

# ВАЗОПРЕССИН В МЕХАНИЗМАХ РЕАЛИЗАЦИИ РЕАКЦИЙ НА СТРЕСС И МОДУЛЯЦИИ ЭМОЦИЙ

УДК 612.8.04 + 616-092  
doi: 10.17816/RCF1635-12

© С.Г. Белокоскова, С.Г. Цикунов

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. Вазопрессин в механизмах реализации реакций на стресс и модуляции эмоций // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2018. – Т. 16. – № 3. – С. 5–12. doi: 10.17816/RCF1635-12

Поступила в редакцию 01.08.2018

Принята к печати 17.09.2018

В обзоре анализируются современные представления о роли вазопрессинергической системы в регуляции реакций на стресс и модуляции эмоций у животных и человека. В работе отражен вклад вазопрессина в активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях острого и хронического стресса. Подчеркивается, что активация рецепторов вазопрессина 1-го типа усиливает реакцию на стресс, способствует развитию психопатологии. Отмечается, что роль рецепторов вазопрессина 2-го типа в регуляции эмоций изучена мало. Вместе с тем имеются данные о том, что активация этих рецепторов у больных с депрессивны-

ми расстройствами после инсульта сопровождается эффектами, противоположными по направленности влияниям активации рецепторов вазопрессина 1-го типа. В обзоре рассматриваются вероятные направления дальнейших исследований участия рецепторов вазопрессина 2-го типа в модуляции стрессовых реакций и эмоций, перспективы применения антагонистов рецепторов 1-го типа и агонистов рецепторов 2-го типа в лечении депрессивных и тревожных расстройств.

◆ **Ключевые слова:** вазопрессин; эмоции; стресс; депрессивные и тревожные расстройства.

## VASOPRESSIN IN MECHANISMS OF STRESS REACTIONS AND MODULATION OF EMOTION

© S.G. Belokoskova, S.G. Tsikunov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Belokoskova SG, Tsikunov SG. Vasopressin in mechanisms of stress reactions and modulation of emotion. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2018;16(3):5-12. doi: 10.17816/RCF1635-12

Received: 01.08.2018

Accepted: 17.09.2018

The review presents modern conceptions about the role of the vasopressinergic system in regulating reactions to stress and modulation of emotions in animals and humans. The contribution of vasopressin to activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in conditions of acute and chronic stress is reflected in the work. It is noted that the activation of vasopressin receptors of type 1 enhances the response to stress, which contributes to the development of psychopathology. It is emphasized that the role of vasopressin receptors of type 2 in the regulation of emotions has been studied little. At the same time, there is evidence that the activation of vasopressin receptors of

type 2 in patients with depressive disorders after a stroke is accompanied by effects that are opposite in direction to the effects of activation of vasopressin receptors of type 1. The review examines promising areas of further studies of the involvement of vasopressin receptors of type 2 in modulating stress reactions and emotions. The use of receptor antagonist's vasopressin of type 1 and receptor agonists of type 2 in the treatment of depressive and anxiety disorders are discussed.

◆ **Keywords:** vasopressin; vasopressin receptors; acute and chronic stress; depressive and anxiety disorders.

В настоящее время отмечается значительный интерес к изучению роли эндогенных пептидов в регуляции физиологических функций. Общепринятая классификация регуляторных пептидов отсутствует. Однако выявлен ряд общих характеристик нейропептидов: их химическая структура включает небольшое число аминокислотных

остатков, они образуются в результате гидролиза пептидов-предшественников, отличаются широким спектром физиологической активности. Нейропептиды контролируют экспрессию вторичных клеточных мессенджеров, цитокинов и других сигнальных молекул, запускают генетические программы апоптоза или антиапоптозной защиты,

усиления нейротрофического обеспечения. В условиях повреждения центральной нервной системы благодаря такому регуляторному (модуляторному) влиянию устраняется общая дезинтеграция во взаимодействии сложных молекулярно-биологических механизмов, что приводит к восстановлению их баланса. Одним из таких нейропептидов является вазопрессин.

## РОЛЬ ВАЗОПРЕССИНА В РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ

Первые исследования нейробиологии вазопрессина (ВП) были проведены в конце XIX в., когда Г. Оливер и Е.А. Шефер (G. Oliver, E.A. Schäfer) в 1893 г. предположили, что задняя доля гипофиза регулирует специфические функции мозга. Рамон-и-Кахаль (C. Ramón y Cajal) в 1894 г. описал нейрональные пути от супраоптического ядра гипоталамуса (СОЯ) в заднюю долю гипофиза. Затем Е. Шеррер и Б. Шеррер (E. Sharrer, B. Sharrer) в 1930 г. показали, что в ряде нейронов гипоталамуса позвоночных и беспозвоночных высвобождение веществ осуществляется из нейросекреторных гранул. Затем В. Бергман и Е. Шеррер (W. Bargmann, E. Scharrer) в 1951 г. обнаружили наличие нейросекреции в задней доле гипофиза, что позволило им высказать предположение, что вазопрессин синтезируется в гипоталамусе, затем транспортируется через аксоны СОЯ и паравентрикулярное ядро гипоталамуса (ПВЯ) в заднюю долю гипофиза. Позже В. ду Виньо (V. du Vigneaud) и независимо от него Р. Ачер (R. Acher) в 1955 г. выделили и синтезировали пептид, проявляющий антидиуретические свойства.

