

НЕЙРОПЕПТИД ВАЗОПРЕССИН И ПРОЦЕССЫ ПАМЯТИ

УДК 615.015:616-001.8

© С. Г. Белокоскова, С. Г. Цикунов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

вазопрессин; память; инсульт.

Резюме

В обзоре представлены современные сведения об участии нейропептида аргинин-вазопрессина и отдельных его рецепторов в регуляции различных видов памяти у животных и человека в норме и при патологии. Приведены результаты собственного исследования влияния агониста V2 рецепторов вазопрессина на вербальную память у больных с инсультами.

РОЛЬ АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА В ПРОЦЕССАХ ПАМЯТИ

Первые данные о мнемотропных свойствах вазопрессина (ВП) были получены David de Wied с авторами в 70-х годах XX века. У крыс после удаления задней доли гипофиза наряду с развитием дефицита вазопрессина (ВП) наблюдали нарушения упрочения памяти в условной реакции пассивного избегания (УРПИ), то есть при обучении животных избеганию электрокожного раздражения при переходе в темный отсек или спуск на площадку [21, 32, 33, 34]. У крыс линии Браттлеборо с генетически обусловленным дефицитом ВП нейропептид замедлял угасание выработанной у них УРПИ [34]. При введении в лимбические структуры мозга (гиппокамп, ядра дорзального шва) антагонистов или антител к ВП у животных ухудшалась память в УРПИ [64, 98].

Системное введение агониста аргинин-вазопрессина (АВП) улучшало упрочение памяти в УРАИ, то есть при обучении активному перемещению животных из одного отсека в другой до возникновения электрокожного раздражения [59]. Антагонист АВП негативно влиял на память в УРАИ [59]. Таким образом, были получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что ВП позитивно влияет на процессы обучения и памяти у животных в состояниях аверзии.

Нейропептид улучшал обучение у крыс при выполнении водно-пищевой задачи [40]. Считают, что АВП участвует в регуляции поведения, связанного с пищевой мотивацией. Интересно, что АВП при центральном или периферическом введении не влиял на исследовательское поведение и локомоторную активность у грызунов [58]. Вероятно, эти результаты можно объяснить отсутствием

в структуре этих форм поведения отчетливого эмоционального и мотивационного компонента.

В эксперименте показано, что АВП редуцирует амнезии, вызванные различными воздействиями: электроконвульсивным шоком, пиромидином, CO₂, введением бета-эндорфинов [34, 54]. Метаболиты АВП более эффективно влияют на память, чем целая молекула — АВП (1–9) [62]. Полагают, что различные фрагменты АВП селективно воздействуют на отдельные этапы обучения: АВП (5–8) оптимизирует консолидацию следа памяти, т. е. облегчает перевод информации из кратковременной памяти в долговременную, АВП (5–9) — улучшает воспроизведение [62, 87].

ЛОКАЛИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ ВП В ЦНС И ПРОЦЕССЫ ПАМЯТИ

Установлено, что у крыс ВП синтезируется главным образом, в паравентрикулярном (ПВЯ) и супраоптическом (СОЯ) ядрах гипоталамуса, в медиальных ядрах миндалины, в ядрах конечной пластинки [18, 26, 88, 94]. Из этих структур вазопрессинергические проекции направляются в многочисленные области мозга, в том числе в гиппокамп и латеральную перегородку (ЛП).

Рецепторы ВП широко представлены в ЦНС, в том числе в структурах, имеющих отношение к регуляции процессов памяти у млекопитающих. В настоящее время выявлены три типа рецепторов ВП: V1a, V1b (V3) и V2 R [88]. Матричная РНК V1a R обнаружена во фронтальной коре, в ядрах гипоталамуса, в лимбическом мозге (в гиппокампе и миндалине), в подкорковых структурах (в ЛП, стриатуме), в ретикулярной формации и голубом пятне, в обонятельной луковице у крыс [82, 83]. V1b (V3) R выявлены в коре, в СОЯ, супрахиазмальном (СХЯ) и дорзомедиальном ядрах гипоталамуса, в миндалине и гиппокампе, в подкорковых структурах (хвостатом ядре, зрительном бугре, черной субстанции), в обонятельной луковице, в мозжечке [50, 75, 96]. Матричная РНК V2 R обнаружена в гиппокампе [51, 57], в обонятельной луковице [79] и в мозжечке у крыс [57, 100].

РОЛЬ АКТИВАЦИИ РЕЦЕПТОРОВ АВП В ПРОЦЕССАХ ПАМЯТИ

Изучению роли ВП и отдельных его рецепторов в регуляции когнитивных функций, в том числе па-

мяти, посвящены многочисленные исследования. Показано, что агонист V1 R, лизин-8-ВП, и агонист V2 R, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин (ДДАВП), способствуют упрочению памяти в УРПИ у мышей, а антагонист V1 R — оказывает противоположное действие [28, 41, 58]. Таким образом, установлена позитивная связь между активацией V1 R и V2 R ВП и упрочением памяти в УРПИ.

Стимуляция V1a R и V1b R ВП коррелирует с улучшением *пространственной памяти* у грызунов. У мышей, нокаутов по V1 a R и V1b R, выявлены расстройства пространственной памяти [36, 37]. У крыс с нарушенной после введения антихолинэргического препарата скополамина пространственной памятью аналог V1 a R, NC-1900, восстанавливал ориентацию животных в восьмилучевом лабиринте [78].

Установлено участие ВП в регуляции социального поведения у грызунов, в том числе *социальной памяти* [36]. Под социальной памятью у животных подразумевают распознавание или дифференцировку партнера по принципу социальной близости с последующим предпочтением его при коммуникациях [52]. Агонисты АВП позитивно влияют на социальную память у грызунов. После их введения у животных увеличивается продолжительность взаимодействия с новым партнером до 120 минут, в то время как у интактных животных этот процесс занимает 30–60 минут [30, 73, 92]. У крыс линии Браттлборо выявляются нарушения социальной памяти [30, 43, 53, 73, 94, 99]. Центральное введение агониста АВП восстанавливало социальную память у таких животных, введение антагониста АВП вызывало противоположный эффект [30, 43, 53, 73, 94, 99]. Социальная дифференцировка у крыс при стимуляции экспрессии V1a R в ЛП улучшалась [70], а при генетической поломке V1a R (нокаут) или введении антител к V1a R в ЛП — ухудшалась [19, 71]. Антагонист V1a R негативно влиял на материнское поведение у крыс [80]. У мышей, нокаутов по V1b R, агонисты V1b R восстанавливали социальную память [103]. Полагают, что V1b R в гиппокампе, особенно в области поля CA2, участвуют в контроле социальной дифференцировки [31].

