

РОЛЬ ВАЗОПРЕССИНА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ЦНС

ЦИКУНОВ С. Г., БЕЛОКОСКОВА С. Г.

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

Цикунов С. Г., Белокоскова С. Г. Роль вазопрессина в регуляции функций ЦНС // Мед. Акад. Журн. 2010. Т. 10. № 4. С. 218–228. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, 197349, ул. Академика Павлова, 12.

Обзор литературы и собственных данных по роли вазопрессина (АВП) в регуляции функций ЦНС. В клинических исследованиях изучали центральные эффекты селективного агониста V_2 -рецепторов АВП – десмопрессина (ДДАВП) при лечении больных в резидуальном периоде инсульта. Выявлено: 1) позитивное влияние ДДАВП на функцию речи и внимание у больных с различными формами афазий, 2) уменьшение выраженности тревожной и депрессивной симптоматики при постинсультных депрессиях, 3) улучшение показателей мозгового кровотока, особенно в бассейне той артерии, в которой развился инсульт. Полученные данные указывают на новые свойства вазопрессина, расширяющие представления о его функциональной роли у человека и возможных показаниях к его применению у неврологических больных.

Ключевые слова: вазопрессинергическая система, центральные эффекты, афазии, внимание, церебральный кровоток, постинсультные депрессии.

Tsikunov S. G., Belokoskova S. G. Role of vasopressin in the regulation of functions of the CNS // Med. Acad. Journ. 2010. T. 10 № 4. P. 218–228. Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, 197349, Russia.

The review of literature and own data on the role of vasopressin (AVP) in regulating of the functions of the CNS. In clinical investigations it has studied the central effects of selective agonist of V_2 -receptor of AVP – desmopressin (DDAVP) in the treatment of patients in the residual period after stroke. It was revealed: 1) positive influence of DDAVP on the speech function and attention in patients with various forms of aphasia, 2) reduction of anxiety and depression symptoms in patients with poststroke depression, and 3) improving the cerebral blood flow, especially in the area of the arteries, which developed stroke. The obtained data point to the new properties of vasopressin and enhance understanding of its functional role in humans giving new opportunities for its use in neurological patients.

Key words: vasopressinergic system, central effects, aphasias, attention, cerebral blood flow, poststroke depression.

Для корреспонденции: Цикунов С. Г., e-mail: secikunov@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные и нейропептидные системы осуществляют различные регуляторные функции в организме человека и животных. Препараты пептидной природы используются в клинической практике, однако их количество насчитывает всего несколько десятков, а потенциал нейропептидных фармакологических средств раскрыт далеко не полностью [18]. Существенное место среди нейропептидных систем занимает вазопрессинергическая система.

Аргинин-вазопрессин (АВП) представляет собой нонапептид (Cys – Tyr – Phe – Gln – Asn – Cys – Pro – Arg – Gly – NH₂) с циклической структурой. Он образуется из пропептида закодированного в гене ppAVP, который расположен в 20-й хромосоме человека (20p13). В процессе метаболизма АВП₍₁₋₉₎ расщепляется на более мелкие фрагменты – АВП₍₄₋₉₎, АВП₍₄₋₈₎, АВП₍₅₋₉₎, АВП₍₅₋₈₎, которые теряют периферические эндокринные свойства, но в ЦНС проявляют высокую функциональную активность. Биологическая активность АВП передается через

семейство связанных с G-белками рецепторов. В настоящее время выявлены три типа вазопрессинергических рецепторов: V_1 , V_2 и V_3 или V_{1b} , как изначально обозначали этот рецептор, которые несколько различаются путями внутриклеточной передачи сигнала [54].

АВП синтезируется нейронами паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса. Вазопрессинергические нейроны организованы в две большие системы: магноцеллюлярную, выделяющую АВП в периферическую циркуляцию из аксональных терминалей в заднем гипофизе, и парвоцеллюлярную, аксоны которой проецируются в срединное возвышение. Существуют аксональные проекции вазопрессинергических нейронов в лимбическую систему, миндалину, ствол мозга и спинной мозг [53].

Вазопрессин магноцеллюлярного происхождения реализует классические эндокринные функции – регуляцию абсорбции воды и выделение мочи почками, вазоконстрикцию при снижении артериального давления, повышение гликолиза и глюконеогенез, метаболизм свободных жирных кислот в печени. В эндокринных дозах (3,5 мкг на прием) АВП приме-

няется как антидиуретический гормон при лечении больных с несахарным диабетом, энурезом у детей, при коррекции гиповолемии вследствие кровотечений различного генеза, болезни Виллебранта [16, 30, 62].

Парвоцеллюлярная система, которую вместе с экстрагипоталамическими местами синтеза относят к центральной вазопрессинергической системе, проявляет свою активность в ЦНС, где АВП действует как нейромодулятор и нейротрансмиттер. После пионерских работ David de Wied с соавт. в 70-х гг. прошлого века общепризнано, что вазопрессин вовлечен в различные типы поведенческих процессов. Считают, что АВП обеспечивает адаптацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы к стрессу, участвует в регуляции циркадных ритмов и локомоторного поведения, влияет на терморегуляцию, оценку запахов и социальные коммуникации, процессы обучения, памяти и эмоции [21, 34, 54]. Одна из наиболее рано реализующихся функций вазопрессина – контроль пролиферации и морфогенеза клеток и органов-мишеней в пре- и постнатальном периоде онтогенеза [20, 32]. Установлено нейротрофическое действие АВП, который усиливает спрутинг, митотическую активность и, как недавно показано, в некоторых клетках нервной системы может препятствовать апоптозу [31].

Наличие центральных эффектов вазопрессина обусловлено широким распространением его рецепторов в ЦНС. V_1 -рецепторы вазопрессина выявлены в супрахиазмальных, вентромедиальных, дорзомедиальных ядрах гипоталамуса, обонятельной луковице, гиппокампе, в ядрах миндалина, латеральной перегородке, п. ассумбевс, ядрах солитарного тракта, зрительном бугре, центральном сером околосводном веществе, покрывке моста, ядрах тройничного нерва, ретикулярной формации, в ядрах оливы, в хориональном сплетении у крыс [34, 41, 51, 61]. V_3 (V_{1b})-рецепторы выявлены в супраоптическом, супрахиазмальном, дорзомедиальных ядрах гипоталамуса, коре, обонятельной луковице, гиппокампе, миндалине, мозжечке, хвостом ядре, зрительном бугре, черной субстанции, в моторных ядрах блуждающего нерва, мозжечке и в областях, имеющих отношение к гематоэнцефалическому барьеру (циркумвентрикулярных органах) [34, 42, 63]. Высокая плотность V_2 -рецепторов вазопрессина обнаружена в гиппокампе, мозжечке и хориональном сплетении [43, 45, 64].