Установлена химическая структура ВП. У человека и у большинства млекопитающих в молекуле пептида, состоящей из 9 аминокислот, в позиции 8 расположен аргинин (Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>), тогда как у парнокопытных, в том числе у свиней, — лизин (Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-Gly-NH<sub>2</sub>). Соответственно, в литературе ВП у грызунов и человека фигурирует под названием аргинин-вазопрессин (АВП) [41]. АВП наряду с периферическими эффектами (антидиуретическим и вазоконстрикторным) действует как нейротрансмиттер/нейромодулятор и проявляет центральные эффекты [31, 41].

АВП синтезируется главным образом в ПВЯ и СОЯ [2, 31, 41]. Установлен также синтез АВП в меньшем количестве в супрахиазматическом ядре гипоталамуса (СХЯ), ядре конечной полоски (bed n. stria terminalis, BNST), в медиальных ядрах миндалины, сосудистом (хориоидальном) сплетении, голубом пятне, гиппокампе, дорзальной тегментальной области, парабрахияльных ядрах, обонятельной луковице [41, 45]. Показано, что нейропептид может высвобождаться из тел и дендритов нейросекреторных

нейронов, из терминалей их аксонов, что обеспечивает как его местное высвобождение, так и доставку в различные регионы мозга [6, 33, 45].

АВП осуществляет свои эффекты посредством эндокринной, паракринной и аутокринной регуляции. Эндокринную регуляцию контролирует гормон, и направлена она на клетки-мишени, расположенные в отдалении от места его продукции. Модуляторные эффекты АВП осуществляются посредством аутокринной и паракринной регуляции [37]. При аутокринной регуляции (ауторегуляции) нейросекреторная клетка, в которой синтезируется пептид, является одновременно и клеткой-мишенью. При паракринной регуляции нейросекреторные клетки и клетки-мишени расположены на незначительном расстоянии друг от друга. В этих условиях нейропептид достигает мишени путем диффузии в межклеточном пространстве.

Выделяют периферическую и центральную вазопрессинергические системы. К периферической вазопрессинергической системе относят АВП, который синтезируется в крупных клетках (магноцеллюлярных) ПВЯ, затем поступает путем аксонального транспорта в заднюю долю гипофиза и в периферическую циркуляцию и реализует гормональные эффекты (главным образом, антидиуретический и вазоконстрикторный). К центральной вазопрессинергической системе относится АВП, синтезирующийся в мелкоклеточных нейронах (парвоцеллюлярных) ПВЯ, окончания аксонов которых проецируются в портальное капиллярное сплетение наружной пластины медиального возвышения, откуда АВП попадает в переднюю долю гипофиза [2, 8, 31, 41]. К центральной АВП-системе также относится нейропептид, синтезирующийся в экстрагипоталамических областях мозга. В этой системе АВП регулирует центральные функции, такие как нейроэндокринная реактивность, обучение и память, социальное и локомоторное поведение, анальгезия и т. д. [31, 41].

АВП проявляет свои свойства через три подтипа рецепторов, связанных с G-белком: рецепторы 1а типа (Avpr1a), 1b типа (Avpr1b или V3R) и 2-го типа (Avpr2) [31, 41]. Считается, что в мозге млекопитающих преобладают рецепторы АВП 1-го типа. Локализация различных типов рецепторов АВП в мозге изучена в основном у грызунов.

Участие АВП в модуляции реакций на стресс и в регуляции эмоций обусловлено наличием его рецепторов в областях мозга, имеющих отношение к реализации этих функций. Матричная РНК (мРНК) Avpr1a выявлена у крыс в коре, гипоталамусе, латеральной перегородке, гиппокампе, миндалине, ретикулярной формации, вентральной области покрышки, обонятельной луковице, ядрах таламуса, дорзального шва, в голубом пятне у крыс [40]. мРНК Avpr1b обнаружена у крыс в церебральной коре, ядрах гипоталамуса (ПВЯ, СОЯ, СХЯ, дорзомедиальных), гиппокампе, миндалине,

хвостатом ядре, ядрах таламуса, обонятельной системе [24].

Установлены места синтеза *Avpr2* в мозге у крыс. Оказалось, что экспрессия мРНК *Avpr2* у них имеет возрастные особенности. В неонатальном периоде мРНК *Avpr2* выявлялись в переднем мозге, гиппокампе, мозжечке, хориоидальном (сосудистом) сплетении [29, 40]. У взрослых животных мРНК *Avpr2* были обнаружены в гиппокампе и мозжечке [25, 29, 40, 47].