Данные экспериментальных исследований показали, что поведение североамериканских полевок, отличающихся по характеру социосексуальных взаимодействий, зависит от локализации церебральных V1a R, родственных им рецепторов окситоцина (OT R) и опиатных рецепторов [52, 53]. У животных с моногамным типом поведения V1a R локализовались преимущественно в вентральной части бледного шара (pallidum), OT R — в прилежащем ядре (n. accumbens) [53, 107]. У полигамных полевок, не образующих прочные связи с партнером после спаривания, преобладала экспрессия V1a R и OT R в ЛП и миндалине. Авторы полагают, что у обо-

их видов полевок ВП и OT высвобождаются после спаривания, однако нейропептиды, связываясь с соответствующими рецепторами, активируют различные для каждого вида животных нейроанатомические пути и области мозга [52]. Формирование моногамного поведения авторы объясняют активацией проводящих путей, в большей степени связанных с подкреплением [105]. Интересно, что центральное введение АВП полигамным животным не модифицирует их социальное поведение [106]. У самцов мартышек с моногамным типом поведения после появления потомства увеличивается плотность V1a R на дендритах пирамидных клеток префронтальной коры [66]. Таким образом, V1a R и V1b R участвуют в контроле социальной памяти у млекопитающих. Роль V2 R в этом процессе не изучена.

Известно, что социальная память формируется на основе зрительных, слуховых и обонятельных сигналов [93]. Особенно важную информацию грызуны и ряд других млекопитающих получают с помощью обонятельного анализатора. Установлено присутствие известных в настоящее время типов рецепторов ВП в обонятельной луковице у крыс. Предполагают, что они участвуют в регуляции *обонятельной памяти* у этих животных [20, 93, 101].

ВЛИЯНИЕ АВП НА ПАМЯТЬ У ЧЕЛОВЕКА

Результаты исследований влияния АВП на память у человека носят противоречивый характер. По данным одних авторов, агонисты V1a R, лизин-8-ВП, дезглицинамид-9-арг-8-ВП, и агонист V2 R, ДДАВП, при внутримышечном (в/м) однократном или интраназальном (и/н) курсовом введении улучшали воспроизведение списков слов и предложений у мужчин [68, 69, 77]. При этом ДДАВП не влиял на память у женщин [17]. По данным других авторов агонист V2 R, ДДАВП, при и/н курсовом введении в суточной дозе 3×10^{-5} г улучшал оперативную и долговременную вербальную память у мужчин [2].

По результатам других исследований, агонисты V1a R, лизин-8-ВП и дезглицинамид-9-арг-8-ВП, не влияли на воспроизведение списков слов [47, 85]. Агонист V2 R, ДДАВП, при и/н курсовом введении мужчинам в суточной дозе $2-6 \times 10^{-5}$ г не улучшал воспроизведение коротких рассказов [16, 47, 55]. Сложность анализа характера влияния ВП на память обусловлена большой вариабельностью экспериментальных переменных, включая количество объектов, пол, дозировку и способы введения препаратов, методы исследования памяти.

Имеются единичные сведения о вовлечении ВП в контроль *социальной памяти* у человека. У высших млекопитающих когнитивные процессы в большей степени связаны с поступлением информации че-

рез слуховой и зрительный анализатор. Показано, что АВП у человека оптимизирует распознавание и запоминание социально-значимых стимулов [48, 111]. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии, у мужчин, получивших и/н АВП, при предъявлении фотографий знакомых лиц повышалась активность левой височно-теменной области. При экспозиции фотографий незнакомых людей активность левой височно-теменной области у них снижалась до уровня даже более низкого по сравнению с тем, который наблюдали в группе мужчин, получивших плацебо. Считают, что АВП участвует в восприятии и обработке социально-значимых стимулов у человека посредством модуляции активности левой височно-теменной области, зоны интеграции зрительно-слуховой информации [111].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АВП ПРИ МНЕСТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ У ЧЕЛОВЕКА

Известно возрастное снижение когнитивных функций. При этом у старых животных отмечается редукция уровней ВП в гиппокампе, в СОЯ и ПВЯ гипоталамуса, снижение вазопрессинергической активности [44, 45]. Вместе с тем попытка коррекции нейропептидом возрастной редукции памяти у пожилых людей оказалась несостоятельной. Так АВП при и/н курсовом введении в эндокринных дозах (23×10^{-5} г/сут) не оказывал влияния на вербальную память у пожилых людей [84].

Интересно, что у больных с геридитарным дефицитом ВП и несхарным диабетом выявляются лишь незначительные расстройства памяти [25]. Полагают, что у таких больных при наличии выраженных нарушений регуляции в магноцеллюлярной вазопрессинергической гипоталамогипофизарной системе, связанной с периферическими эффектами ВП, имеется лишь незначительное снижение активности парвоцеллюлярной вазопрессинергической системы, обеспечивающей его центральные эффекты [25].

В клинических исследованиях показано, что агонист V1 R, лизин-8-ВП, улучшал вербальную память у больных с сенильной деменцией [35]. После и/н курсового введения агониста V2 R, ДДАВП, наблюдалась оптимизация кратковременной памяти у больных с деменцией альцгеймеровского типа, у пациентов с корсаковским синдромом вследствие хронического алкоголизма, а также у больных с посттравматической амнезией [55, 72, 77, 81, 102]. ДДАВП при и/н введении 5 ЕД в сутки (3×10^{-5} г) и 35 ЕД на курс (20×10^{-5} г) улучшал кратковременную и долговременную память в тесте воспроизведения слов А. Р. Лурия у больных с гипомнезиями после инсультов в вертебрально-базиллярном бассейне, вследствие атеросклероза сосудов головного мозга и дисциркуляторной

энцефалопатии, лептопахименингита, отравления угарным газом [2]. Вместе с тем применение ДДАВП в таких дозах вызывало у больных побочные эффекты: сонливость или эйфорию, избыточную речевую и двигательную активность, что потребовало снижения дозы вводимого препарата или его отмены [2].

ДДАВП при курсовом и/н введении по $0,4 \times 10^{-5}$ г/сут у больных шизофренией улучшал кратковременную и долговременную память, редуцировал негативную симптоматику [22, 23]. После и/н курсового введения АВП дети с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью, а также с синдромом Дауна лучше запоминали короткие рассказы [49]. Вместе с тем, по данным других авторов, не выявлено влияния АВП при и/н курсовом введении в суточной дозе 4×10^{-5} г на зрительную и вербальную память у детей с синдромом Дауна [38]. По данным ряда авторов, больные с корсаковским синдромом были резистентны к вводимому и/н агонисту V1 R, дезглицинамид-9-арг-8-ВП [67]. Таким образом, данные об эффективности АВП в коррекции нарушений памяти, так же как и в норме носят противоречивый характер и требуют уточнения.

Анализ литературы позволяет сделать ряд выводов:

- 1) Активация центральных V1 R и V2 R коррелирует с оптимизацией у животных тех видов памяти, которые имеют в своей структуре эмоциональную и мотивационную составляющую.
- 2) V1 (V1a, V1b) R участвуют в контроле восприятия и переработки социально-значимых сигналов (включая сенсорный процесс, обоняние, социальную память), в регуляции пространственных взаимоотношений у грызунов. Таким образом, вклад АВП в процессы памяти зависит от её типа.
- 3) АВП у человека чаще проявляет мнемотропные свойства в условиях нарушенной памяти, чем в норме, что подтверждает представление об общих свойствах нейропептидов при их экзогенном введении: они восстанавливают функцию только в случае её отклонения от нормы [9].