Вазопрессин обладает широким спектром регуляции центрально реализуемых функций. Изучение эффектов лигандов вазопрессинергических рецепторов различных типов позволяет определить их роль в развитии патологии ЦНС, и создает потенциальную возможность поиска новых психофармакологичес-

ких препаратов. Разработка методов клинического использования антагонистов V_1 - и V_3 -рецепторов вазопрессина рассматривается как перспективное направление в фармакологии. Вместе с тем наличие сертифицированного для клинической практики синтетического аналога вазопрессина позволяет исследовать его влияние на высшие психические функции у человека уже сегодня. В настоящей работе представлены данные исследований по изучению роли вазопрессина в регуляции функций ЦНС у неврологических больных при использовании селективного агониста V_2 -рецепторов – 1-дезамино-8-D-аргинин вазопрессина.

ВЛИЯНИЕ ВАЗОПРЕССИНА НА РЕЧЬ У БОЛЬНЫХ С ИНСУЛЬТАМИ И АФАЗИЯМИ

Речь является особенностью высшей нервной деятельности человека. Целостная речевая деятельность – это результат интеграции различных стратегий полушарий, причем каждое из них относительно специализировано в реализации отдельных аспектов функции речи [10, 13, 50]. Общепринято, что преимущественно в доминантном по речи полушарии (левом у правой) располагаются основные речевые зоны, функционирующие как единое целое за счет внутрикорковых и корково-подкорковых связей. С активностью левого полушария связывают восприятие и продукцию речи [14, 50]. Левым полушарием точнее и быстрее, чем правым, опознаются низкочастотные (редко используемые), морфологически сложные, абстрактные слова, прилагательные и глаголы [17, 39]. К функциям левого полушария относят фонематический слух, понимание сложных грамматических конструкций, реализацию формально-логического мышления, письмо и чтение [2, 12, 19].

Правое полушарие в ограниченном объеме принимает участие в речевой функции. К его функциям относят способность восприятия и понимания как устной, так и письменной речи [10]. Правым полушарием быстрее, чем левым, опознаются простые, односложные, высокочастотные (часто употребляемые) существительные [15, 17]. Это полушарие принимает, перерабатывает, хранит и анализирует не членимые кодовые единицы, компоненты речевой деятельности. С активностью правого полушария связывают обеспечение интонационно-мелодической стороны речи, восприятие и чтение про себя отдельных слов, осуществление ассоциативно-эмпирической формы мышления [2, 12, 19].

По данным литературы, нейроэндокринное звено играет важную роль в регуляции речевой функции. Так, в ряде областей мозга, связанных с вокализацией у животных, рассматриваемых в качестве «фило-

генетического прообраза» центров речи у человека, показана высокая плотность вазопрессиновых рецепторов [24, 28, 65]. С другой стороны известно, что у животных с локальными повреждениями мозга вазопрессин индуцирует компенсаторную реорганизацию внутрицентральных связей [8, 9]. Вазопрессин проявляет мнемотропные свойства и позитивно влияет на селективность внимания [29, 34, 54]. В свою очередь известно, что афазии сопровождаются нарушениями вербальной памяти и внимания [47, 66].

Исходя из этих предпосылок, представлялось перспективным изучение влияния вазопрессина на восстановление функции речи у больных с афазиями.

Исследование проведено на 70 больных с афазиями в отдаленном периоде инсульта. 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин (ДДАВП), селективный агонист V_2 -рецепторов вазопрессина, вводился интраназально дробно в течение 1,5–2 мес в однократной дозе 0.1 мкг, курсовой – 4 мкг. Эффект плацебо оценивали у тех же пациентов до применения вазопрессина. Катамнестическое исследование и повторное курсовое использование ДДАВП проводили у 25 испытуемых после завершения 1 курса лечения ДДАВП через 1–2 года.

При интерпретации эффектов вазопрессина речь рассматривали как функциональную систему, организованную по типу рефлекторной дуги, афферентной, центральной и эфферентной частям которой соответствовали процессы восприятия, понимания и продукции речи, т. е. сенсорный, интегративный и моторный компоненты. Для этого были отобраны показатели, преимущественно отражающие состояние соответствующих звеньев речевой функции. Сравнивали суммарные средние арифметические значения компонентов речи до применения ДДАВП, после плацебо и после курса лечения через 1,5–2 мес. Во всех представленных исследованиях математический анализ проводили с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых групп.

При применении ДДАВП улучшение речи выявлено по всем больным в 67 % случаев. Вазопрессин был более эффективен при акустико-мнестических, акустико-гностических и эфферентных моторных афазиях. Афферентные и комплексные афазии были относительно резистентными к ДДАВП.

У больных с акустико-мнестическими афазиями наблюдалось восстановление как экспрессивной, так и импрессивной речи (табл. 1). Улучшилась самостоятельная речь, в том числе спонтанная, диалогическая, повествовательная и автоматизированная. Реже возникали паузы и парафазии при назывании предметов. Вследствие оптимизации слухоречевой памяти вторично улучшился фонематический анализ, в том числе анализ припоминаемых (по картин-

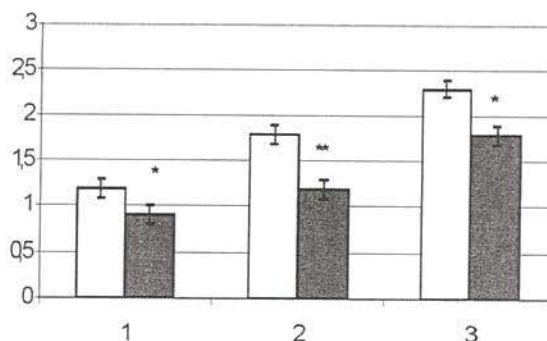


Рис. Влияние ДДАВП на различные компоненты речи при афазиях.

По оси абсцисс: 1 – интегративный компонент речи, 2 – сенсорный компонент, 3 – моторный компонент. По оси ординат – выраженность расстройств (баллы). Светлые столбики – до терапии, темные столбики – после терапии. Достоверные различия показателей после терапии по сравнению с исходными данными по t-критерию Стьюдента: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$

кам) простых слов. Первичное позитивное влияние ДДАВП оказывал преимущественно на относительно простые формы речи (автоматизированную речь, называние предметов). Известно, что ведущим расстройством при акустико-мнестических афазиях является дефектность слухоречевой памяти или интегративного звена речевой функции [19]. Вазопрессин индуцировал восстановление интегративного компонента речи этих больных (рис.).