## РОЛЬ АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА В МОДУЛЯЦИИ ОТВЕТА НА СТРЕСС

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) является ключевым компонентом процесса адаптации организма к постоянно меняющимся условиям. Во время стресса независимо от осмотического статуса организма АВП синтезируется в парвоцеллюлярных нейронах ПВЯ, откуда транспортируется в переднюю долю гипофиза, где вместе с кортикотропин-рилизинг-гормоном (КТРГ) стимулирует высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ) [2, 23]. Этот эффект опосредуется активацией в ПВЯ рецепторов КТРГ 1-го типа и *Avpr1b*. Причем в условиях острого стресса КТРГ играет ведущую роль в поддержании активности ГГНС, АВП — вспомогательную [2, 21]. Синергичное действие АВП и КТРГ приводит к максимально выраженной стимуляции высвобождения АКТГ [23].

АКТГ транспортируется через системную циркуляцию в кору надпочечников, где стимулирует синтез и высвобождение глюкокортикоидов (ГС) (кортизола у человека, кортикостерона у грызунов) [21]. ГС активируют специфические глюкокортикоидные (GR) и минералокортикоидные рецепторы, находящиеся в периферических тканях и мозге, что вызывает метаболические, иммунные, нейромодуляторные и поведенческие реакции (стадия адаптации по Г. Селье). Повышение уровня ГС по принципу отрицательной обратной связи вызывает снижение активности нейронов, расположенных в ПВЯ и продуцирующих КТРГ, что проявляется редукцией высвобождения АКТГ. Быстрое подавление активации нейронов, синтезирующих КТРГ, — ключевой механизм снижения секреции ГС вследствие острого стресса [23].

Установлено дифференцированное участие АВП в модуляции реакции на острый стресс в зависимости от его вида и выраженности, от возраста грызунов. В моделях острого стресса, например, при иммобилизации, в парадигме чужак — резидент при введении липополисахаридов у мышей с дефицитом АВП уровень кортикостерона не отличался от такового у контрольных животных, то есть не модифицировал активность ГГНС [21, 36, 50]. Вместе с тем при других стрессовых воздействиях дефицит АВП

влият на ее активность. У крыс линии Браттлборо с геридитарным дефицитом АВП в тесте «крестообразный лабиринт» при введении гипертонического раствора, яичного белка наблюдался более низкий уровень АКТГ по сравнению контрольными животными [52].

Показана избирательность участия АВП в модуляции активности ГГНС в условиях острого стресса в зависимости от возраста грызунов. У взрослых особей ГГНС контролируется КТРГ и АВП. В неонатальный период секреция КТРГ очень низкая, при этом АВП функционирует полноценно. В то время как у крыс с нормальной экспрессией АВП в неонатальном периоде при воздействии стрессоров повышались уровни АКТГ и кортикостерона в плазме крови, у животных линии Браттлборо высвобождение АКТГ было снижено [51]. Таким образом, было показано, что секреция АКТГ в неонатальном периоде контролируется преимущественно АВП. Считают, что роль АВП в неонатальном периоде более значима.

В условиях хронического стресса нарушается отрицательная обратная связь между продукцией АКТГ и повышенными уровнями ГС. Это обусловлено тем, что в этих условиях высвобождение КТРГ снижается, а продукция АВП остается неизменной, что поддерживает стимуляцию высвобождения АКТГ и вызывает гиперактивацию ГГНС [2]. Ослабление отрицательной обратной связи между повышенными уровнями ГС и высвобождением АКТГ объясняют низкой чувствительностью рецепторов АВП к повышенному уровню ГС и формированием десенсibilизации центральных GR [21, 38]. По данным литературы, при повторной иммобилизации или электрическом раздражении лап, повторных инъекциях гипертонического раствора повышался синтез АВП в парвоцеллюлярных нейронах ПВЯ у крыс [2, 38]. Причем в этих условиях повышенное высвобождение АВП сочеталось с незначительной продукцией КТРГ [2].

У мышей, подвергнутых хроническому психосоциальному стрессу (совместному проживанию доминантных и субординантных животных), повышались уровни АКТГ и кортикостерона в плазме крови, что сочеталось с неизменной экспрессией рецепторов КТРГ 1-го типа. Полагают, что в условиях хронического психосоциального стресса АВП является основным регулятором активности ГГНС [2, 20]. В условиях хронического психологического стресса у человека также зафиксированы повышенные уровни АВП и кортизола в плазме крови и в цереброспинальной жидкости [5].

Установлено, что вклад АВП в регуляцию активности ГГНС при хроническом стрессе, так же как и при остром, зависит от возраста животных. В условиях хронического стрессорного воздействия в перинатальном периоде и дефицита АВП реакция на стресс была снижена [51]. Считают, что АВП служит основным регулятором стресс-реактивности в перинатальном периоде.

