

*На правах рукописи*

БЕЛОКОСКОВА

Светлана Георгиевна

ИНДУКЦИЯ ВАЗОПРЕССИНОМ КОМПЕНСАТОРНЫХ  
ПРОЦЕССОВ ПРИ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ

03.03.01 — физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:  
руководитель лаборатории психофизиологии эмоций  
Физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «ИЭМ»,  
доктор медицинских наук, профессор С.Г. Цикунов

Санкт-Петербург

2018

|   |    |
|---|----|
| Введение.....   | 6  |
| Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....  | 17 |
| 1.1. Современные представления о роли вазопрессина в регуляции функций мозга.....   | 17 |
| 1.2. Нейрофизиология и патология эмоций. Патогенез, факторы риска и методы лечения постинсультной депрессии.....  | 23 |
| 1.3. Роль вазопрессина в модуляции реакций на стресс, в регуляции эмоций в норме и при патологии.....   | 37 |
| 1.4. Регуляция мозгового кровотока в норме и при патологии.....   | 45 |
| 1.5. Роль аргинин-вазопрессина в регуляции церебрального кровотока.....   | 51 |
| 1.6. Нейрофизиология речевой деятельности. Афазии после инсультов: патогенез, клинические проявления, лечение.....  | 52 |
| 1.7. Роль вазопрессина в социальных коммуникациях, в модуляции речевой функции у человека.....  | 56 |
| 1.8. Патогенез и патофизиология инсульта. Механизмы нейропластичности.....  | 57 |
| 1.9. Роль вазопрессина в компенсаторно-восстановительных процессах мозга после повреждения.....   | 63 |
| 1.10. Двигательная функция. Нарушения двигательной функции и методы их лечения у больных с инсультами, болезнью Паркинсона и паркинсонизмом различного генеза.....            | 66 |
| 1.11. Роль вазопрессина в модуляции двигательной функции.....   | 71 |
| 1.12. Нейрофизиология анализатора чувствительности. Этиология, патогенез, клиника и основные методы лечения нарушений чувствительности после инсульта.....                    | 74 |
| 1.13. Роль аргинин-вазопрессина в сенсорных процессах.....  | 78 |
| 1.14. Современные представления об патогенезе, клинике и лечении болевого синдрома, его особенности у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника..... | 80 |
| 1.15. Роль аргинин-вазопрессина в модуляции ноцицепции.....   | 90 |

|   |     |
|---|-----|
| 1.16. Нейрофизиология процессов памяти и её нарушения у больных с инсультами и дисциркуляторными энцефалопатиями. Методы оценки слухоречевой памяти. Модификация метода А.Р. Лурия..... | 98  |
| 1.17. Современные представления о роли вазопрессина в модуляции процессов памяти и его эффективность в коррекции мнестических расстройств.....  | 106 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....   | 114 |
| 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....  | 114 |
| 2.2. Физиологические, психоневрологические, нейропсихологические исследования.....  | 117 |
| 2.2.1. Методы оценки тяжести неврологических расстройств и функционального состояния больных с инсультами.....  | 117 |
| 2.2.2. Методы диагностики депрессивных состояний.....   | 118 |
| 2.2.3. Методы определения доминантности полушария по профилю моторной асимметрии.....   | 119 |
| 2.2.4. Методы определения личностных особенностей больных.....  | 200 |
| 2.2.5. Методы оценки состояния когнитивных функций.....   | 200 |
| 2.2.6. Методы исследования речевой функции.....   | 200 |
| 2.2.7. Методы оценки силы и тонуса мышц конечностей .....   | 121 |
| 2.2.8. Методы оценки нарушений чувствительности .....   | 121 |
| 2.2.9. Методы оценки выраженности паркинсонического синдрома.....   | 121 |
| 2.2.10. Методы оценки болевого синдрома .....   | 124 |
| 2.2.11. Методы оценки слухоречевой памяти .....   | 125 |
| 2.2.12. Методы оценки церебрального кровотока .....   | 126 |
| 2.3. Способы введения аргинин-вазопрессина и пирацетама .....   | 127 |
| 2.4. Методы статистической обработки данных.....  | 127 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....   | 129 |
| 3.1. Выявление факторов риска развития постинсультных депрессий .....   | 129 |
| 3.2. Влияние аргинин-вазопрессина на депрессивные расстройства у больных с инсультами.....  | 132 |

|   |     |
|---|-----|
| 3.3. Влияние аргинин-вазопрессина на церебральный кровоток и динамику афазий у больных с инсультами.....  | 135 |
| 3.3.1. Оценка влияния аргинин-вазопрессина на афазии и эффективность повторных курсовых введений нейропептида.....  | 135 |
| 3.3.2. Оценка влияния аргинин-вазопрессина на мозговой кровоток у больных с афазиями после инсульта.....  | 136 |
| 3.4. Влияние аргинин-вазопрессина на мозговой кровоток у больных в резидуальном периоде инсульта.....   | 138 |
| 3.4.1. Сравнение влияния аргинин-вазопрессина и пирацетама на мозговой кровоток у больных, перенесших инсульт.....  | 140 |
| 3.4.2. Сопоставление особенностей влияния аргинин-вазопрессина и пирацетама на неврологические нарушения у больных с инсультами.....                          | 141 |
| 3.5. Оценка влияния аргинин-вазопрессина на двигательные расстройства у больных с инсультами.....   | 142 |
| 3.5.1. Влияние аргинин-вазопрессина на мышечную силу у больных после инсульта.....  | 142 |
| 3.5.2. Влияние аргинин-вазопрессина на спастичность у больных, перенесших инсульт.....  | 144 |
| 3.5.3. Эффективность аргинин-вазопрессина в лечении больных с болезнью Паркинсона и с паркинсонизмом различного генеза.....                                   | 146 |
| 3.6. Эффективность аргинин-вазопрессина в коррекции нарушений чувствительности у больных после инсульта.....  | 152 |
| 3.7. Эффективность аргинин-вазопрессина в лечении вертеброгенного болевого синдрома у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника..... | 155 |
| 3.8. Исследование слухоречевой памяти и обучения с использованием модификации теста А.Р. Лурия у больных с цереброваскулярными заболеваниями.....             | 162 |
| 3.9. Оценка влияния аргинин-вазопрессина на нарушения вербальной памяти и обучения у больных с инсультами.....  | 167 |

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 170 |
| Заключение.....                      | 202 |
| Выводы.....                          | 204 |
| Практические рекомендации.....       | 206 |
| Список основных сокращений.....      | 207 |
| Список литературы.....               | 210 |

Актуальность исследования. В настоящее время широко распространены цереброваскулярные (ЦВЗ) и нейродегенеративные заболевания, которые часто сопровождаются психоневрологическими осложнениями. Имеющиеся лекарственные средства не в полной мере решают проблему восстановления функций мозга. В этой связи актуален поиск новых методов терапии таких расстройств.

Известно, что у млекопитающих регуляторные пептиды модулируют широкий спектр физиологических явлений — от локальных реакций, реализуемых в пределах отдельных популяций клеток, до генерализованных общефизиологических процессов (Гомазков О.А., 2004, 2005). При повреждениях центральной нервной системы (ЦНС) благодаря своему модуляторному действию нейропептиды устраняют общую дезинтеграцию во взаимодействии сложных молекулярно-биологических механизмов, что приводит к восстановлению их баланса (Гусев Е.И. и др., 2002). В этой связи представляется перспективным изучение терапевтического потенциала аналогов эндогенных нейропептидов, поскольку в клинической практике число применяющихся препаратов пептидной природы не превышает десятка.

Важное место среди нейропептидных систем занимает вазопрессинергическая система. Вазопрессин у грызунов и человека фигурирует под названием аргинин-вазопрессин (АВП). АВП реализует свои периферические и центральные эффекты путем активации 3 типов рецепторов: рецепторов 1a типа (Avpr1a), 1b типа (Avpr1b или V3R) и 2 типа (Avpr2) (Ring R.H., 2005; Lolait S. J. et al., 2007; Koshimizu T.A. et al., 2012). Общепринято, что в мозге преобладают рецепторы АВП 1 типа (Ring R.H., 2005; Koshimizu T.A. et al., 2012). В литературе в основном представлены данные об эффектах активации этих рецепторов. При этом известны лишь периферические эффекты активации рецепторов 2 типа, а их центральные эффекты изучены мало.

Степень разработанности проблемы. Выделяют центральную и периферическую вазопрессинергическую систему. Вазопрессин у грызунов и человека фигурирует под названием аргинин-вазопрессин (АВП). АВП реализует свои эффекты через 3 типа рецепторов, связанных с G-белком: рецепторы 1a типа (Avpr1a), 1b типа (Avpr1b или V3R) и 2 типа (Avpr2) (Ring R.H., 2005; Lolait S. J. et al., 2007; Koshimizu T.A. et al., 2012). Результаты активации рецепторов АВП 1 и 2 типа отличаются путями передачи сигнала. Роль различных рецепторов АВП изучена в основном у грызунов. Общепринято, что в мозге преобладают рецепторы 1 типа. Эти рецепторы участвуют в модуляции процессов памяти (Mishima K. et al., 2003; Bielsky I.F. et al., 2004, 2005; Egashira N. et al., 2004, 2009; Bester-Meredith J.K. et al., 2015), в регуляции социальных коммуникаций (Iijima M. et al., 2005; Varga J. et al., 2015). При активации Avpr1a снижается регионарный мозговой кровоток (Takayasu M. et al., 1993; Kozniewska E. et al., 2008; Alonso G., 2009; Chelko S.P. et al., 2013), повышается локомоторная активность у грызунов (Tsunematsu T. et al., 2008; Li J.D. et al., 2009; Masuki S. et al., 2013), выявляются нейропротективные и антиапоптотические эффекты (Chen Q. et al., 2000b; Chen J. et al., 2008, 2009, 2010), при слабой боли наблюдается аналгезия, при выраженной боли — гипералгезия (Ahn D.K. et al., 2001; Honda K. et al., 2009; Juif P.E. et al., 2013; Qiu F. et al., 2014). Активация рецепторов АВП 1 типа вызывает повышение стресс-реактивности, тревожности и депрессивности у грызунов (Bielsky I.F. et al., 2005; Aguilera G. et al., 2008; Neumann I.D. et al., 2012). В этой связи рассматривается возможность применения антагонистов рецепторов 1 типа для коррекции депрессивных и тревожных расстройств у человека (Griebel G. et al., 2002, 2003; Serradeil-Le Gal C. et al., 2005; Breuer M.E. et al., 2009; Iijima M. et al., 2014).

При этом имеются лишь единичные сведения об участии рецепторов АВП 2 типа в регуляции функций мозга. Показано, что активация этих рецепторов не влияет или снижает стресс-реактивность у грызунов (Kvetnanský R. et al., 1988; Kjaer A. et al., 1993; Zelena D. et al., 2006), сопровождается повышением регионарного мозгового кровотока (Kozniewska E. et al., 1990; Azuma N. et al., 2003), вызывает аналгезию (Kumar S. et al., 2011; Yang J., Pan Y. J. et al., 2012a; Zhao

Х.У. et al., 2015), способствует улучшению слухоречевой памяти у больных с неврологическими расстройствами (Бахарев В.Д., 1989) и восстановлению речевой функции у больных с афазиями после инсульта (Белокоскова С.Г. и др., 1998). При этом в литературе не рассматривается использование агонистов АВП 2 типа в лечении неврологических нарушений.

#### Цель работы:

Изучить роль рецепторов вазопрессина 2 типа в регуляции функций центральной нервной системы и разработать методы коррекции нарушений эмоциональной сферы, речевой, двигательной функции, функции чувствительности, памяти, ноцицепции, мозгового кровотока у неврологических больных с использованием агонистов этих рецепторов.

#### Задачи исследования:

1. Выявить факторы риска развития постинсультной депрессии с учетом типа личности, полушарной локализации инсульта и профиля моторной асимметрии больных.
2. Оценить влияние аргинин-вазопрессина на депрессивные состояния у больных, перенесших инсульт.
3. Изучить взаимосвязь изменений церебрального кровотока и динамики речевых расстройств при лечении аргинин-вазопрессином больных с афазиями после инсульта с оценкой влияния на речь повторных курсов лечения нейропептидом.
4. Охарактеризовать влияние агониста Avpr2, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина, ДДАВП, на мозговой кровоток у больных в резидуальном периоде инсульта.
5. Охарактеризовать эффективность аргинин-вазопрессина в лечении двигательных нарушений у больных с инсультами.
6. Оценить влияние аргинин-вазопрессина на выраженность клинических проявлений болезни Паркинсона и паркинсонизма различного генеза.



7. Охарактеризовать особенности влияния аргинин-вазопрессина на центральные нарушения чувствительности у больных с инсультами.

8. Оценить влияние аргинин-вазопрессина на болевой синдром у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.

9. Охарактеризовать информативность модификации теста А.Р. Лурия для оценки вербальной памяти и обучения у больных с цереброваскулярными заболеваниями и с её использованием оценить влияние ДДАВП на нарушения вербальной памяти и обучения у больных с инсультами.

#### Научная новизна исследования.

Показана роль рецепторов вазопрессина 2 типа в регуляции эмоциональной сферы, речевой, двигательной функции, функции чувствительности, памяти, ноцицепции, мозгового кровотока. С использованием метода фармакологического анализа при ишемических и дегенеративно-дистрофических повреждениях ЦНС выявлены новые эффекты активации рецепторов АВП 2 типа.

Впервые установлено, что депрессивные состояния после инсульта развиваются при повреждении доминантного по двигательной функции полушария, при наличии у больных с инсультами в преморбиде нейротизма и при сочетании нейротизма с экстравертированностью.

Установлено, что при активации  $A_{vpr2}$  посредством ДДАВП наблюдается редукция апатоадинамических депрессивных расстройств после инсульта.

Впервые показано, что оптимизирующее влияние ДДАВП на церебральный кровоток у больных, перенесших инсульт, сочетается с регрессом у них афатических расстройств, а повторные курсовые введения нейропептида сопровождаются дополнительным улучшением речи. У больных с афазиями после инсульта агонист  $A_{vpr2}$ , ДДАВП, повышает исходно сниженные средние линейные скорости кровотока в церебральных сосудах до нормального возрастного уровня. Повышение мозгового кровотока наблюдается в том сосудистом бассейне, в котором у большинства больных развился инсульт. У больных с афазиями после

инсульта особенности влияния ДДАВП на динамические характеристики кровотока сопоставимы с эффектами пирацетама.

Установлена эффективность агониста  $\text{Avpr2}$ , ДДАВП, в лечении центральных двигательных нарушений у больных в отдаленном периоде инсульта. Показано, что нейропептид увеличивает мышечную силу и снижает спастичность, причем более отчетливо в случаях легких гемипарезов, грубой и выраженной спастичности.

При применении ДДАВП наблюдается редукция основных и сопутствующих клинических проявлений болезни Паркинсона и паркинсонизма различного генеза. Лечебный эффект нейропептида проявляется в снижении выраженности тремора, брадикинезии и гипокинезии, ригидности, расстройств мотивации.

