

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

© Коллектив авторов, 2016  
УДК 612.81 + 615.214.2

**ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ  
ПЕРЕДНЕЙ ПОЯСНОЙ КОРЫ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ  
ДЕПРЕССИВНОМ СИНДРОМЕ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

*И.И. Абрамец, Д.В. Евдокимов, Т.О. Зайка*

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,  
пр. Ильича, 16, 83003, г. Донецк, Украина

Ростральная передняя поясная кора (ППК) является важным звеном системы самооценки субъекта. При депрессивных расстройствах различного генеза нарушается функционирование этой системы. Одним из проявлений нарушения является гиперактивность ростральной ППК. Однако нейрофизиологическая природа гиперактивности окончательно не выяснена. В исследованиях на крысах воспроизводили поведенческую депрессию, вызывая хроническое воспаление мягких тканей спины, либо уменьшая содержание моноаминов в мозге после введения резерпина. Уровень депрессивности крыс оценивали по показателям теста форсированного плавания. В электрофизиологических исследованиях на срезах мозга, содержащих ППК, установлено, что депрессогенные процедуры вызывали в пирамидных нейронах поверхностных II/III слоев ППК патологическую синаптическую пластичность (аналог длительной потенциации), которая проявлялась увеличением амплитуд популяционных ВПСП и их AMPA и НМДА компонентов. Эта пластичность обусловлена усилением пресинаптического высвобождения глутамата и возможным повышением хемосенситивности постсинаптических рецепторов; на ее фоне наблюдали окклюзию тетанус-индуцируемой длительной потенциации. В глубоком V слое ППК в этих условиях нейрофизиологические изменения были незначительны, тем не менее, выявлено угнетения развития тетанус-индуцируемой длительной потенциации.

*Ключевые слова:* передняя поясная кора, слои, синаптическая передача, длительная потенциация, депрессивный синдром, хроническое воспаление, резерпин.

---

**THE ALTERATIONS OF NEUROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS  
OF THE ANTERIOR CINGULATE CORTEX IN THE EXPERIMENTAL  
DEPRESSIVE SYNDROME OF DIFFERENT GENESIS**

*I.I. Abramets, D.V. Evdokimov, T.O. Zayka*

Donetsk National Medical University named after M. Gorkiy, Il'icha ave., 16,  
83003, Donetsk, Ukraine

The rostral anterior cingulate cortex (ACC) is important unit of the brain default mode network. An operation of this network is overset in depressive disorders of different genesis. A hyperactivity of ACC marks this overset. Neurophysiological nature of ACC

**hyperactivity do not elucidate. It was reproduced a behavioral depression in experiments on the rats evoke by either chronic inflammation of back skin or depletion of level of the monoamines in the brain administration of reserpine. The level of rat depression behavior estimated on the data of scores of forced swimming test. It was ascertained in electrophysiological researches on brain slices comprising ACC that depressogenic procedures evoked appearance of pathological synaptic plasticity (analog of the long-term potentiation) in superficial II/III layers pyramidal neurons. This pathological plasticity appeared by increasing of the amplitudes of field EPSPs and their AMPA and NMDA components; it was due by gain of the presynaptic glutamate releasing and possible rising of the postsynaptic receptors chemosensitivity. Pathological synaptic plasticity occluded tetanus-induced long-term potentiation in these layers of ACC. The neurophysiological changes in deep V layer of ACC were inconsiderable, however it was ascertained inhibition of tetanus-induced long-term potentiation expression.**

*Keywords: anterior cingulate cortex, layers, synaptic transmission, long-term potentiation, depressive syndrome, chronic inflammation, reserpine.*

Передняя поясная кора (ППК) расположена вокруг рострального отдела мозолистого тела. В соответствии с направлением проекций в ППК выделяют «аффективный» и «когнитивный» компоненты. Аффективный отдел ППК включает области 25, 33, ростральные отделы области 24 (по Бродману), которые имеют широкие связи с миндалевидным комплексом, серым веществом периакведукта, моторными ядрами ствола мозга. Этот отдел ППК участвует в формировании эмоциональных состояний, в оценке мотивационного содержания и эмоциональной валентности внутренних и внешних стимулов, а также в экспрессии внутренних состояний. Когнитивный отдел ППК включает области 24' и 32' и регулирует ряд процессов, в первую очередь целенаправленное поведение [1].