Результаты экспериментальных исследований позволили предположить, что КТРГ и АВП играют разную роль в модуляции ответа ГГНС в базовых и изменяющихся стрессовых условиях. В то время как КТРГ вызывает прямую стимуляцию активности ГГНС, АВП связан с ситуационно-специфической динамической модуляцией высвобождения АКТГ [18].

В условиях острого или непродолжительного хронического стрессового воздействия эффекты АВП, вызывающие высвобождение АКТГ, имеют приспособительное значение, в связи с тем что поддерживаются системные реакции, активность симпатической нервной и сердечно-сосудистой систем, соответствующие поведенческие реакции (стадия резистентности по Г. Селье). Вместе с тем длительно существующая активация ГГНС (гиперактивация) приводит к системным расстройствам в виде дисфункции гастроинтестинальной, кардиореспираторной, метаболической, репродуктивной, иммунной и других систем организма (стадия истощения по Г. Селье). Например, нарушения регуляции сердечно-сосудистой системы сопровождается повышением артериального давления и частоты сердечных сокращений, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [21].

### **РОЛЬ АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА В РЕГУЛЯЦИИ ЭМОЦИЙ**

П.В. Голд и др. (Gold P.W.) одновременно с Д. де Вайдом (de Wied D.) в 1978 г., основываясь на экспериментальных данных, впервые высказали предположение об участии АВП в патофизиологии аффективных расстройств. В последующем было показано при моделировании стресса у крыс повышение уровней АВП в ПВЯ и СОЯ, в задней доле гипофиза, лобной коре, гиппокампе, миндалине, спинном мозге и в крови [49]. У крыс в спокойном состоянии или при воздействии умеренных стрессоров экспрессия мРНК АВП и центральное высвобождение АВП были значительно выше по сравнению с низко тревожными крысами [48].

Циркадианная десинхронизация, часто наблюдающаяся при депрессии, может быть связана с нарушениями вазопрессинергической активности в СХЯ. В модели депрессии (в тесте принудительного плавания) повышались уровни АВП в СХЯ у крыс [19]. При посмертном исследовании больных с диагнозом «большая депрессия» и с десинхронизацией циркадных ритмов в СХЯ было обнаружено аномально высокое по сравнению со здоровыми добровольцами количество продуцирующих АВП клеток [54].

Установлено участие АВП в восприятии негативных эмоций у человека. У добровольцев при интраназальном введении АВП в эндокринных дозах

и предъявлении изображений людей с проявлениями негативных эмоций повышалась нейрональная активность в поясной, нижней теменной, верхней височной извилинах, в правой миндалине [55, 56]. Полагают, что при восприятии негативных эмоций АВП уменьшает ингибирующее влияние префронтальной коры на миндалину.

В клинических исследованиях показано, что АВП вовлечен в патогенез аффективных расстройств. У больных с депрессиями обнаружено повышенное число клеток мозга, экспрессирующих АВП, число нейронов, содержащих АВП, повышена концентрация нейропептида в ПВЯ и экспрессия мРНК АВП в СОЯ, увеличены уровни АВП в плазме крови [5, 16, 17, 39]. У больных с депрессиями и суицидальными эпизодами повышенные уровни АВП в ликворе и крови коррелировали с гиперкортизолемией [11, 16]. У больных с депрессиями селективные ингибиторы обратного захвата серотонина снижали уровни АВП в гипоталамусе и ликворе, что коррелировало с редукцией психопатологии [15].

### **РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ ВАЗОПРЕССИНА В МОДУЛЯЦИИ СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТИ**

При изучении роли отдельных рецепторов АВП в патофизиологии эмоций установлено, что при выраженном остром и хроническом стрессе АВП, активируя рецепторы 1-го типа, усиливает реакцию на стресс и способствует формированию тревожно- и депрессивно-подобных состояний у грызунов [2, 21]. Например, в тесте принудительного плавания у крыс повышались уровни АВП в мозге (в ПВЯ, СОЯ, лобной коре, гиппокампе, миндалине, спинном мозге, задней доле гипофиза) и крови, что сочеталось с формированием у животных депрессивно-подобного поведения [49]. Эти изменения блокировались антагонистами *Avpr1*.

У крыс с высокой тревожностью выявлено повышение числа *Avpr1* в латеральной перегородке и ПВЯ по сравнению с низко тревожными животными [48]. Антагонист *Avpr1*, введенный в ПВЯ, в латеральную перегородку или миндалину, проявлял анксиолитические свойства [48].