У больных с акустико-гностическими афазиями на фоне терапии ДДАВП также регрессировали системные расстройства речи: первичные нарушения импрессивной составляющей речи, характерные для этой формы афазии, и вторичные – экспрессивной составляющей. Импрессивная речь улучшилась по таким показателям, как письмо, в том числе письменное обозначение предметов (табл. 2). Регрессировали вторичные дефекты экспрессивной речи: самостоятельная, автоматизированная, называния. Сначала ДДАВП восстанавливал относительно простые формы речи. Ведущим расстройством речи у больных с акустико-гностическими афазиями является нарушение сенсорного компонента речи [19]. Вазопрессин редуцировал нарушения сенсорного компонента речи в этой группе больных (рис.).

У больных с эфферентными моторными афазиями ДДАВП позитивно влиял на динамику речи и индуцировал регресс ведущих дефектов экспрессивной составляющей речевой функции, характерных для этих форм афазий. Кроме того, регрессировали вторичные нарушения импрессивной составляющей речи (табл. 3). Экспрессивная речь улучшилась по таким показателям, как самостоятельная и повторная речь, называние и чтение. У больных реже возникали произносительные расстройства в самостоятельной

Влияние вазопрессина на речь при акустико-мнестических афазиях (n = 12) (M±m)

№	Показатели речевой деятельности	До терапии	После терапии	p
1.0	Самостоятельная речь	1,0 ± 0,1	0,7 ± 0,1	< 0,05
1.1	спонтанная речь	1,2 ± 0,2	0,8 ± 0,1	< 0,05
1.2	диалогическая речь	0,8 ± 0,2	0,4 ± 0,2	< 0,05
1.3	автоматизированная: перечисление месяцев года	0,7 ± 0,2	0,2 ± 0,2	< 0,05
1.4	повествовательная речь	1,9 ± 0,2	1,4 ± 0,2	< 0,05
2.0	Парафазии	0,9 ± 0,1	0,6 ± 0,1	< 0,05
3.0	Называние	1,6 ± 0,1	1,3 ± 0,1	< 0,05
3.1	называние предметов	2,0 ± 0,2	1,4 ± 0,2	< 0,05
4.0	Фонематический анализ	1,0 ± 0,1	0,5 ± 0,1	< 0,05
4.1	фонематический анализ припоминаемых слов	1,3 ± 0,2	0,4 ± 0,2	< 0,05

Обозначения: p – уровень значимости различий.

Таблица 2

Влияние ДДАВП на речь при акустико-гностических афазиях (n = 6) (M±m)

№	Показатели речевой деятельности	До терапии	После терапии	p
1.0	Самостоятельная речь	1,5 ± 0,1	0,9 ± 0,1	< 0,05
1.1	автоматизированная (перечисление месяцев года)	1,6 ± 0,5	0,5 ± 0,5	< 0,01
2.0	Повторение	1,8 ± 0,1	1,4 ± 0,1	< 0,05
3.0	Называние	1,9 ± 0,3	1,2 ± 0,3	< 0,05
4.0	Письмо	2 ± 0,1	1,4 ± 0,1	< 0,01
4.1	письменное обозначение предметов	2,5 ± 0,4	1,6 ± 0,4	< 0,05
5.0	Чтение	1,4 ± 0,2	0,9 ± 0,2	< 0,05

Таблица 3

Влияние ДДАВП на речь при эфферентных моторных афазиях (n = 30) (M±m)

№	Показатели речевой деятельности	До терапии	После терапии	p
1.0	Самостоятельная речь	2,5 ± 0,1	2,1 ± 0,1	< 0,05
1.1	диалогическая речь	2,8 ± 0,2	2,3 ± 0,2	< 0,05
2.0	Повторение	2,3 ± 0,1	2 ± 0,1	= 0,01
2.1	повторение сложных слов	2,4 ± 0,2	1,8 ± 0,2	= 0,01
3.0	Фонематический анализ	2,5 ± 0,1	2 ± 0,1	< 0,05
3.1	фонематический анализ называемых слов	2,6 ± 0,3	1,8 ± 0,3	< 0,05
3.2	фонематический анализ припоминаемых слов	2,6 ± 0,3	2 ± 0,3	< 0,05
4.0	Называние предметов	2,5 ± 0,2	2 ± 0,2	< 0,05
5.0	Чтение про себя и подкладывание подписей под предметные картинки	1,6 ± 0,3	1 ± 0,3	< 0,05

речи, при повторении сложных слов и назывании предметов. Регрессировали вторичные нарушения импрессивной речи, в том числе дефекты фонематического анализа и чтения про себя. Вследствие восстановления динамики внутренней речи, больные реже ошибались в определении фонемного состава называемых исследователем и припоминаемых (по картинкам) слов. У больных этой группы первично восстановились диалогическая и автоматизированная речь, повторение и называние предметов, чтение про себя. Вазопрессин позитивно влиял на восстановление моторного компонента речи этих больных (рис.).

Таким образом, применение вазопрессина способствовало регрессу системных расстройств речи у

больных с акустико-мнестическими, акустико-гностическими и эфферентными моторными афазиями. ДДАВП оптимизировал как простые, так и сложные формы речи, причем сначала восстанавливались простые формы, затем сложные.

Позитивное воздействие ДДАВП на речь при акустико-мнестических афазиях, вероятно, было обусловлено мнемотропными свойствами ДДАВП, поскольку при таких формах афазий избирательно нарушена слухоречевая память, а вазопрессин обладает антимнестическими свойствами [34, 54]. Восстановление вазопрессинотом речепродукции в случаях эфферентных моторных афазий было обусловлено оптимизацией нейропептидом моторного компонента речи. Учитывая то, что вазотоцин у птиц,

аналог вазопрессина млекопитающих, участвует в регуляции акустического компонента вокализации, а мозговое обеспечение вокализации животных и человека имеет много общего [38], биологической основой влияния вазопрессина на афферентное звено речевой функции у больных с акустико-гностическими афазиями является, вероятно, его участие в регуляции сенсорного компонента речи как в норме, так и при патологии [65].

ДДАВП оказался одинаково эффективным в коррекции выраженных, умеренных и легких нарушений речи. Уменьшилась тяжесть выраженных расстройств самостоятельной (спонтанной, диалогической, автоматизированной и повествовательной) и повторной речи (повторения простых и иностранных слов, простых предложений), понимания речи, фонематического анализа, письма (букв, слогов, простых предложений, письменного обозначения предметов, самостоятельного письма) и чтения (букв, слогов, слов, предложений, чтения про себя). Регрессировали умеренные нарушения самостоятельной речи (диалогической и повествовательной), названия предметов, чтения про себя, письма простых слов и легкие дефекты диалогической речи, произношения слов, понимания грамматических конструкций, письма, чтения простых слов и про себя.