ППК является центральным звеном системы самооценки [(СС) – default mode network]. В СС, помимо ППК, входят также вентромедиальная префронтальная (ПФК) и другие области коры [2, 3]. Активность и функциональные связи внутри СС возрастают в состоянии покоя или, когда субъект решает сфокусированные внутрь задачи. В тоже время, СС существенно деактивируется при действии внешних и внутренних стимулов, требующих внимания и когнитивного кон-

троля. Фронтально-цингулярные и фронтально-лимбические взаимодействия внутри СС обеспечивают адаптивную регуляцию сознания и эмоций. У здоровых людей при столкновении когнитивных и эмоциональных заданий усиливается связь ростральной ППК и дорсолатеральной ПФК и последней с дорсальной ППК. Эти взаимодействия ослабляют амигдаллярную активацию, обеспечивая адаптивную регуляцию сознания и эмоций [4]. При депрессивном синдроме существенно возрастает функциональная связь между ростральной ППК и миндалинами только во время негативных самооценочных процессов наряду со снижением структурных связей между этими образованиями [5, 6]. Кроме того, при депрессии снижены функциональные связи между ростральной ППК и дорсолатеральной ПФК, между последней и дорсальной ППК, но существенно повышена функциональная связь между дорсальной и ростральной ППК [7]. Это повышает функциональную активность и препятствует деактивации ростральной ППК и миндалин, т. е. делает невозможной коррекцию негативных эмоциональных состояний.

В данном исследовании мы попытались выяснить нейрофизиологическую основу повышения функциональной активности ростральной ППК в условиях

экспериментального депрессивного синдрома у крыс.

### Материалы и методы

Исследования выполнены на белых беспородных крысах массой 150-250 г., которые содержались в клетках по 4-6 особей, в условиях 12 часового цикла светлое/тёмное время (включение света в 7.00) со свободным доступом к воде и пище. Исследования выполнены в соответствии с требованиями комиссии по биоэтике Дон-НМУ им. М. Горького. Хроническое асептическое воспаление у крыс вызывали по методу, предложенному [8]. Животным под кожу спины вводили 0,5 мл 9 % раствора уксусной кислоты; сразу после этого крысам внутрибрюшинно вводили декстран в дозе 200 мг/кг. Через 2-3 дня на месте введения уксусной кислоты появлялся воспалительный инфильтрат. В поведенческие и электрофизиологические исследования животных брали через 7 суток после введения флогенов. Резерпиновую депрессию воспроизводили внутрибрюшинным введением резерпина (Rausedil, Gideon Richter, Венгрия) в дозе 1 мг/кг и через 24 часа животных брали в поведенческие, а через 48 часов – в электрофизиологические исследования. Контрольным животным подкожно (в первом случае) или внутрибрюшинно вводили равные объёмы 0,9 % раствора NaCl.

В поведенческих исследованиях уровень депрессивности животных определяли по общепринятой методике [9]. Крыс помещали в аквариумы высотой 50 см, заполненные водой на 2/3 высоты; температура воды – 22-25°C. Регистрировали время иммобилизации крыс, которая проявлялась пассивным плаванием без движений конечностями, причем передние лапы были прижаты к груди, задние вытянуты, в течение сеанса вынужденного плавания продолжительностью 300 с. Также регистрировали время активного плавания и количество вскарабкиваний крыс на стенки аквариума.