У мышей, нокауты по *Avpr1a*, реэкспрессия *Avpr1a* в латеральной перегородке сопровождалась повышением тревожности [9]. Мыши с мутацией *Avpr1a* отличались низкой тревожностью [14]. Показано, что в условиях стресса АВП, активируя *Avpr1a*, локализованные в голубом пятне, повышает активность симпатoadреналовой системы, продукцию GC, что способствует формированию тревожно-подобного поведения у грызунов [35]. После интраназального введения антагониста *Avpr1a* у добровольцев снижалась повышенная активация миндалины, вызванная восприятием изображений лиц с проявлениями негативных эмоций [12, 34]. Таким образом, установлено, что АВП, активируя *Avpr1a*, участвует

в восприятии негативных эмоций у человека, индуцирует тревожно- и депрессивно-подобное поведение у грызунов.

Avpr1b вовлечены в формирование аффективных расстройств. У мышей, нокаутов по Avpr1b, в спокойном состоянии и в ситуации стресса активность ГНС была снижена [46]. В модели депрессии (в тесте принудительного плавания) после введения антагониста Avpr1b снижались повышенные уровни АКТГ и кортикостерона в плазме крови у мышей [43]. В тесте принудительного плавания у крыс формировалось депрессивно-подобное поведение. Антагонист Avpr1b вызывал антидепрессивный эффект [22].

Avpr1b участвуют в модуляции ответа на хронический стресс. У мышей, нокаутов по Avpr1b, уровни АКТГ в плазме крови в ответ на повторную иммобилизацию, форсированное плавание и новизну были снижены по сравнению с мышами дикого типа [42, 44].

Показано, что АВП посредством Avpr1b регулирует не только высвобождение АКТГ, но и стресс-индуцированное высвобождение катехоламинов. Так, в модели депрессии (в тесте принудительного плавания) уровни норадреналина (NE) были повышены у мышей дикого типа, тогда как уровни нейромедиатора оставались стабильными у мышей, нокаутных по Avpr1b [28].

В моделях тревоги, связанных со стрессом у крыс, антагонисты Avpr1b проявляли свойства анксиолитиков и антидепрессантов [22, 26, 27]. Установлена связь между полиморфизмом гена *Avpr1b* и депрессией, тревогой, суицидальными эпизодами [7].

В модели хронического стресса у крыс выявлена редукция пролиферации клеток в зубчатой извилине гиппокампа, то есть снижение нейрогенеза, что коррелировало с формированием депрессивно-подобного поведения у животных. В этих условиях блокада Avpr1b восстанавливала нейрогенез и поведение у крыс [3, 14]. Таким образом, было обнаружено, что активация Avpr1a и Avpr1b усиливает реакцию на стресс, потенцирует формирование депрессивности и тревожности у млекопитающих.

Имеются единичные сведения об участии рецепторов АВП 2-го типа в регуляции стресс-реактивности и модуляции эмоций. У крыс с генетическим или фармакологически индуцированным дефицитом АВП в спокойном состоянии наблюдались сниженные уровни АКТГ и кортикостерона в плазме крови [53]. В условиях стрессового воздействия (иммобилизация) введение таким животным агониста Avpr2, десмопрессина, не влияло на эти показатели. Аналогичные результаты получили другие авторы: у крыс с дефицитом АВП (нокаут) со сниженной депрессивностью и тревожностью агонист Avpr2, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин (ДДАВП), не влиял на поведение животных [4]. В модели острого стресса, вызванного введением гистамина, или хронического стрессо-

вого воздействия с использованием повторной иммобилизации агонист Avpr1 повышал уровни АКТГ в плазме крови у крыс, агонист Avpr2 такого эффекта не демонстрировал [30].

Показано дозозависимое влияние агониста 2-го типа на эмоциональное состояние у крыс. После внутривенного введения агониста Avpr2 (ДДАВП) в эндокринных дозах ( $5 \cdot 10^{-5}$  г/мл) у животных повышалась тревожность. После введения антагониста Avpr1a наблюдался анксиолитический эффект [10]. Полагают, что в эндокринных дозах агонист 2-го типа рецепторов АВП (ДДАВП) повышает тревожность у крыс путем активации Avpr1a. Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что в условиях стресса активация Avpr2, в отличие от активации Avpr1a и Avpr1b, не влияет на стресс-реактивность животных или снижает ее.

У крыс с повышенными уровнями NE в мозге, вызванном хирургическим вмешательством (пересечением переднелатерального пути в медиобазальной области гипоталамуса), введение агониста Avpr2 (ДДАВП) вызывало снижение уровня NE. У этих животных дополнительное стрессовое воздействие, например иммобилизация, в сочетании с повторным введением ДДАВП также сопровождалось снижением уровней NE [32]. Следовательно, в условиях повышенной активности симпатoadренальной системы агонист Avpr2 (ДДАВП) способствовал редукции уровней NE в мозге.

