



Изменения релейных и пластических свойств глутаматергических синапсов в прелимбической коре крыс при поведенческой депрессии

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

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

Контактная информация: Абрамец Игорь Игоревич, abrametz2009@yandex.ru

Сведения об активности префронтальной коры при депрессивном синдроме противоречивы. Источники противоречий – различная продолжительность синдрома либо регистрация активности или в поверхностных, или в глубоких слоях коры. В исследованиях на крысах вызывали поведенческую депрессию хроническим воспалением мягких тканей спины или снижением уровней моноаминов в мозге после введения резерпина. У животных с депрессивным синдромом исследовали глутаматергическую синаптическую передачу во 2/3 и 5 слоях в опытах на срезах прелимбической коры. Установлено, что наиболее существенные изменения синаптической передачи во 2/3 слоях на фоне поведенческой депрессии – увеличение амплитуд НМДА компонентов популяционных ВПСП пирамидных нейронов и угнетение экспрессии длительной потенциации. В этих же условиях в пятом слое выявлено снижение амплитуд популяционных ВПСП пирамидных нейронов за счет уменьшения их AMPA компонентов и угнетение развития длительной потенциации. Это позволяет полагать, что в основе депрессивного синдрома лежит угнетение активности проекционных нейронов пятого слоя прелимбической коры и нарушение ее связей с лимбическими структурами.

Ключевые слова: поведенческая депрессия, воспаление, резерпин, префронтальная кора, синаптическая передача, синаптическая пластичность.

Введение

С появлением новых препаратов, эффективных при резистентных к действию традиционных антидепрессантов формах депрессий, таких как селективные и неселективные блокаторы НМДА-рецепторов (NMDA-R), позитивные модуляторы AMPA R [12], стало очевидным, что нарушение глутаматергической синаптической передачи – по крайней мере, в кортикальных структурах – является важным звеном в патогенезе депрессив-

ного синдрома. В то же время, сведения о характере изменений глутаматергической нейротрансмиссии в медиальной префронтальной коре (mPFC), полученные в клинических и экспериментальных условиях, достаточно противоречивы. С одной стороны, в клинических условиях получены данные, свидетельствующие о гиперактивности нейронов mPFC при униполярной депрессии [4, 9]. Более того, установлено, что глубокая стимуляция мозга, которая изменяет нейро-

нальную активность в коре и подкорковых структурах в зависимости от ее направления, ослабляет депрессивную симптоматику в клинических условиях и при моделировании поведенческой депрессии у грызунов [6, 13]. У больных депрессией выявлена гиперактивность субгenuальной поясной коры [6], которая соответствует мПФК грызунов. Однако в других исследованиях у больных униполярной депрессией выявлено ослабление возбуждающей нейротрансдачи в субгenuальной поясной коре [18]. Подобные изменения в мПФК грызунов были установлены при поведенческой депрессии, вызванной длительным хроническим стрессом [5]; более того, показано, что оптогенетическая стимуляция мПФК обладает антидепрессантоподобным действием [3]; тем не менее, по данным других исследователей, эта же процедура провоцирует поведенческую депрессию [22, 23]. Клинические данные, свидетельствующие о глутаматергической гипоактивности ПФК, получены в посмертных препаратах мозга, т.е. после длительного течения заболевания; в экспериментальных условиях эти же изменения наблюдали после воздействия стресса в течение нескольких недель. Возможно, фактор времени может быть одной из причин противоречий. Другой источник наблюдаемых противоречий может быть связан с неодинаковыми реакциями популяций нейронов в разных слоях мПФК в ответ на депрессогенные воздействия.

Для решения этой проблемы мы исследовали изменения глутаматергической нейротрансдачи в синапсах пирамидных нейронов поверхностных 2/3 слоев и глубокого 5-го слоя прелимбического отдела мПФК на фоне поведен-

ческой депрессии, вызванной хроническим воспалением кожи спины или опустошением запасов моноаминов в мозге после введения резерпина.