Впервые показано, что агонист  $\text{Avpr2}$ , ДДАВП, эффективен в коррекции центральных нарушений чувствительности у больных после инсульта. После терапии ДДАВП снижается выраженность расстройств болевой, температурной, тактильной чувствительности, двухмерно-пространственного чувства; нарушений поверхностной и глубокой чувствительности, простых и сложных видов чувствительности.

Выявлено, что ДДАВП эффективен в лечении острой вертеброгенной боли у больных дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника. У больных с ирритативно-рефлекторным синдромом и радикулопатиями ДДАВП проявляет умеренный анальгетический эффект, способствует редукции связанных с болью астенодепрессивных расстройств. Показана высокая информативность модифицированного теста А.Р. Лурия для оценки вербальной памяти и обучения у больных с цереброваскулярными заболеваниями.

#### Теоретическое и практическое значение работы.

Обнаруженные новые свойства агониста  $\text{Avpr2}$  в модуляции эмоций, речи, мозгового кровотока, двигательной функции, чувствительности и боли расширяют современное представление о роли вазопрессинергической системы мозга и её отдельных рецепторов в регуляции центральных функций. Выявленные эффекты

свидетельствуют о перспективности использования агонистов рецепторов АВП 2 типа в коррекции функций мозга после его повреждений, что позволит повысить эффективность терапии таких расстройств. Определение факторов риска развития депрессивных состояний после инсульта позволит уточнить основные звенья патогенеза постинсультных депрессий и выявить пациентов, склонных к формированию таких расстройств. По результатам исследований разработаны «Способ лечения афазий», «Способ лечения болевого синдрома у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника», новизна которых подтверждена выдачей патентов РФ на изобретение. Созданы, зарегистрированы и внедрены в лечебную работу клиники ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» 3 новые медицинские технологии. Результаты работы целесообразно использовать в курсах лекций по физиологии, фармакологии и неврологии в учебных заведениях биологического и медицинского профиля.

#### Методология и методы исследования.

Методология исследования состояла в оценке выраженности психоневрологических расстройств у больных, перенесших инсульт, у пациентов с паркинсоническим синдромом и с вертеброгенными болями. Факторы риска развития постинсультных депрессий определяли с учетом полушарной локализации инсульта, профиля моторной асимметрии и личностных свойств больных. У больных с инсультами оценивали мозговой кровоток. Для определения эффективности агониста  $Avpr2$ , ДДАВП, в коррекции аффективных, речевых нарушений, расстройств чувствительности и движений, мозгового кровотока, в лечении вертеброгенного болевого синдрома использовали общепринятые методы общеклинического, нейропсихологического и психоневрологического обследования, доплерографию.

#### Положения, выносимые на защиту.

1. Выявлены новые свойства аргинин-вазопрессина, связанные с участием нейропептида в регуляции различных функций ЦНС путем активации

Avpr2. Установлено, что рецепторы вазопрессина 2 типа вовлечены в модуляцию стресс-реактивности и регуляцию эмоций, в модуляцию речевой и двигательной функции, функции чувствительности, в ауторегуляцию мозгового кровотока, а при нарушениях этих функций агонист Avpr2 при интраназальном введении в субэндокринных дозах способствует их редукции. Одним из механизмов восстановления функций ЦНС является позитивное влияние агониста Avpr2 на мозговой кровоток.

2. Вазопрессинергическая система влияет на стресс-реактивность и участвует в модуляции эмоций. Агонист Avpr2, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин, ДДАВП, у больных с постинсультными депрессиями проявляет антидепрессивные свойства, то есть, демонстрирует эффекты, противоположные эффектам активации рецепторов вазопрессина 1 типа. Факторами риска развития постинсультных депрессий является локализация инсульта в доминантном по двигательной функции полушарии, наличие у больных с инсультами в преморбиде нейротизма, сочетание у них нейротизма и экстравертированности.

3. Вазопрессинергическая система вовлечена в модуляцию мозгового кровотока и вносит вклад в его ауторегуляцию. У больных в резидуальном периоде инсульта вазопрессин путем активации рецепторов 2 типа повышает исходно сниженные средние линейные скорости мозгового кровотока в магистральных церебральных артериях и увеличивает регионарный мозговой кровоток в том сосудистом бассейне, в котором у больных развился инсульт.

4. Вазопрессин участвует в регуляции социальных коммуникаций. Агонист Avpr2, ДДАВП, снижает выраженность хронических афатических постинсультных расстройств, а его повторное курсовое применение способствует дальнейшим компенсаторно-восстановительным перестройкам речевой функции. Одним из механизмов восстановления речи у больных с афазиями после инсульта является оптимизация агонистом Avpr2 мозгового кровотока.

5. Вазопрессинергическая система вовлечена в модуляцию двигательной функции. У больных, перенесших инсульт, агонист Avpr2, ДДАВП, увеличивает мышечную силу и снижает патологически повышенный мышечный тонус в

паретичных конечностях, причем более отчетливо в случаях легких гемипарезов, грубой и выраженной спастичности. У больных с паркинсоническим синдромом агонист Avpr2 способствует редукции моторных проявлений заболевания: тремора, ригидности, брадикинезии и гипокинезии, и сопутствующих расстройств мотивации.

6. Вазопрессинергическая система участвует в регуляции чувствительности. Агонист Avpr2, ДДАВП, снижает выраженность центральных расстройств чувствительности у больных, перенесших инсульт. После терапии нейропептидом восстанавливается болевая, температурная, тактильная чувствительность, двухмерно-пространственное чувство; снижается выраженность нарушений поверхностной, глубокой чувствительности, простых и сложных форм чувствительности.

7. Вазопрессинергическая система вовлечена в модуляцию восприятия боли. У больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника аргинин-вазопрессин, активируя Avpr2, способствует редукции острой спондилогенной боли и связанных с ней астенодепрессивных расстройств.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Личное участие автора состояло в предложении основной идеи исследования, разработке дизайна проведенных исследований, отработке необходимых методологических подходов. Автором лично проведен анализ данных литературы, осуществлены клинические исследования, составившие основное содержание работы, собран необходимый фактический материал и проведена статистическая обработка результатов, проведен анализ результатов исследования и их оформление, сформулированы научные положения, подготовлены публикации по результатам проведенных исследований.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных результатов обеспечена большим количеством верифицированных клинических наблюдений, использованием современных

методов исследования. Основные выводы работы и выносимые на защиту положения являются обоснованными и полностью соответствуют полученным результатам. Достоверность выводов подтверждается корректной статистической обработкой данных.

Основные теоретические положения и практические результаты работы были представлены на научных семинарах и заседаниях Физиологического отдела ФГБНУ «ИЭМ»; на Всероссийской конференции «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии» (Санкт-Петербург, 1999); конференции, посвященной 150-летию И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 1999); XXX Совещании по проблемам ВНД (Санкт-Петербург, 2000); научной конференции «Актуальные проблемы фундаментальных исследований в области биологии и медицины» (Санкт-Петербург, 2000); XVIII съезде физиологов России (Казань, 2001); II международном конгрессе, IX Средиземноморском конгрессе Психиатрической Ассоциации (Барселона, Испания, 2002); конференции «Нейрофармакология в XXI» веке (СПб., 2002); IV Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 80-летию ФИН им. И.П. Павлова РАН «Механизмы функционирования висцеральных систем» (Санкт-Петербург, 2005); 8 Европейской Коллегии по Нейропсихофармакологии (ECNP) (Москва, 2005); I Международном конгрессе «Психосоматическая медицина–2006» (Санкт-Петербург, 2006); III съезде фармакологов России «Фармакология — практическому здравоохранению» (Санкт-Петербург, 2007); 6 научно-практической конференции «Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике и в эксперименте» (Санкт-Петербург, 2007); 2 Международном конгрессе «Психосоматическая медицина — 2007» (Санкт-Петербург, 2007); 11, 14, 17, 23 Мультидисциплинарной международной конференции по нейронауке и биологической психиатрии ««Stress and Behavior» (Санкт-Петербург, 2008, 2010, 2012, 2016); XIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2008); 6 Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2010); XXI съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (Калуга, 2010); VII Сибирском

Физиологическом съезде (Красноярск, 2012); IV Всероссийской научной конференции «Микроциркуляция в клинической практике» (Москва, 2012); Всероссийской научной конференции с международным участием «Фармакология и нейропротекция» (Санкт-Петербург, 2013); Российской научной конференции «Фармакология экстремальных состояний», посвященной 150-летию Н.П. Кравкова (Санкт-Петербург, 2015); III Всероссийской научной конференции молодых ученых «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия» (Санкт-Петербург, 2016); 4 научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург, 2016); Российской научной конференции «Фармакология регуляторных нейропептидов», посвященной 125-летию акад. С.В. Аничкова (Санкт-Петербург, 2017 г.); 5 научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация — 2017» (Санкт-Петербург, 2017 г.).

Внедрение результатов в практику. На основании результатов исследования созданы новые медицинские технологии: 1. Технология лечения расстройств речи у больных с афазией / Информационный реестр новых технологий ФГБНУ «ИЭМ», рег.№ 0557–1405 от 23.12.2014 г.; 2. Технология восстановления чувствительности после инсультов и травм мозга / Информационный реестр новых технологий ФГБНУ «ИЭМ», рег.№ 0557–15001 от 04.12.2015 г., 3. Технология коррекции недостаточности мозгового кровообращения посредством нейропептида аргинин-вазопрессина в условиях стентирования мозговых артерий / Информационный реестр новых технологий ФГБНУ «ИЭМ», рег.№ 0557–15112 от 24.12.2015 г. Материалы диссертационного исследования внедрены в лечебную работу клиники ФГБНУ «ИЭМ».

Публикации по теме диссертации. По теме работы опубликована 51 печатная работа, в том числе 22 статьи, из них 17 статей в журналах, входящих в перечень ВАК РФ, 29 тезисов, 2 методические рекомендации, 2 патента РФ на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из следующих разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы» и «Список литературы». Диссертация изложена на 286 страницах машинописного текста, содержит 28 таблиц и 7 рисунков. Список литературы включает 750 источников, из них 116 отечественных и 634 зарубежных.



### 1.1. Современные представления о роли вазопрессина в регуляции функций мозга

Первые исследования нейробиологии вазопрессина были проведены в конце 19 века, когда G. Oliver и E.A. Schäfer предположили, что задняя доля гипофиза регулирует специфические функции мозга (Landgraf R., 2004). С. Ramon y Cajal (1894) описал нейрональные пути от супраоптического ядра (СОЯ) в гипоталамус и заднюю долю гипофиза. E. Sharrer, B. Sharrer (1930) показали, что в ряде нейронов гипоталамуса позвоночных и беспозвоночных высвобождение веществ осуществляется из нейросекреторных гранул. W. Bergmann, E. Scharrer (1951) обнаружили наличие нейросекреции в задней доле гипофиза, что позволило им предположить, что вазопрессин (ВП) синтезируется в гипоталамусе, затем транспортируется через аксоны СОЯ и паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса в заднюю долю гипофиза. Позже V. du Vigneaud и, независимо от него, R. Acher (1955) выделили и синтезировали пептид, проявляющий антидиуретические свойства.

ВП представляет собой небольшой пептид, состоящий из 9 аминокислот. У человека и у большинства млекопитающих в молекуле ВП в позиции 8 расположен аргинин (Cys–Tyr–Phe–Gln–Asn–Cys–Pro–Arg–Gly–NH<sub>2</sub>), тогда как у парнокопытных, в том числе у свиней — лизин (Cys–Tyr–Phe–Gln–Asn–Cys–Pro–Lys–Gly–NH<sub>2</sub>). Соответственно, в литературе ВП у грызунов и человека фигурирует под названием аргинин-вазопрессин (АВП).

У человека АВП образуется из препропептида, закодированного в гене, расположенного в 20 хромосоме (Ring R.H., 2005). Предшественник АВП (препро-АВП) преобразуется в про-АВП. Про-АВП расщепляется на АВП, нейрофизин II и гликопротеин (Koshimizu T.A. et al., 2012; Nagiwaru D., et al., 2014). 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 (Ring R.H., 2005).

АВП синтезируется у крыс главным образом в ПВЯ и СОЯ гипоталамуса (Ring R.H., 2005; Aguilera G. et al., 2008). Установлены и другие места синтеза АВП: в супрахиазмальном ядре (СХЯ), ядре конечной полоски (bed n. stria terminalis, BNST), в медиальных ядрах миндалины, сосудистом (хориоидальном) сплетении, голубом пятне (LC), гиппокампе и зубчатой извилине, дорзальной тегментальной области, парабрахиальных ядрах, обонятельной луковице и т.д. (Ring R.H., 2005; Stoop R., 2012).

АВП осуществляет свои эффекты посредством эндокринной, паракринной и аутокринной регуляции. Установлено, что АВП может высвобождаться из тел и дендритов нейросекреторных нейронов, из терминалей аксонов, что обеспечивает его местное высвобождение или дистанционную доставку в различные регионы мозга (Landgraf R. et al., 2004; Stoop R., 2012; Varibeau D.A. et al., 2015). Эндокринная регуляция осуществляется гормоном на клетки-мишени, расположенные на любом расстоянии от места его продукции. Модуляторные эффекты АВП осуществляются посредством аутокринной и паракринной регуляции (Ludwig M., et al., 2016). При аутокринной регуляции (ауторегуляции) нейросекреторная клетка, в которой синтезируется пептид, является одновременно и клеткой-мишенью. При паракринной регуляции нейросекреторные клетки и клетки-мишени расположены рядом, нейропептид достигает мишени путем диффузии в межклеточном пространстве (Ludwig M., et al., 2016). При наличии различных парадигм регуляции создаются разнообразные комбинации нейромодуляторного и нейротрансмиттерного действия нейропептида в пространстве и времени, и теоретически неограниченную вариабельность результатов межнейронального взаимодействия (Landgraf R. et al., 2004; Stoop R., 2012; Varibeau D.A. et al., 2015).

Выделяют периферическую и центральную вазопрессинергические системы (Ring R.H., 2005; Aguilera G. et al., 2008). К периферической вазопрессинергической системе относят АВП, синтезирующийся в крупноклеточных ядрах,

высвобождающийся в периферическую циркуляцию из нервных терминалей задней доли гипофиза, реализующий гормональные эффекты: регуляцию водного гомеостаза, системного артериального давления (АД), вазоконстрикцию, свертывание крови, гликолиз и глюконеогенез, метаболизм свободных жирных кислот в печени (Ring R.H., 2005; Koshimizu T.A. et al., 2012).

Содержание АВП в крови и ликворе определяется значениями осмолярности. При нормальном потреблении воды у человека концентрация АВП в плазме крови в среднем составляет  $2,0 \pm 0,3 \cdot 10^{-12}$  –  $12,7 \pm 3,8 \cdot 10^{-12}$  г/мл, в ликворе —  $16,1 \pm 3,8 \cdot 10^{-12}$  г/мл; в плазме крови у крыс —  $11 \pm 1 \cdot 10^{-12}$  г/мл (Baylis P.H. et al., 1980; Faraci F.M. et al., 1988; Koshimizu T.A. et al., 2012; Zhao X.Y. et al., 2015). Повышение осмолярности или АД, гиповолемиа стимулируют синтез АВП (Ring R.H., 2005; Koshimizu T.A. et al., 2012).