В клинических исследованиях показано, что после введения ДДАВП интраназально в субэндокринных дозах ( $1 \cdot 10^{-7}$  г в сутки,  $25 \cdot 10^{-7}$  г —  $30 \cdot 10^{-7}$  г на курс) больным с постинсультными депрессиями отмечалось снижение их выраженности [1]. Нейропептид был эффективен в лечении апатоадинамических депрессий. После терапии ДДАВП больные отмечали улучшение настроения и сна, повышение работоспособности. Эффект лечения нейропептидом был стойким, поскольку сохранялся на протяжении 0,5–1 года после завершения первого курса терапии.

Таким образом, многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что вазопрессинергическая система участвует в регуляции стресс-реактивности и в модуляции эмоций у млекопитающих. Эффекты активации различных рецепторов АВП носят разнонаправленный характер: при активации рецепторов 1-го типа повышается стресс-реактивность, что способствует развитию психопатологии; при активации рецепторов 2-го типа стресс-реактивность не изменяется или снижается, отмечается редукция депрессивных расстройств. Данные литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о перспективности разработки лекарственных средств, блокаторов рецепторов АВП 1-го типа и агонистов рецепторов 2-го типа для лечения депрессивных и тревожных расстройств различного генеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокоскова С.Г., Степанов И.И., Цикунов С.Г. Агонист V2-рецепторов вазопрессина редуцирует депрессивные расстройства у постинсультных больных // Вестник РАМН. – 2012. – № 4. – С. 40–44. [Belokoskova SG, Stepanov II, Tsikunov SG. Agonist of V2 vasopressin receptor reduces depressive disorders in post-stroke patients. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2012;(4):40-44. (In Russ.)]
2. Aguilera G, Subburaju S, Young S, Chen J. The parvocellular vasopressinergic system and responsiveness of the hypothalamic pituitary adrenal axis during chronic stress. *Prog Brain Res.* 2008;170:29-39. doi: 10.1016/S0079-6123(08)00403-2.
3. Alonso R, Griebel G, Pavone G, et al. Blockade of CRF(1) or V(1b) receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression. *Mol Psychiatry.* 2004;9(3):278-86, 224. doi: 10.1038/sj.mp.4001464.
4. Balázsfi D, Pintér O, Klausz B, et al. Restoration of peripheral V2 receptor vasopressin signaling fails to correct behavioral changes in Brattleboro rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;51:11-23. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.09.011.
5. Bao LL, Jiang WQ, Sun FJ, et al. The influence of psychological stress on arginine vasopressin concentration in the human plasma and cerebrospinal fluid. *Neuropeptides.* 2014;48(6):361-369. doi: 10.1016/j.npep.2014.09.006.
6. Baribeau DA, Anagnostou E. Oxytocin and vasopressin: linking pituitary neuropeptides and their receptors to social neurocircuits. *Front Neurosci.* 2015;9:335. doi: 10.3389/fnins.2015.00335.
7. Ben-Efraim YJ, Wasserman D, Wasserman J, Sokolowski M. Family-based study of AVPR1B association and interaction with stressful life events on depression and anxiety in suicide attempts. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(8):1504-1511. doi: 10.1038/npp.2013.49.
8. Beurel E, Nemeroff CB. Interaction of stress, corticotropin-releasing factor, arginine vasopressin and behaviour. *Curr Top Behav Neurosci.* 2014;18:67-80. doi: 10.1007/7854\_2014\_306.
9. Bielsky IF, Hu SB, Ren X, et al. The V1a vasopressin receptor is necessary and sufficient for normal social recognition: a gene replacement study. *Neuron.* 2005;47(4):503-513. doi: 10.1016/j.neuron.2005.06.031.
10. Broadbear JH, Kabel D, Tracy L, Mak P. Oxytocinergic regulation of endogenous as well as drug-induced mood. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014;119:61-71. doi: 10.1016/j.pbb.2013.07.002.
11. Brunner J, Keck ME, Landgraf R, et al. Vasopressin in CSF and plasma in depressed suicide attempters: preliminary results. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002;12(5):489-494.
12. Brunnelieb C, Münte TF, Krämer U, et al. Vasopressin modulates neural responses during human reactive aggression. *Soc Neurosci.* 2013;8(2):148-164. doi: 10.1080/17470919.2013.763654.
13. Brunnelieb C, Münte TF, Tempelmann C, Heldmann M. Vasopressin modulates neural responses related to emotional stimuli in the right amygdala. *Brain Res.* 2013;1499:29-42. doi: 10.1016/j.brainres.2013.01.009.
14. D'Sa C, Dumam RS. Antidepressant and neuroplasticity. *Bipolar Disord.* 2002;4(3):183-194.
15. De Bellis MD, Gold PW, Geraciotti TD Jr, et al. Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression. *Am J Psychiatry.* 1993;150(4):656-657. doi: 10.1176/ajp.150.4.656.
16. de Winter RF, van Hemert AM, Derijk RH, et al. Anxious-retarded depression: relation with plasma vasopressin and cortisol. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28:140-147. doi: 10.1038/sj.npp.1300002.
17. Dinan TG, Scott LV. Anatomy of melancholia: focus on hypothalamic-pituitary-adrenal axis overactivity and the role of vasopressin. *J Anat.* 2005;207(3):259-264. doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00443.x.
18. Egashira N, Tanoue A, Matsuda T, et al. Impaired social interaction and reduced anxiety-related behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice. *Behav Brain Res.* 2007;178(1):123-127. doi: 10.1016/j.bbr.2006.12.009.
19. Engelmann M, Ebner K, Landgraf R, Wotjak CT. Swim stress triggers the release of vasopressin within the suprachiasmatic nucleus of male rats. *Brain Res.* 1998;792(2):343-347.
20. Fuchs AM, Langgartner D, Reber SO. Mechanisms Underlying the Increased Plasma ACTH Levels in Chronic Psychosocially Stressed Male Mice. *PLoS One.* 2013;8(12):e84161. doi: 10.1371/journal.pone.0084161.
21. Goncharova ND. Stress responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: age-related features of the vasopressinergic regulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:26. doi: 10.3389/fendo.2013.00026.
22. Griebel G, Simiand J, Serradeil-Le Gal C, et al. Anxiolytic and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(9):6370-6375. doi: 10.1073/pnas.092012099.
23. Herman JP, Tasker JG. Paraventricular Hypothalamic Mechanisms of Chronic Stress Adaptation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:137. doi: 10.3389/fendo.2016.00137.
24. Hernando F, Schoots O, Lolait SJ, Burbach JP. Immunohistochemical localization of the vasopressin V1b receptor in the rat brain and pituitary gland: anatomical support for its involvement in the central effects of vasopressin. *Endocrinology.* 2001;142(4):1659-1668. doi: 10.1210/endo.142.4.8067.
25. Hirasawa A, Hashimoto K, Tsujimoto G. Distribution and developmental change of vasopressin V1A and V2 receptor mRNA in rats. *Eur J Pharmacol.* 1994;267(1):71-75.
26. Hodgson RA, Mullins D, Lu SX, et al. Characterization of a novel vasopressin V1b receptor antagonist, V1B-30N, in animal models of anxiety-like and depression-like behavior. *Eur J Pharmacol.* 2014;730:157-163. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.02.027.