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВЛИЯНИЯ АВП НА ПАМЯТЬ

АВП играет важную роль в регуляции функций ЦНС. Вместе с тем механизмы такого влияния до сих пор остаются предметом дискуссий. Существует ряд предположений о роли ВП в процессах памяти.

1. ВП оказывает первичное активирующее влияние на мотивацию и arousal, и вторичное — на память. Известно, что повышение об-

щей активации мозга (*arousal*) — явление, которое лежит в основе любого информационного процесса [42]. У низкоактивных крыс агонист V1 R, дезглицинамид-АВП, при введении в дозе 1×10^{-5} г повышал поведенческую активность животных и улучшал их память в УРПИ [91]. Полагают, что АВП оказывает не прямое, а опосредованное влияние на память путем первичного повышения общей активации мозга (*arousal*) и воздействия на мотивационную составляющую, и вторичного влияния на мнестический процесс [40, 74, 89]. АВП увеличивал у молодых мужчин слуховые вызванные потенциалы до поступления вербальных стимулов, что отражало повышение нейропептидом общей активации мозга [42]. Обнаружена положительная связь между нарастанием *arousal* и социальной памятью при введении нейропептида у грызунов [29]. Считают, что модуляция АВП уровня *arousal* особенно отчетливо проявляется в стрессовых ситуациях [89].

ВП оптимизирует память путем увеличения долговременной потенциации. Эффекты АВП на память объясняют его возбуждающим влиянием на нейроны гиппокампа и ЛП у грызунов [92]. Действительно, АВП, введенный в ЛП, повышал спонтанную активность её нейронов [56, 61]. При активации V1 а R наблюдали повышение активности пирамидных нейронов гиппокампа и увеличение долговременной потенциации [86]. Считают, что АВП, активируя V1 а R, модулирует возбуждающие глутаматергические влияния в лимбической системе и среднем мозге [61].

2. ВП модулирует обмен катехоламинов в головном мозге. Установлено, что формирование следа памяти коррелирует с изменениями обмена медиаторов. Показано, что в УРПИ у крыс снижается дофаминергическая передача в префронтальной коре, гиппокампе и стриатуме, серотонинергическая — снижается в стриатуме и повышается в миндалевидном комплексе [10]. Полагают, что дофамин (ДА) участвует в оценочно-информационном процессе (в определении вероятности удовлетворения потребности и формировании стратегии поведения), серотонин (5-НТ) играет важную роль в эмоциональных механизмах памяти [10]. При фармакологическом снижении синтеза ДА нарушается память у крыс [14, 97].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что поведенческие эффекты ВП обусловлены его модулирующим влиянием на катехоламинергическую передачу [60, 61, 63, 90, 97]. Агонист V1 R, лизин-8-вазопрессин, при интрацеребровентрикулярном введении (и. ц. в.) уменьшал содержание 5-НТ и норадреналина (НА) в среднем мозге, 5-НТ — в ЛП, ДА и НА — в гиппокампе [90]. У животных с фармакологически сниженным уровнем ДА и нарушениями памяти, нейропептид,

введенный центрально, повышал метаболизм медиатора в ЛП, полосатом теле, миндалине и восстанавливал память [63]. Агонист V1 R, лизин-8-ВП, снижал концентрацию ДА в гипоталамусе, в ЛП и стриатуме, что коррелировало с упрочением памяти в УРПИ у крыс [63]. При введении АВП в структуры среднего мозга и лимбической системы снижались уровни ДА в голубом пятне (*locus coeruleus*) и красном ядре, что коррелировало с улучшением памяти у крыс в УРПИ [60].

АВП, введенный в ядра дорзального шва среднего мозга, длительно сохранял упрочение памяти в УРПИ [62, 63]. Деструкция дорзальной части восходящих норадренергических путей блокировала этот эффект. Считают, что АВП улучшает консолидацию следов памяти путем модуляции норадренергической нейротрансмиссии в терминалях восходящих норадренергических и серотонинергических путей среднего мозга [62, 63].

3. АВП проявляет нейротрофические и нейропротективные свойства. АВП, введенный центрально в низких дозах, повышал экспрессию «ранних» генов *c-fos*, индукторов перестроек мозга [46, 76]. Через 2 часа после периферического (п/к) введения ВП повышалась экспрессия «ранних» генов в СХЯ, СОЯ, ПВЯ гипоталамуса, в коре и миндалине у крыс [104]. После и. ц. в. введения агониста V1 R нарастали уровни матричной РНК (мРНК) *c-fos* в ЛП и гиппокампе у мышей [46]. Антагонист V1 R блокировал этот эффект, агонист V2 R не оказывал влияния [46]. Повышение уровней мРНК *c-fos* связывают с процессами нейроадаптации. «Ранние» гены *c-fos* кодируют транскрипционные факторы, запускающие экспрессию «поздних» генов. Считают, что «поздние» гены обеспечивают как клеточный рост, дифференцировку, так и долговременное хранение следов памяти [1].

Дипептид АВП (4–5)-NH₂ индуцировал экспрессию мРНК фактора роста нервов (NGF) в культуре клеток гиппокампа [108]. Фрагмент АВП (4–8) инициировал экспрессию мРНК NGF и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в коре и гиппокампе у крыс [109, 110]. Известно, что NGF и BDNF — мозговые полипептиды, регулирующие выживание, пролиферацию, дифференцировку и миграцию нейрональных стволовых клеток, развитие и согласованность действия нейронов [7, 8].

Агонист V1 R в культуре ткани гиппокампа и церебральной коры проявлял нейротрофические свойства. В его присутствии наблюдался рост числа дендритов и длины нейронов [24, 27]. Таким образом, участие ВП в процессах памяти может быть обусловлено как функциональными, так и морфологическими перестройками (нейрогенезом, ремоделингом, спрутингом).

4. Активация центральных V2 R ВП оптимизирует церебральный метаболизм и мозговой кровоток. Агонист V2 R ВП, ДДАВП, при интракаротидном введении в субэндокринных дозах (12.5 нг) увеличивал церебральную оксигенацию, снижал цереброваскулярную реактивность и повышал церебральный кровоток у крыс [65]. Полагают, что активация центральных V2 R ВП сопровождается повышением потребления мозгом O_2 , оптимизацией его метаболизма и вторичным нарастанием мозгового кровотока [65]. В наших исследованиях показано, что агонист V2 R ВП, ДДАВП, нормализует исходно сниженный мозговой кровоток у больных с инсультами [5]. Оптимизация церебрального метаболизма и мозгового кровотока создает благоприятные условия для упрочения следов памяти.