Электрофизиологические исследования выполнены на срезах коры, содер-

жащих роstralную ППК. Крыс наркотизировали внутрибрюшинным введением кетамина в дозе 50 мг/кг. По достижению наркоза животных декапитировали, из черепа извлекали головной мозг, который охлаждали раствором для препарирования, имеющим температуру 4-6°C. Срезы толщиной 400 мкм готовили с помощью вибратора. Далее срезы помещали в инкубационную камеру, где их суперфузировали раствором Кребса следующего ионного состава в mM: NaCl – 124, KCl – 3;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  – 1,25;  $\text{NaHCO}_3$  – 26,  $\text{CaCl}_2$  – 2,  $\text{MgSO}_4$  – 1, глюкоза – 10. Раствор Кребса в инкубационной камере насыщался карбогеном, температура поддерживалась на уровне 25°C, скорость протока 2 мл/мин. Через 90 мин инкубации один из срезов помещался в рабочую камеру объёмом 0,5 мл, где он суперфузировался насыщенным карбогеном раствором Кребса при температуре 28°C; скорость протока раствора – 2 мл/мин. В срезах, содержащих ППК, регистрировали популяционные (п) ВПСП пирамидных нейронов II/III и V слоев, которые вызывали электрической стимуляцией V и II/III слоев соответственно. Стимуляцию синаптических входов осуществляли с помощью биполярного нихромового электрода прямоугольными импульсами тока длительностью 0,1 мс, частотой 1 в 10 с.

AMPA и НМДА компоненты пВПСП пирамидных нейронов II/III и V слоев коры выделяли фармакологически. Для этого в первом случае срезы коры суперфузировали раствором Кребса, содержащим блокатор НМДА рецепторов D-APV в концентрации 50 мкМ; во втором случае в растворе Кребса снижали до 0,2 mM концентрацию  $\text{Mg}^{2+}$  и добавляли 10 мкМ блокатора AMPA рецепторов DNQX, 50 мкМ неконкурентного блокатора ГАМК<sub>A</sub> рецепторов пикротоксина и 1 мкМ коагониста НМДА рецепторов глицина. Длительную потенциацию (ДП) синаптической передачи вызывали тета-стимуляцией синаптических входов: 10 серий частотой 5 Гц 3 раза с интервалом 15 с; каждая серия состояла из 5 импульсов с межимпульс-

ным интервалом 10 мс и межсерийным интервалом 150 мс. Интенсивность пресинаптической стимуляции подбирали таким образом, чтобы амплитуда пВПСП не превышала 50% от максимальной. Каждая серия опытов выполнена на 6-9 срезах мозга, взятых от 3-4 животных.

Результаты исследований обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с помощью лицензионной программы «Medstat». Для каждой серии определяли среднюю и стандартную ошибку средней. Достоверность различий сравниваемых величин оценивали с помощью парного критерия t Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

Как хроническое воспаление, так и введение животным резерпина в дозе 1

мг/кг вызывали изменения поведения животных. О развитии депрессивного синдрома у крыс свидетельствуют результаты теста форсированного плавания. Так у контрольных крыс время иммобилизации равнялось  $125,3 \pm 5,2$  с. На 7-й день хронического воспаления время иммобилизации достоверно увеличилось до  $221,4 \pm 7,8$  с ( $P < 0,05$ ). Подобным образом через 24 часа после введения резерпина время иммобилизации в тесте форсированного плавания возросло до  $244,6 \pm 8,1$  с ( $P < 0,05$ ). В обоих случаях параллельно с ростом времени иммобилизации наблюдали укорочение времени активного плавания крыс и уменьшение вскарабкивания животных на стенки емкости с водой.