Центральная вазопрессинергическая система включает места синтеза и высвобождения АВП в ЦНС, где нейропептид действует как нейромодулятор/нейротрансмиттер и регулирует связанные с ЦНС функции, такие как нейроэндокринная реактивность, обучение и память, социальное поведение и т.д. (Ring R.H., 2005). К этой системе относится АВП, синтезирующийся в парвоцеллюлярных (мелкоклеточных) нейронах ПВЯ гипоталамуса. Окончания аксонов этих нейронов, содержащие АВП, проецируются в гипоталамическое порталное капиллярное сплетение, расположенное в наружной пластинке медиального возвышения, откуда АВП попадает в переднюю долю гипофиза (Ring R.H., 2005; Koshimizu T.A. et al., 2012). К этой системе также относится также АВП, синтезирующийся в экстрагипоталамических областях.

David de Wied с соавторами (De Wied D. et al., 1993) впервые обнаружили центральные эффекты АВП. В последующем было показано, что АВП вовлечен в процессы дифференцировки и развития нервной системы (Chen Q. et al., 2000a), в терморегуляцию (Kovacs G.L. et al., 1992; Ring R.H., 2005), в регуляцию циркадной ритмичности (Kalsbeek A. et al., 2010) и локомоторного поведения (Di Michele S. et al., 1998), в модуляцию сенсорных процессов (Wacker D.W. et al., 2010) и процессов ноцицепции (Yang J. et al., 2006a, b, c, d, e, f, g, h; 2007a, b, c, d; 2009a, b, c), в

регуляцию тонуса церебральных сосудов (Гуревич М.И. и др., 1989; de Aguilera E.M. et al., 1990; Azuma N. et al., 2003; Katusić Z.S., 1992a; Kozniowska E. et al., 2008; Martinez M.C. et al., 1994), в модуляцию процессов внимания (Белокоскова С.Г. и др., 1998; Skorpkova J. et al., 1991), обучения и памяти (Бахарев В.Д., 1989; De Wied D. et al., 1993; De Vito L.M. et al., 2009; Koshimizu T.A. et al., 2012), в модуляцию реакций на стресс, регуляцию эмоций (Dinan T.G. et al., 2005; Ring R.H., 2005; Aguilera G. et al., 2008; Koshimizu T.A. et al., 2012; Yang J., 2012a; Goncharova N.D., 2013; Brunnieb C. et al., 2013) и автономных функций (Koshimizu T.A. et al., 2012; Juul K.V. et al., 2014). Установлено участие АВП в нейропротекции, ремоделинге, апоптозе, ангиогенезе (Brinton R.D. et al., 1994; Chen Q. et al., 2000b; Zenina T.A. et al., 2007; Chen J. et al., 2008, 2009, 2010; Alonso G., 2009).

Для АВП характерны доза-зависимые эффекты: в эндокринных дозах нейропептид проявляет свойства гормона, а в субэндокринных — свойства нейротрансмиттера и нейромодулятора (Ring R.H., 2005; Koshimizu T.A. et al., 2012). В клинической практике используется синтетический аналог  $\text{Avpr}_2$ , ДДАВП, который синтезирован Zaoral M. в 1967 г. Под товарным знаком десмопрессин (минирин) АВП применяется в эндокринных дозах ( $1-4 \cdot 10^{-5}$  г в сутки) в лечении несахарного диабета, энуреза у детей, болезни Виллебранта, патологии тромбоцитов, гемофилии А, уремии, гиповолемии различного генеза (Машковский М.Д., 2010; Kaufmann J.E., 2003b).

До настоящего времени остаются предметом дискуссий механизмы проникновения АВП в мозг при и/н введении. После высвобождения из внеклеточного пространства АВП подвергается воздействию энзимов, что влияет на его время полужизни и функциональную активность. АВП сохраняется в неизменном виде в течение нескольких минут (Ring R.H., 2005; Mavani G.P. et al., 2015). Полагают, что могут иметь место 2 пути доставки АВП в мозг: интра- и экстранейрональный. АВП может проникать в обонятельные нейроны интранейронально путем аксонального транспорта. Экстранейрональный путь перемещения АВП связывают с лимфатическими структурами обонятельных нервов (Riekkinen P. et al., 1987; Chen X.Q. et al., 1998; Illum L., 2000; Yang J. et al.

2012b). В связи с большой вероятностью деградации пептида лизосомами и достаточно длительным периодом его доставки по нервам в обонятельные луковицы, более вероятен его перенос через лимфатическую систему обонятельного нерва (Illum L., 2000). Вероятно, АВП следует по внеклеточному экстранейрональному пути, проходит через межклеточные щели в обонятельный эпителий и диффундируют в субарахноидальное пространство.

АВП проявляет свои свойства через три подтипа рецепторов, связанных с G-белком, результаты активации которых отличаются путями передачи сигнала: рецепторы 1a типа (Avpr1a), 1b типа (Avpr1b или V3R) и 2 типа (Avpr2) (Thibonnier M. et al., 2001; Ring R.H., 2005; Lolait S. J., et al., 2007; Koshimizu T.A. et al., 2012; Juul K.V. et al., 2014). Гены, кодирующие Avpr1a, Avpr1b, Avpr2, локализованы на хромосомах 12q14, 1q32, и Xq28, соответственно (Aspé-Sánchez M., et al., 2016). Avpr1a и Avpr1b активируют Gq-белок, Avpr2 — Gs-белок и проявляют свои эффекты через сигнальные пути вторичных мессенджеров (Thibonnier M. et al., 2002). Avpr1a и Avpr1b передают сигнал путем активации фосфолипазы C через фосфолипазно-кальциевый цикл (Ring R.H., 2005; Caldwell H.K. et al., 2008; Roper J. et al., 2011). Фосфолипаза C гидролизует фосфатидил-инозитол на 2 вторичных мессенджера, которые вовлечены в последующие этапы сигнальных путей. В частности, активируя протеинкиназу C, они способствуют повышению уровня ионов Ca<sup>2+</sup> в клетке (Omura T. Et al., 1999; Aguilera G. et al., 2008). 2 подтип рецепторов АВП, связываясь с Gs-белком, передает сигнал через аденилатциклазу (Thibonnier M. et al., 2002). Аденилатциклаза индуцирует образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), действующего как вторичный посредник. цАМФ вступает во взаимодействие с протеинкиназой А и ионными каналами, связанными с циклическими нуклеотидами, и регулирует их функции (Thibonnier M. et al., 2002).

На периферии Avpr1a присутствуют в гладкомышечных клетках сосудов, в коре надпочечников, в печени, в жировой и костной ткани; Avpr1b — в коре надпочечников, в поджелудочной железе, в жировой ткани, почках, сердце, легких, молочных железах (Koshimizu T.A. et al., 2012; Juul K.V. et al., 2014; Mavani G.P. et

al., 2015). *Avr2* локализуются на базальной мембране собирательных трубочек почек, в клетках альвеолярного эпителия, в коре надпочечников, в костной ткани (Koshimizu T.A. et al., 2012; Juul K.V. et al., 2014; Mavani G.P. et al., 2015).

Локализация различных типов рецепторов АВП в мозге изучена в основном у грызунов. Установлено, что в мозге преобладают рецепторы АВП 1 типа (Ring R.H., 2005; Koshimizu T.A. et al., 2012; Juul K.V. et al., 2014). Матричная РНК (мРНК) *Avr1a* выявлена у крыс в СХЯ, ПВЯ и вентромедиальных ядрах гипоталамуса, дуговых ядрах (*n. arcuate*), в коре, в латеральной перегородке (ЛП), гиппокампе, миндалине, добавочном ядре (*n. accumbens*), в компактной части черной субстанции, в области вентральной покрышки, в верхних коленчатых телах, в ядрах дорзального шва, таламуса, солитарного тракта, в спинальных ядрах тройничного нерва, в ретикулярной формации, в мозжечке, в *area postrema*, в ядрах оливы и обонятельной луковицы, в LC, в хориоидальном (сосудистом) сплетении, в кортиевом органе, в клетках спинного мозга, в сосудах обонятельной луковицы и интерпедункулярных ядер, в интра- и экстрапаренхиматозных сосудах мозга (Ostrowski N.L. et al., 1992; 1994; Szot P. et al., 1994; Tribollet E. et al., 1999; Furuta H. et al., 1998).

У мышей *Avr1a* обнаружены в переднем гипоталамусе, гиппокампе, в таламусе, в периакведуктальном сером веществе и в медиальной миндалине (Campbell P. et al., 2009). У обезьян высокая плотность *Avr1a* выявлена в префронтальной, поясной и энториальной коре, *presubiculum* (части гиппокампа), в мамиллярных телах, в миндалине, в конечной пластинке, в ЛП, гипоталамусе, мозговом стволе (Young L.J. et al., 1999).

Выраженная экспрессия мРНК *Avr1b* обнаружена у грызунов в передней доле гипофиза, на более низком уровне — ПВЯ, СОЯ, СХЯ, дорзомедиальных ядрах гипоталамуса, в коре, в ЛП, в гиппокампе, миндалине, мозжечке, хвостатом ядре, зрительном бугре, черной субстанции, в моторных ядрах блуждающего нерва, в красных ядрах, в обонятельной луковице, в циркумвентрикулярных органах (Lolait S.J. et al., 1995; Saito M. et al., 1995; Vaccari C. et al., 1998; Hernando F. et al., 2001; Young W.S. et al., 2006).

Установлены места синтеза рецепторов АВП 2 типа в мозге у крыс. Оказалось, что их экспрессия зависит от возраста животных. В неонатальном периоде мРНК *Avpr2* обнаружена в переднем мозге, в обонятельной луковице, в кортиевоом органе, в эпителиальных и эндотелиальных клетках хориоидального сплетения, в гиппокампе и в мозжечке (Ostrowski N.L. et al., 1992; Kato Y. et al., 1995; Furuta H. et al., 1998; Muramoto K. et al., 2011). У взрослых крыс экспрессия мРНК *Avpr2* выявлена в гиппокампе и мозжечке (Ostrowski N.L. et al., 1992; Hirasawa A. et al., 1994; Kato Y. et al., 1995; Vargas K.J. et al., 2009).

## 1.2. Нейрофизиология и патология эмоций. Патогенез, факторы риска и методы лечения постинсультной депрессии

До настоящего времени отсутствует общепринятая единая теория эмоций. Первые естественнонаучные представления о механизмах эмоций принадлежат W. James (1884) и W.B. Cannon (1925), которые полагали, что суть их состоит в восприятии мозгом раздражителей. Согласно информационно-потребностной теории эмоций П.В. Симонова, эмоции — это отражение мозгом человека какой-либо активной потребности (её силы и величины) и возможности (вероятности) её удовлетворения, которую индивид оценивает на основе врожденного и приобретенного опыта (Симонов П.В., 1987).

У человека к структурам мозга, имеющим отношение к регуляции эмоций, относят переднюю поясную кору, миндалину, гиппокамп, вентральный стриатум, обонятельные луковицы, центральное серое околосредовое вещество (ЦСОВ), околоцентральную ретикулярную формацию, гипоталамус (передний комплекс, связанный с периферической нервной системой (ПНС) и задний комплекс, связанный с симпатической нервной системой (СНС), гипофиз, переднее ядро таламуса, ядра покрышки, корковые отделы префронтальных отделов мозга и связи этих структур (Хомская Е.Д., 1992; Скоромец А.А. и др., 2007; Paradiso S. et al., 2013).

Проблема функциональной межполушарной асимметрии организации эмоций далека от своего решения. Полагают, что четкая полушарная дихотомия положительных и отрицательных эмоций отсутствует (Констандов Э.А., 2004). Вместе с тем наблюдения за особенностями нарушений эмоций при локальных повреждениях мозга сформировали представление о большей вовлеченности правого полушария в механизмы регуляции эмоций отрицательного знака, левого — положительного. П.В. Симонов с позиций информационной теории эмоций связывал специализацию правого полушария с порождением целей, то есть с потребностно-мотивационной сферой (Симонов П.В., 1998). С этих позиций повреждение правого полушария приводит к упрощению ситуации и положительным эмоциям (Симонов П.В., 1998), что наблюдают в клинической практике (Никишина В.Б. и др., 2015). П.В. Симонов связывал специализацию левого полушария с конкретизацией и уточнением средств достижения целей, сформулированных правым полушарием (Симонов П.В., 1998). При повреждении левого полушария наблюдаются эмоции отрицательного знака — дисфория, ипохондричность (Никишина В.Б. и др., 2015). Сдвиг в сторону эмоций того или иного знака при повреждении полушарий объясняют их ингибирующим (тормозным) влиянием друг на друга.

Функциональную асимметрию мозга в отношении регуляции эмоций и мотиваций пытаются также трактовать с точки зрения химической функциональной асимметрии. Предполагается, что серотонинергическая, норадренергическая и дофаминергическая нейротрансмиттерные системы, которые вносят существенный вклад в формирование и регуляцию эмоций, имеют определенные аспекты асимметричной полушарной организации, а нарушение их баланса способствует развитию психопатологии.

Известно, что серотонин (5-НТ) влияет на различные физиологические и поведенческие процессы, такие как гормональная секреция, эмоции, память, подкрепление и т.д. (Ciranna L., 2006; Cools R. et al., 2011). С другой стороны, 5-НТ способствует формированию суицидального, агрессивного поведения, импульсивности. Дисфункция серотонинергической системы — ведущий фактор в



развитии тревожных расстройств и депрессии (Boyer E.W. et al., 2005). Нейроны, содержащие 5-НТ, составляют лишь 2–3% от всех нейронов головного мозга. Вместе с тем, выполняя тоническую функцию, они влияют на все нейротрансмиттерные системы (Скворцова В.И. и др., 2010). Известно, что серотонинергические нейроны, компактно расположенные в ядрах шва, ЦСОВ и ретикулярной формации среднего мозга, образуют разветвленную сеть отростков по всему головному мозгу (Ciranna L., 2006). Проводящие пути от этих ядер заканчиваются в лимбико-ретикулярном комплексе, подкорковых ганглиях, лобной коре больших полушарий. По данным литературы у человека обмен 5-НТ выше справа (Жаворонкова Е.А., 2009).