Вазопрессин улучшал опознание и понимание как высокочастотных слов, что относят к функции преимущественно правого полушария [10, 15, 17], так и низкочастотных слов и сложных форм речи, осуществление которых связывают с активностью левого полушария [2, 10, 17, 39].

Таким образом, вазопрессин оказывал активирующее влияние на деятельность обоих полушарий мозга. По-видимому, позитивное влияние вазопрессина на речь при афазиях разной степени тяжести обусловлено как восстановлением активности нервных клеток речевых зон левого полушария («заторможенных» вследствие частичной деафферентации) в результате прямого воздействия нейропептида, так и повышением активности правого полушария. В норме оно вовлечено в обеспечение речи и относительно интактно при афазиях. В результате лечения вазопрессином оптимизировалась структурно-функциональная система обеспечения речи.

Эффект однократного курсового введения ДДАВП был стойким. Повторный курс ДДАВП индуцировал дополнительное улучшение речи больных.

Известно, что вазопрессин обладает нейротрофическими свойствами [26, 27, 32, 67]. Выявленная устойчивость эффектов ДДАВП в коррекции афазий, вероятно, была обусловлена аналогичными структурными изменениями.

Таким образом, выявлено, что ДДАВП, селективный агонист V₂ рецепторов вазопрессина, индуцирует восстановление речи больных с хроническими афатическими расстройствами, позитивно влияя на экспрессивную и импрессивную речь. Лечебный эффект ДДАВП характеризовался регрессом первичных расстройств речи: восстановлением эфферентного звена речевой деятельности при эфферентных моторных афазиях, афферентного – при акустико-гностических и интегративного – при акустико-мнестических афазиях.

По данным литературы, при повреждении центральных моторных систем в левом полушарии ДДАВП в сопоставимом с примененном в настоящей работе дозовом диапазоне индуцировал реорганизацию внутрицентральных связей, приводившую к вовлечению нейронов интактного правого полушария в компенсаторный процесс [8, 9].

В настоящем исследовании улучшались составляющие речевой функции, связанные с активностью как левого, так и правого полушария. Следовательно, восстановление речи у больных с афазиями было обусловлено влиянием вазопрессина на оба полушария головного мозга. Первично активировались сохраненные клетки-мишени правого полушария, имеющие отношение к функции речи, вторично – левого. Известно, что в раннем онтогенезе даже при обширных повреждениях мозга возможна полная компенсация функции речи, а вазопрессин оптимизирует созревание нервных клеток в этом возрастном периоде [27], обладает нейротрофическими свойствами [32, 67] и препятствует апоптозу [31]. Учитывая полученные результаты, восстановление речи у больных с афазиями, вероятно, было обусловлено активацией вазопрессином репаративных процессов, аналогичных по своим механизмам процессу системогенеза в развивающейся нервной системе.

Таким образом, выявлена способность восстановления аргинин-вазопрессином речевой функции посредством активации в ЦНС V₂-рецепторов с последующей реорганизацией межцентральных связей. Полученные результаты также дают основание предположить, что нейропептид аргинин-вазопрессин участвует в системной регуляции функции речи [3, 7, 58].

ВЛИЯНИЕ ВАЗОПРЕССИНА НА ВНИМАНИЕ У БОЛЬНЫХ С АФАЗИЯМИ

Известно, что нарушения внимания часто наблюдаются у больных с афазиями после инсульта [47]. Вместе с тем описано позитивное влияние вазопрессина на внимание и его селективность [23, 29]. Поскольку внимание характеризует динамику проте-

кания любого психического процесса, играет существенную роль в речепродукции и речеобразовании, нами оценивалось влияние ДДАВП на внимание у больных с афазиями.

Концентрацию и устойчивость внимания оценивали по показателям психической работоспособности и точности выполнения заданий с помощью корректурного теста. Исследование внимания проводили у больных до и после курса лечения вазопрессином через 1,5–2 мес.

Влияние вазопрессина на внимание исследовали в 3 группах больных (табл. 4). Группа I состояла из пациентов с хорошим восстановлением речи на фоне терапии ДДАВП. Во II группе динамика нарушений речи отсутствовала. III контрольная группа состояла из пациентов с заболеваниями периферической нервной системы.

У пациентов I и II групп до применения ДДАВП внимание по показателю психической работоспособности было снижено, что отличало их от испытуемых контрольной группы. В I группе ДДАВП улучшал не только речь, но и психическую работоспособность при сохранении точности выполнения заданий. Во II группе ДДАВП не влиял на речь и внимание. Таким образом, выявлена корреляция позитивного влияния ДДАВП на речь и психическую работоспособность.

Позитивный эффект ДДАВП на психическую работоспособность мог быть как первичным, способствующим последующему улучшению речи, так и вторичным, поскольку I группа состояла из испытуемых с эфферентными моторными афазиями, у которых ДДАВП улучшал динамические характеристики речи, в том числе, внутреннюю речь. Поскольку внутренняя речь вовлечена в выполнение корректурного теста, вероятно, обнаруженные результаты могли отражать оптимизацию внутренней речи с позитивным вторичным влиянием ДДАВП на психическую работоспособность. Таким образом, выявлено позитивное влияние вазопрессина не только на речь, но и на процессы внимания у больных с афазиями.

ВЛИЯНИЕ ВАЗОПРЕССИНА НА МОЗГОВОЙ КРОВОТОК У ПОСТИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ

Известно, что эндогенный вазопрессин участвует в регуляции сердечно-сосудистой системы. При активации V_1 -рецепторов вазопрессина наблюдается вазоконстрикция коронарных артерий [37]. Установлено, что рецепторы вазопрессина присутствуют в нейронах, астроцитах и в их периваскулярных окончаниях, в эндотелиальных и гладкомышечных клетках церебральных сосудов, в хориоидальном сплетении. Такая локализация рецепторов подтверждает возможность участия вазопрессина в регуляции церебрального кровотока. По данным одних авторов вазопрессин вызывал вазоконстрикцию большинства региональных артерий и артериол [22], по данным других – внутривенное введение агонистов V_1 -рецепторов вызывало дилатацию крупных церебральных артерий в сочетании с вазоконстрикцией их мелких ветвей у собак и крыс [55, 56, 57]. Таким образом, были выявлены региональные отличия влияния агонистов V_1 -рецепторов вазопрессина на тонус церебральных артерий. Установлено, что дилатация магистральных церебральных артерий при введении агониста V_1 -рецепторов вазопрессина опосредуется высвобождением окиси азота [46, 56]. Данных об избирательном влиянии ДДАВП на кровоток у человека в литературе нет.