27. Iijima M, Yoshimizu T, Shimazaki T, et al. Antidepressant and anxiolytic profiles of newly synthesized arginine vasopressin V1B receptor antagonists: TASP0233278 and TASP0390325. *Br J Pharmacol*. 2014;171(14):3511-3525. doi: 10.1111/bph.12699.
28. Itoh S, Yamada S, Mori T, et al. Attenuated stress-induced catecholamine release in mice lacking the vasopressin V1b receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(1): E147-151.
29. Kato Y, Igarashi N, Hirasawa A, et al. Distribution and developmental changes in vasopressin V2 receptor mRNA in rat brain. *Differentiation*. 1995;59(3):163-169. doi: 10.1046/j.1432-0436.1995.5930163.x.
30. Kjaer A. Permissive, mediating and potentiating effects of vasopressin in the ACTH and beta-endorphin response to histamine and restraint stress. *Neuroendocrinology*. 1993;58(5):588-596. doi: 10.1159/000126595.
31. Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al. Vasopressin V1a and V1b Receptors: from Molecules to Physiological Systems. *Physiol Rev*. 2012;92(4):1813-1864. doi: 10.1152/physrev.00035.2011.
32. Kvetnanský R, Lichardus B, Jezová D, et al. Vasopressin and 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin (DDAVP) reduce elevated plasma catecholamine levels in rats with hypothalamic deafferentation. *Cell Mol Neurobiol*. 1988;8(2):225-233.
33. Landgraf R, Neumann ID. Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Front Neuroendocrinol*. 2004;25(3-4):150-176. doi: 10.1016/j.yfrne.2004.05.001.
34. Lee RJ, Coccaro EF, Cremers H, et al. A novel V1a receptor antagonist blocks vasopressin-induced changes in the CNS response to emotional stimuli: an fMRI study. *Front Syst Neurosci*. 2013;7:100. doi: 10.3389/fn-sys.2013.00100.
35. Leonard BE, Myint A. Changes in the immune system in depression and dementia: causal or coincidental effects? *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(2):163-174.
36. Lolait SL, Stewart LQ, Jessop DS, et al. The hypothalamic-pituitary adrenal axis response to stress in mice lacking functional vasopressin V1b receptors. *Endocrinology*. 2007;148:849-856. doi: 10.1210/en.2006-1309.
37. Ludwig M, Apps D, Menzies J, et al. Dendritic release of neurotransmitters. *Compr Physiol*. 2016;7(1):235-252. doi: 10.1002/cphy.c160007.
38. Ma XM, Lightman SL, Aguilera G. Vasopressin and corticotropin-releasing hormone gene responses to novel stress in rats adapted to repeated restraint. *Endocrinology*. 1999;140:3623-3632. doi: 10.1210/endo.140.8.6943.
39. Meynen G, Unmehopa UA, van Heerikhuizen JJ, et al. Increased arginine vasopressin mRNA expression in the human hypothalamus in depression: A preliminary report. *Biol Psychiatry*. 2006;60(8):892-895. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.12.010.
40. Ostrowski NL, Lolait SJ, Bradley DJ, et al. Distribution of V1a and V2 vasopressin receptor messenger ribonucleic acids in rat liver, kidney, pituitary and brain. *Endocrinology*. 1992;131(1):533-535.
41. Ring RH. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development. *Curr Pharm Des*. 2005;11(2):205-225.
42. Roper J, O'Carroll AM, Young W 3rd, Lolait S. The vasopressin Avpr1b receptor: molecular and pharmacological studies. *Stress*. 2011;14(1):98-115. doi: 10.3109/10253890.2010.512376.
43. Serradeil-Le Gal C, Wagnon J 3rd, Tonnerre B, et al. An overview of SSR149415, a selective nonpeptide vasopressin V(1b) receptor antagonist for the treatment of stress-related disorders. *CNS Drug Rev*. 2005;11(1):53-68.
44. Stewart LQ, Roper JA, Scott Young W 3rd, et al. The role of the arginine vasopressin Avp1b receptor in the acute neuroendocrine action of antidepressants. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(4):405-415. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.12.009.