В настоящее время известно 7 типов и 15 подтипов рецепторов 5-НТ в нервной системе млекопитающих: 5-НТ1 (1А, 1В, 1D, 1Е, 1F), 5-НТ2 (2А, 2В, 2С), 5-НТ3, 5-НТ4, 5-НТ5, 5-НТ6, 5-НТ7 (Ciranna L., 2006; Giulietti M. et al., 2014). Нарушения функционирования серотонинергической системы мозга предрасполагают к развитию депрессии. Такие расстройства возникают при нарушениях синтеза предшественника 5-НТ, снижении уровней белков-транспортеров и трансмиссии 5-НТ, снижении чувствительности в сочетании с редукцией количества постсинаптических 5-НТ1AR, осуществляющих обратный захват 5-НТ через пресинаптическую мембрану (Lesch K.P., 2007). Установлено, что активация 5-НТ1AR и 5-НТ2CR разнонаправлено влияет на тревожность: при активации 5-НТ1AR наблюдается анксиолитический эффект, при активации 5-НТ2CR — анксиогенный. У больных с депрессией снижена плотность 5-НТ1AR в ряде областей мозга, причем, более выражено в области шва среднего мозга; в ликворе снижены уровни 5-НТ и его метаболита — 5-гидроксииндолуксусной кислоты, уровни транскрипции гена транспортера 5-НТ в области среднего мозга (Staley J.K. et al., 1998; Gao H.Q. et al., 2008). У лиц с исходно низким уровнем тромбоцитарного 5-НТ чаще развиваются аффективные нарушения после инсульта (Скворцова В.И. и др., 2010).

Норадреналин (NE) — катехоламин, который действует на периферии как гормон, а в мозге — как нейротрансмиттер. NE в мозге синтезируется главным

образом в нейронах LC. Из LC норадренергические проекции направляются в миндалину, мозговой ствол, гипоталамус, ядра таламуса, поясную извилину, гиппокамп, стриатум, кору, спинной мозг, мозжечок (Tully K. et al., 2010). NE активирует 2 типа адренергических рецепторов:  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторы.  $\alpha$ -рецепторы включают  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -подтипы,  $\beta$ -рецепторы —  $\beta 1$ -,  $\beta 2$ -,  $\beta 3$ -подтипы (Tully K. et al., 2010). NE модулирует как возбуждающие, так и тормозные афферентные сигналы, поступающие в клетки-мишени. Система LC–NE активируется при остром стрессе. NE вовлекает СНС в этот процесс, что вызывает повышение общей активации мозга (arousal) и способствует консолидации следов памяти на эмоционально значимые стимулы (Oquendo M.A. et al., 2014). С другой стороны, развивающийся при стрессе дисбаланс NE облегчает формирование тревожности (Oquendo M.A. et al., 2014). При остром иммобилизационном стрессе у крыс повышался обмен NE в миндалине, конечной полоске, медиальной префронтальной коре и ЛП (Morilak D.A. et al., 2005). Полагают, что в условиях стресса дисрегуляция норадренергической системы мозга, особенно в сочетании с генетическими аномалиями, способствует гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) (Morilak D.A. et al., 2005).

Дофаминергическая трансмиссия играет важную роль в осуществлении двигательных, когнитивных, нейроэндокринных функций. Показано участие дофамина (DA) в регуляции эмоций и мотиваций (Wise R.A., 2004; Laviolette S.R., 2007). Считают, что роль DA в регуляции эмоций состоит в обеспечении взаимодействия между корой и подкорковыми структурами (Laviolette S.R., 2007). Эмоциональные и мотивационные процессы осуществляются благодаря функциональным связям между структурами мезокортиколимбической системы, а DA модулирует этот процесс (Laviolette S.R., 2007). При депрессии наблюдается ангедония — симптом, отражающий снижение уровня DA в мозге.

В настоящее время известно 5 подтипов рецепторов DA. Они разделяются на 2 класса: D1-подобные, включающие D1 и D5-подтипы, и D2-подобные, включающие D2, D3 и D4-подтипы (Missale C. et al., 1998). Высокая плотность рецепторов DA выявлена в областях мозга, вовлеченных в регуляцию мотиваций и

эмоций: в лимбическом мозге, в базальных ганглиях, в лобной коре (Wise R.A., 2004). Активность дофаминергических нейронов всех основных дофаминергических путей модулируется 5-НТ (Alex K.D. et al., 2007). Ряд подтипов рецепторов 5-НТ облегчают высвобождение DA, другие подтипы его ингибируют (Alex K.D. et al., 2007).

При посмертном исследовании уровней DA и его метаболита дигидроксифенил уксусной кислоты (DOPAC) у крыс выявлено, что соотношение DOPAC/DA выше в неостриатуме, вентральном стриатуме, лобной коре и миндалине правого полушария (Thiel C.M. et al., 2001). Причем более высокие уровни DA в лобной коре справа коррелировали с низкой тревожностью животных (Thiel C.M. et al., 2001).

Показана асимметричность вовлечения структур дофаминергической мезолимбической системы в регуляцию эмоций различного знака. При однократном обонятельном воздействии в nucleus accumbens у крыс асимметрии уровней DA не выявлено. При пролонгированном воздействии в ответ на позитивные обонятельные стимулы уровни DA в этой структуре повышались справа, в ответ на отрицательные — слева (Besson C. et al., 1995). Показано, что D2 рецепторов больше в правом полосатом теле (стриатуме) (Larisch R. et al., 1998).

Ацетилхолин (ACh) вовлечен в модуляцию ответа на стресс. Во время стресса повышается высвобождение ACh в гиппокампе и префронтальной коре в сочетании с редукцией активности холинергических интернейронов в комплексе полосатое тело/прилежащее ядро (Higley M.J. et al., 2014). При остром стрессе изменения трансмиссии ACh носят адаптивный характер, поскольку улучшается обучение и формируется поведение, облегчающее избегание аналогичного стресса в будущем. При хроническом стрессе дисбаланс холинергической активности способствует развитию аффективных расстройств (Higley M.J. et al., 2014).

Родственный АВП нейропептид окситоцин (Oxt) участвует в модуляции эмоций. Показано, что Oxt в моделях депрессии у грызунов проявляет свойства антидепрессанта и анксиолитика (Broadbear J.H. et al., 2014). У человека при интраназальном (и/н) введении Oxt и предъявлении позитивных социальных

стимулов повышалась активация структур мозга, связанных с «системой награды»; улучшалось внимание и память на позитивные стимулы; снижались уровни кортизола во время стресса, вызванного негативными социальными взаимодействиями; понижалась активность миндалины в ответ на негативные стимулы; снижалась активность медиальной префронтальной коры и миндалины в ответ на негативные стимулы у индивидуумов с генерализованными тревожными расстройствами (Kirsch P. et al., 2005; Guastella A.J. et al., 2008; Petrovic P. et al., 2008; Ditzen B. et al., 2009; Labuschagne I. et al., 2010, 2012; Linnen A.M. et al., 2012; Rilling J.K. et al., 2012; Domes G., et al., 2013; Scheele D. et al., 2013).

Депрессия является самым частым психическим осложнением инсульта. В остром периоде инсульта такие расстройства наблюдаются у 30–50% больных, в позднем восстановительном периоде — у 11% (Балунов О.А., 1994; Концевой В.А. и др., 2009, 2011; Скворцова В.И. и др., 2010). Развитие депрессий после инсульта повышает летальность и частоту его осложнений, негативно сказывается на эффективности терапии (Концевой В.А. и др., 2009, 2011; Carod-Artal F.J., 2006).

Постинсультные депрессии (ПД) относят к органическим депрессиям. Клинически ПД проявляются апатией, снижением настроения, интереса и удовольствия от привычной деятельности, утомляемостью, снижением или повышением веса, нарушениями сна в сочетании с негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающей действительности и своего будущего, нарушениями когнитивных процессов, психомоторной заторможенностью и соматовегетативными дисфункциями, при сохранении этих симптомов в течение не менее 2 недель (Feng C. et al., 2014). ПД чаще проявляются в виде субклинических, легких и умеренно выраженных расстройств (Концевой В.А. и др., 2011).

В дополнение к тому, что ПД сами по себе имеют важное клиническое значение, такие аффективные расстройства представляют ценный материал для понимания нейрональных механизмов регуляции эмоций у человека. Согласно современным представлениям ПД является многофакторным биопсихологическим расстройством (Концевой В.А. и др., 2009, 2011; Fang J. et al., 2009; Feng C. et al.,

2014). Существуют две основные гипотезы развития ПД: нейробиологическая и психологическая. В рамках нейробиологической гипотезы рассматривается роль межполушарной и внутрислоушарной локализации инсульта, объема поражения мозга, предшествующих хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), роль дисбаланса нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов, геномных расстройств, гиперактивации ГГНС, нарушений нейрогенеза и клеточной пластичности в зоне ишемии, активации иммунной системы (Fang J. et al., 2009; Loubinoux I. et al., 2012; Feng C. et al., 2014).

Robinson R.G. с соавторами впервые высказали предположение о связи развития депрессии с локализацией инсульта и деструкцией восходящих моноаминергических путей, когда в эксперименте было выявлено, что расположение очага ишемии коррелировало со снижением уровней катехоламинов в мозге и формированием депрессивно-подобного поведения у крыс (Robinson R.G. et al., 1975).

По данным литературы ПД чаще формируется при повреждении префронтальной коры, базальных ганглиев, таламуса и их связей (Vataja R. et al. 2001; Fang J. et al., 2009). Показана связь развития ПД с поражением левых лобно-теменных областей и подкорковых структур мозга (Петрова Е.А. и др., 2011). Однако другие исследователи не подтвердили корреляцию между развитием ПД и локализацией инсульта в лобной области, в подкорковых ганглиях и лимбическом мозге (Aben I., et al., 2006). В результате мета-анализа, проведенного Carson A.J. с соавторами также не выявлена связь между расположением инсульта и развитием ПД (Carson A.J., et al., 2000). Вместе с тем мета-анализ, проведенный Bhogal S.K. с соавторами показал, что формирование ПД коррелирует с левосторонней локализацией инсульта (Bhogal S.K. et al., 2004). По данным отдельных авторов развитие ПД коррелировало с повреждением доминантного по двигательной функции полушария и наличием афазии (Kauhanen M.L. et al., 2000; Alexopoulos G.S. et al., 2002). Вместе с тем, роль локализации инсульта в развитии ПД остается неясной.

Полагают, что для развития ПД имеет значение объем сосудистого очагового поражения мозга (Vataja R. et al., 2001). Показано, что у больных с инсультами и с ПД очаги повреждения лобной области и прилежащих базальных ганглиев были существенно больше, чем у больных без аффективных расстройств (Vataja R. et al., 2001). Считают, что большие очаги поражения в критических для регуляции эмоций зонах мозга могут вызывать перерыв восходящих моноаминергических путей, что приводит к развитию ПД. Кроме того, неврологический дефицит, вызванный большим по размеру очагом, сопровождается более выраженными неврологическими расстройствами, что может быть значимым психосоциальным фактором, провоцирующим развитие аффективных нарушений.

На основании наблюдений, в которых депрессивная симптоматика развивалась после острых сосудистых эпизодов на фоне хронических повреждений мозга возникла гипотеза «сосудистой депрессии». Согласно этой гипотезе у больных с клинически не проявляющимися хроническими мелкоочаговыми или диффузными сосудистыми повреждениями корково-подкорково-таламических путей инсульт способствует манифестации депрессивной симптоматики (Alexopoulos G.S. et al., 1999). По данным Brodaty H. с соавторами развитию ПД в большей степени способствует наличие смешанной цереброваскулярной патологии, чем эпизод развития инсульта (Brodaty H. et al., 2007). Вместе с тем, результаты других исследований не выявили связь между сосудистыми факторами риска, например, гипертонической болезнью, нарушениями сердечного ритма и развитием ПД (Vataja R. et al., 2001; Aben I. et al., 2006). Вероятно, эта связь более сложная. Считают, что ПД развивается при сочетании ряда условий: нарушений функционирования фронтостриарной системы, генетической предрасположенности и психологических особенностей больных (Ramasubbu R., 2000).

Согласно нейротрансмиттерной или моноаминовой гипотезе депрессивные нарушения после инсульта являются результатом расстройств функционирования моноаминовой системы мозга. Известно, что эмоциональное поведение регулируется различными нейротрансмиттерами, в особенности моноаминами.

Локальная ишемия и гипоксия вызывают перерыв восходящих моноаминергических проекций от среднего мозга и мозгового ствола, проходящих через таламус и базальные ганглии и достигающих лобных долей, что сопровождается снижением уровня биогенных аминов (Robinson R.G. et al., 1975, 1977; Loubinoux I. et al., 2012). У крыс с повреждением дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции и вентральной области покрышки (ВОП) развивалось депрессивно-подобное поведение, снижалась экспрессия мРНК 5-HT<sub>1A</sub>R в гиппокампе; у больных с ПД снижались уровни 5-НТ в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (Winter C. et al., 2007; Gao H.Q. et al., 2008; Wang S. et al., 2009). Полагают, что развитие характерной для депрессии сниженной мотивации в виде апатии и ангедонии обусловлено первичным нарушением трансмиссии 5-НТ и вторичной редукцией дофаминергической активности (Lambert G. et al., 2000). Широкое использование при лечении ПД препаратов, повышающих в мозге уровни нейротрансмиттеров, подтверждает обоснованность нейротрансмиттерной гипотезы её развития (Laviolette S.R. et al., 2007; Feng C. et al. 2014).

Наличие депрессивных расстройств также связывают с повышением синтеза фермента моноаминоксидазы-А в мозге и последующим нарушением функционирования белков, переносчиков 5-НТ и NE (Брусов О.С. и др., 2012). Депрессивные состояния могут развиваться также вследствие холинергического дисбаланса (Loubinoux I. et al., 2012; van Enkhuizen J. et al., 2015).

Согласно концепции глутаматергической эксайтотоксичности глутамат вносит определенный вклад в патофизиологию и патогенез депрессии. Глутамат является возбуждающим трансммиттером, необходимым для активации N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов. Однако гиперэкспрессия глутамата может вызывать повреждающий эффект (Fang J. et al., 2009; Feng C. et al., 2014). При хроническом стрессе повышение уровней глутамата, внутриклеточного кальция, снижение концентрации нейротрофических факторов приводит атрофии и гибели клеток мозга (Sanacora G. et al., 2008). У больных с ПД выявляются высокие уровни глутамата в префронтальной области (Glodzik-Sobanska L. et al., 2006). Учитывая

патогенез ПД, полагают, что, повышение уровней глутамата обусловлено метаболическими и биохимическими изменениями, развивающимися вследствие ишемии и гипоксии (Feng C. et al., 2014).

Согласно нейродегенеративной гипотезе наблюдающаяся у больных с депрессиями атрофия гиппокампа обусловлена вторичными нейродегенеративными изменениями, связанными с дефицитом нейротрофических факторов: мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), глиального нейротрофического фактора (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF), фактора роста фибробластов-2 (fibroblast growth factors, FGF-2), нейротрофического фактора-3 (neurotrophin-3, NT3), фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) и т.д. (Fang J. et al., 2009; Lang U.E. et al., 2013; Noonan K. et al., 2013; Feng C. et al., 2014).

BDNF участвует в поддержании взаимодействия между нейронами и глией. Этот нейротрофин широко распространен в головном мозге, вовлечен в механизмы нейрогенеза, пластичности, роста, развития и смерти клеток (апоптоз). BDNF способствует адаптации серотонинергических систем к воздействиям стимулов окружающей среды (Martinowich K. et al., 2008). При хроническом стрессе и депрессии синтез BDNF в тканях мозга снижается. Показано, что у больных с депрессиями уровни BDNF в гиппокампе, префронтальной коре и сыворотке крови аномально низкие (Duman R.S. et al., 2006). Полагают, что гиперактивация ГГНС и активация иммунной системы вследствие инсульта могут способствовать снижению уровня BDNF в мозге (You Z. et al., 2011).