Исследовали влияние ДДАВП на мозговой кровоток у больных в отдаленном периоде инсульта с помощью ультразвуковой доплерографии. Исследование проведено на 8 больных в возрасте от 40 до 60 лет (1-я группа) и 8 больных старше 60 лет (2-я группа). Все больные перенесли ишемические инсульты в бассейне средней мозговой артерии (СМА). Контрольная группа состояла из 20 больных с заболеваниями периферической нервной системы. Предварительно нами было выявлено у больных с инсультами снижение средних линейных скоростей мозгового кровотока [4], что согласуется с данными других авторов [11].

Таблица 4

Влияние ДДАВП на внимание при афазиях (M±m)

Группы больных	N	Внимание			
		Работоспособность		Точность	
		А	Б	А	Б
I	20	1111*±59	1500#±71	7±7	9,6±7
II	11	1191*±59	1201±59	6±7	7±7
III	10	1489±106		9,1±7	

Обозначения: N – абс. число больных; I – группа с хорошим восстановлением речи на фоне терапии ДДАВП; II – группа с отсутствием восстановления речи; III – контроль; А – до терапии, Б – после терапии; * – отличие от контроля при $p < 0,05$; # – отличие исходного уровня работоспособности до и после терапии при $p < 0,05$.

Больным 1-й и 2-й групп вводили интраназально ДДАВП с общей продолжительностью курса 3 нед с однократной дозой 0,1 мкг, курсовой – 1,5 мкг.

ДДАВП в 1-й группе больных повышал в СМА на стороне инсульта средние линейные (V_m) и средние систолические скорости кровотока (V_s) (табл. 5 и 6). Выявленные изменения динамических характеристик мозгового кровотока у больных с инсультами на фоне терапии вазопрессинном отражали вазоконстрикцию СМА. Известно, что ауторегуляторно в этих условиях развивается вазодилатация мелких ветвей СМА и снижается их резистентность. Результатом таких изменений кровотока у больных, перенесших инсульт в бассейне СМА, вероятно, явилось повышение перфузии мозга в зоне ишемической «полутени». Косвенным подтверждением таких изменений кровотока был регресс у больных речевых и депрессивных нарушений.

У больных в возрасте старше 60 лет средние линейные скорости кровотока в СМА ипсилатерального и контралатерального полушарий были достоверно ниже по сравнению с контрольными значениями (табл. 5). В этой группе больных вазопрессин на мозговое кровообращение не влиял.

Таким образом, ДДАВП оказывал умеренное позитивное влияние на церебральный мозговой крово-

ток у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, с оптимизацией его в бассейне той артерии, в котором развился инсульт. Отсутствие влияния ДДАВП на мозговой кровоток у больных старше 60 лет, вероятно, было обусловлено ограниченными адаптивными свойствами гладких мышц сосудов мозга у больных пожилого возраста.

По данным литературы, при интракаротидном введении ДДАВП наблюдалось нарастание церебрального кровотока и утилизации кислорода у крыс. Полученные данные позволили предположить, что оптимизация церебрального кровотока, индуцированная вазопрессинном, отчасти являлась следствием повышения оксигенации мозговой ткани и опосредовалась V_2 -подобными рецепторами вазопрессина [49].

Таким образом, ранее установленные региональные различия действия агонистов V_1 -рецепторов вазопрессина на церебральные сосуды собак и крыс, вероятно, характерны и для агонистов V_2 -рецепторов вазопрессина. При этом влияние на отдельные сегменты церебральных артерий вазопрессина носит разнонаправленный характер и проявляется и у человека. Влияние агониста V_2 -рецепторов, ДДАВП на мозговое кровообращение у больных с инсультами может быть как опосредованным, например через

Таблица 5

Влияние ДДАВП на средние линейные скорости (V_m) мозгового кровотока у постинсультных больных различного возраста ($M \pm m$)

Возраст	Артерии	Ипсилатеральное полушарие		Контралатеральное полушарие		Контрольные значения
		До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	
40–60 лет (n = 8)	ВСА	32,5 ± 4,3	32,2 ± 3	29,9 ± 4,4	33,9 ± 4	33,4 ± 1,7
	СМА ПМА	41 ± 4	48 ± 1,9*	47,9 ± 3,8	52 ± 6,4	49,4 ± 3,2
	ЗМА	33,2 ± 2,8	37,6 ± 2,7	38,9 ± 3,9	43,9 ± 3,5	36,7 ± 3,1
		35 ± 5,5	36,6 ± 3,7	41,8 ± 6,2	39,3 ± 6,4	32,2 ± 2,1
старше 60 лет (n = 8)	ВСА	21 ± 3	24,7 ± 3	23,6 ± 2,1	24,4 ± 2,6	28,3 ± 1,7
	СМА ПМА	32,6 ± 2,3#	37 ± 3,1	31 ± 1,6#	37,9 ± 3,8	40,3 ± 2,5
	ЗМА	32,4 ± 1,2	27 ± 3,2	32,4 ± 2,7	34,4 ± 2,5	34,2 ± 2,7
		21,2 ± 4,4	24,6 ± 6,4	21 ± 2,6	30,7 ± 2,1	29,4 ± 1,6

Обозначения: * – достоверные отличия показателей до и после лечения при $p < 0,05$, # – достоверные отличия показателей от возрастных контрольных значений при $p < 0,05$; ВСА – внутренняя сонная артерия, СМА – средняя мозговая артерия, ПМА – передняя мозговая артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия.

Таблица 6

Влияние ДДАВП на динамические характеристики кровотока в СМА у больных в возрасте от 40 до 60 лет ($M \pm m$)

Артерия	Ипсилатеральное полушарие		Контралатеральное полушарие		Контрольные значения
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	
СМА	V_s				
	60,7 ± 6,1	73 ± 3,2*	71,8 ± 4,6	75,3 ± 7,3	70,8 ± 16,5
	V_d				
	27,6 ± 2,7	33,3 ± 2,1	31,5 ± 3,2	31,2 ± 3,5	34,5 ± 2,3
	PI				
	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,87 ± 0,1	0,8 ± 0,05	0,86 ± 0,14

Обозначения: * – достоверные отличия показателей до и после лечения при $p < 0,05$; V_s – средняя систолическая скорость кровотока, V_d – средняя диастолическая скорость, PI – пульсационный индекс.

оптимизацию метаболизма мозга за счет повышения оксигенации мозговой ткани, так и прямым, путем повышения регионального церебрального кровотока.