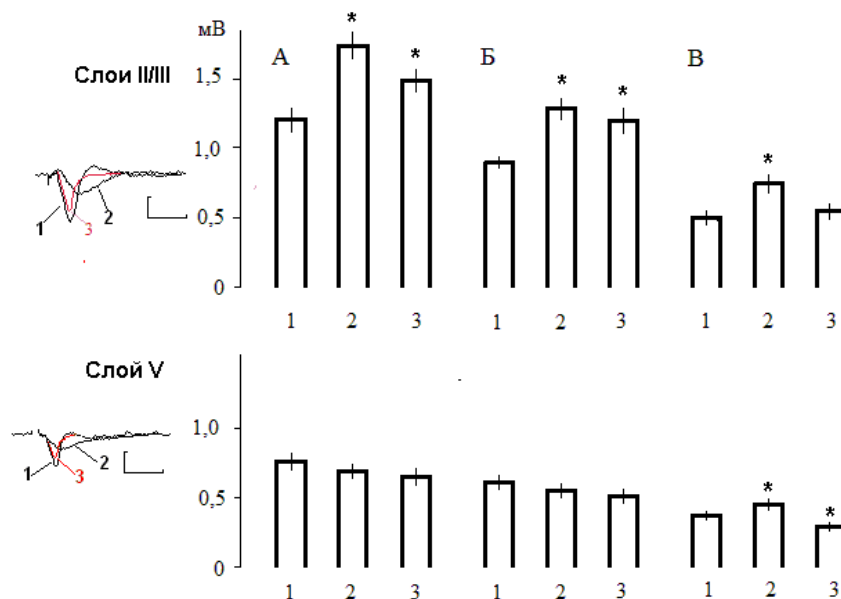


Рис. 1. Изменения амплитуд пВПСП пирамидных нейронов ППК и их фармакологически изолированных AMPA и NMDA компонентов при разных формах депрессивного синдрома

Слева образцы пВПСП (1) и их NMDA (2) и AMPA (3) компонентов пирамидных нейронов II/III (сверху) и V (внизу) слоев, зарегистрированные в отдельных экспериментах. Калибровка: 0,5 мВ, 20 мс. Справа усредненные пВПСП (А) и их AMPA (Б) и NMDA (В) компоненты пирамидных нейронов II/III (сверху) и V (внизу) слоев. В каждом ряду 1 – контроль, 2 – хроническое воспаление, 3 – действие резерпина. \* величины достоверно отличаются от контроля при  $P < 0,05$

Одной из вероятных причин развития депрессивного синдрома на фоне хронического воспаления или действия резерпина может быть нарушение активно-

сти ППК, обусловленное изменениями релейных и пластических свойств глутаматергических синапсов. Как следует из рисунка 1 в условиях хронического вос-

паления выявлены существенные изменения синаптической передачи в пирамидных нейронах поверхностных II/III слоев ППК. В этих слоях коры выявлено тотальное усиление синаптической передачи, а именно возрастание амплитуд пВПСП, их АМРА и НМДА компонентов. Увеличение амплитуд пВПСП пирамидных нейронах II/III слоев переднего отдела ППК сопровождалось снижением величин парного облегчения при межстимульном интервале 50 мс: у контрольных животных его величина составляла  $141,7 \pm 4,2 \%$ , а на фоне хронического воспаления снижалась до  $115,6 \pm 3,4 \%$  ( $P < 0,05$ ). Уменьшение величин парного облегчения указывает на усиление пресинаптического высвобождения глутамата [10]. Не исключено, что усиление синаптической передачи в пирамидных нейронах II/III слоев ППК хотя бы частично обусловлено повышением хемосенситивности постсинаптических глутаматных рецепторов (P). В исследованиях на крысах с обусловленным хронической нейропатической болью депрессивным синдромом вследствие повреждения седалищного нерва, продемонстрировано как усиление пресинаптического высвобождения глутамата, так и увеличение плотности содержащих GluA1 и NR2B субъединицы АМРА P и НМДА P соответственно в постсинаптических уплотнениях нейронов тех же слоев той же структуры [11]. Наблюдаемые изменения релейных свойств глутаматергических синапсов пирамидных нейронов II/III слоев ППК авторы связывают с повышением активности активируемой  $Ca^{2+}$  аденилатциклазы (AC1) и усилением фосфорилирования цАМФ-зависимой протеинкиназой А пре- и постсинаптических субстратов. Не исключено, что выявленные нами изменения синаптической передачи развиваются по такому же сценарию, поскольку еще с античных времен известно, что один из симптомов воспаления – хроническая боль.

На фоне дефицита моноаминов, вызываемого воздействием резерпина, также выявлены изменения релейных свойств

пирамидных нейронов II/III слоев ППК (рис. 1). Это проявлялось достоверным ( $P < 0,05$ ) возрастанием амплитуд пВПСП и их АМРА компонентов и недостоверной тенденцией к увеличению амплитуд НМДА компонентов пВПСП. Вызываемое резерпином увеличение амплитуд пВПСП нейронов II/III слоев ППК сопровождалось снижением величины парного облегчения при межимпульсном интервале 50 мс до  $122,4 \pm 3,6 \%$  ( $P < 0,05$ ). Усиление пресинаптического высвобождения глутамата в этом случае может быть следствием ослаблением пресинаптического тормозного контроля релиза глутамата, опосредуемого серотониновыми  $1B$  и  $\alpha_2$ -адренорецепторами из-за дефицита моноаминов [12]. В тоже время, отсутствие влияния резерпина на НМДА компоненты пВПСП может быть связано с заменой агонист-предпочитающих (GluN2B) на антагонист-предпочитающие (GluN2A) НМДА P в постсинаптических уплотнениях нейронов несмотря на увеличение их плотности [13]. Подобные изменения амплитуд пВПСП пирамидных нейронов II/III слоев и их АМРА и НМДА компонентов наблюдали при депрессивном синдроме у потомства крыс, которые во время беременности подвергались стрессогенным воздействиям [14].