45. Stoop R. Neuromodulation by oxytocin and vasopressin. *Neuron*. 2012;76(1):142-159. doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.025.
46. Tanoue A, Ito S, Honda K, et al. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. *J Clin Invest*. 2004;113(2):302-309. doi: 10.1172/JCI19656.
47. Vargas KJ, Sarmiento JM, Ehrenfeld P, et al. Postnatal expression of V2 vasopressin receptor splice variants in the rat cerebellum. *Differentiation*. 2009;77(4):377-385. doi: 10.1016/j.diff.2008.11.002.
48. Wigger A, Sánchez MM, Mathys KC, et al. Alterations in central neuropeptide expression, release, and receptor binding in rats bred for high anxiety: critical role of vasopressin. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:1-14. doi: 10.1038/sj.npp.1300290.
49. Yang J, Pan YJ, Yin ZK, et al. Effect of arginine vasopressin on the behavioral activity in the behavior despair depression rat model. *Neuropeptides*. 2012;46(3):141-149. doi: 10.1016/j.npep.2012.03.003.
50. Zelena D, Barna I, Pintér O, et al. Congenital absence of vasopressin and age-dependent changes in ACTH and corticosterone stress responses in rats. *Stress*. 2011;14(4): 420-30. doi: 10.3109/10253890.2011.552991.
51. Zelena D, Domokos A, Barna I, et al. Control of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the neonatal period: adrenocorticotropin and corticosterone stress responses dissociate in vasopressin-deficient brattleboro rats. *Endocrinology*. 2008;149(5):2576-2583. doi: 10.1210/en.2007-1537.
52. Zelena D, Domokos A, Jain SK, et al. The stimuli-specific role of vasopressin in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis response to stress. *J Endocrinol*. 2009;202(2):263-278. doi: 10.1677/JOE-09-0096.
53. Zelena D, Mergl Z, Makara GB. The role of vasopressin in diabetes mellitus-induced hypothalamo-pituitary-adrenal axis activation: studies in Brattleboro rats. *Brain Res Bull*. 2006;69(1):48-56. doi: 10.1016/j.brainresbull.2005.10.009.
54. Zhou JN, Riemersma RF, Unmehopa UA, et al. Alterations in arginine vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus in depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(7):655-662.

55. Zink CF, Kempf L, Hakimi S, et al. Vasopressin modulates social recognition-related activity in the left temporoparietal junction in humans. *Transl Psychiatry*. 2011;1: e3. doi: 10.1038/tp.2011.2.
56. Zink CF, Stein JL, Kempf L, et al. Vasopressin modulates medial prefrontal cortex-amygdala circuitry during emotion processing in humans. *J Neurosci*. 2010;30(20):7017-7022. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4899-09.2010.

♦ Информация об авторах

Светлана Георгиевна Белокоскова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник, физиологический отдел им. И.П. Павлова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: belokoskova.s@yandex.ru.

Сергей Георгиевич Цикунов — д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией психофизиологии эмоций, физиологический отдел им. И.П. Павлова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: secikunov@yandex.ru.

♦ Information about the authors

Svetlana G. Belokoskova — PhD (Medicine), Senior Researcher, Pavlov Department of Physiology. Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. E-mail: belokoskova.s@yandex.ru.

Sergey G. Tsikunov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Psychophysiology of Emotions, Pavlov Department of Physiology. Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. E-mail: secikunov@yandex.ru.