РЕДУКЦИЯ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ ДЕПРЕССИЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ВАЗОПРЕССИНА

Показано, что вазопрессин вовлечен в регуляцию эмоций и патофизиологию депрессий. Так, агонисты V_1 -рецепторов вазопрессина индуцировали агрессивное поведение у крыс, а их антагонисты вызывали анксиолитически-подобные эффекты [35, 40, 60]. В клинических исследованиях агонист V_2 -рецепторов вазопрессина, десмопрессин, вызывал общий активирующий эффект у больных с депрессиями [33], редуцировал выраженность негативной симптоматики у больных с шизофренией и депрессиями [25].

Нами был проведен анализ влияния ДДАВП на проявления постинсультных депрессий. Исследование выполнено на 14 больных с депрессивными расстройствами в резидуальном периоде ишемического инсульта, в большинстве случаев локализованного в бассейне средней мозговой артерии. Диагностика постинсультной депрессии проводилась по критериям МКБ-10 и DSM-IV. Тяжесть депрессивных расстройств оценивали с помощью Шкалы Гамильтона для оценки депрессии. Диагностированные эмоциональные расстройства соответствовали депрессивному эпизоду. У 9 больных выявлены апато-динамические, у 5 – тревожные депрессии легкой и умеренной степени тяжести. По данным расширенного анамнеза, депрессивные нарушения у больных возникли исключительно после ОНМК.

ДДАВП вводился интраназально дробно общей продолжительностью курса 1,5–2 мес. Однократная доза составляла 0,1 мкг, курсовая – 4 мкг. Эффект

плацебо (физиологический раствор) оценивали у тех же больных до проведения терапии ДДАВП. Плацебо-эффекта не было.

После курсового введения ДДАВП положительная динамика наблюдалась в 93% случаев (табл. 7). Большинство пациентов отмечали улучшение настроения, повышение общей активности и работоспособности, нормализацию сна. Наблюдалась редукция психомоторной заторможенности в виде повышения речевой и двигательной активности, ускорения мышления. После лечения больные отмечали большую уверенность в собственных силах. Они с большим оптимизмом высказывались в отношении перспектив на будущее, повысилась критика к своему состоянию. Отмечалось отсутствие дневных колебаний настроения, суицидальных мыслей. У 5 больных уменьшилась выраженность тревожных расстройств.

Таким образом, в результате курсового введения вазопрессина существенно редуцировалась депрессивная симптоматика у постинсультных больных. Терапия была эффективна в коррекции как апато-динамических, так и тревожных депрессий.

Из данных литературы известно участие вазопрессина в функциях лимбической системы, регулирующей состояние эмоционально-волевой сферы млекопитающих. Для объяснения полученных данных следует иметь в виду, что рецепторы АВП обнаружены в структурах лимбической системы млекопитающих, таких, как миндалина, перегородка и гиппокамп [34, 35, 41, 42, 45, 51, 60, 61, 63]. Известно, что аргинин-вазопрессин, как и другие эндогенные нейропептиды, максимально выражено проявляет свойства модулятора в условиях нарушенных функций ЦНС [1].

Депрессивные расстройства обусловлены дефицитом и/или дисбалансом в головном мозге нейромедиаторов моноаминовой природы (серотонина,

Таблица 7

Влияние ДДАВП на выраженность депрессивных расстройств по Шкале депрессии Гамильтона (баллы, $M \pm m$) ($n = 14$)

№	Показатели	До терапии	После терапии
1.1	Пониженное настроение	$2,7 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,1^{***}$
2.	Суицидальные мысли	$0,6 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,1^*$
3.2	Бессонница ранняя	$1,4 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,2^{**}$
4.3	Снижение работоспособности	$1,4 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,2^*$
5.4	Психомоторная заторможенность	$1,2 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,1^{***}$
6.5	Самооценка (критичность)	$0,7 \pm 0,1$	$0,07 \pm 0,07^{***}$
7.6	Суточные колебания настроения	$0,9 \pm 0,2$	$0,1 \pm 0,1^{**}$
8.7	Беспомощность	$1,1 \pm 0,2$	$0,1 \pm 0,1^{**}$
9.	Никчемность	$1 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1^{**}$
10.8	Безнадежность (пессимизм)	$1,3 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1^{**}$
11.9	Общая оценка по шкале	$16,6 \pm 0,7$	$5,7 \pm 1,2^{***}$

Обозначения: достоверные различия до и после терапии: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

норадреналина, дофамина). Селективный агонист V₂ вазопрессиновых рецепторов, десмопрессин, модулирует катехоламинергическую передачу, нарушенную при локальных повреждениях мозга [36, 48]. Считают, что стимуляция мозговых вазопрессиновых рецепторов, локализованных на дофаминовых клеточных телах или терминалах, индуцирует высвобождение дофамина. Вероятно также, что вазопрессин действует на нейрональные проекции к дофаминергическим нейронам, что в целом приводит к повышению дофаминергической нейрональной активности и высвобождению дофамина [44, 52].

По данным литературы, аналог фрагмента эндогенного вазопрессина, АВП₍₄₋₈₎, влияет на транскрипцию мРНК фактора роста нервов (NGF), нейротрофического фактора мозгового происхождения (BDNF) в мозге взрослых крыс. При введении АВП достоверно повышалась экспрессия гена NGF и BDNF в коре и гиппокампе. Эти данные позволили предположить, что АВП селективно регулирует экспрессию генов нейротрофических факторов, важных компонентов ранней активации молекулярно-клеточных перестроек и изменений синаптической пластичности [68]. Как уже отмечалось, вазопрессин обладает нейротрофическими свойствами и активирует реорганизацию внутрицентральных связей посредством ремоделинга и спрутинга (sprouting) [32]. Вероятно, ДДАВП у больных с постинсультными депрессиями оптимизировал резервные, функционально неактивные внутрицентральные связи, в том числе имеющие отношение к лимбическому мозгу, позитивно влияя на церебральный кровоток [5, 59].

Таким образом, регресс депрессивной симптоматики у постинсультных больных при применении ДДАВП был, вероятно, обусловлен рядом механизмов: модуляцией вазопрессином катехоламинергической передачи, его нейротрофическим действием, активацией ремоделинга и позитивным влиянием на церебральный кровоток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вазопрессинергическая система является одной из важнейших регуляторных систем организма. Она обладает полипотентным влиянием на различные функции ЦНС, которое особенно выражено при отклонениях состояния организма от нормы. Спектр этих влияний постоянно уточняется, выявляются длительные вторичные эффекты. Полифункциональность действия вазопрессина создает как преимущества, так и определенные трудности, поскольку не всегда комбинации эффектов природного пептида могут отвечать конкретным требованиям клиники. В наших исследованиях установлено, что селективный агонист V₂-рецепторов вазопрессина – ДДАВП позитивно влияет на речь и внимание у больных с

различными формами афазий в отдаленном периоде инсульта, редуцирует тревожную и депрессивную симптоматику при постинсультных депрессиях и улучшает динамические показатели мозгового кровотока, особенно в бассейне той артерии, в которой развился инсульт. Следует заметить, что комбинация выявленных эффектов не противоречит целям конкретной медицинской практики. Таким образом, полученные данные указывают на новые свойства вазопрессина, расширяющие представления о его функциональной роли у человека и возможных показаниях к его применению у неврологических больных.