На фоне вызываемого хроническим воспалением депрессивного синдрома изменения релейных свойств глутаматергических синапсов проекционных нейронов V слоя ППК выражены в меньшей степени (рис. 1). Наблюдается недостоверная тенденция к снижению амплитуд пВПСП и его АМРА компонента, но к возрастанию амплитуд НМДА компонента пВПСП пирамидных нейронов V слоя ППК. То, что амплитуды АМРА компонента пВПСП достоверно не изменяются, а амплитуды НМДА компонентов пВПСП возрастают, исключает пресинаптический механизм наблюдаемых изменений. Поскольку при хронической боли и депрессивном синдроме наблюдается существенное повышение активности базово-

латеральных отделов миндалины, это через посредство амигдало-цингулярных путей вызывает опосредуемое мГР возбуждение тормозных интернейронов и угнетение пирамидных нейронов V слоя [15]. Вероятно наблюдаемая нами тенденция к снижению амплитуд пВПСП пирамидных нейронов V слоя обусловлена остаточным ГАМКергическим торможением. Тем не менее, можно думать, что в целостном мозге в отличие от срезов имеет место выраженное торможение выходных нейронов V слоя, которое разобщает связи роstralной ППК с мПФК и миндалинами. Природа усиления НМДА компонента пВПСП пирамидных нейронов V слоя ППК (рис. 1, таблица) не ясна и требует дополнительных специальных исследований.

При «резерпиновом» депрессивном синдроме также наблюдали недостоверную тенденцию к снижению амплитуд пВПСП пирамидных нейронов V слоя ППК и их АМРА компонентов, но достоверное уменьшение амплитуд НМДА компонентов (рис. 1). Функциональная активность глутаматных НМДА (P) и АМРА (P) повышается при их фосфорилировании ПКА и ПКС, которые активируются связанными с аденилатциклазой и фосфолипазой С моноаминергическими рецепторами. В условиях дефицита моноаминов под действием резерпина понижается уровень фосфорилирования и активность глутаматных рецепторов. Поскольку НМДА P в большей степени по сравнению с АМРА P зависят от уровня фосфорилирования [16], снижение их активности на фоне резерпина выражено в большей степени (рис. 1).

Помимо изменения релейных свойств выявлены изменения пластических свойств глутаматергических синапсов пирамидных нейронов ППК, судя по изменениям длительной потенциации (ДП) синаптической передачи. Стимуляция V слоя с частотой тета-диапазона (ТС) вызывала развитие ДП пВПСП нейронов II/III слоев ППК (рис. 2). Действительно, амплитуда пВПСП через 30 мин после прекращения ТС достоверно ( $P < 0,05$ )