При наличии генетических аномалий стрессовые воздействия вызывают нарушение баланса медиаторов, нейрогуморальных и нейротрофических факторов. В результате этих расстройств повышается продукция центральных глюкокортикоидных стероидов (GC), нарушается клеточная пластичность, снижаются уровни факторов роста, в том числе BDNF, чувствительность глюкокортикоидных рецепторов (GR), что влияет на структуры и функцию лимбической системы, особенно гиппокампа (Брусов О.С. и др., 2011; Duman R.S.



et al., 2006). Атрофические процессы в гиппокампе вызывают дизрегуляцию в нейронных цепях лимбической системы и к депрессии.

Согласно концепции иммунной дисфункции, депрессия рассматривается как результат нарушения активности иммунной системы (Leonard B.E., 2010). При локальной ишемии в мозге высвобождаются провоспалительные цитокины, что вызывает гиперактивацию ГГНС и резистентность к GC через подавление чувствительности GR (Anisman H., 2008). Повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) и интерферонов (IFN- $\gamma$ ) сочетается со снижением концентрации противовоспалительного интерлейкина-10 (IL-10) (Iadecola C. et al., 2011). Цитокины, нарушая метаболическую систему глутамата, повышают эксайтотоксичность, что приводит к гибели клеток в критических зонах мозга, расширению зоны инфаркта в сочетании с повреждением нейротрансмиттерных путей (Feng C. et al., 2014). Эти изменения в сочетании с гиперактивацией ГГНС в результате стресса или воспаления приводят к снижению уровня транспортера 5-НТ внутри клетки. Повышение уровней провоспалительных цитокинов и GC в сочетании с редукцией синтеза нейротрофических факторов вызывает снижение нейрогенеза в гиппокампе и его гипотрофию. При хроническом стрессе повышается активность миндалины, что сочетается с симпатикотонией и активацией иммунной системы (Tsigos C. et al., 2002). Известно, что провоспалительные цитокины могут влиять на синтез и метаболизм нейротрансмиттеров. В эксперименте при цитокин-индуцированной депрессии снижена концентрация метаболитов DA в ЦНС у приматов (Felger J.C. et al., 2007).

Гипотеза сниженного нейрогенеза рассматривает ПД как результат уменьшения количества новых нейронов в гиппокампе зрелого мозга. В эксперименте показано, что фокальная церебральная ишемия симулирует нейрогенез в субвентрикулярной зоне боковых желудочков зрелого мозга человека (Zhang R.L. et al., 2007). Однако развивающийся после инсульта каскад метаболических и биохимических изменений может привести к его снижению. На модели депрессии у крыс показано снижение нейрогенеза, который восстанавливался при введении селективных ингибиторов обратного захвата

серотонина (СИОЗС), то есть после коррекции уровня 5-НТ (Wang S. et al., 2009). Показано снижение нейрогенеза в условиях психологического стресса и гиперкортизолемии (Zunszain P.A. et al., 2011). Системное введение TNF- $\alpha$  снижает нейрогенез в гиппокампе (Seguin J.A. et al., 2009). Нейрогенез также может быть снижен в результате редукции уровней нейротрофинов, таких как BDNF (Yang L. et al., 2011). Следовательно, редукция нейрогенеза, как причина депрессии, может вызываться различными факторами, эффект воздействия которых суммируется.

Гипотеза активации ГГНС, нейроциркуляторная или нейроэндокринная гипотеза депрессии акцентирует внимание на связь между развитием ПД и нарушениями в системе реагирования на стресс (Fang J. et al., 2009; Feng C. et al., 2014). Стресс — это биологическая реакция, которая проявляется быстрым ответом посредством активации СНС и относительно медленным — через повышение активности ГГНС (Li X. et al., 2016). При активации СНС высвобождаются катехоламины, такие как адреналин и NE, при активации ГГНС — кортикотропин-рилизинг-гормон (КТРГ) и АВП. Последние действуют синергично и стимулируют высвобождение адренкортикотропного гормона (АКТГ) в передней доле гипофиза. АКТГ в свою очередь повышает секрецию GC коры надпочечников (кортикостерона у крыс и кортизола у человека). Повышение уровня GC по механизму отрицательной обратной связи вызывает снижение продукции АКТГ. При депрессии повышенное высвобождение АКТГ обусловлено смещением регуляции от цепи КТРГ→АКТГ, к цепи АВП→АКТГ. Продолжающаяся продукция АВП поддерживает стимуляцию высвобождения АКТГ на прежнем уровне, что вызывает гиперактивацию ГГНС (Tsigos C. et al., 2002; Aguilera G. et al., 2008).

Показано, что локальная ишемия способствует активации ГГНС и развитию гиперкортизолемии (Mitchell A.J., 1997). Активация ГГНС после инсульта может быть обусловлена психологическим стрессом или активацией иммунной системы (Feng C. et al., 2014). Аномальное функционирование ГГНС приводит к развитию хронической гиперкортизолемии и реципрокному снижению активности глюкокортикоидных рецепторов (GR) в гиппокампе, что сочетается с редукцией

уровня BDNF, с атрофией гиппокампа, миндалины, префронтальной, орбитофронтальной, поясной коры, стриатума (Duman R.S. et al., 2006). Структурные и функциональные нарушения в вышеописанных областях мозга приводят к снижению уровней 5-НТ, NE, DA. Показано, что повышение уровней кортизола во время стресса коррелирует со снижением уровня транспортера 5-НТ в таламусе (Reimold M. et al., 2011).

Согласно генетической теории развития ПД, при вариациях последовательностей ДНК в генах (полиморфизме) повышается риск развития депрессивных состояний. К таким генам относятся гены транспортера 5-НТ, BDNF, моноаминоксидазы-A, триптофан-гидроксилазы 1, рецепторов КТРГ 1 типа, D2-рецепторов DA (Fang J. et al., 2009; Feng C., 2014; Higley M.J. et al., 2014). Наличие полиморфизма промотерной зоны транспортера 5-НТ коррелирует с развитием ПД (Kohen R. et al., 2008). Повышение риска развития депрессии при полиморфизме связывают с изменениями метаболизма нейротрансмиттеров и их рецепторов, модификацией количества определенных нейронов и их синаптических связей, изменением внутриклеточной передачи нейрональных сигналов и т.д. (Fang J. et al., 2009).

Развитие ПД также связывают со снижением регионарного мозгового кровотока (МК) в критических для регуляции эмоций зонах мозга. По данным ряда авторов наличие ПД коррелировало со снижением кровотока в височной доле на стороне инсульта, в префронтальной коре, миндалине, полосатом теле и таламусе (Grasso M.G., 1994; Drevets W.C., 2000; Kimura M. et al., 2003).

В соответствии с психологической гипотезой социальные и психологические стрессовые факторы, связанные с развитием инсульта, могут способствовать манифестации ПД (Fang J. et al., 2009; Feng C., 2014). Инсульт является тяжелым заболеванием, которое вызывает инвалидизацию, изменение социального статуса и привычного образа жизни. Психологический стресс может способствовать развитию реактивной депрессии.

Психологический компонент в формировании депрессии объясняют особенностями эмоционального реагирования и эмоциональной оценки событий в

зависимости от имеющегося онтогенетического опыта и генетической предрасположенности. Показано, что наличие у больных такой личностной черты, как нейротизм, коррелирует с развитием ПД (Berlanga C., et al., 1999; Farmer A., 2002; Aben I. et al., 2003; Hwang S.I., 2011). Нейротизм проявляется в эмоциональной неустойчивости в виде в лабильности настроения, раздражительности, импульсивности, агрессивности и тревожности (Ильин Е.П., 2001). Нейротизм рассматривается как склонность личности часто испытывать негативные эмоции, такие как страх, гнев и разочарование, что расценивается рядом авторов как проявление субклинических или резидуальных форм депрессии (Farmer A. et al., 2002; Feng C. et al., 2015).

У лиц с нейротизмом выявляется полиморфизм промотерной области транспортера 5-НТ (Sen S. et al., 2004). Полагают, что выраженность нейротизма — наследственно обусловленный признак (Santor D.A., 1997). Неспособность лиц с нейротизмом подавлять или контролировать свои эмоциональные реакции в ситуациях стресса связывают с наличием у них низкого порога активации СНС (Ильин Е.П., 2001), с нарушениями механизмов восприятия эмоций в виде повышенной активации структур мозга в ответ эмоциональные стимулы любого знака (Feng C. et al. 2015).

Основным направлением терапии ПД является коррекция нейромедиаторного обмена. С этой целью используются трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН), антидепрессанты двойного действия — селективные ингибиторы обратного захвата 5-НТ и NE (СИОЗСН) (Концевой В.А. и др., 2011; Carod-Artal F.J., 2006). Эти препараты восстанавливают баланс нейротрансмиттеров, повышают чувствительность ГГНС к глюкокортикоидной обратной связи, что способствует редукции гиперкортизолемии (Noonan K. et al., 2013). Кроме того, антидепрессанты в условиях ишемии мозга улучшают МК, ингибируют нейровоспаление, активируют нейрогенез (Shin T.K., 2009). Лечение антидепрессантами показано при умеренно выраженной и тяжелой ПД (Концевой В.А. и др., 2011).

### 1.3. Роль вазопрессина в модуляции реакций на стресс, в регуляции эмоций в норме и при патологии

АВП вовлечен в модуляцию реакций на стресс и в регуляцию эмоций у грызунов, что обусловлено наличием его рецепторов в областях мозга, связанных с реализацией этих функций (Ostrowski N.L. et al., 1992; 1994; Hirasawa A. et al., 1994; Szot P. et al., 1994; Lolait S.J. et al., 1995; Kato Y. et al., 1995; Vaccari C. et al., 1998; Tribollet E. et al., 1999; Hernando F. et al., 2001; Vargas K.J. et al., 2009; Muramoto K. et al., 2011).

Во время стресса АВП синтезируется в парвоцеллюлярных нейронах ПВЯ гипоталамуса, затем переносится в переднюю долю гипофиза, где вместе с КТРГ стимулирует высвобождение АКТГ (Aguilera G., 2008). Этот эффект опосредуется активацией *Avpr1b* и КТРГ рецепторов 1 типа (CRHR1) (Aguilera G., 2000; Lolait S.L. et al., 2007). АКТГ в свою очередь стимулирует высвобождение GC из коры надпочечников (кортизола у человека, кортикостерона у грызунов) (Goncharova N.D., 2013). GC активируют GR, расположенные в периферических тканях и в мозге, что вызывает метаболические, иммунные, нейромодуляторные и поведенческие реакции (стадия адаптации по Г. Селье). При повышении уровня GC по принципу отрицательной обратной связи снижается активность нейронов, продуцирующих КТРГ и АВП, и, соответственно, снижаются уровни АКТГ и GC.

Вклад АВП в общую реакцию на стресс обусловлен вовлечением как центрального, так и периферического звена регуляции. АВП индуцирует высвобождение GC через гипофиз и, частично, через местную экспрессию: активируя *Avpr1b* в передней доле гипофиза, стимулирует высвобождение АКТГ и GC в коре надпочечников; активируя *Avpr1a* в коре надпочечников стимулирует секрецию GC (Perraudin V. et al., 1993; Koshimizu T.A. et al., 2012).

В условиях острого стресса КТРГ играет ведущую роль в поддержании активности ГГНС, АВП — вспомогательную (Dinan T.G. et al., 2005; Aguilera G., 2008; Goncharova N.D., 2013). Вместе с тем, в ситуациях дефицита CRHR1,

например, при генетических аномалиях, в условиях острого стресса АВП может стать основным регулятором активности ГГНС (Muller M.V., 2000).

Участие АВП в модуляции реакций на острый стресс зависит от вида воздействия. Например, при иммобилизации, в парадигме чужак-резидент, при введении липополисахаридов дефицит АВП не влиял на активность ГГНС у крыс (Wersinger S.R., 2002; Zelena D. et al., 2011). У мышей, нокаутов по *Avpr1b*, в парадигме чужак-резидент повышение уровней кортикостерона было сопоставимо с его уровнем у контрольных животных (Wersinger S.R., 2002). Вместе с тем, при других воздействиях дефицит АВП модифицировал реакцию на стресс. У крыс линии Браттлеборо с геридитарным дефицитом АВП в тесте крестообразный лабиринт, при введении гипертонического раствора или яичного белка наблюдался более низкий уровень АКТГ по сравнению контрольными животными (Zelena D. et al., 2009). У мышей, нокаутов по *Avpr1b*, в тесте форсированного плавания, нового окружения, при гипогликемии также отмечались более низкие уровни АКТГ и кортикостерона или только АКТГ по сравнению с контрольными животными (Tanoue A. et al., 2004).

Вклад АВП в регуляцию реакции на острый стресс зависит от возраста грызунов. При дефиците АВП в неонатальном периоде и при воздействии острого стресса животные демонстрировали сниженную реакцию на стресс. У крыс линии Браттлеборо, подвергнутых острому стрессу в этом возрастном периоде, зафиксированы более низкие уровни АКТГ и кортикостерона по сравнению с контрольными животными (Zelena D., 2011; Makara G.V. et al., 2012). При этом у взрослых животных этой линии реакция на стресс в аналогичных условиях не отличалась от контроля.

АВП участвует в модуляции активности ГГНС в условиях хронического стресса. При повторной иммобилизации или электрическом раздражении лап, повторных инъекциях гипертонического раствора повышался синтез АВП в парвоцеллюлярных нейронах ПВЯ гипоталамуса что сочеталось с незначительной продукцией КТРГ (de Goeij D.C. et al., 1992; Aguilera G. et al., 2008). У мышей, подвергнутых хроническому психосоциальному стрессу (совместному

проживанию доминантных и субординантных животных), повышались уровни АКТГ и кортикостерона в плазме крови, что сочеталось с неизменной экспрессией рецепторов КТРГ 1 типа. Полагают, что в условиях хронического психосоциального стресса АВП является основным регулятором активности ГГНС (Aguilera G. et al., 2008; Füchsl A.M. et al., 2013).

У человека в условиях хронического психологического стресса также зафиксировано повышение уровней АВП и кортизола в плазме крови и в ЦСЖ (Бао L.L. et al., 2014). Ослабление отрицательной обратной связи между повышенными уровнями GC и высвобождением АКТГ связано, с одной стороны, с низкой чувствительностью рецепторов АВП к повышенному уровню GC, с другой, с формированием десенсибилизации центральных GR (Scott L.V. et al., 1998; Ма X.M. et al. et al., 1999; Goncharova N.D., 2013).

Показано, что вклад АВП в регуляцию активности ГГНС при хроническом стрессе, также, как и при остром, зависит от возраста животных (Goncharova N.D., 2013). При воздействии хронических стрессоров в перинатальном периоде и дефиците АВП реакция на стресс была снижена (Zelena D. et al., 2008; Makara G.B. et al., 2012). Считают, что АВП регулирует стресс-реактивность у грызунов в этом возрастном периоде.