Материалы и методы

Исследования выполнены на белых инбредных 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 ДонНМУ им. М. Горького. Хроническое асептическое воспаление у крыс вызывали по методу, предложенному [2]. 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. К проведению поведенческих и электрофизиологических исследований приступали на 7-е сутки после введения крысам флогогенов. Резерпин вводили внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг. Через 24 ч после введения животных брали в поведенческие исследования, через 48 ч – в электрофизиологические исследования.

В поведенческих исследованиях уровень депрессивности животных определяли по общепринятой методике [17]. Крыс помещали в аквариумы высотой 50 см, заполненные водой на 2/3 высоты; температура воды – 22-25°C. Регистрировали время иммобилизации крыс, время активного плавания и количество вскарабкиваний на стенки аквариума в течение сеанса вынужденного плавания продолжительностью 300 сек. Уровень

тревожности крыс определяли в приподнятом крестообразном лабиринте [7]. Животных помещали на центральную площадку, мордочкой к открытому рукаву. В течение 5 мин регистрировали время пребывания животных в открытых рукавах (в сек) и количество выходов в открытые рукава.

Электрофизиологические исследования выполнены на срезах мПФК (прелимбическая область). Детали метода изложены ранее [1]. Срезы толщиной 400 мкм готовили с помощью вибратора. Срезы помещали в инкубационную камеру, где их суперфузировали раствором Кребса следующего ионного состава (в мМ): NaCl – 124, KCl – 3; KH_2PO_4 – 1,25; NaHCO_3 – 26, CaCl_2 – 2, 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 объемом 0,5 мл, где суперфузировался насыщенным карбогеном раствором Кребса при температуре 28°C; скорость протока раствора – 2 мл/мин. В срезах прелимбической коры регистрировали популяционные (п) ВПСР пирамидных нейронов 2/3-го или 5-го слоев, которые вызывали электрической стимуляцией 5-го или 2/3-го слоев соответственно. Стимуляцию синаптических входов осуществляли с помощью биполярного нихромового электрода прямоугольными импульсами тока длительностью 0,1 мс, частотой 1 в 10 сек. После того как амплитуда пВПСР стабилизировалась, строили кривую зависимости амплитуды пВПСР от интенсивности пресинаптической стимуляции.

AMPA и НМДА компоненты пВПСР пирамидных нейронов коры выделяли фармакологически. В первом случае в раствор Кребса добавляли блокатор НМДА рецепторов – D-2-амино-5-фосфоновалериановую кислоту (D-APV) в концентрации 50 мкМ; во втором случае срезы коры суперфузировали раствором Кребса со сниженной до 0,2 мМ концентрацией Mg^{2+} и добавлением 10 мкМ блокатора AMPA рецепторов – 6,7-динитрохиноксалин-2,3-диона (DNQX), 50 мкМ неконкурентного блокатора ГАМК_A рецепторов – пикротоксина и 1 мкМ ко-агониста НМДА рецепторов – глицина. Длительную потенциацию (ДП) вызывали тетанической стимуляцией 2/3-го или 5-го слоев коры частой 100 Гц длительностью 1 сек, 3 стимуляции с интервалом 10 сек; интенсивность стимуляции подбиралась таким образом, чтобы амплитуда пВПСР составляла ~1/3 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 t-критерия Стьюдента.

Результаты исследований

На фоне хронического асептического воспаления выявлено возрастание уровня депрессивности животных, которое проявлялось увеличением времени иммобилизации в тесте форсированного плавания. Действительно, время иммобилизации возрастало до $158,3 \pm 6,3$ сек против $125,3 \pm 6,3$ сек в контроле; на фоне резер-

пина время иммобилизации крыс возросло до $167,5 \pm 6,2$ сек ($p < 0,05$ в обоих случаях). Параллельно с этим уменьшалось время активного плавания и климбинга. В этих же условиях возрастал уровень тревожности животных, оцениваемый в приподнятом крестообразном лабиринте. Так, время пребывания в открытых рукавах уменьшалось до $45,5 \pm 5,1$ сек (воспаление) и $52,7 \pm 5,6$ сек (резерпин) против $76,6 \pm 6,4$ сек в контроле ($p < 0,05$). Снижалось также количество переходов из закрытых в открытые рукава от $5,9 \pm 0,4$ сек в контроле до $2,9 \pm 0,3$ сек (воспаление) и $1,1 \pm 0,4$ сек (резерпин).