Таким образом, есть основания полагать, что мнемотропные свойства ВП обусловлены его комплексным воздействием на внутриклеточные, синаптические, нейрональные, тканевые и поведенческие процессы. Такие свойства ВП отражают современные представления о том, что активность регуляторных пептидов связана с модуляцией ими широкого спектра физиологических явлений — от локальных реакций, реализуемых в пределах отдельных популяций клеток, до генерализованных общефизиологических процессов [7]. Включение нейропептида в регуляцию процессов памяти подчиняется правилу: «что? (пептид) — где? (локализация) — когда? (время действия)» [9]. ВП модулирует ряд звеньев отдельных мозговых процессов. В случаях вовлечения этих звеньев в центральную функцию, например мнестический процесс, нейропептид оказывает на него оптимизирующее влияние.

ВЛИЯНИЕ АГОНИСТА V2 R ВП, ДДАВП, НА ВЕРБАЛЬНУЮ ПАМЯТЬ У БОЛЬНЫХ С ИНСУЛЬТАМИ

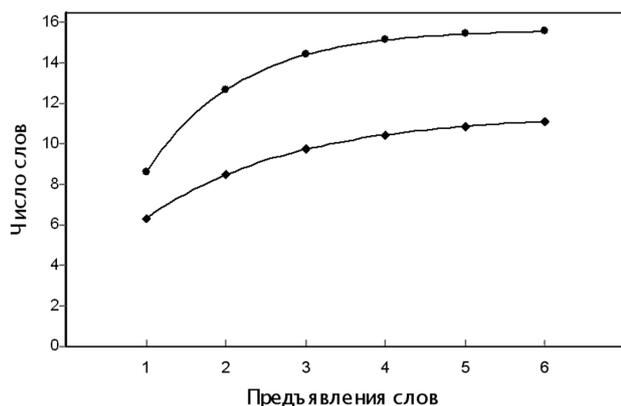
Мнестические расстройства — самые частые когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Ранее нами показано, что ДДАВП позитивно влияет на речь, внимание, мозговой кровоток и эмоциональный статус больных с инсультами, редуцирует симптомы паркинсонизма [3, 4, 5, 6, 15, 95]. Данные экспериментальных и клинических исследований о влиянии нейропептида на процессы памяти в норме и при патологии носят противоречивый характер. В большинстве ранее проведенных работ оценивали эффекты АВП после его однократных курсовых введений в эндокринных дозах. В этой связи мы попытались оценить эффективность субэндокринных доз ДДАВП в коррекции нарушений памяти у больных, перенесших инсульт.

У каждого больного перед терапией ДДАВП состояние вербальной памяти оценивали с исполь-

зованием модификации метода А. Р. Лурия и математической кривой обучения [12, 13]. Состояние вербальной памяти и обучения оценивали путем предъявления больным для запоминания списков, состоящих из 16 слов, относящихся к 4-м семантическим категориям, с их шестикратным повторением. До и после лечения проводили трехкратное тестирование. Использовали математическую модель, которая описывает обучение, в норме характеризующееся экспоненциальным увеличением числа правильных ответов. Модель имеет вид: $Y = B3e^{-B2(X-1)} + B4(1 - e^{-B2(X-1)})$, где Y — число воспроизведенных слов из списка, X — номер предъявления списка слов (с 1 по 6), $B3$ — число слов, которые испытуемый вспомнил при первом предъявлении списка ($Y = B3$ при $X = 1$), $B4$ — максимальное количество слов, которые запомнил и воспроизвел испытуемый ($Y = B4$ при $X = \infty$). Коэффициент $B2$ — скорость запоминания [13]. Поскольку кратковременная память имеет ограниченный объем (не более 7 ± 2 бит информации), характеризуется сохранением следов в течение нескольких минут [11], коэффициент $B3$ отражал состояние кратковременной памяти. Долговременная память отличается сохранением следов памяти в течение более длительного времени, имеет значительно больший объем, отличается удержанием смысловых характеристик информации [11]. Таким образом, коэффициент $B4$ отражал состояние долговременной памяти. Для оценки выраженности когнитивных расстройств использовали краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE).

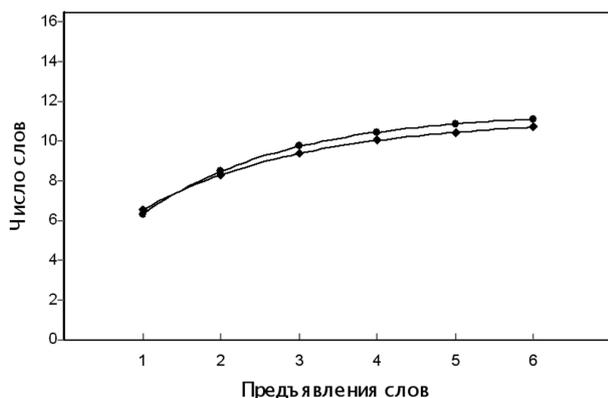
Больным интраназально капельно вводили ДДАВП по 0,1 мкг (1×10^{-7} г) в сутки с 2-дневным интервалом на протяжении 2 недель. Все больные получили общую курсовую дозу ДДАВП, равную 10×10^{-7} г. Тестирование больных проводили до плацебо-интраназального введения физиологического раствора, после плацебо/перед курсовым введением ДДАВП и после лечения. В период терапии нейропептидом больные получали только жизненно важные препараты (гипотензивные, антиагреганты).

Исследование проведено на 23 больных: 10 больных с ишемическими инсультами (основная группа) и 13 больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника (контрольная группа). Испытуемые обеих групп были сопоставимы по возрасту и уровню образования. У 2 больных с инсультами давность нарушения мозгового кровообращения была менее 1 года, у 8 — более 1 года. В неврологическом статусе у пациентов, перенесших инсульт, наблюдались мнестические расстройства разной степени тяжести, легкий гемипарез и гемигипестезия. У больных с инсультами общемозговых проявлений не было. Суммарное значение по шкале MMSE у испытуемых контрольной группы составило $29,3 \pm 0,3$ балла, у больных



■ **Рисунок 1.** Сравнение кривых обучения у больных с инсультами и испытуемыми контрольной группы

Обозначения: *вверху* — кривая обучения испытуемых контрольной группы, *внизу* — кривая обучения больных с инсультами



■ **Рисунок 2.** Сравнение кривых обучения у больных с инсультами до и после терапии ДДАВП

Обозначения: *вверху* — кривая обучения больных с инсультами после терапии, *внизу* — перед терапией ДДАВП

с инсультами — $28 \pm 0,3$ балла. По выраженности когнитивных расстройств по шкале MMSE группы достоверно различались ($p < 0,05$). У больных с инсультами по сравнению с испытуемыми контрольной группы значения коэффициентов *B2*, *B3* и *B4* также достоверно отличались ($p = 0,0331$, $p = 0,0001$ и $p = 0,0001$ соответственно) (рис. 1). Таким образом, у пациентов, перенесших инсульт, по сравнению с испытуемыми контрольной группы выявлено снижение скорости обучения, кратковременной и долговременной вербальной памяти. При сравнении кривых запоминания слов у больных с инсультами до и после курса терапии ДДАВП улучшения памяти не было (*post host* тесты $p > 0,2$) (рис. 2). Выраженность когнитивных расстройств по шкале MMSE в группе больных с инсультами до и после лечения не изменилась ($p > 0,05$). Следовательно, агонист V2 R, ДДАВП, не влиял на память у больных с инсультами. Вместе с тем при

осмотре 2 больных через 0,5 года после окончания 1 курса терапии выявлено улучшение долговременной памяти.