В условиях острого или непродолжительного хронического стрессового воздействия эффект АВП, связанный с высвобождением АКТГ, имеет приспособительное значение, поскольку запускаются системные реакции, поддерживается активность СНС, сердечно-сосудистой системы и соответствующие поведенческие реакции (стадия адаптации и резистентности по Г. Селье). Пролонгированная активация ГГНС, напротив, приводит к системным расстройствам: дисфункции гастроинтестинальной, кардиореспираторной, метаболической, репродуктивной, иммунной и других систем организма (стадия истощения по Г. Селье). Например, нарушения регуляции сердечно-сосудистой системы при стрессе сопровождаются повышением АД и частоты сердечных сокращений, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (Goncharova N. D., 2013; Daubert D.L., et al. 2014).

Полагают, что КТРГ и АВП играют разную роль в модуляции ответа ГГНС в покое и в стрессовых условиях. В то время как КТРГ обеспечивает прямую стимуляцию активности ГГНС, АВП вовлечен в ситуационно-специфическую динамическую модуляцию высвобождения АКТГ (Dinan T.G. et al., 2005).

Установлено участие АВП в модуляции эмоций в норме и при патологии. Phillip Gold с соавторами (Gold P.W., 1978) и David de Wied (David de Wied, 1978), основываясь на экспериментальных данных, впервые предположили, что АВП вовлечен в формирование психопатологии (Gold P.W. et al., 1978). В последующем были получены доказательства этой гипотезы. В моделях депрессии и тревоги у крыс повышались уровни АВП в ПВЯ и СОЯ гипоталамуса, в задней доле гипофиза, в лобной коре, в гиппокампе, миндалине, спинном мозге и в плазме крови (Engelmann M. et al., 1998; Nakase S. et al., 1998; Yang J., Pan Y.J. et al., 2012a). У крыс с высокой тревожностью в спокойном состоянии или при воздействии умеренных стрессоров экспрессия гена мРНК АВП и центральное высвобождение АВП было значительно выше по сравнению с их уровнями у животных с низкой тревожностью (Wigger A. et al., 2004). При хроническом стрессовом воздействии у тревожных крыс наблюдалась гиперкортизолемиа, тревожно- и депрессивно-подобное поведение (Landgraf R. et al., 1999).

Известно, что СХЯ — главный компонент биологических часов у млекопитающих, эндогенный пейсмейкер, регулятор ритма смены дневной/ночной и сезонной активности (Kalsbeek A., et al., 2010). Показана связь циркадианной десинхронизации при депрессии с нарушениями вазопрессинергической активности в СХЯ гипоталамуса. В модели депрессии у крыс (в тесте принудительного плавания) повышались уровни АВП в СХЯ гипоталамуса (Engelmann M. et al., 1998).

Показано участие АВП в модуляции эмоций у человека. АВП при и/н введении вызывал положительные эмоции у добровольцев при просмотре изображений людей, получивших отцовское внимание и заботу (Tabak B.A. et al., 2015). После и/н введения АВП у мужчин повышалась склонность к сотрудничеству при совместной деятельности (Rilling J.K. et al., 2012). АВП



способствовал упрочению следов памяти при восприятии как негативных, так и позитивных эмоций у добровольцев (Guastella A.J. et al., 2010).

Выявлены отдельные мозговые механизмы участия АВП в регуляции эмоций у человека. У добровольцев при периферическом (и/н) введении АВП и экспозиции лиц, выражающих негативные эмоции, повышалась нейрональная активность в поясной извилине, нижней теменной и верхней височной извилине, правой миндалине (Zink C.F. et al., 2010, 2011; Brunnieb C. et al., 2013; Lee R.J. et al., 2013). Полагают, что при восприятии негативных эмоций АВП повышает активность миндалины за счет снижения ингибирующего влияния на неё префронтальной коры (Brunnieb C. et al., 2013). У лиц с нейротизмом, склонных к повышенной активации структур мозга при восприятии эмоций любого знака, АВП при и/н введении вызывал их дополнительную активацию (Feng C. et al., 2015).

Получены доказательства вовлечения АВП в формирование аффективных расстройств у человека. У больных с депрессиями повышено количество клеток мозга, экспрессирующих АВП; число нейронов, содержащих АВП; уровни АВП в ПВЯ гипоталамуса; экспрессия мРНК АВП в СОЯ; концентрация АВП в плазме крови (Raadsheer F.C. et al., 1994; Purba J.S. et al., 1996; van Londen L. et al., 1998; Dinan T.G. et al., 1999; de Winter R.F. et al., 2003; Merali Z. et al., 2006; Meynen G. et al., 2006). У больных с депрессиями и суицидальными эпизодами повышенные уровни АВП в ликворе и крови коррелировали с наличием гиперкортизолемии (Brunner J. et al., 2002; de Winter R.F. et al., 2003). При посмертном исследовании больных с диагнозом Большая депрессия и с десинхронизацией циркадных ритмов обнаружено повышенное количество клеток, продуцирующих АВП в СХЯ гипоталамуса (Zhou J.N. et al., 2001). У больных с депрессиями применение СИОЗС сопровождалось редукцией аффективных расстройств, что коррелировало со снижением уровней транскрипции гена мРНК АВП в гипоталамусе, уровней АВП в ЦСЖ (De Bellis M.D. et al., 1993).

При изучении роли отдельных рецепторов АВП в психопатологии установлено, что при выраженном остром и хроническом стрессе АВП, активируя рецепторы 1 типа, усиливает реакцию на стресс и способствует формированию

тревожно- и депрессивно-подобных состояний у грызунов (Aguilera G. et al., 2008; Goncharova N.D., 2013). Например, в тесте принудительного плавания у крыс повышалась концентрация АВП в ряде областей мозга (в ПВЯ и СОЯ гипоталамуса, в лобной коре, гиппокампе, миндалине, в спинном мозге, в задней доле гипофиза) и в крови, что коррелировало с формированием у животных депрессивно-подобного поведения. Антагонисты *Avpr1* блокировали эти изменения (Yang J., Pan Y.J. et al., 2012a).

У крыс с высокой тревожностью обнаружено значительное повышение числа *Avpr1* в ЛП и ПВЯ гипоталамуса по сравнению с низко тревожными животными (Wigger A. et al., 2004). Ведение этим животным антагониста *Avpr1* в ПВЯ гипоталамуса, в ЛП или в миндалину снижало тревожность у крыс (Liebsch G. et al., 1996; Wigger A. et al., 2004). Снижение экспрессии *Avpr1* в ЛП коррелировало с редукцией тревожно-подобного поведения у крыс (Landgraf R. et al., 1995). В условиях стресса АВП, активируя *Avpr1a*, локализованные в LC, повышал активность симпатoadреналовой системы, продукцию GC и способствовал формированию тревожного поведения у крыс (Leonard B.E. et al., 2006). У мышей с мутацией *Avpr1a* наблюдалась редукция тревожности (Egashira N. et al., 2007). Реэкспрессия *Avpr1a* в ЛП, нокаутов по *Avpr1a*, восстанавливала у мышей тревожность (Bielsky I.F. et al., 2005). Показано, что *Avpr1a* повышают активность серотонинергических нейронов ядер шва у мышей (Rood B.D. et al., 2014).

У добровольцев после просмотра фотографий людей с проявлениями негативных эмоций повышалась активация миндалины. Антагонист *Avpr1a* при и/н введении блокировал этот эффект (Brunnlieb C. et al., 2013; Lee R.J. et al., 2013). Показано участие *Avpr1b* в формировании аффективных расстройств. У мышей, нокаутов по *Avpr1b*, как в спокойном состоянии, так и в ситуации стресса активность ГГНС была снижена (Tanoue A. et al., 2004). В модели депрессии у крыс (в тесте принудительного плавания) введение антагониста *Avpr1b* в ЛП вызывало антидепрессивный эффект (Stemmelin J. et al., 2005). В модели депрессии (тесте принудительного плавания) антагонист *Avpr1b* снижал повышенные уровни АКТГ

и кортикостерона в крови у мышей, в тесте форсированного плавания редуцировал депрессивно-подобное поведение у крыс (Serradeil-Le Gal C. et al., 2005).

Установлено, что АВП, активируя *Avpr1b*, участвует в модуляции ответа на хронический стресс. При повторном иммобилизационном стрессе или повторном введении гипертонического раствора повышалась экспрессия мРНК *Avpr1b* в гипофизе у крыс (Rabadan-Diehl C. et al., 1995). У мышей, нокаутов по *Avpr1b*, уровни АКТГ в плазме крови в ответ на повторную иммобилизацию, форсированное плавание и новизну были снижены по сравнению с мышами дикого типа (Stewart L.Q. et al., 2008; Roper J. et al., 2011).

Показано, что АВП, активируя *Avpr1b*, регулирует не только высвобождение АКТГ, но и индуцированное стрессом высвобождение катехоламинов. В тесте принудительного плавания у мышей уровни NE повышались, тогда как в этом тесте уровни NE не изменялись у мышей, нокаутных по *Avpr1b* (Itoh S. et al., 2006). В условиях стресса АВП, активируя *Avpr1b*, вызывает анксиогенный эффект. В моделях тревоги, вызванных стрессом, антагонисты *Avpr1b* проявляли свойства анксиолитиков и антидепрессантов (Griebel G. et al., 2002, 2003; Breuer M.E. et al., 2009; Neumann I.D. et al., 2012; Iijima M. et al., 2014; Hodgson R.A. et al., 2014). У человека выявлена связь между полиморфизмом гена *Avpr1b*, депрессией, тревогой и суицидальными эпизодами (Ben-Efraim Y.J. et al., 2013). Наличие нуклеотидного полиморфизма в гене *Avpr1b* предотвращало манифестацию Большой депрессии (van West D. et al., 2004). Таким образом, установлено, что *Avpr1a* участвуют в восприятии негативных эмоций у человека.

Известно, что одним из патогенетических звеньев развития депрессии является нарушение нейрогенеза. В модели хронического стресса у крыс снижалась пролиферация клеток в зубчатой извилине гиппокампа, что коррелировало с формированием у животных депрессивно-подобного поведения. В этих условиях блокаторы *Avpr1b* восстанавливали нейрогенез и поведение животных (D'Sa C. et al., 2002; Alonso R. et al., 2004).

Имеются лишь единичные сведения об участии *Avpr2* в регуляции ответа на стресс и модуляцию эмоций. У крыс с дефицитом АВП (нокаут) со сниженной

депрессивностью и тревожностью агонист Avpr2, ДДАВП, не влиял на поведение животных (Balázsfi D. et al., 2015). Введение крысам ДДАВП эндокринных дозах ( $5 \cdot 10^{-5}$  г/мл) сопровождалось повышением у них тревожности. Этот эффект блокировался антагонистом Avpr1a. Полагают, что в эндокринных дозах агонист 2 типа рецепторов АВП, ДДАВП, активируя Avpr1a, повышает тревожность у крыс (Broadbear J.H. et al., 2014).

У крыс с генетически или фармакологически вызванным дефицитом АВП в спокойном состоянии были снижены уровни АКТГ и кортикостерона в плазме крови (Zelena D. et al., 2006). Введение таким животным в ситуации стрессового воздействия (при иммобилизации) агониста Avpr2, ДДАВП, на показатели стресса не влияло. В модели острого стресса у крыс (введение гистамина) или хронического стрессового воздействия (при повторной иммобилизации) агонист Avpr1 повышал уровни АКТГ в плазме крови. Агонист Avpr2 такого эффекта не вызывал (Kjaer A. et al., 1993).

У крыс с повышенными уровнями NE в мозге, вызванными пересечением переднелатерального пути в медиобазальной области гипоталамуса, агонист Avpr2, ДДАВП, снижал уровни NE. У этих животных при дополнительном стрессовом воздействии (иммобилизации) и повторном введении ДДАВП уровни NE в мозге снижались дополнительно (Kvetnanský R. et al., 1988). Следовательно, в условиях активации симпатoadреналовой системы агонист Avpr2, ДДАВП, снижал уровни NE в мозге и стресс-реактивность у крыс.

У крыс, подвергнутых однократному витальному стрессу, вызванному переживанием ситуации угрозы жизни от действий удава, формировалось депрессивно- и тревожно-подобное поведение. После и/н курсового введения ДДАВП в субэндокринных дозах ( $1 \cdot 10^{-7}$  г/сут) поведение животных восстанавливалось и уже не отличалось поведения интактных крыс. Таким образом, агонист Avpr2 у животных, перенесших выраженное острое стрессовое воздействие, проявлял анксиолитические и антидепрессивные свойства (Безнин Г.В. и др., 2016). При морфологическом исследовании мозга крыс, подвергнутых витальному стрессу, было выявлено большое число гибнущих сморщенных и

гиперхромных клеток в гиппокампе и базальных ядрах, в СОЯ гипоталамуса. У животных, получивших ДДАВП, поврежденных клеток в СОЯ практически не было. Следовательно, у крыс, подвергшихся острому витальному стрессу, агонист *Avpr2*, ДДАВП, демонстрировал нейропротективные свойства и позитивно влиял на нейрогенез (Безнин Г.В. и др., 2016).

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что АВП вовлечен в модуляцию реакций на стресс, причем при активации рецепторов АВП 1 типа стресс-реактивность повышается, что способствует развитию депрессивности и тревожности у млекопитающих. Активация рецепторов АВП 2 типа не влияет на стресс-реактивность или её снижает, вызывает редукцию тревожности и депрессивности, то есть проявляется эффектами, противоположными эффектам активации рецепторов АВП 1 типа.

#### 1.4. Регуляция мозгового кровотока в норме и при патологии

Известно, что мозг нуждается в регулярном поступлении кислорода, глюкозы и питательных веществ, доставляемых через кровотоки (Iadecola C. et al., 2008; Venkat P. et al., 2016). Составляя 2–2,5% массы тела, головной мозг, потребляет 18–25% поступающего кислорода и примерно 20% всей энергии, расходуемой организмом в покое (Жулев Н.М. и др., 2002; Venkat P. et al., 2016). В покое кровотоки через сосуды головного мозга у человека равен 50–60 мл/мин на 100 г ткани (Суслина З.А. и др., 2008). Постоянство поступления крови в головной мозг, её распределение в соответствии с потребностью отдельных групп нейронов регулируют специальные механизмы.

Кровоснабжение мозга обеспечивается артериями каротидного и вертебрально-базилярного бассейна (ВББ). Каротидный бассейн включает общие сонные артерии (ОСА) справа и слева и их ветви: наружные сонные (НСА), внутренние сонные (ВСА) (Одинак М.М. и др., 1997; Жулев Н.М. и др., 2002). Каждая ВСА делится на среднюю мозговую (СМА) и переднюю мозговую артерии (ПМА). Артерии ВББ включают парные позвоночные артерии (ПА), основную

артерию (ОА) и задние мозговые артерии (ЗМА). На основании мозга большое артериальное кольцо или артериальный круг большого мозга (виллизиев) связывает каротидный и ВББ. Виллизиев круг обеспечивает окольный путь циркуляции крови при закупорке магистральных артерий. Поверхностные сосуды (пиальные артерии) разветвляются и делятся на более мелкие артерии, которые проникают внутрь мозга и образуют артериолы и капилляры (Iadecola C., 2008). Артерии и артериолы имеют один или несколько слоев гладкомышечных клеток (миоцитов) — контрактивных клеток, которые регулируют диаметр сосудов. В капиллярах миоциты представлены в виде перицитов (Iadecola C. et al., 2008; Armulik A. et al., 2011).