При электрической стимуляции проходящих в 5-м слое афферентных волокон от различных источников в пирамидных нейронах 2/3-го слоев регистрируются комплексные пВПСП, у которых с помощью фармакологических веществ удается выделить компоненты, связанные с активацией глутаматом постсинаптических AMPA и НМДА Р (рис. 1А 1, 2 и 3 соответственно). При увеличении интенсивности пресинаптической стимуляции амплитуды как комплексных пВПСП, так и их AMPA и НМДА компонентов линейно возрастали (рис. 1А).

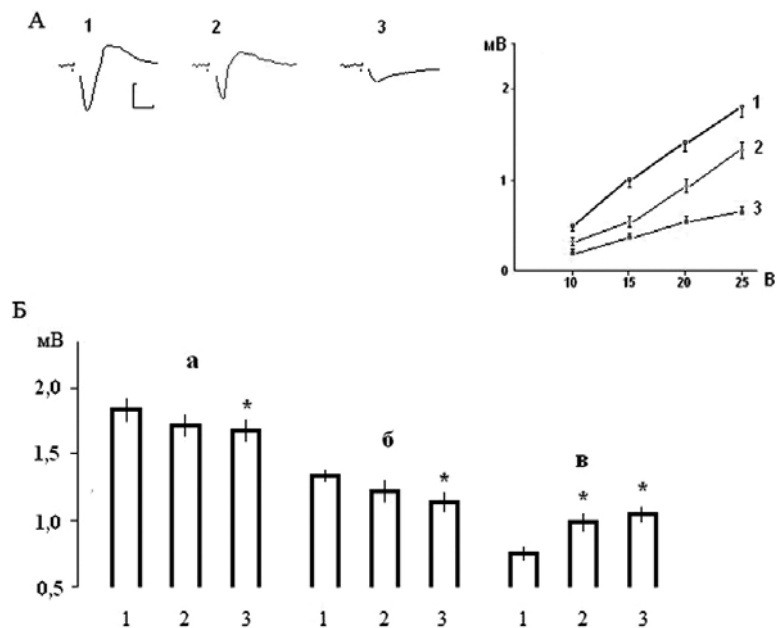


Рис. 1. Популяционные ВПСП пирамидных нейронов 2/3-го слоев мПФК, их AMPA и НМДА компоненты и изменения синаптических потенциалов в условиях развития депрессивного синдрома.

А – слева образцы максимальных комплексных пВПСП (1), AMPA и НМДА компонентов пВПСП (2 и 3 соответственно), зарегистрированные в одном срезе; справа – зависимость амплитуд комплексных пВПСП (1), AMPA (2) и НМДА (3) компонентов от интенсивности пресинаптической стимуляции. Калибровка 1 мВ, 10 мс.

Б – изменения усредненных амплитуд максимальных комплексных пВПСП (а), их AMPA (б) и НМДА (в) компонентов; 1 – контроль, 2 – на фоне хронического воспаления, 3 – на фоне действия резерпина.

* – величины достоверно отличаются от контроля при $p < 0,05$.

При поведенческой депрессии, вызванной хроническим воспалением мягких тканей спины крыс, выявлены изменения релейных свойств глутаматергических синапсов пирамидных нейронов 2/3-го слоев мПФК. Наблюдали недостоверную (рис. 1Б) тенденцию к снижению максимальных амплитуд комплексных пВПСП – $1,70 \pm 0,22$ мВ против $1,35 \pm 0,11$ мВ в контроле (рис. 1Б). Также наблюдали на грани достоверности ($p=0,051$) уменьшение амплитуд AMPA компонентов пВПСП – $1,25 \pm 0,14$ мВ против $1,83 \pm 0,21$ мВ в контроле ($p>0,05$). Наконец, выявлено достоверное изменение амплитуд НМДА компонентов пВПСП пирамидных нейронов 2/3-го слоев мПФК – $0,81 \pm 0,16$ мВ против $0,61 \pm 0,12$ мВ в контроле ($p<0,05$).