Таким образом, агонист V2 R, ДДАВП, при однократном курсовом введении в субэндокринных дозах не влиял на память у больных, перенесших инсульт. По данным литературы, у больных с гипомнезиями после инсультов ДДАВП в суточной дозе, значительно превышающей использованную в настоящем исследовании, улучшал кратковременную и долговременную память в тесте запоминания слов А.Р. Лурия [2]. Вместе с тем применение АВП в эндокринных дозах вызывало побочные эффекты, следовательно, нейропептид не может использоваться в этом дозовом диапазоне в терапевтических целях.

В эксперименте установлено, что АВП проявляет отчетливый позитивный эффект на память у животных в ситуациях избегания, то есть в состоянии стресса [34, 59]. Вероятно, ДДАВП не влиял на запоминание и воспроизведение списков слов у больных, перенесших инсульт, в связи с тем, что этот тест не содержит отчетливого аффективного компонента. Учитывая улучшение памяти у 2 больных с инсультами через полгода после окончания курсового лечения нейропептидом, можно предположить, что в основе эффектов ДДАВП на вербальную память могут быть не столько функциональные, сколько морфологические (цитархитектонические) перестройки ЦНС. В этой связи целесообразно проследить отсроченные эффекты АВП на память у постинсультных больных после однократного и повторных курсовых введений нейропептида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин К. В. Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти // Журн. высш. нервной деятельности им. И. П. Павлова. — 1997. — Т. 47, № 2. — С. 261–279.
2. Бахарев В. Д. Клиническая нейрофизиология регуляторных пептидов. — Свердловск: Из-во Уральского Университета. — 1989. — С. 35–42.
3. Белокоскова С. Г., Цикунов С. Г. Агонист V2 рецепторов вазопрессина, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин, редуцирует симптомы паркинсонизма // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2013. — Т. 11, № 4. — С. 61–67.
4. 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.
5. Белокоскова С. Г., Цикунов С. Г. Влияние селективного агониста V2 рецепторов вазопрессина на мозговой кровоток у больных в отдаленном периоде инсульта // Мед. акад. журн. — 2012. — Т. 12, № 1. — С. 73–79.
6. Белокоскова С. Г., Цикунов С. Г., Клементьев Б. И. Нейропептидная индукция компенсаторных процессов при афазиях // Вестник РАМН. — 2002. — № 9. — С. 28–32.
7. Гомазков О. А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевти-

- ческий потенциал // Успехи физиол. наук. — 2005. — Т 36, № 2. — С. 27.
8. Гомазков О.А. Сигнальные молекулы как регуляторы нейрогенеза взрослого мозга // Нейрохимия. — 2013. — Т. 30, № 4. — С. 273–288.
 9. Гомазков О.А. Функциональная биохимия регуляторных пептидов. М. ВО «Наука». — 1992.
 10. Молодцова Г.Ф. Различная роль дофамина и серотонина в процессе воспроизведения условной реакции пассивного избегания у крыс // Журн. высш. нервной деятельности им. И. П. Павлова. — 2006. — Т. 56, № 2. — С. 242–246.
 11. Стаховская Л. В. Память и её нарушения // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2000. — Т. 100, № 7. — С. 45–49.
 12. Степанов И. И., Гаврилова И. В., Лосев Н. А., Сапронов Н. С., и др. Методология изучения памяти при фармакологической коррекции ее нарушений у больных алкоголизмом, перенесших черепно-мозговую травму // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2012. — Т. 10, № 1. — С. 39–46.
 13. Степанов И. И., Даниловский М. М., Ефремов О. М., и др. Информативность математической модели процесса обучения // Информационно-управляющие системы. — 2011. — № 1. — С. 34–40.
 14. Телегди Г., Ковач Г. Л. Влияние вазопрессина и окситоцина на поведенческие процессы и метаболизм нейротрансмиттеров мозга у крыс // Проблемы эндокринологии — 1980. — Т 26, № 6. — С. 37–41.
 15. Цикунов С. Г., Белокосова С. Г. Роль вазопрессина в регуляции функций ЦНС // Мед. акад. журн. — 2010. — Т. 10, № 4. — С. 218–228.
 16. Beckwith V. E., Petros T. V., Bergloff P. J. et al. Failure of posttrial administration of vasopressin analogue (DDAVP) to influence memory in healthy, young, male volunteers // Peptides. — 1995. — Vol. 16, N 8. — P. 1327–1328.
 17. Beckwith V. E., Till R. E., Schneider V. Vasopressin analogue (DDAVP) improves memory in human males // Peptides. — 1984. — Vol. 5, N 4. — P. 819–822.
 18. Biegona A., Terlouw M., Voorhuis Th D., De Kloet E. R. Arginine-vasopressin binding sites in rat brain: a quantitative autoradiographic study // Neurosci Lett. — 1984. — Vol. 44, N 3. — P. 229–234.
 19. Bielsky I. F., Hu S. B., Ren X. et al. The V1a vasopressin receptor is necessary and sufficient for normal social recognition: a gene replacement study // Neuron. — 2005. — Vol. 47, N 4. — P. 503–513.