Литература

1. Ашмарин И.П. Перспективы практического применения и некоторых фундаментальных исследований малых регуляторных пептидов // *Вопр. мед. химии*. 1984. № 3. С. 2–7.
2. Балонов Л.Я., Деглин В.Л. Слух и речь доминантного и недоминантного полушарий. Л.: Наука, 1976. 218 с.
3. Белокосова С.Г., Дорофеева С.А., Клементьев Б.И., Балун О.А. Клиническая оценка применения вазопрессина в лечении афазий у постинсультных больных // *Журн. невропатол. и психиатр.* 1998. Т 98. № 7. С. 25–28.
4. Белокосова С.Г., Самойленко А.В., Миняева Н.А., Цикунов С.Г. Допплерографическая оценка церебральной гемодинамики у больных в отдаленном периоде инсульта // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2005. № 2. С. 60–65.
5. Белокосова С.Г., Цикунов С.Г. Редукция постинсультных депрессий под влиянием аргинин-вазопрессина. Теоретические и прикладные проблемы акмеологии: Сборник статей / Под ред. Ю.А. Шаранова. СПб.: СПбИПиА, 2009. С. 237–249.
6. Белокосова С.Г., Цикунов С.Г. Сравнительное исследование влияния аргинин-вазопрессина и пираретама на церебральную гемодинамику у больных, перенесших инсульт // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2005. № 4. С. 20–26.
7. Белокосова С.Г., Цикунов С.Г., Клементьев Б.И. Нейропептидная индукция компенсаторных процессов при афазиях // *Вестник РАМН*. 2002. № 9. С. 28–32.
8. Вартанян Г.А., Клементьев Б.И. Химическая симметрия и асимметрия мозга. Л.: Наука, 1991. С. 152.
9. Вартанян Г.А., Клементьев Б.И., Неуймина М.В., Новикова Т.А. Нейрогуморальная индукция структурно-функциональной компенсаторной реорганизации поврежденного мозга // *Вестник РАМН*. 1994. № 1. С. 25–27.
10. Вартанян И.А. Нейрофизиологические основы речевой деятельности // *Механизмы деятельности мозга человека. Ч. I. Нейрофизиология человека* / Под ред. Н.П. Бехтерева Л.: Наука, 1988. С. 608–659.

11. Гусев Е.И., Пышкина Л.И., Дзугаева Ф.К., Кабанов А.А. Церебральная и центральная гемодинамика у больных вертебрально-базиллярным инсультом // Журн. невропатол. и психиатр. 1994. Т. 94. № 2. P. 9–11.
12. Деглин В.Л., Черниговская Т.В. Решение силлогизмов в условиях переходящего угнетения правого и левого полушарий мозга // Физиология человека. 1990. Т. 16. № 5. С. 21–28.
13. Егоров А.Ю. Координация деятельности полушарий мозга человека при осуществлении когнитивных функций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1999. 44 с.
14. Лурья А.Р. Основные проблемы нейролингвистики. М.: Изд-во МГУ, 1975. 254 с.
15. Николаенко Н.Н., Егоров А.Ю., Траченко О.П., Гришицына М.А. Функциональная асимметрия мозга и принципы организации речевой деятельности // Физиология человека. 1998. Т. 24. № 2. С. 1–7.
16. Педанова Е.А., Савинич Е.В., Малаховский Ю.Е. и др. Первичный ночной энурез у детей // Педиатрия. 2002. № 6. С. 92–99.
17. Черниговская Т.В., Лях Н.Ю., Токарева Т.И. Латерализация восприятия слов в зависимости от лингвистических факторов // Физиология человека. 1996. Т. 22. № 4. С. 12–18.
18. Шабанов П.Д. Фармакология пептидных препаратов // Мед. академ. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 3–24.
19. Шохор-Троцкая М.К. Речь и афазия. М.: Изд-во ЭКСМО-Пресс, 2001. 416 с.
20. Угрюмов М.В. Дифференцировка крупноклеточных вазопрессинергических нейронов и её регуляция сигнальными молекулами в онтогенезе // Журн. эволюц. биохим. и физиол. 2002. Т. 38. № 5. С. 452–459.
21. 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. P. 29–39.
22. Altura B.M., Altura B.T. Actions of vasopressin, oxytocin, and synthetic analogs on vascular smooth muscle // Fed. Proc. 1984. Vol. 43. № 1. P. 80–86.
23. Beckwith B.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. № 8. P. 1327–1328.
24. Boyd S.K. Brain vasotocin pathways and the control of sexual behaviors in the bullfrog // Brain Res. Bull. 1997. Vol. 44. № 4. P. 345–350.
25. Brambilla F., Aguglia E., Massironi R. et al. Neuropeptide therapies in chronic schizophrenia: TRH and vasopressin administration // Neuropsychobiology. 1986. Vol. 15. № 3–4. P. 144–121.
26. Brinton R.D., Monreal A.W., Fernandes J.C. Vasopressin-induced neurotrophism in cultured hippocampal neurons via V1 receptor activation // J. Neurobiol. 1994. Vol. 25. № 4. P. 380–394.
27. Brinton R.E., Gruener R. Vasopressin promotes neurite growth in cultured embryonic neurons // Synapse. 1987. Vol. 1. № 4. P. 329–334.
28. Brudzynski S.M., Eckersdorf B., Golebiewski H. Regional specificity of the emotional-aversive response induced by carbachol in the cat brain: a quantitative mapping study // J. Psychiatry Neurosci. 1995. Vol. 20. № 2. P. 119–132.
29. Bunsey M., Kramer D., Kesler M. et al. Vasopressin metabolite increases attentional selectivity // Behav. Neurosci. 1990. Vol. 104. № 2. P. 277–287.
30. Callan M.B., Giger U., Catalfamo J.L. Effect of desmopressin on von Willebrand factor multimers in Doberman Pinschers with type 1 von Willebrand disease // Am. J. Vet. Res. 2005. Vol. 66. № 5: P. 861–867.
31. Chen J., Volpi S., Aguilera G. Anti-apoptotic actions of vasopressin in H32 neurons involve MAP kinase transactivation and Bad phosphorylation // Exp. Neurol. 2008. Vol. 211. № 2. P. 529–538.
32. 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. № 101. P. 19–26.
33. Cohen R.M., Cohen M.R. Peptide challenges in affective illness // J. Clin. Psychopharmacol. 1981. Vol. 1. № 4. P. 214–222.
34. De Wied D., Diamant M., Fodor M. Central nervous system effects of the neurohypophyseal hormones and related peptides // Front. Neuroendocrinol. 1993. Vol. 14. № 4. P. 251–302.
35. De Wied D., Sigling H.O. Neuropeptides involved in the pathophysiology of schizophrenia and major depression // Neurotox. Res. 2002. Vol. 4. № 5–6. P. 453–468.
36. Di Michele S., Ericson M., Sillen U. et al. The role of catecholamines in desmopressin induced locomotor stimulation. // J. Neurol. Transm. 1998. Vol. 105. № 10–12. P. 1103–1115.
37. Fernández N., García J.L., García-Villalón A.L. et al. Coronary vasoconstriction produced by vasopressin in anesthetized goats. Role of vasopressin V1 and V2 receptors and nitric oxide // Eur. J. Pharmacol. 1998. Vol. 342. № 2–3. P. 225–233.
38. Gemba H., Miki N., Sasaki K. Cortical field potentials preceding vocalization in monkeys // Acta Oto-Laryngologica. 1997. № 532 (Suppl.). P. 96–98.
39. Goodal G. Morphological complexity and cerebral lateralization // Neuropsychologia. 1984. Vol. 22. № 3. P. 375–380.
40. Griebel G., Stemmelin J., Gal C.S., Soubrie P. Non-peptide vasopressin V1b receptor antagonists as potential drugs for the treatment of stress-related disorders // Curr. Pharm. Des. 2005. Vol. 11. № 12. P. 1549–1559.