возрастала до  $137,2 \pm 6,4$  % по отношению к контролю, принятому за 100 %. В то же время, ТС V слоя ППК у крыс с вызванным хроническим воспалением депрессивным синдромом не вызывала развития ДП – на 30-й мин после прекращения ТС амплитуда пВПСП пирамидных нейронов II/III слоев составляла  $109,6 \pm 4,4$  % ( $P = 0,43$ ). ТС V слоя ППК на фоне действия резерпина не приводила к развитию ДП в синапсах пирамидных нейронов II/III слоев (табл.). В условиях хронического воспаления выявлено, что при тех же параметрах ТС ДП в синапсах пирамидных нейронов V слоя не развивается – на 30-й мин после прекращения стимуляции амплитуда пВПСП составляла  $106,3 \pm 4,9$  % и практически ( $P = 0,67$ ) не отличается от контроля. На фоне воздействия резерпина наблюдали существенное угнетение экспрессии ДП в синапсах пирамидных нейронов V слоя –  $122,4 \pm 5,3$ % против  $142,7 \pm 5,6$  % в контроле ( $P < 0,05$ ), хотя умеренно выраженная ДП синаптической передачи имела место (табл.). Наиболее вероятно, что угнетение экспрессии ДП в синапсах пирамидных нейронов II/III слоев ППК обусловлено уже существующей вызванной хроническим воспалением или действием резерпина ДП (патологическая синаптическая пластичность), которая препятствует развитию тетанус-индуцируемой ДП. В соответствии с законами метапластичности вероятность развития ДП в уже потенцированных синапсах существенно уменьшается, зато возрастает вероятность экспрессии длительной депрессии, что мы наблюдали в ранее проведенных исследованиях [13]. Угнетение же развития ДП в синапсах пирамидных нейронов V слоя ППК менее понятно. С одной стороны, на фоне действия резерпина ослабляется активность НМДА P (рис. 1), а поскольку индукция ДП в ППК НМДА-зависима, это и определяет угнетение ее экспрессии. С другой стороны, в условиях хронического воспаления активность НМДА рецепторов повышается (рис. 1) и в этих условиях ДП должна быть выраже-

на сильнее. Наблюдаемое же угнетения развития ДП может быть обусловлено предварительным действием в организме каких-то факторов, которые отсутствуют в срезах мозга. В частности, при воспалении в крови и мозге повышаются уровни глюкокортикоидов, провоспалительных интерлейкинов и др., которые при хроническом воздействии препятствуют экспрессии ДП [17, 18]. Установлено, что повышение активности роstralной ППК,

вызванное электрической стимуляцией или активацией ее глутаматергических синапсов усиливает восприятие боли, аверсивное обучение, формирование условного страха [19], т.е. способствует фиксации негативных сторон внешнего и внутреннего мира. В клинических условиях в ППК у больных депрессией выявлено повышение глутаматергической активности и патологической синаптической пластичности [20].

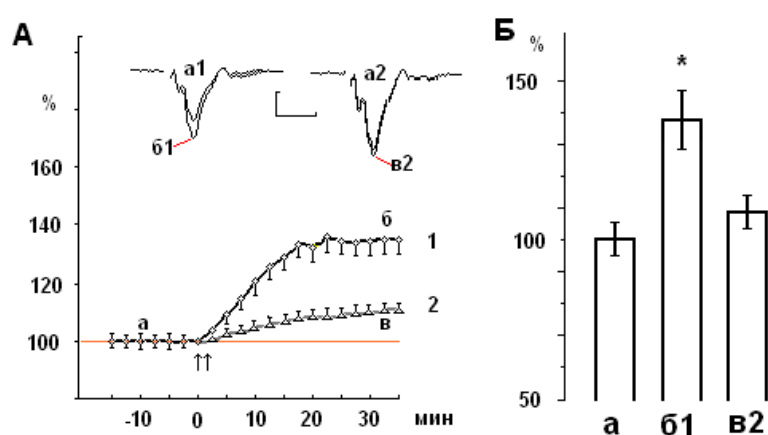


Рис. 2. Экспрессия длительной потенции в синапсах пирамидных нейронов II/III слоев ППК у контрольных крыс и животных с хроническим воспалением.

А, внизу – динамика изменений амплитуд пВПСП пирамидных нейронов II/III слоев после тета-стимуляции V слоя ППК у контрольных крыс (1) и животных с хроническим воспалением (2). Сверху – наложение полученных в отдельных экспериментах пВПСП до (a1, a2) и на 30-й мин после тета-стимуляции (b1, b2). Калибровка 0,5 мВ, 20 мс. Б – усредненные результаты; а, б1 и b2 – то же, что и на правой части рисунка. Вертикальная шкала – изменения амплитуд пВПСП в %; горизонтальная – время в мин

Таблица

**Влияние хронического воспаления и воздействия резерпина на экспрессию длительной потенции синаптической передачи**

	Изменение амплитуд пВПСП на 30-й минуте после прекращения стимуляции		
	Контроль	Хроническое воспаление	Воздействие резерпина
Стимуляция V слой Отведение II/III слои	137,2 ± 6,4 %	109,6 ± 4,4 %*	115,3 ± 4,5 % *
Стимуляция II/III слои Отведение V слой	142,7 ± 5,6 %	106,3 ± 4,9 %*	122,4 ± 5,3% *

\* величины достоверно отличимы от контроля при P < 0,05

### Выводы

1. Повышенная функциональная активность передней поясной коры снижает ее чувствительность к угнетающему влиянию со стороны других структур мозга.