 20. Bielsky I. F., Hu S. B., Szegda K. L., et al. Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice // Neuropsychopharmacology. — 2004. — Vol. 29, N 3. — P. 483–493.
 21. Bohus B., Kovács G. L., de Wied D. Oxytocin, vasopressin and memory: opposite effects on consolidation and retrieval processes // Brain Res. — 1978. — Vol. 157, N 2. — P. 414–417.
 22. Brambilla F., Aguglia E., Massironi R., et al. Neuropeptide therapies in chronic schizophrenia: TRH and vasopressin administration // Neuropsychobiology. — 1986. — Vol. 15, N 3–4. — P. 114–121.
 23. Brambilla F., Bondiolotti G. P., Maggioni M., et al. Vasopressin (DDAVP) therapy in chronic schizophrenia: effects on negative symptoms and memory // Neuropsychobiology. — 1989. — Vol. 20, N 3. — P. 113–119.
 24. Brinton R. D., Monreal A. W., Fernandez J. G. Vasopressin-induced neurotrophism in cultured hippocampal neurons via V1 receptor activation // J Neurobiol. — 1994. — Vol. 25, N 4. — P. 380–394.
 25. Bruins J., Kovács G. L., Abbes A. P., et al. Minor disturbances in central nervous system function in familial neurohypophysial diabetes insipidus // Psychoneuroendocrinology. — 2006. — Vol. 31, N 1. — P. 80–91.
 26. Buijs R. M. Intra- and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat. Pathways to the limbic system, medulla oblongata and spinal cord // Cell Tissue Res. — 1978. — Vol. 192, N 3. — P. 423–435.
 27. Chen Q., Patel R., Sales A., et al. Vasopressin-induced neurotrophism in cultured neurons of the cerebral cortex: dependency on calcium signaling and protein kinase C activity // Neuroscience. — 2000. — Vol. 101, N 1. — P. 19–26.
 28. Couk D. I., Beckwith V. E. Effect of desmopressin acetate (DDAVP) on learning of a brightness discrimination // Peptides. — 1982. — Vol. 3, N 3. — P. 521–526.
 29. Dantzer R., Bluthé R. M. Vasopressin involvement in antipyreresis, social communication, and social recognition: a synthesis // Crit. Rev. Neurobiol. — 1992. — Vol. 6, N 4. — P. 243–255.
 30. Dantzer R., Bluthé R. M., Koob G. F., Le Moal M. Modulation of social memory in male rats by neurohypophysial peptides // Psychopharmacology. — 1987. — N 91. — P. 363–368.
 31. De Vito L. M., Konigsberg R., Lykken C., et al. Vasopressin 1b receptor knock-out impairs memory for temporal order // J Neurosci. — 2009. — Vol. 29, N 9. — P. 2676–2683.
 32. De Wied D. Long term effect of vasopressin on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats // Nature. — 1971. — Vol. 232, N 5305. — P. 58–60.
 33. De Wied D. The influence of the posterior and intermediate lobe of the pituitary and pituitary peptides on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats // Int. J. Neuropharmacol. — 1965. — N 4. — P. 157–167.
 34. De Wied D., Diamant M., Fodor M. Central nervous system effects of the neurohypophysial hormones and related peptides // Front. Neuroendocrinol. — 1993. — Vol. 14, N 4. — P. 251–302.
 35. Delwaide P. J., Devoitille J. M., Yliff M. Acute effect of drugs upon memory of patients with senile dementia // Acta Psychiatr Belg. — 1980. — Vol. 80, N 5. — P. 748–754.
 36. Egashira N., Mishima K., Iwasaki K., et al. New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: role of the vasopressin receptor in psychological and cognitive functions // J Pharmacol. Sci. — 2009. — Vol. 109, N 1. — P. 44–49.
 37. Egashira N., Tanoue A., Higashihara F., et al. V1a receptor knockout mice exhibit impairment of spatial memory in an eight-arm radial maze // Neurosci. Lett. — 2004. — N 356. — P. 195–198.
 38. Eisenberg J., Hamburger-Bar R., Belmaker R. H. The effect of vasopressin treatment on learning in Down's syndrome // J. Neural. Transm. — 1984. — Vol. 60, N 2. — P. 143–147.
 39. Engelmann M., Landgraf R. Microdialysis administration of vasopressin into the septum improves social recognition in Brattleboro rats // Physiol Behav. — 1994. — N 55. — P. 145–149.
 40. Ettenberg A., Le Moal M., Koob G. F. et al. Vasopressin reversal by a pressor antagonist analog of vasopressin // Pharmacol Biochem Behav. — 1983. — Vol. 18, N 4. — P. 645–647.
 41. Faiman C. P., de Erausquin G. A., Baratti C. M. Modulation of memory retrieval by pre-testing vasopressin: involvement of a central cholinergic nicotinic mechanism // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. — 1992. — Vol. 14, N 8. — P. 607–613.
 42. Fehm-Wolfsdorf G., Bachholz G., Born J., et al. Vasopressin but not oxytocin enhances cortical arousal: an integrative hypothesis on behavioral effects of neurohypophysial hormones // Psychopharmacology (Berl). — 1988. — Vol. 94, N 4. — P. 496–500.