Более выраженные изменения релейных свойств глутаматергических синапсов пирамидных нейронов поверхностных 2/3-го слоев прелимбической коры были зарегистрированы при поведенческой депрессии на фоне снижения запасов моноаминов в мозге, вызванного введением резерпина. Действительно, установлено снижение

амплитуд максимальных комплексных пВПСП: $1,83 \pm 0,21$ мВ в контроле против $1,62 \pm 0,17$ мВ ($p<0,05$) при действии резерпина (рис. 1Б). Вероятно, это обусловлено достоверным ($p<0,05$) снижением амплитуды AMPA компонента комплексного ВПСП – $1,13 \pm 0,14$ мВ против $1,35 \pm 0,11$ мВ в контроле (рис. 1Б). В то же время отмечено статистически значимое ($p<0,05$) возрастание амплитуд НМДА компонентов комплексных пВПСП – $0,85 \pm 0,13$ мВ против $0,61 \pm 0,12$ мВ в контроле (рис. 1Б).

Наряду с изменением релейных выявлено нарушение пластических свойств глутаматергических синапсов пирамидных нейронов 2/3-го слоев мПФК (табл.). У контрольных животных прирост амплитуды пВПСП пирамидных нейронов 2/3-го слоев мПФК на 30-й мин после прекращения тетанической стимуляции составлял $58,5 \pm 6,4\%$ по отношению к контролю; на фоне хронического воспаления этот показатель достоверно уменьшился до $12,3 \pm 4,4\%$ (табл.). Точно так же на фоне действия резерпина прирост амплитуды пВПСП был достоверно меньше – $17,6 \pm 4,7\%$ (табл.).

Таблица

Влияние хронического воспаления и воздействия резерпина на экспрессию длительной потенциации синаптической передачи

Стимуляция / отведение	Изменения (в %) амплитуд пВПСП на 30-й мин после прекращения стимуляции		
	Контроль	Хроническое воспаление	Воздействие резерпина
Стимуляция 5-го слоя Отведение 2/3-го слоя	$158,5 \pm 6,4$	$112,3 \pm 4,4^*$	$117,6 \pm 4,7^*$
Стимуляция 2/3-го слоя Отведение 5-го слоя	$135,4 \pm 5,1$	$108,2 \pm 4,6^*$	$112,6 \pm 5,5^*$

Примечание: * – величины достоверно отличаются от контроля при $p<0,05$.

При электрической стимуляции поверхностных 2/3-го слоев в выходных пирамидных нейронах 5-го слоя мПФК регистрировали комплексные пВПСП, состоящие из АМРА и НМДА компонентов (рис. 2А). Амплитуда этих потенциалов линейно возрастала при увеличении интенсивности пресинаптической стимуляции. Следует отметить, что амплитуды комплексных пВПСП и их компонентов в пирамидных нейронах 5-го слоя были меньше по сравнению таковыми пирамидных нейронов 2/3-го слоев (рис. 1 и 2А). Это может быть обусловлено менее плотной упаковкой пирамидных нейронов глубокого слоя.