Капилляр состоит из эндотелия и базальной мембраны. Такое строение капилляра обеспечивает обмен кислородом, глюкозой и другими веществами между кровью и мозговой тканью. В покое функционируют практически все капилляры (Жулев Н.М. и др., 2002). Капилляры мозга относятся по строению к соматическому (сплошному) типу с низкой проницаемостью для воды и водорастворимых веществ, что создает гематоэнцефалический барьер. При этом липофильные вещества, кислород и углекислый газ легко диффундируют через всю поверхность капилляров, а кислород — даже через стенку артериол. Глюкоза и аминокислоты, необходимые для работы нейронов, транспортируются из крови в ЦНС через эндотелий капилляров специальными переносчиками согласно градиенту концентрации. Капилляры обеспечивают связь артерий и вен (Одинак М.М. и др., 1997; Iadecola C. et al., 2008).

Выделяют 3 ключевые парадигмы регуляции церебрального кровотока: аутогенную, метаболическую и нейрогенную (Жулев Н.М. и др., 2002; Перфилова В.Н. и др., 2015). Ауторегуляция МК — это сохранение кровотока на определенном уровне независимо от колебаний системного АД в диапазоне от 50–60 мм рт. ст. до 150 мм рт. ст. (Камкин А. и др., 2004; Iadecola C. et al., 2008; Bor-Seng-Shu E. et al., 2012; ter Laan M. et al., 2013). Механизм ауторегуляции МК заключается в том, что церебральные артерии осуществляют динамическую регуляцию своей резистентности в соответствии с внутрисосудистым давлением: артерии

суживаются, когда АД повышается, расширяются при его снижении (Камкин А. и др., 2004; Iadecola C. et al., 2008).

Миогенные механизмы ауторегуляции состоят в способности миоцитов сужать артерии при повышении внутрисосудистого давления. Повышение внутрисосудистого давления деполяризует артериальные миоциты, при этом высвобождается  $Ca^{2+}$  и развивается вазоконстрикция (миогенный ответ) (Iadecola C. et al., 2008). Кроме того, гладкие мышцы обладают спонтанной активностью и могут реагировать как механорецепторы, что приводит к увеличению тонуса сосудов и уменьшению просвета артерий (Одинак М.М. и др., 1997). Миогенный механизм ауторегуляции рассматривается как «пусковой», за которым следует метаболический механизм долговременной регуляции тонуса церебральных сосудов (Жулев Н.М. и др., 2002).

К факторам метаболической регуляции МК относятся биорегуляторы (системные и тканевые гормоны) и вазоактивные продукты обмена (Жулев Н.М., 2002). Повышение в мозге концентрации углекислого газа ( $CO_2$ ) и уменьшение уровня кислорода ( $O_2$ ) вызывает расширение пиллярных артерий (Жулев Н.М., 2002). Ангиотензин и АВП, катехоламины (через активацию  $\alpha$ -адренорецепторов) вызывают вазоконстрикцию мозговых сосудов (Жулев Н.М. и др., 2002).

Метаболическая регуляция обеспечивает изменение МК в зависимости от функциональной активности мозговой ткани. При повышении активности нейронов астроциты и эндотелиальные клетки продуцируют нейромедиаторы и вазоактивные молекулы, которые активируют перициты в капиллярах и регулируют диаметр капилляра и приток крови к мозгу (Perriatt C.M. et al., 2006). Окись азота (NO), монооксид углерода (CO), сульфид водорода ( $H_2S$ ), простаноиды, метаболиты цитохрома p450, аденозин,  $K^+$  и  $H^+$ , лактат вызывают вазодилатацию региональных артериол (Жулев Н.М. и др., 2002; Metea M.R. et al., 2007; Venkat P. et al., 2016).

Клетки эндотелия сосудов выделяют физиологически активные вещества, такие как NO, простагландины, гистамин, брадикинин, эйкозаноиды и эндотелины, катехоламины. Последние при взаимодействии с  $\beta$ -адренорецепторами

внутричерепных сосудов, вызывают их вазодилатацию (Перфилова В.Н. и др., 2015; You J. et al., 1999; Stankevicius E. et al., 2003; Leffler C.W. et al., 2006). К «медленному» контуру ауторегуляции МК (в течение десятков секунд — минут) относят вазодилатацию внутричерепных сосудов, развивающуюся в ответ на повышение концентрации CO<sub>2</sub> при гиперкапнии или PH при ацидозе (Одинак М.М. и др., 1997; Жулев Н.М. и др., 2002).

Считают, что NO реализует свой вазодилатирующий потенциал преимущественно в крупных церебральных артериях (Andresen J. et al., 2006). Синтаза оксида азота (NO-синтаза — NOS) — ключевой фермент, который продуцирует NO из L-аргинина (Katusic Z.S., 1992b; Bor-Seng-Shu E. et al., 2012). Выделяют 3 изоформы NOS. В нормальном состоянии нейрональная и эндотелиальная NOS (nNOS и eNOS) присутствует в нейронах и церебральных сосудах (Briones A.M. et al., 2002).

Источником активных метаболитических молекул — эйкозаноидов является арахидоновая кислота. К эйкозаноидам относится система циклооксигеназ (ЦОГ) (Chandrasekharan N.V. et al., 2002). Метаболитами ЦОГ являются простагландин и простагландин E<sub>2</sub> (Mitchell J.A. et al., 2008). Метаболиты ЦОГ проявляют отчетливое сосудосуживающее влияние при патологических состояниях.

Эндотелины, как одна из химических систем эндотелия, состоит из двух рецепторов (ETA, ETB) и трех лигандов (ET-1, ET-2, ET-3). ETA-рецепторы находятся преимущественно в гладких мышцах сосудов. Эти рецепторы стимулируются ET-1 и ET-2 и опосредуют вазоконстрикцию (Pierre L.N., 1999). ETB-рецепторы расположены преимущественно в эндотелии, стимулируются всеми тремя лигандами и опосредуют вазодилатацию (Brian J.E. et al., 1996; Pierre L.N., 1999). Опосредованная ET-3 релаксация сосудов связана с высвобождением NO (Namiki A. et al., 1992; Feger G.I. et al., 1994). Полагают, что результирующее влияние активных молекул на сосудистую стенку зависит от баланса активности NO (вазодилатация) и активности ET-1 (вазоконстрикция) (Kozniewska E. et al., 2008). Роль эндотелинов в регуляции МК более значима при патологических состояниях, таких как ишемия и церебральный вазоспазм (Vatter H. et al., 2011).



Различная потребность в энергии разных отделов мозга обеспечивается региональной гетерогенностью его кровоснабжения. При повышении активности нейронов локальный кровоток повышается (т.н. «функциональная гиперемия») (Nielsen N.A. et al., 2001; Iadecola C. et al., 2008).

Нервная система обеспечивает «быстрый» контур регуляции МК (Жулев Н.М. и др., 2002). Нейрогенное влияние на МК адресовано преимущественно артериальной части сосудистого русла, поскольку в нем сосредоточено большинство гладкомышечных клеток. Адренергические и холинергические, серотонинергические нервные терминалы располагаются в магистральных, пияльных и внутримозговых артериях. В нервных сплетениях мозговых сосудов содержатся модулирующие МК регуляторные нейропептиды.

Нейрогенная регуляция МК осуществляется из внешних и внутренних источников. Источниками внешней иннервации церебральных сосудов являются: верхний шейный, клиновидно-небный, ушной и тройничный ганглии (Hamel E., 2006). Постганглионарные волокна от верхнего шейного и звездчатого симпатических узлов направляются к сплетениям ОСА и ПА (Одинак М.М. и др., 1997). Крупные артерии мозга имеют как адренергические, так и холинергические нервные окончания. Сегментарные симпатические центры находятся под модулирующим влиянием высших надсегментарных вегетативных образований, главным образом гипоталамуса и ствола мозга (Одинак М.М. и др., 1997). Считают, что в нормотонических условиях симпатический отдел вегетативной нервной системы (СНС) не влияет на ауторегуляцию МК (Gierthmühlen J. et al., 2011). Основная роль СНС состоит в способности сдвигать верхнюю границу кривой ауторегуляции в сторону более высоких давлений внутри церебральных сосудов, что защищает мозг от увеличивающегося в этих условиях системного АД (Iadecola C. et al., 2008). При активации СНС наблюдается вазодилатация мозговых сосудов. Считают, что роль СНС системы повышается при изменении газового состава артериальной крови, например, при гипоксии или гиперкапнии (Одинак М.М. и др., 1997).

Нервы, находящиеся в глубине паренхимы мозга относятся к внутренней иннервации. Такая иннервация включает окончания расположенных на отдалении нервов и местные интернейроны. Эти нервы не примыкают непосредственно к микрососудам, а, скорее, они связаны с астроцитами. Считают, что функцией интернейронов является передача сигнала из отдаленных областей мозга (Hamel E., 2006). Высвобождение нейротрансмиттеров и нейромедиаторов при активации периваскулярных нервов активирует рецепторы на сосудистых и на астроглиальных клетках, что приводит к изменению тонуса церебральных артериол и капилляров (Hamel E., 2006). Значительная часть нервных волокон в стенках церебральных артерий представляет собой аксоны нервных клеток, расположенных в LC, ядрах шва, ядрах основания переднего мозга. В этих областях высвобождаются, соответственно, NE, 5-НТ, Ach (Жулев Н.М. и др., 2002; Hamel E., 2006).

Дофаминергические нейроны иннервируют паренхиматозные артериолы и капилляры, участвуют в модуляции церебрального кровотока (Krimer L.S. et al., 1998). Холинергические (мускариновые M5 рецепторы) опосредуют церебральную вазодилатацию (Elhousseiny A. et al., 2000; Hamel E., 2006). Стимуляция норадренергических нейронов в LC вызывает вазоконстрикцию церебральных сосудов и снижение МК. Возбуждение адренергических периваскулярных нервных волокон через активацию  $\alpha$ -адренорецепторов гладкомышечных клеток вызывает сужение магистральных и пиальных артерий при одновременной  $\beta$ -адренергической дилатации внутримозговых артерий (Жулев Н.М. и др., 2002). Рецепторы 5-НТ в астроцитах, включая 5-НТ 1В рецепторы, опосредуют сужение сосудов мозга (Elhousseiny A. et al., 2000; Hamel E., 2006). В зависимости от активации различных типов ГАМК-ергических рецепторов активация корковых ГАМК-интернейронов может вызвать как расширение, так и сужение регионарных сосудов мозга (Перфилова В.Н. и др., 2015; Hamel E., 2006).

В регуляции МК эндотелий сосудов, периваскулярные нервы и астроциты функционируют как единая сеть, т.н. «нейронально-сосудистая единица» (Lok J. et al., 2007; Iadecola C. et al., 2008; Chen J. et al., 2014). «Нейроваскулярная единица»

рассматривается как модель анатомического и метаболического взаимодействия между нейронами, сосудистыми компонентами (эндотелиальными клетками, перицитами, сосудистыми гладкомышечными клетками) и глиальными клетками мозга (астроцитами и микроглией) (Chen J. et al., 2014; Venkat P. et al., 2016). Установлено, что эндотелиальные клетки и астроциты участвуют в осуществлении всех трех парадигм регуляции МК (ауторегуляции, гормонально-метаболической и нейрональной регуляции) (Simard M. et al., 2003). Показано, что NO может продуцироваться нейронами, глиальными клетками и эндотелием сосудов (Faraci F.M. et al., 1998). Астроциты, примыкая непосредственно к кровеносным сосудам, осуществляют связь между церебральными капиллярами и синаптическими окончаниями нервов, модулируют МК в соответствии с локальной нейрональной активностью (Faraci F.M. et al., 1998; Chen J. et al., 2014; Venkat P. et al., 2016).

#### 1.5. Роль аргинин-вазопрессина в регуляции церебрального кровотока

Гормон АВП участвует в регуляции тонуса периферических сосудов, вызывая их вазоконстрикцию (Fernandes S. et al., 2002; Okada S. et al., 2002). Участие АВП в этом процессе обусловлено наличием его рецепторов в сосудистой стенке. Вазоконстрикция периферических сосудов, связанная с АВП, обусловлена активацией *Avpr1a* (Morel A. et al., 1992; Ring R., 2005; Koshimizu T.A. et al., 2012).

АВП вовлечен в модуляцию МК, причем активация рецепторов 1 и 2 типа сопровождается разнонаправленными эффектами. Участие *Avpr1a* в модуляции МК обусловлено экспрессией рецепторов этого типа в церебральных сосудах и в областях мозга, участвующих в регуляции МК. Рецепторы 1 типа выявлены у крыс в эндотелии и гладкомышечных клетках поверхностных и глубоких сосудов мозга, в периваскулярных клетках мозга, в LC (Ostrowski N.L. et al., 1992; 1994; Szot P. et al., 1994; Furuta H. et al., 1998; Tribollet E. et al., 1999; Mavani G.P. et al., 2015).

При введении агониста *Avpr1a* наблюдалась вазоконстрикция сосудов гипоталамуса у крыс (Alonso G., 2009); вазодилатация изолированных магистральных церебральных артерий человека и животных в сочетании с

ауторегуляторной вазоконстрикцией их дистальных ветвей (de Aguilera E.M., 1990; Takayasu M. et al., 1993; Chelko S.P. et al., 2013). Полагают, что активация Avpr1a вызывает каскад реакций: из эндотелия церебральных сосудов высвобождается оксид азота (NO) и развивается вазодилатация крупных магистральных церебральных сосудов; одновременно высвобождающийся ET-1 индуцирует вазоконстрикцию их дистальных ветвей (Katusic Z.S. 1992a; Takayasu M. et al., 1993; Kozniewska E. et al., 2008).

Установлено участие рецепторов АВП 2 типа в регуляции тонуса периферических и центральных сосудов. Активация Avpr2 сопровождалась вазодилатацией аорты и легочных артерий животных, плечевых и церебральных артерий человека (Гуревич М.И. и др., 1989; Johns R.A., 1990; Yamada K. et al., 1993; Martinez M.C. et al., 1994). В условиях гипоксемии блокада Avpr2 вызывала повышение цереброваскулярной реактивности и снижение МК у крыс (Kozniewska E. et al., 1992). После периферического (подкожного) введения агониста Avpr2, ДДАВП, повышался исходно сниженный регионарный кровоток в гиппокампе у спонтанно-гипертензивных крыс (Azuma N. et al., 2003). После внутрикаротидного введения ДДАВП в субэндокринных дозах повышался метаболизм, оксигенация мозга, регионарный церебральный кровоток у крыс (Kozniewska E. et al., 1990). Показано, что после и/н введения ДДАВП снижалась частота и тяжесть мигренозных приступов (Лобзин В.С. и др., 1989), патогенез которых связывают с церебральной ангиодистонией (Gupta V.K., 1997).

