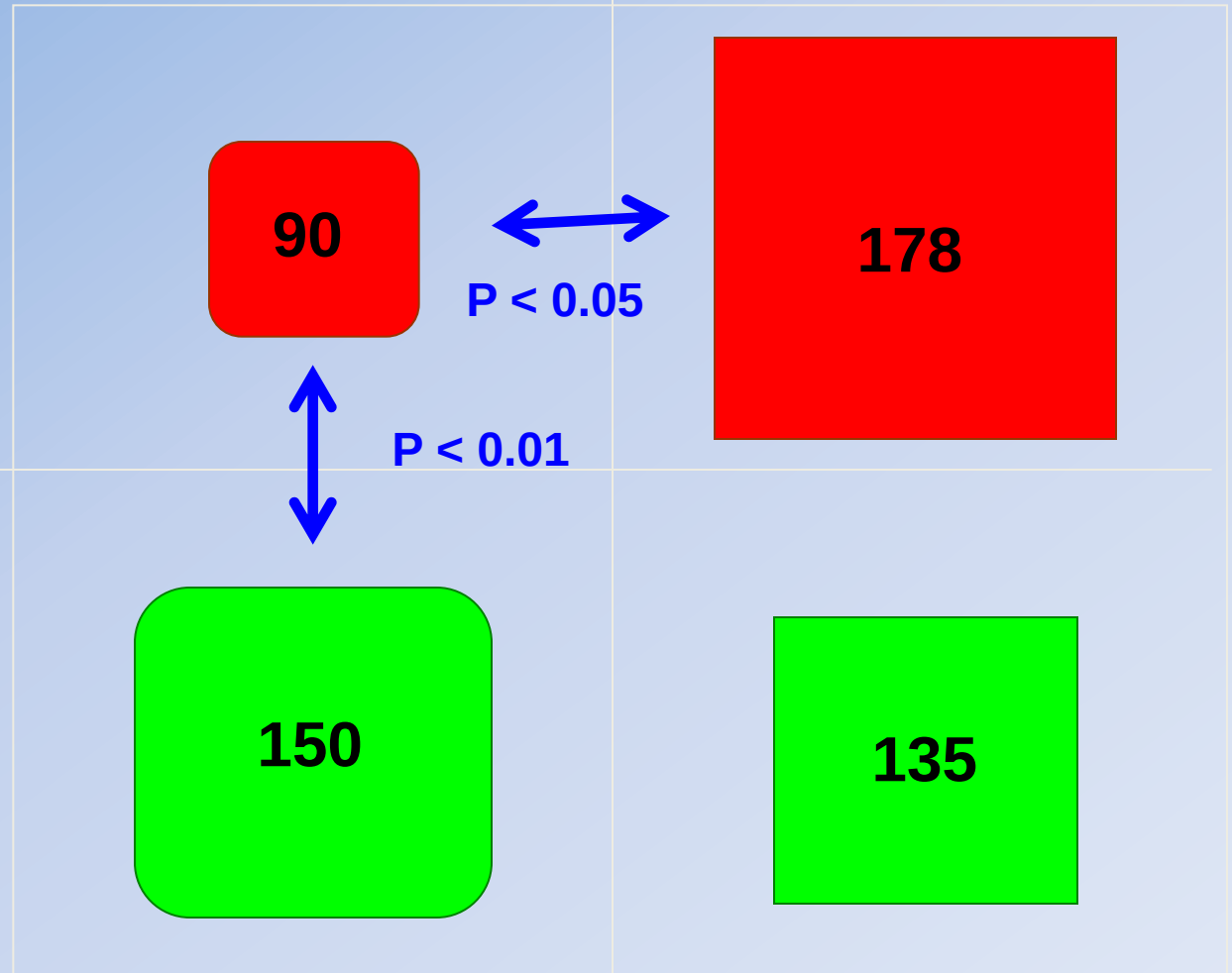
$P < 0.05$

$P < 0.01$

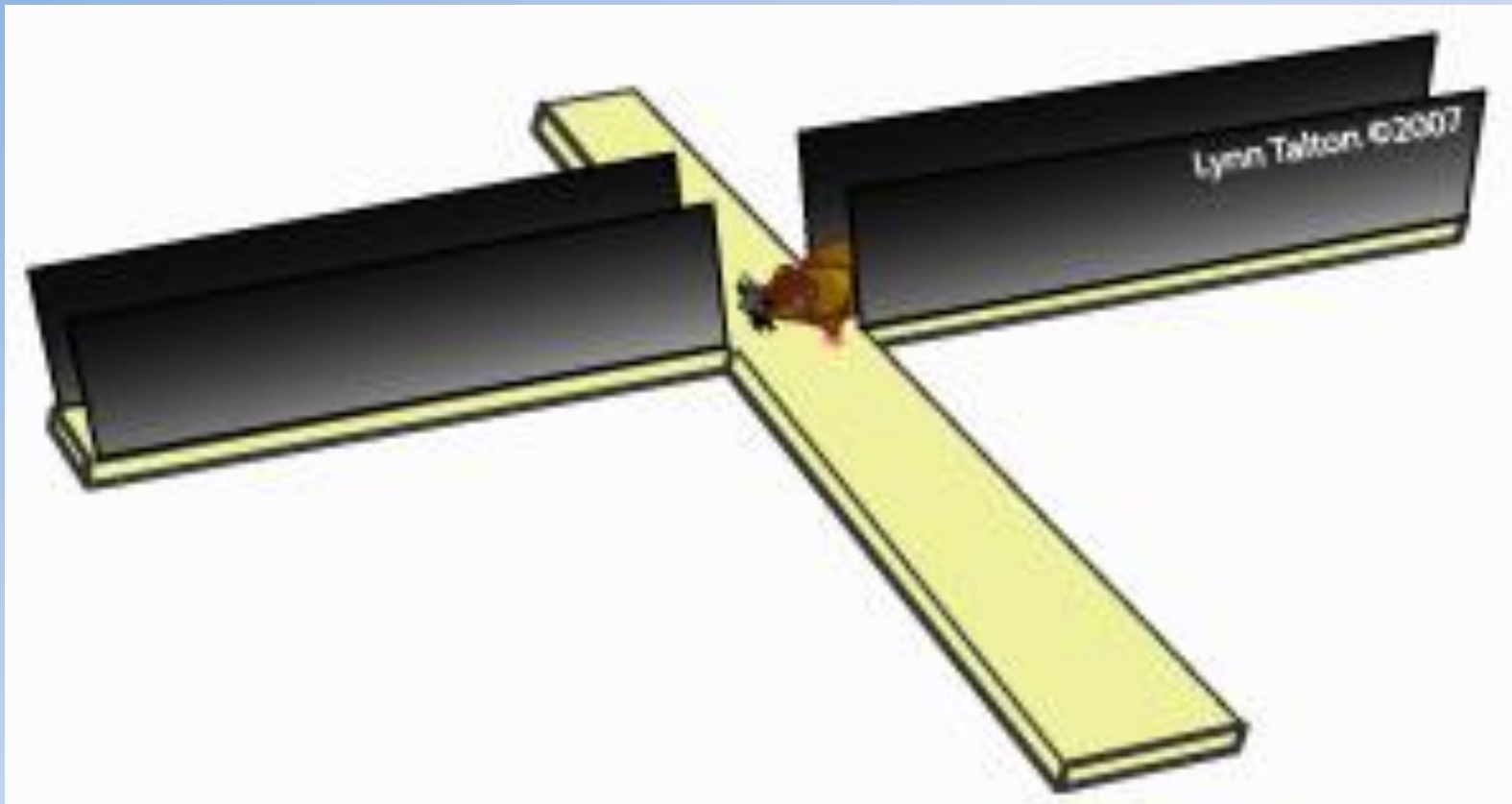