2. Это приводит к нарушению деактивации системы самооценки при решении задач, требующих внимания и когнитивного контроля.

*Конфликт интересов отсутствует.*

### Литература

1. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behavior // *Brain*. 1995. Vol. 118, Pt 1. P. 279-306.
2. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease // *Ann. NY Acad. Sci.* 2008. Vol. 1124, № 1. P. 1-38.
3. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Gusnard DA, Raichle ME. A default mode of brain function // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2001. Vol. 98, № 1. P. 676-682.
4. Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex // *Neuroimage*. 2007. Vol. 37, № 2. P. 579-588.
5. Cullen KR, Klimes-Dougan B, Muetzel R, Mueller BA, Camchong J, Hoursi A et al. Altered white matter microstructure in adolescents with major depression: a preliminary study // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2010. Vol. 49, № 2. P. 173-183.
6. Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K, Matsunaga M, Ueda K, Suzuki S et al. Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity // *J. Affect. Disord*. 2010. Vol. 122, № 1. P. 76-85.
7. Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response // *Neuropsychopharmacol. Rev*. 2011. Vol. 36. P. 183-206. doi: 10.1038/npp.2010.166.
8. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А. Нестероидные противовоспалительные средства. Киев: Здоровье, 1975. 218 с.
9. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. "Behavioural despair" in rats and mice: strain differences and effects of imipramine // *Eur. J. Pharmacol*. 1978. Vol. 51, № 2. P. 291-294.
10. Foster TC, McNaughton BL. Long-term enhancement of CA1 synaptic transmission due to increased quantal size, not quantal content // *Hippocampus*. 1991. Vol. 1, № 1. P. 79-91.
11. Xu H, Wu L-J, Wang H, Zhang X, Vadakkan KI, Kim SS et al. Presynaptic and postsynaptic amplifications of neuropathic pain in the anterior cingulate cortex // *J. Neurosci*. 2008. Vol. 28, № 29. P. 7445-7453.
12. Tanaka E, North RA. Actions of 5-hydroxytryptamine on neurons of the cingulate cortex // *J. Neurophysiol*. 1993. Vol. 69, № 5. P. 1749-1757.
13. Abramets II, Evdokimov DV, Talalayenko AN. Alterations of plastic qualities and metaplasticity of the glutamatergic synapses at the rat cortex and hippocampus against the background reserpine behavioral depression // *Neurophysiology*. 2007. Vol. 39, № 2. P. 214-221.
14. Sowa J, Bobula B, Glombik K, Slusarczyk J, Basta A, Hess G. Prenatal stress enhances excitatory synaptic transmission and impairs long-term potentiation in the frontal cortex of adult offspring rats // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, № 3. P. e0119407. doi 10.1371.
15. Ji G, Sun H, Fu Y, Li Z, Paus-Viera M, Galhardo V et al. Cognitive impairment