На фоне вызываемой хроническим воспалением поведенческой депрессии выявлено достоверное снижение максимальных амплитуд комплексных

пВПСП пирамидных нейронов 5-го слоя (рис. 2Б) – $0,91 \pm 0,09$ мВ против $1,27 \pm 0,07$ мВ в контроле ($p < 0,05$). Это изменение обусловлено, вероятно, угнетением АМРА компонента: амплитуды данного компонента снизились до $0,73 \pm 0,06$ мВ против $1,02 \pm 0,09$ мВ в контроле ($p < 0,05$). Выявлена (рис. 2Б) недостоверная тенденция к уменьшению амплитуд НМДА компонентов пВПСП пирамидных нейронов 5-го слоя мПФК – $0,34 \pm 0,03$ мВ против $0,42 \pm 0,03$ мВ ($p = 0,053$). Снижение амплитуд пВПСП пирамидных нейронов 5-го слоя мПФК на фоне хронического воспаления имеет постсинаптическую природу. Действительно, как следует из рис. 2, отсутствует параллелизм в снижении амплитуд АМРА и НМДА компонентов пВПСП. Кроме того, величины парного облег-

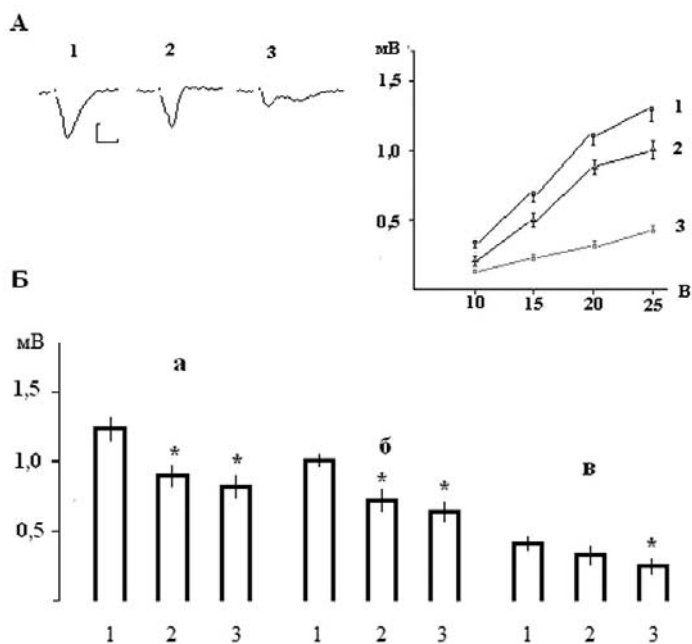


Рис. 2. Популяционные ВПСП пирамидных нейронов 5-го слоя мПФК, их АМРА и НМДА компоненты и изменения синаптических потенциалов в условиях развития депрессивного синдрома. Все обозначения – как на рис. 1.

чения при межимпульсном интервале 50 мс, изменения которых указывает на пресинаптическую природу, в контроле и на фоне хронического воспаления не отличаются ($156,8 \pm 5,7\%$ и $148,4 \pm 7,3\%$ соответственно; $p=0,673$).

Изменения релейных свойств синапсов пирамидных нейронов 5-го слоя мПФК на фоне действия резерпина были такими же, как и в предыдущем случае. Как следует из рис. 2Б, в этих условиях наблюдали снижение амплитуд комплексных пВПСП – $0,83 \pm 0,07$ мВ против $1,27 \pm 0,07$ мВ в контроле ($p < 0,05$); их АМРА компонентов – $0,65 \pm 0,06$ мВ против $1,02 \pm 0,09$ мВ в контроле ($p < 0,05$) и НМДА компонентов – $0,28 \pm 0,03$ мВ против $0,42 \pm 0,03$ мВ в контроле ($p < 0,05$). Снижение амплитуд пВПСП пирамидных нейронов 5-го слоя мПФК не сопровождалось изменениями величин парного облегчения ($156,8 \pm 5,7\%$ в контроле и $144,2 \pm 8,6\%$ на фоне резерпина; $p=0,731$), т.е. имело постсинаптическую природу.

Пластические свойства глутаматергических синапсов пирамидных нейронов 5-го слоя мПФК также претерпевали изменения на фоне поведенческой депрессии. У контрольных животных прирост амплитуд пВПСП на 30-й мин после прекращения тетанической стимуляции составлял $35,4 \pm 5,1\%$ (табл.). На фоне хронического воспаления и действия резерпина эта величина достоверно ($p < 0,05$) уменьшалась до $8,2 \pm 4,6\%$ и $12,6 \pm 5,5\%$ соответственно (табл.).