43. Ferguson J.N., Young L.J., Insel T.R. The neuroendocrine basis of social recognition // *Front Neuroendocrinol.* — 2002. — N 23. — P. 200–224.
44. Fliers E., De Vries G.J., Swaab D.F. Changes with aging in the vasopressin and oxytocin innervation of the rat brain // *Brain Res.* — 1985. — Vol. 348, N 1. — P. 1–8.
45. Fliers E., Swaab D.F., Pool C.W., Verver R.W. The vasopressin and oxytocin neurons in the human supraoptic and paraventricular nucleus; changes with aging and in senile dementia // *Brain Res.* 1985. — Vol. 342, N 1. — P. 45–53.
46. Giri P.R., Dave J.R., Tabakoff B., Hoffman P.L. Arginine vasopressin induces the expression of c-fos in the mouse septum and hippocampus // *Brain Res Mol Brain Res.* — 1990. — Vol. 7, N 2. — P. 131–137.
47. Guard O., Marchal G., Graule A. et al. Effects of vasopressin and desmopressin on memory. A double-blind study in 40 healthy volunteers // *Neuropsychobiology.* — 1986. — Vol. 15, N 2. — P. 80–83.
48. Guastella A.J., Kenyon A.R., Alvares G.A. et al. Intranasal arginine vasopressin enhances the encoding of happy and angry faces in humans // *Biol Psychiatry.* — 2010. — N 67. — P. 1220–1222.
49. Hamburger-Bar R., Eisenberg J., Belmaker R.H. Animal and clinical studies of vasopressin effects on learning and memory // *Isr. J. Med. Sci.* — 1987. — Vol. 23, N 1–2. — P. 12–18.
50. Hernando F., Schoots O., Lolait S.J., Burbach J.P. 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. — Vol. 142, N 4. — P. 1659–1668.
51. Hirasawa A., Nakayama Y., Ishiharada N., et al. Evidence for the existence of vasopressin V2 receptor mRNA in rat hippocampus // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1994. — Vol. 205, N 3. — P. 1702–1706.
52. Insel T.R. The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior // *Neuron.* — 2010. — Vol. 65, N 6. — P. 768–779.
53. Insel T.R., Shapiro L.E. Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1992. — N 89. — P. 5981–5985.
54. Izquierdo L.A., Schröder N., Ardenghi P. et al. Systemic administration of ACTH or vasopressin reverses the amnesic effect of posttraining beta-endorphin or electroconvulsive shock but not that of intrahippocampal infusion of protein kinase inhibitors // *Neurobiol. Learn. Mem.* — 1997. — Vol. 68, N 2. — P. 197–202.
55. Jenkins J.S., Mather H.M., Coughlan A.K. Effect of desmopressin on normal and impaired memory // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1982. — Vol. 45, N 9. — P. 830–831.
56. Jing W., Guo F., Cheng L. et al. Arginine vasopressin prevents amyloid beta protein-induced impairment of long-term potentiation in rat hippocampus in vivo // *Neurosci. Lett.* — 2009. — Vol. 450, N 3. — P. 306–310.
57. Kato Y., Igarashi N., Hirasawa A. et al. Distribution and developmental changes in vasopressin V2 receptor mRNA in rat brain // *Differentiation.* — 1995. — Vol. 59, N 3. — P. 163–169.
58. Klimkiewicz T. Memory effects of arginine vasopressin (AVP) and [7–9] fragment of its peptide chain in rats // *Acta Neurobiol Exp (Wars).* — 2001. — Vol. 61, N 4. — P. 267–276.
59. Koob G.F., Le Moal M., Gaffori O. et al. Arginine vasopressin and a vasopressin antagonist peptide: opposite effects on extinction of active avoidance in rats // *Regul. Pept.* — 1981. — Vol. 2, N 3. — P. 153–163.
60. Kovacs G.L., Bohus B., Versteeg D.H. et al. Effect of oxytocin and vasopressin on memory consolidation: sites of action and catecholaminergic correlates after local microinjection into limbic-midbrain structures // *Brain Res.* — 1979. — Vol. 175, N 2. — P. 303–314.
61. Kovács G.L., De Wied D. Peptidergic modulation of learning and memory processes // *Pharmacol. Rev.* — 1994. — Vol. 46, N 3. — P. 269–291.
62. Kovács G.L., Vécsei L., Medve L. et al. Effect on memory processes of antivasopressin serum microinjected into the dorsal raphe nucleus: the role of catecholaminergic neurotransmission // *Exp Brain Res.* — 1980. — Vol. 38, N 3. — P. 357–361.
63. Kovács G.L., Vécsei L., Szabó G., Telegdy G. The involvement of catecholaminergic mechanisms in the behavioural action of vasopressin // *Neurosci Lett.* — 1977. — Vol. 5, N 6. — P. 337–344.
64. Kovács G.L., Veldhuis H.D., Versteed D.H.G., De Wied D. Facilitation of avoidance behavior by vasopressin fragments microinjected into limbic midbrain of peptides // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 1988. — N 28. — P. 163–188.
65. Koźniewska E., Szczepańska-Sadowska E. V2-like receptors mediate cerebral blood flow increase following vasopressin administration in rats // *J Cardiovasc Pharmacol.* — 1990. — Vol. 15, N 4. — P. 579–585.
66. Kozorovitskiy Y., Hughes M., Lee K., Gould E. Fatherhood affects dendritic spines and vasopressin V1a receptors in the primate prefrontal cortex // *Nat Neurosci.* — 2006. — Vol. 9, N 9. — P. 1094–1095.
67. Laczi F., László F.A., Kovács G.L. et al. Differential effect of desglycinamide-9- (Arg8)-vasopressin on cognitive functions of diabetes insipidus and alcoholic patients // *Acta Endocrinol (Copenh).* — 1987. — Vol. 115, N 3. — P. 392–398.
68. Laczi F., Valkusz Z., László F.A. et al. Effects of lysine-vasopressin and 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin on memory in healthy individuals and diabetes insipidus patients // *Psychoneuroendocrinology.* — 1982. — Vol. 7, N 2–3. — P. 185–193.
69. Laczi F., van Ree J.M., Wagner A. et al. Effects of desglycinamide-arginine-vasopressin (DG-AVP) on memory processes in diabetes insipidus patients and non-diabetic subjects // *Acta. Endocrinol. (Copenh.).* — 1983. — Vol. 102, N 2. — P. 205–212.
70. Landgraf R., Frank E., Aldag J.M. et al. Viral vector-mediated gene transfer of the vole V1a vasopressin receptor in the rat septum: improved social discrimination and active social behavior // *Eur J Neurosci.* — 2003. — N 18. — P. 403–411.
71. Landgraf R., Gerstberger R., Montkowski A. et al. V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into the septum reduced vasopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behavior in rats // *J Neurosci.* — 1995. — N 15. — P. 4250–4258.
72. Le Boef A., Lodge J., Eames P.G. Vasopressin and memory in Korsakoff's syndrome // *Lancet.* — 1978. — N 11. — P. 1370.
73. Le Moal M., Dantzer R., Michaud B., Koob G.F. Centrally injected arginine vasopressin (AVP) facilitates social memory in rats // *Neurosci Lett.* — 1987. — N 77. — P. 353–359.
74. Le Moal M., Dantzer R., Mormede P. et al. Behavioral effects of peripheral administration of arginine vasopressin: a review of our search for a mode of action and a hypothesis // *Psychoneuroendocrinology.* — 1984. — Vol. 9, N 4. — P. 319–341.
75. Lolait S.J., O'Carroll A., Mahan L.C., et al. Extrahypothalamic expression of the rat V1b vasopressin receptor gene // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 1995. — N 92. — P. 6783–6787.
76. Ludwig M., Tobin V.A., Callahan M.F. et al. Intranasal application of vasopressin fails to elicit changes in brain immediate early gene expression, neural activity