Группа Б

150

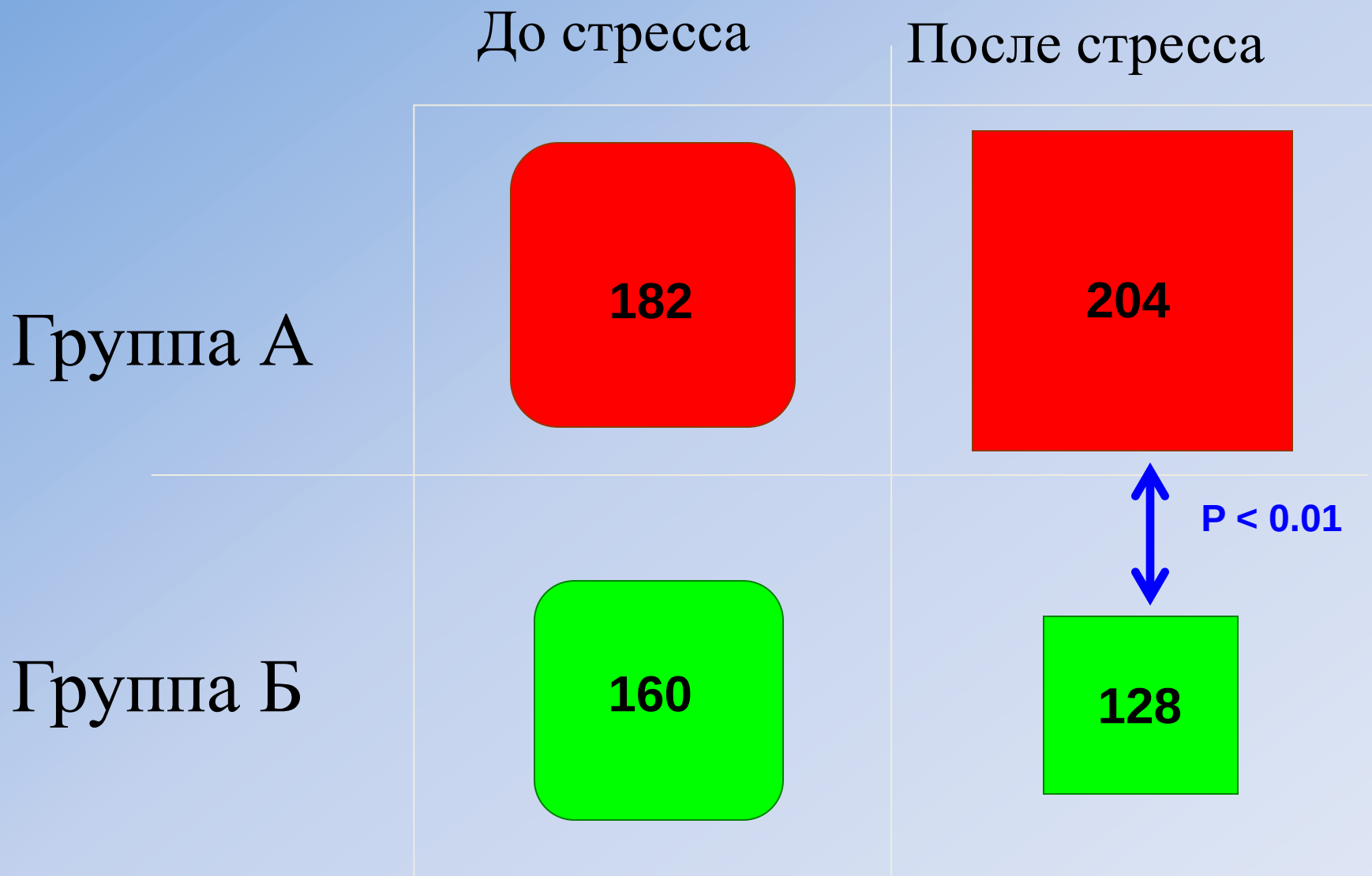
135



Среднее время в закрытых рукавах
приподнятого крестообразного
лабиринта (ПКЛ) –
мера тревожности