41. Hallbeck M., Hermanson O., Blomqvist A. Distribution of preprovasopressin mRNA in the rat central nervous system // *J. Comp. Neurol.* 1999. Vol. 411. № 2. P. 181–200.
42. 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. № 4. P. 1659–1668.
43. 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. № 3. P. 1702–1706.
44. Ishizawa H., Tabakoff B., Mefford N., Hoffman P.L. Reduction of arginin vasopressin binding sites in mouse lateral septum by treatment with 6-hydroxydopamine // *Brain Res.* 1990. Vol. 507. № 2. P. 189–194.
45. Kato Y., Igarashi N., Hirasawa A. et al. Distribution and developmental changes in vasopressin V2 receptor mRNA in rat brain // *Differentiation.* 1995. Vol. 59. № 3. P. 163–169.
46. Katusić Z.S. Endothelial L-arginine pathway and regional cerebral arterial reactivity to vasopressin // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 262. № 5. Pt. 2. H1557–1562.
47. Korda R.J., Douglas J.M. Attention deficits in stroke patients with aphasia // *J. Clin. Exp. Neuropsychology.* 1997. Vol. 19. № 4. P. 525–542.
48. 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. № 3. P. 357–361.
49. Koźniewska E., Szczepeńska-Sadowska E. V2-like receptors mediate cerebral blood flow increase following vasopressin administration in rats // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990. Vol. 15. № 4. P. 579–585.
50. Murphy K., Corfield D.R., Guz A. et al. Cerebral areas associated with motor control of speech in humans // *J. Appl. Physiol.* 1997. Vol. 83. № 5. P. 1438–1447.
51. 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. № 1. P. 533–535.
52. Phillips P.A., Kelly J.M., Abrahams J.M. et al. Vasopressin receptors in rat brain and kidney: studies using a radio-iodinated V1 receptor antagonist // *J. Hypertens.* 1988. Vol. 6. № 4 (Suppl.). S. 550–553.
53. Raggenbass M. Overview of cellular electrophysiological actions of vasopressin // *Eur. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 583. № 2–3. P. 243–254.
54. Ring R.H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development // *Curr. Pharm. Des.* 2005. Vol. 11. № 2. P. 205–225.
55. Suzuki Y., Satoh S., Kimura M. et al. Effects of vasopressin and oxytocin on canine cerebral circulation in vivo // *J. Neurosurg.* 1992. Vol. 77. № 3. P. 424–431.
56. Suzuki Y., Satoh S., Oyama H. et al. Regional differences in the vasodilator response to vasopressin in canine cerebral arteries in vivo // *Stroke.* 1993. Vol. 24. № 7. P. 1049–1053.
57. Takayasu M., Kajita Y., Suzuki Y. et al. Triphasic response of rat intracerebral arterioles to increasing concentrations of vasopressin in vitro // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 1993. Vol. 13. № 2. P. 304–309.
58. Tsikunov S.G., Belokoskova S.G. Psychophysiological analysis of the influence of vasopressin on speech in patients with post-stroke aphasia // *Span. J. Psychology.* 2007. Vol. 1. № 1. P. 180–190.
59. Tsikunov S.G., Belokoskova S.G. Clinical efficacy of vasopressin in the treatment of poststroke depression // *Eur. Neuropsychopharmacology.* 2005. Vol. 15 (Suppl. 2). S. 127.
60. Toufexis D., Davis C., Hammond A., Davis M. Sex differences in hormonal modulation of anxiety measured with light-enhanced startle: possible role for arginine vasopressin in the male // *J. Neurosci.* 2005. Vol. 25. № 39. P. 9010–9016.
61. 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. № 1. P. 105–118.
62. Tsuneyoshi I., Onomoto M., Yonetani A., Kanmura Y. Low-dose vasopressin infusion in patients with severe vasodilatory hypotension after prolonged hemorrhage during general anesthesia // *J. Anesth.* 2005. Vol. 19. № 2. P. 170–173.
63. 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. № 12. P. 5015–5033.
64. 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. № 4. P. 377–385.
65. Voorhuis T.A., de Kloet E.R., de Wied D. The distribution and plasticity of [³H]vasopressin-labelled specific binding sites in the canary brain // *Brain Res.* 1988. Vol. 457. № 1. P. 148–153.
66. Ween J.E., Verfaellie M., Alexander M.P. Verbal memory function in mild aphasia // *Neurology.* 1996. Vol. 47. № 3. P. 795–801.
67. Wu P.H., Lanca A.J., Liu J.F. et al. Peripheral injection of arginin-8-vasopressin increases Fos (Fos) in specific brain areas // *Eur. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 281. № 3. P. 263–269.
68. Zhou A.W., Li W.X., Guo J. et al. Facilitation of AVP(4-8) on gene expression of BDNF and NGF in rat brain // *Peptides.* 1997. Vol. 18. № 8. P. 1179–1187.