- and behavioural performance of rats // *J Neuroendocrinol.* — 2013. — Vol. 25, N 7. — P. 655–667.
77. Millar K., Jeffcoate W. J., Walder C. P. Vasopressin and memory: improvement in normal short-term recall and reduction of alcohol-induced amnesia // *Psychol. Med.* — 1987. — Vol. 17, N 2. — P. 335–341.
 78. Mishima K., Tsukikawa H., Miura I. et al. Ameliorative effect of NC-1900, a new AVP4–9 analog, through vasopressin V1A receptor on scopolamine-induced impairments of spatial memory in the eight-arm radial maze // *Neuropharmacology.* — 2003. — Vol. 44, N 4. — P. 541–552.
 79. Muramoto K., Hagino-Yamagishi K., Tonosaki K., Kaba H. Accessory olfactory bulb neurons are required for maintenance but not induction of V2R vomeronasal receptor gene expression in vitro // *Neurosci. Lett.* — 2011. — Vol. 500, N 1. — P. 6–9.
 80. Nephew B. C., Bridges R. S. Arginine vasopressin V1a receptor antagonist impairs maternal memory in rats // *Physiol Behav.* — 2008. — Vol. 95, N 1–2. — P. 182–186.
 81. Oliveros J. C., Jandali M. K., Timsit-Berthier M. et al. Vasopressin in amnesia // *Lancet.* — 1978. — N 1. — P. 42.
 82. Ostrowski N. L., Lolait S. J., Bradley D. J., et al. Distribution of V1a and V2 vasopressin receptor messenger ribonucleic acids in rat liver, kidney, pituitary and brain // *Endocrinology.* — 1992. — Vol. 131, N 1. — P. 533–535.
 83. Ostrowski N. L., Lolait S. J., Young W. S. 3rd. Cellular localization of vasopressin V1a receptor messenger ribonucleic acid in adult male rat brain, pineal, and brain vasculature // *Endocrinology.* — 1994. — Vol. 135, N 4. — P. 1511–1528.
 84. Perras B., Droste C., Born J. et al. Verbal memory after three months of intranasal vasopressin in healthy old humans // *Psychoneuroendocrinology.* — 1997. — Vol. 22, N 6. — P. 387–396.
 85. Pietrowsky R., Fehm-Wolfsdorf G., Born J., Fehm H. L. Effects of DGAVP on verbal memory // *Peptides.* — 1988. — Vol. 9, N 6. — P. 1361–1366.
 86. Ramanathan G., Cilz N. I., Kurada L. et al. Vasopressin facilitates GABAergic transmission in rat hippocampus via activation of V (1A) receptors // *Neuropharmacology.* — 2012. — Vol. 63, N 7. — P. 1218–1226.
 87. Reijmers L. G., van Ree J. M., Spruijt B. M., Burbach J. P., De Wied D. Vasopressin metabolites: a link between vasopressin and memory? // *Prog Brain Res.* — 1998. — N 119. — P. 523–535.
 88. Ring R. H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development // *Curr. Pharm. Des.* — 2005. — Vol. 11, N 2. — P. 205–225.
 89. Sahgal A. A critique of the vasopressin-memory hypothesis // *Psychopharmacology (Berl).* — 1984. — Vol. 83, N 3. — P. 215–228.
 90. Schwarzberg H., Kovács G. L., Szabó G., Telegdy G. Intraventricular administration of vasopressin and oxytocin effects the steady-state levels of serotonin, dopamine and norepinephrine in rat brain // *Endocrinol Exp.* — 1981. — Vol. 15, N 2. — P. 75–80.
 91. Skopkova J., Croiset G., De Wied D. Differential effects of DGAVP on acquisition and extinction of active avoidance behavior // *Peptides.* — 1991. — Vol. 12, N 3. — P. 471–475.
 92. Stoop R. Neuromodulation by oxytocin and vasopressin // *Neuron.* — 2012. — N 76. — P. 142–59.
 93. Tobin V. A., Hashimoto H., Wacker D. W. et al. An intrinsic vasopressin system in the olfactory bulb is involved in social recognition // *Nature.* — 2010. — Vol. 464, N 7287. — P. 413–417.
 94. Tribollet E., Barberis C., Jard S., et al. Localization and pharmacological characterization of high affinity binding sites for vasopressin and oxytocin in the rat brain by light microscopic autoradiography // *Brain Res.* — 1988. — Vol. 442, N 1. — P. 105–118.
 95. Tsikunov S. G., Belokoskova S. G. Psychophysiological analysis of the influence of vasopressin on speech in patients with post-stroke aphasia // *Span. J. Psychol.* — 2007. — Vol. 10, N 1. — P. 178–188.
 96. Vaccari C., Lolait S. J., Ostrowski N. L. Comparative distribution of vasopressin V1b and oxytocin receptor messenger ribonucleic acids in brain // *Endocrinology.* — 1998. — Vol. 139, N 12. — P. 5015–5033.
 97. van Heuven-Nolsen D., De Kloet E. R., De Wied D., Versteeg D. H. Microinjection of vasopressin and two related peptides into the amygdala: enhancing effect on local dopamine neurotransmission // *Brain Res.* — 1984. — Vol. 293, N 1. — P. 191–195.
 98. van Wimersma Greidanus T. B., Baars A. Physiological role of endogenous vasopressin and oxytocin in learning behavior // *J. Endocrinol. Invest.* — 1991. — N 14 (suppl. 4). — P. 161.
 99. van Wimersma Greidanus T. B., Maigret C. The role of limbic vasopressin and oxytocin in social recognition // *Brain Res.* — 1996. — N 713. — P. 153–159.
 100. Vargas K. J., Sarmiento J. M., Ehrenfeld P. et al. Postnatal expression of V2 vasopressin receptor splice variants in the rat cerebellum // *Differentiation.* — 2009. — Vol. 77, N 4. — P. 377–385.
 101. Wacker D. W., Tobin V. A., Noack J. et al. Expression of early growth response protein 1 in vasopressin neurons of the rat anterior olfactory nucleus following social odour exposure // *J. Physiol.* — 2010. — N 588 (Pt. 23). — P. 4705–4717.
 102. Weingartner H., Gold P., Ballenger J. C. et al. Effects of vasopressin on human memory functions // *Science.* — 1981. — Vol. 211, N 4482. — P. 601–603.
 103. Wersinger S. R., Ginns E. I., O'Carroll A. M. et al. Vasopressin V1b receptor knockout reduces aggressive behavior in male mice // *Mol. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 7, N 9. — P. 975–984.
 104. Wu P. H., Lança A. J., Liu J. F. et al. Peripheral injection of arginine8-vasopressin increases Fos in specific brain areas // *Eur J Pharmacol.* — 1995. — Vol. 281, N 3. — P. 263–269.
 105. Young L. J., Murphy Young A. Z., Hammock E. A. Anatomy and neurochemistry of the pair bond // *J. Comp. Neurol.* — 2005. — N 493. — P. 51–57.
 106. Young L. J., Nilsen R., Waymire K. G. et al. Increased affiliative response to vasopressin in mice expressing the V1a receptor from a monogamous vole // *Nature.* — 1999. — N 400. — P. 766–768.
 107. Young L. J., Winslow J. T., Nilsen R., Insel T. R. Species differences in V1a receptor gene expression in monogamous and nonmonogamous voles: behavioral consequences // *Behav. Neurosci.* — 1997. — N 111. — P. 599–605.
 108. Zenina T. A., Gudasheva T. A., Bukreyev Y. S., Sereidenin S. B. Neuroprotective effect of dipeptide AVP (4–5)-NH₂ is associated with nerve growth factor and heat shock protein HSP70 // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2007. — Vol. 144, N 4. — P. 543–545.
 109. Zhou A. W., Guo J., Wang H. Y., et al. Enhancement of NGF gene expression in rat brain by the memory-enhancing peptide AVP (4–8) // *Peptides.* — 1995. — Vol. 16, N 4. — P. 581–586.
 110. Zhou A. W., Li W. X., Guo J., Du Y. C. Facilitation of AVP (4–8) on gene expression of BDNF and NGF in rat brain // *Peptides.* — 1997. — Vol. 18, N 8. — P. 1179–1187.
 111. Zink C. F., Kempf L., Hakimi S. et al. Vasopressin modulates social recognition-related activity in the left temporoparietal junction in humans // *Transl. Psychiatry.* — 2011. — N 1. — P. e3.

NEUROPEPTIDE VASOPRESSIN AND MEMORY PROCESS

S. G. Belokoskova, S. G. Tsikunov

◆ **Summary:** The contemporary information about participation of neuropeptide arginin-vasopressin and its receptors in memory processes in normal and pathology processes both in animals and human beings are present in this review. The own investigational results about influence of agonist of V2 receptors of vasopressin on verbal memory and learning at patients with stroke are added too.

◆ **Key words:** vasopressin; memory; stroke.

◆ Информация об авторах

Белокоскова Светлана Георгиевна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории психофизиологии эмоций. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12. E-mail: belokoskova.s@yandex.ru.

Belokoskova Svetlana Georgiyevna — PhD (Medicine). Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: belokoskova.s@yandex.ru.

Цикунов Сергей Георгиевич — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией психофизиологии эмоций. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12. E-mail: secikunov@yandex.ru.

Tsikunov Sergey Georgiyevich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Laboratory of Psychophysiology of Emotions. Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: secikunov@yandex.ru.