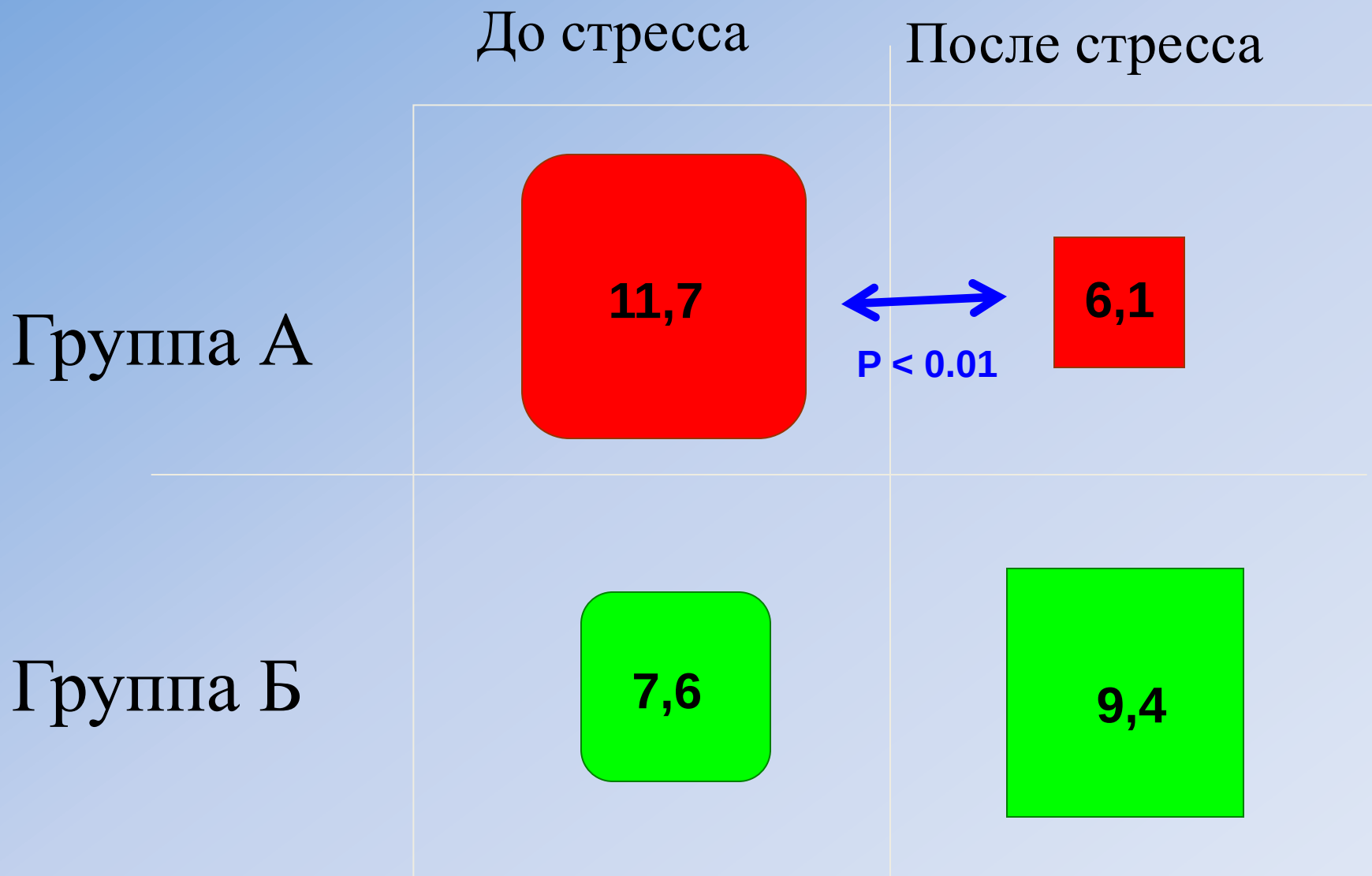


Среднее время в закрытых рукавах ПКЛ (с)



Потребление сладких растворов –
гедонистическое поведение

Среднее потребление раствора сахарозы (мл/сутки)



Таким образом, после стресса,
у крыс с поведением **типа А**, по сравнению
с крысами с поведением **типа Б**:

- Агедония
- Увеличенная тревожность
- Поведение отчаяния
- Неспособность к обучению

Вывод:

- Аутбредные крысы с активной стратегией поведения, подвергнутые хроническому неконтролируемому стрессу, представляют собой модель депрессивного расстройства

После неконтролируемого стресса,
у крыс **типа А**, структура поведения
делается такой же как у крыс **типа Б**

- Как отличить врождённый тип Б от типа А, подвергнутого неконтролируемому стрессу?

Перспективы:

- Поиск неинвазивных методов дифференциальной диагностики выученной беспомощности, и врождённого поведения типа Б

Пример пассивной стратегии поведения