Обсуждение результатов

Наиболее выраженные изменения синаптических процессов во 2/3-м слоях мПФК на фоне хронического воспаления – повышение активности

синаптических НМДА Р (и, возможно, соотношения «НМДА-ответы / АМРА-ответы»), что наблюдали и другие исследователи [14], а также угнетение экспрессии ДП. В глубоком 5-м слое – ослабление возбуждающей нейротрансдачи в связи с угнетением активности АМРА Р (возможным ростом отношения «НМДА-ответы / АМРА-ответы») и угнетением развития ДП (рис. 1 и 2, табл.). Эти изменения могут быть следствием повышения уровня в мозге цитокинов – интерлейкинов-1 и -6, а также фактора некроза опухолей «альфа». Рецепторы указанных цитокинов и глутаматные рецепторы локализованы в мембранах пирамидных нейронов 2/3-го и 5-го слоев мПФК, но разное распределение этих рецепторов и неодинаковое влияние на НМДА Р и АМРА Р и определяет вызываемое ими нарушение релейных и пластических свойств синапсов пирамидных нейронов [21].

Подобные изменения релейных и пластических свойств синапсов пирамидных нейронов поверхностного и глубокого слоев мПФК выявлены при вызванной резерпином поведенческой депрессии (рис. 1 и 2, табл.). С одной стороны, введение резерпина вызывает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и рост уровня кортикостерона в крови и мозге крыс [16], который снижает плотность АМРА Р и НМДА Р в постсинаптических уплотнениях нейронов мПФК [5]. С другой стороны, вымывание моноаминов в мозге при действии резерпина изменяет активацию моноаминовых рецепторов и уровень фосфорилирования постсинаптических АМРА Р и НМДА Р [25].

Депрессия как заболевание представляет собой континуум синдромов и суб-синдромов депрессивных и недепрессивных [8]. Такие симптомы депрессии, как чувство вины, сниженное настроение, суицидальные идеи, невозможно воспроизвести на животных. Другие симптомы депрессии – беспомощность, ангедония, поведение отчаяния, нарушения сна и аппетита, угнетение мотиваций – воспроизводятся на животных как депрессивно-подобные симптомы [10]. Наблюдаемое нами увеличение продолжительности иммобилизации и уменьшение попыток вскарабкаться на стенки аквариума в тесте форсированного плавания, уменьшение времени нахождения крыс в открытых рукавах и снижение количества переходов из закрытых в открытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта можно расценивать как депрессивно-подобные симптомы.

Поверхностные 2/3 слои мПФК обрабатывают информацию, поступающую от лимбических структур (прилежащего ядра, миндалин, вентрального гиппокампа и контрлатеральной мПФК), и направляют обработанную информацию в глубокие 5 и 6 слои. Аксоны нейронов глубоких слоев мПФК проецируются к лимбическим и среднемозговым структурам [19]. Поэтому очевидно, что нарушения активности нейронов мПФК может быть причиной развития депрессивно-подобных симптомов.

Нарушение пластических свойств синапсов пирамидных нейронов 2/3-го слоев может изменять взаимодействие мПФК и миндалин, в результате чего уменьшается вероятность коррекции негативных эмоциональных состояний. Так, для угасания проявлений услов-

но рефлекторного страха («замирание» животных при действии безусловного стимула) необходима экспрессия ДП в мПФК [15].