- in pain through amygdala-driven prefrontal cortical deactivation // *J. Neurosci.* 2010. Vol. 30, № 15. P. 5451-5465.
16. Kotecha SA, MacDonald JF. Signaling molecules and receptor transduction cascades that regulate NMDA receptor-mediated synaptic transmission // *Int. Rev. Neurobiol.* 2003. Vol. 54, № 1. P. 51-106.
  17. Bellinger FP, Modamba S, Siggins GR. Interleukin-1b inhibit synaptic strength and long-term potentiation in the rat CA1 hippocampus // *Brain Res.* 1993. Vol. 628, № 2. P. 227-234.
  18. Popoli M, Jan Z, McEwen BS, Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission // *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. Vol. 13, № 1. P. 22-37.
  19. Frankland PW, Teixeira CM. A pain in the ACC // *Mol. Pain.* 2005. Vol. 1, № 1. P. 14.
  20. Frye MA, Watzl J, Banacar S, O'Neill J, Mintz J, Devanzo P et al. Increased anterior cingulate/medial prefrontal cortical glutamate and creatine in bipolar depression // *Neuropsychopharmacol.* 2007. Vol. 32, № 12. P. 2490-2499.
- References**
1. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behavior. *Brain.* 1995; 118 (Pt 1): 279-306.
  2. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 2008; 1124 (1): 1-38.
  3. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Gusnard DA, Raichle ME. A default mode of brain function. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2001; 98 (1): 676-682.
  4. Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *Neuroimage.* 2007; 37 (2): 579-588.
  5. Cullen KR, Klimes-Dougan B, Muetzel R, Mueller BA, Camchong J, Hoursi A, et al. Altered white matter microstructure in adolescents with major depression: a preliminary study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2010; 49 (2): 173-183.
  6. Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K, Matsunaga M, Ueda K, Suzuki S et al. Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity. *J. Affect. Disord.* 2010; 122 (1): 76-85.
  7. Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacol. Rev.* 2011; 36: 183-206. doi: 10.1038/npp.2010.166.
  8. Trinus PP, Mokhort NA. *Nesteroidnye protivovospalitelnye sredstva [Nonsteroid anti-inflammatory drugs]*. Kiev: Zdorv'e; 1975. 218 p. (in Russian)
  9. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. "Behavioural despair" in rats and mice: strain differences and effects of imipramine. *Eur. J. Pharmacol.* 1978; 51(2): 291-294.
  10. Foster TC, McNaughton BL. Long-term enhancement of CA1 synaptic transmission due to increased quantal size, not quantal content. *Hippocampus.* 1991; 1(1): 79-91.
  11. Xu H, Wu L-J, Wang H, Zhang X, Vadakkan KI, Kim SS et al. Presynaptic and postsynaptic amplifications of neuropathic pain in the anterior cingulate cortex. *J. Neurosci.* 2008; 28 (29): 7445-7453.
  12. Tanaka E, North RA. Actions of 5-hydroxytryptamine on neurons of the cingulate cortex. *J. Neurophysiol.* 1993; 69 (5): 1749-1757.
  13. Abramets II, Evdokimov DV, Talalayenko AN. Alterations of plastic qualities and metaplasticity of the glutamatergic synapses at the rat cortex and hippocampus against the background reserpine behavioral depression. *Neurophysiology.* 2007; 39 (2): 214-221.
  14. Sowa J, Bobula B, Glombik K, Slusarczyk J, Basta A, Hess G. Prenatal stress enhances excitatory synaptic transmission and impairs long-term potentiation in the frontal cortex of adult offspring

- rats. *PLoS ONE*. 2015; 10(3): e0119407. doi 10.1371.
15. Ji G, Sun H, Fu Y, Li Z, Paus-Viera M, Galhardo V et al. Cognitive impairment in pain through amygdala-driven prefrontal cortical deactivation. *J. Neurosci*. 2010; 30 (15): 5451-5465.
  16. Kotecha SA, MacDonald JF. Signaling molecules and receptor transduction cascades that regulate NMDA receptor-mediated synaptic transmission. *Int. Rev. Neurobiol*. 2003; 54 (1): 51-106.
  17. Bellinger FP, Modamba S, Siggins GR. Interleukin-1b inhibit synaptic strength and long-term potentiation in the rat CA1 hippocampus. *Brain Res*. 1993; 628 (2): 227-234.
  18. Popoli M, Jan Z, McEwen BS, Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat. Rev. Neurosci*. 2012; 13 (1): 22-37.
  19. Frankland PW, Teixeira CM. A pain in the ACC. *Mol. Pain*. 2005; 1 (1): 14.
  20. Frye MA, Watzl J, Banacar S, O'Neill J, Mintz J, Devanzo P et al. Increased anterior cingulate/medial prefrontal cortical glutamate and creatine in bipolar depression. *Neuropsychopharmacol*. 2007; 32 (12): 2490-2499.

---

Абрамец И.И. – д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.  
E-mail: abrametz2009@yandex.ru

Евдокимов Д.В., – к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.  
E-mail: evdokimov.dmit@yandex.ru

Зайка Т.О. – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.  
E-mail: z-tom@mail.ru