Но наиболее серьезная причина развития депрессивно-подобного поведения – снижение активности проекционных нейронов 5-го слоя мПФК, обусловленное даун-регуляцией AMPA Р. С помощью оптогенетических исследований установлено, что стимуляция пирамидных нейронов 5-го слоя мПФК низкой (4 Гц) частотой уменьшает время иммобилизации в плавательном тесте, не увеличивая при этом двигательную активность животных. Хроническая стимуляция (4 Гц, 5 мин, 14 дней) нейронов 5-го слоя устраняла поведенческую депрессию, вызванную хроническим субординационным стрессом. Наконец, оптогенетическая стимуляция нейронов 5-го слоя мПФК синхронизировала осцилляторную активность в мПФК и ее лимбических проекциях в бета-диапазоне [11, 19]. Межструктурную осцилляторную синхронность считают потенциальным механизмом, позволяющим связывать в мозге активность популяций нейронов, распределенных в кортикальных и подкорковых структурах и участвующих в формировании поведенческих реакций. Известно, что развитие терапевтического эффекта антидепрессантов у больных депрессией сопровождается усилением синхронизации лимбических структур в бета-диапазоне [20]. Этот эффект обусловлен сенситизацией AMPA Р и повышением функциональной активности проекционных нейронов глубоких слоев мПФК и присутствием всем обладающим антидепрессивной активностью лекарствам – традиционным антидепрессантам, селективным

и неселективным блокаторам НМДА Р, позитивным аллостерическим модуляторам АМРА Р и метаботропных глутаматных рецепторов первой группы [12, 24, 25].

Выводы

В условиях моделирования депрессивного синдрома различной нейрoхимической природы и с разной продолжительностью его формирования наблюдали однотипные изменения релейных и пластических свойств пирамидных нейронов поверхностных и глубоких слоев мПФК.

В воспринимающих поверхностных слоях мПФК наблюдали повышение активности НМДА рецепторов и угнетение экспрессии длительной потенциации.

В проекционных нейронах глубокого слоя мПФК установлено угнетение возбуждающей синаптической передачи и нарушение экспрессии длительной потенциации.

Указанные изменения нарушают взаимодействие мПФК с лимбическими структурами (в первую очередь, миндалиной и прилежащим ядром, регулируемыми негативные эмоции и мотивации) и приводят к развитию депрессивного синдрома.

Список литературы

1. Абрамец И.И., Евдокимов Д.В., Талалаенко А.Н. Изменения пластических свойств и метапластичности глутаматергических сигналов в коре и гиппокампе крыс при резерпинной поведенческой депрессии // Нейрофизиология. 2007. Т. 39. № 3. С. 214-221.
2. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А. Нестероидные противовоспалительные средства. – Киев: Здоровье. 1975. С. 218.
3. Covington H.E., Lobo M.K., Maze I., et al. Antidepressant effect of optogenetic stimulation

- of the medial prefrontal cortex // J. Neurosci. 2010. V. 30. No. 48. P. 16082-16090.
4. Etkin A. Functional neuroanatomy of anxiety: a neural circuit perspective // Curr. Top. behav. neurosci. 2010. V. 2. No. 3. P. 251-277.
 5. Goldwater D.S., Pavlides C., Hunter R.G., et al. Structural and functional alterations to rat medial prefrontal cortex following chronic restraint stress and recovery // Neuroscience. 2009. V. 164. No. 2. P. 798-808.
 6. Hamani C., Mayberg H., Stone S., et al. The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression // Biol. Psychiatry. 2011. V. 69. No. 4. P. 301-308.
 7. Handley S.L., Mithani S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration of "fear"-motivated behavior // Naunyn-Smiedebergs Arch. Pharmacol. 1984. V. 327. No. 1. P. 1-5.
 8. Haro J., Orelund L. Depression as spreading adjustment disorder of monoaminergic neurons: a case for primary implications of the locus coeruleus // Brain Res. Rev. 2001. V. 38. No. 1. P. 79-128.
 9. Holtzheimer P.E., Mayberg H.S. Deep brain stimulation for psychiatric disorders // Annu. Rev. Neurosci. 2011. V. 34. P. 289-307.
 10. Krishnan V., Nestler E.J. Animal models of depression: molecular perspectives // Curr. Top. behav. neurosci. 2011. V. 7. No. 2. P. 121-147.
 11. Kumar S., Black S.J., Hultman R., et al. Cortical control of affective networks // J. Neurosci. 2013. V. 33. No. 3. P. 1116-1129.
 12. Mathew S.J., Manji H.K., Charney D.S. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders // Neuropsychopharmacol. 2008. V. 33. No. 9. P. 2080-2092.
 13. Mayberg H.S., Lozano A.M., Voon V., et al. Deep brain stimulation for treatment resistant depression // Neuron. 2005. V. 45. No. 2. P. 651-660.
 14. Metz A.E., Yau H.-J., Centeno M.V., et al. Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2009. V. 108. No. 7. P. 2423-2428.
 15. Milad M.R., Quirk G.J. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction // Nature. 2002. V. 420. No. 6911. P. 70-74.
 16. Olfe J., Domanska G., Schuett C., et al. Different stress-related phenotypes of BALB/c mice from in-house or vendor: alteration of the

- sympathetic and HPA axis responsiveness // BMC Physiology. 2010. V. 10. No. 2. P. 2-11.
17. *Porsolt R.D., Bertin A., Jalfre M.* "Behavioural despair" in rats and mice: strain differences and effects of imipramine // Eur. J. Pharmacol. 1978. V. 51. No. 2. P. 291-294.
18. *Price J.L., Drevets W.C.* Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders // Trends Cogn. Sci. 2012. V. 16. No. 1. P. 61-71.
19. *Riga M., Matos M.R., Glas A., et al.* Optogenetic dissection of medial prefrontal cortex circuitry // Frontiers Syst. Neurosci. 2014. V. 8. Article 230; doi 10.3389/fnsys.2014.00230.
20. *Salvadore G., Cornwell B.R., Sambataro F., et al.* Anterior cingulate desynchronization and functional connectivity with the amygdala during a working memory task predict rapid antidepressant response to ketamine // Neuropsychopharmacol. 2010. V. 35. No. 7. P. 1415-1422.
21. *Vezzani A., Viviani B.* Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability // Neuropharmacol. 2015. V. 96. No. 1. P. 70-82.
22. *Warden M.R., Selimbeyoglu A., Mirzabekov J.J., et al.* A prefrontal cortex-brainstem neuronal projection that controls response to behavioural challenge // Nature. 2012. V. 492. No. 7429. P. 428-432.
23. *Yizhar O., Fenno L.E., Prigge M., et al.* Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction // Nature. 2011. V. 477. No. 7363. P. 171-178.
24. *Zarate C.A., Singh J.B., Carlson P.J., et al.* A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression // Arch. Gen. Psychiatry. 2006. V. 63. No. 4. P. 856-864.
25. *Zoladz P.R., Munos C., Diamond D.M.* Beneficial effects of tianeptine on hippocampus-dependent long-term memory and stress-induced alterations of brain structure and function // Pharmaceuticals. 2010. V. 3. P. 3143-3166; doi: 10.3390/ph.3103143.

The alterations of relay and plasticity properties of glutamatergic synapses within prelimbic cortex of rats at conditions the behavioral depression

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

Data about a prefrontal cortex activity particularly its prefrontal division at conditions of depressive syndrome are controversial. Sources of discrepancies are different syndrome duration or registration of activity in cortex superficial or deep layers. We evoked behavioral depression by chronic inflammation of back skin or by decreasing of monoamine levels in brain after reserpine administration in experiments on rats. It was explored the glutamatergic synaptic transmission at 2/3 and 5 layers of prefrontal cortex on brain slices of rats with depressive syndrome. The most significant alterations of synaptic transmission at 2/3 layers at condition of behavioral depression are increasing of amplitudes of NMDA component of field EPSPs and inhibition of long-term potentiation expression. In 5 layer of cortex it was detected decreasing amplitudes of field EPSPs for account of inhibition its AMPA components and inhibition of long-term potentiation expression. It may be to think that decreasing of activity of output neurons of 5 layer of medial prefrontal cortex and violation of connection of cortex with limbic structures bases of depressive syndrome.

Key words: behavioral depression, inflammation, reserpine, prefrontal cortex, synaptic transmission, synaptic plasticity.