Данные литературы свидетельствуют о том, что активация Avpr1a и Avpr2 вызывает разнонаправленное влияние на тонус мозговых сосудов: активация Avpr1a вызывает снижение регионарного МК, активация Avpr2 — повышение.

1.6. Нейрофизиология речевой деятельности. Афазии после инсультов: патогенез, клинические проявления и лечение

Речь — это сложная психическая человеческая деятельность, процесс коммуникации посредством языка (Хомская Е.Д., 2005). Выделяют 2 вида речи, в

основе которых лежат процессы восприятия и воспроизведения речевой информации: экспрессивную речь — процесс высказывания с помощью языка, и импрессивную речь — процесс понимания речевого высказывания (Хомская Е.Д., 2005). Экспрессивная речь включает замысел высказывания, стадию внутренней речи, в которой вербальная информация кодируется в речевые схемы с привлечением мнестических процессов, и развернутое речевое высказывание (Хомская Е.Д., 2005). В психологическую структуру импрессивной речи входят этап слухового или зрительного восприятия речевого сообщения, декодирования с анализом его звукового или буквенного состава (память на звуковые и зрительные стимулы), этап соотношения сообщения с определенными семантическими понятиями прошлого (этап долговременной вербальной памяти) и понимание информации (Хомская Е.Д., 2005).

Проблема мозгового обеспечения речи находится в центре внимания исследователей. Установлено, что в обеспечении речевой функции принимают участие структуры обеих гемисфер, причем вклад полушарий в этот процесс различается. Речеслуховой анализатор находится в височных долях левого и правого полушарий головного мозга. Восприятие и распознавание звуковых словесных сигналов (фонемы) осуществляется при участии вторичных корковых полей слухового анализатора преимущественно доминантного полушария головного мозга — левого у правшей (Скоромец А.А. и др., 2007). При этом не фонематические параметры звуков (длительность, громкость, тембр и т.д.) анализируются субдоминантным полушарием (Wildgruber D. et al., 2005). Зрительные словесные сигналы воспринимаются и распознаются в корковых полях затылочной доли, где происходит пространственно-зрительный анализ и синтез букв (графем) (Скоромец А.А. и др., 2007). В третичных областях коры височно-теменно-затылочных областей с двух сторон, но больше слева происходит анализ и синтез речевой информации.

Премоторные и постцентральные отделы коры левого полушария отвечают за эфферентную и афферентную составляющие речевого высказывания. Передний префронтальный ассоциативный комплекс обеспечивает программирование

интеллектуальных вербальных операций и контроль за их выполнением (Скоромец А.А. и др., 2007). Показано, что автоматизированная речь обеспечивается двухсторонней активацией в сенсомоторной коре и правосторонней — в базальных ганглиях и дополнительной речевой моторной области (Murphy K. et al., 1997). Недоминантное полушарие вносит основной вклад в формирование интонационной (мелодической) стороны речи (Хомская Е.Д., 2005). В большей степени к функциям доминантного по речи полушария относят письмо, фонематический анализ, чтение (Хомская Е.Д., 2005; Wildgruber D. et al., 2005). Оба полушария обеспечивают формирование фразовой речи, повторения, чтения и письма, оперирование простой и сложной грамматикой, восприятие речевой информации (Медведев С.В. и др., 1996; Weiller C. et al., 1995). Оперирование речевыми процессами предполагает взаимосвязь эмоционального, сенсорного и моторного компонентов речи.

Нейромедиаторные и нейротрансмиттерные системы принимают участие в регуляции речевой функции. DA участвует в регуляции эфферентного звена речевой функции, в модуляции кратковременной памяти и обучения языку (Wong P.C. et al., 2012; Barbas H. et al., 2013; Simonyan K. et al., 2013; Stein C.M. et al., 2014). Показана ассоциация полиморфизма D2 рецепторов с замедленной речью, с нарушениями повторной речи и понимания речевого высказывания, с заиканием (Stein C.M. et al., 2014).

Афазии — это нарушения уже сформированной речи, возникающие в результате локальных повреждений доминантного по речи полушария (левого у правшей) и представляющие собой системные расстройства различных форм речевой деятельности (Хомская Е.Д., 2005). Афазии наблюдаются в остром периоде инсульта у 21–38% больных (Балунов О.А., 1994, 2001; Кадыков А.С. и др., 2014; Ковальчук В.В. и др., 2014; Hoffmann M., 2013). Клинические проявления афазий обусловлены локализацией очагового повреждения мозга и нарушением определенного звена речевой деятельности (Лурия А.Р., 1970; Хомская Е.Д., 2005). Эфферентные моторные афазии наблюдаются при поражениях задних отделов нижней лобной извилины, амнестические афазии — в области средней извилины

височной доли, сенсорные или акустико-гностические афазии — в области верхней височной извилины (Хомская Е.Д, 2005; Скоромец А.А. и др., 2007). У больных с эфферентными моторными афазиями нарушается преимущественно экспрессивная составляющая речевой функции; с акустико-мнестическими афазиями — номинативная функция, слухоречевая память; с акустико-гностическими афазиями — восприятие и понимание речи (Хомская Е.Д, 2005; Скоромец А.А. и др., 2007).

Показано, что восстановление речепродукции при афазиях связано с повышением активности левой нижней лобной доли, восприятия речи — левой теменной области (Crinion J.T. et al., 2007). Механизмами восстановления речи после локальных повреждений мозга является активация сохранных клеток периинфарктной зоны и проводящих путей поврежденного полушария в сочетании с вовлечением гомологичной зоны противоположного интактного полушария (Або М. et al., 2010).

Лечебная тактика при афазиях включает фармако- и логотерапию (Кадыков А.С. и др., 2014). Эффективность в лечении афазий производных ГАМК с ноотропными свойствами, препаратов пептидной природы, производных холина альфосцерата, ингибиторов ацетилхолинэстеразы, дофаминомиметиков и препаратов леводопы, ингибиторов обратного захвата NE свидетельствует о том, что нейромодуляторы и другие активные молекулы принимают участие в регуляции речевой деятельности (Кадыков А.С. и др., 2014; Greener J. et al., 2001; Walker-Batson D. et al., 2001; Winnicka K. et al., 2005; Ashtary F. et al., 2006; Seniów J. et al. 2009; Hong J.M. et al., 2012; Yoon S.Y. et al., 2015; Yamada N. et al., 2016). Показано, что увеличение дофаминергической нейротрансмиссии повышает у больных мотивацию к речи и инициирует речепродукцию; повышение холинергической трансмиссии улучшает память (Tanaka Y., 2007).

## 1.7. Роль вазопрессина в социальных коммуникациях, в модуляции речевой функции у человека

Речь у человека, вокализация у грызунов и приматов, пение у птиц является средством коммуникации и проявлением эмоций (Хомская Е.Д., 2005; Voorhuis T.A. et al., 1988, 1991; Campbell P. et al., 2009). АВП вовлечен в модуляцию пения у птиц, в вокализацию и социальные коммуникации у грызунов (Bielsky I.F. et al., 2005; Campbell P. et al., 2009). Показано, что у взрослых птиц пение, как сезонное и зависимое от половых гормонов поведение, модулируется аналогом АВП, вазотоцином (Voorhuis T.A. et al. 1988, 1991; Panzica G.C. et al., 2001). У самцов птиц в областях мозга, связанных с репродуктивным поведением, в том числе в зонах, ответственных за вокализацию, было больше клеток, содержащих вазотоцин, чем у самок (Panzica G.C. et al., 2001).

Вокализация у крысят, связанная с изоляцией от матери, обусловлена тревожностью и опосредуется рецепторами АВП 1 типа. Агонисты *Avpr1a* и *Avpr1b* вызывали повышение частоты ультразвуковой вокализации у крыс в моделях тревоги (Iijima M., 2005; Bleickardt C.J. et al., 2009; Varga J. et al., 2015).

Полагают, что рецепторы АВП 1 типа вовлечены в регуляцию речевой функции, поскольку установлена связь между наличием полиморфизма гена *Avpr1a* и нарушениями речи, фонологической памяти, чтения (Stein C.M. et al., 2014). У детей с аутизмом, проявляющимся дефицитом социального взаимодействия, выявлена высокая частота генетических аномалий *Avpr1a* (Stein C.M. et al., 2014).

Показано, что агонист *Avpr2*, ДДАВП, улучшал речь у больных с афазиями после инсульта (Белокоскова С.Г. и др., 1998). Отмечалось восстановление интегративного звена речевой функции у больных с акустико-мнестическими афазиями, афферентного — с акустико-гностическими, эфферентного — с эфферентными моторными афазиями. После терапии уменьшались нарушения экспрессивной и импрессивной речи больных. Эффект однократного курсового применения ДДАВП был стойкий и сохранялся в течение всего периода



наблюдений, прослеженного максимально до 1,5 лет. При центральных речевых расстройствах оптимизирующее влияние нейропептида наблюдалось в отношении компонентов речи, регулируемых как левым, так и правым полушариями головного мозга с преимущественным первичным вовлечением в компенсаторный процесс структур правого полушария, принимающего участие в регуляции речи и интактного, и вторичным — левого.

#### 1.8. Патогенез и патофизиология инсульта. Механизмы нейропластичности.

Патогенез и патофизиология инсульта достаточно сложны. К инсультам, как варианту острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), относят инфаркты мозга или ишемические инсульты (ИИ) и кровоизлияния в мозг (Суслина З.А. и др., 2008; Гусев Е.Н. и др., 2010). Инсульт — это цереброваскулярное событие в результате которого наблюдается транзиторная или перманентная редукция церебрального кровотока в бассейне кровоснабжения крупной церебральной артерии (Woodruff T.M. et al., 2011). Инсульт проявляется очаговыми неврологическими и/или общемозговыми нарушениями, развивающимися внезапно вследствие ОНМК и сохраняющимися не менее 24 часов или заканчивающийся смертью больного в эти или более ранние сроки (Суслина З.А. и др., 2008). В 70–75% случаев развивается ИИ, в 70% случаев — в бассейне СМА (Ким А.В. и др., 2014).

Патогенез ишемического повреждения мозга включает ряд звеньев. В норме МК составляет 50–55 мл на 100 г вещества мозга в минуту. Незначительное снижение кровотока сопровождается селективной экспрессией генов и снижением процессов синтеза белка. При умеренном снижении МК повышается степень экстракции кислорода из артериальной крови, что обеспечивает обычный уровень его потребления в веществе мозга. Снижение МК до 30 мл/100 г/мин сопровождается активацией анаэробного гликолиза и развитием лактат-ацидоза. При снижении МК до 20 мл/100г/мин развивается глутаматная эксайтотоксичность, повышается содержание внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , что

запускает механизмы структурного повреждения мембран и других внутриклеточных образований. При таком уровне регионарного МК образуется зона обратимого ишемического повреждения — ишемическая «полутень» или пенумбра. Это зона ишемии, где клетки уже не функционируют, но еще остаются структурно сохранными, способными к восстановлению жизнедеятельности (Дамулин И.В., 2014a, b; Arai K. et al., 2011). При значительной ишемии (до 10 мл/100г/мин) происходит аноксическая деполяризация и гибель клеток по типу некроза и апоптоза (Суслина З.А. и др., 2008).

Выделяют 2 зоны повреждения: быстро формирующееся ишемическое «ядро» — область необратимо поврежденной ткани мозга, расположенная ближе к месту окклюзии сосуда, в которой имеется < 20% базового уровня кровотока и метаболизм энергии ниже порогового уровня, и ишемическая «полутень» (пенумбра) (Lo E.H., 2008). В области пенумбры кровотоки снижены, но достаточны для функционирования ткани мозга (Arai K. et al., 2011).

Основными патофизиологическими звеньями повреждения ткани мозга вследствие инсульта являются оксидативный стресс, глутаматергическая эксайтотоксичность, нарушения микроциркуляции и проницаемости гематоэнцефалитического барьера, нейровоспаление, апоптоз и некроз (Болдырев А.А. и др., 2011; Lakhan S.E. et al., 2009; Arai K. et al., 2011). Ткань мозга лишена достаточной антиоксидантной защиты. Свободные радикалы — активные формы кислорода (АФК) и азота могут выполнять как сигнальную, так и повреждающую роль. В норме они необходимы для нормальной жизнедеятельности клетки. Повышение их уровня внутри клетки способствует эксайтотоксичности и вызывает повреждение (Болдырев А.А. и др., 2011).

Эксайтотоксичность занимает ключевое место среди механизмов ишемического повреждения нейронов (Hazell A.S., 2007). При ишемической деполяризации нейронов из глутаматергических терминалей в синаптическую щель интенсивно высвобождается глутамат. Глутамат активирует ряд постсинаптических рецепторов: NMDA рецепторы,  $\alpha$ -амино-метил-изоксазол-пропионатные (AMPA) рецепторы и каинатные рецепторы (Hazell A.S., 2007). При

этом активация NMDA рецепторов приводит к открытию кальциевых каналов постсинаптической мембраны, а активация AMPA и киназных рецепторов — к открытию натриевых каналов. Повышение концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме постсинаптических нейронов вызывает активацию кальций-чувствительных протеаз (кальпаинов) и фосфолипаз, а также стимулирует образование повреждающих концентраций АФК. В условиях глутаматергической эксайтотоксичности длительная активация киназ вызывает экспрессию проапоптозных факторов и клеточную смерть (Haddad J.J., 2005). Резкое увеличение концентрации  $\text{Na}^+$  в цитоплазме нейронов вызывает внутриклеточный отек. В совокупности эти процессы индуцируют некроз постсинаптических нейронов, что вносит существенный вклад в формирование зоны инфаркта (Aarts M.M. et al., 2003).

Нарушение целостности гематоэнцефалического барьера является важным звеном патогенеза ИИ и приводит к развитию отека головного мозга. Тромбоз и гипоксия являются триггерами внутрисосудистого воспалительного каскада, связанного с продукцией провоспалительных цитокинов клетками сосудистой стенки и периваскулярной микроглии, подвергшихся ишемии, активацией резидентных фагоцитирующих клеток (микроглии) и привлечением циркулирующих нейтрофилов и моноцитов, что вызывает вторичное повреждение клеток паренхимы мозга (del Zoppo G.J. et al., 2007; Kamel H. et al., 2007). Активированная микроглия продуцирует токсичные метаболиты, такие как АФК и NO, а также провоспалительные медиаторы, например, IL-6. Ткань мозга гибнет вследствие ишемии по механизмам апоптоза (программируемой клеточной гибели) и некроза (Катунина Е.А., 2008). Несмотря на то, что неврологическая дисфункция развивается в течение нескольких секунд или минут после снижения перфузии мозга, эволюция ишемического повреждения мозга продолжается на протяжении нескольких часов и даже дней (Moskowitz M.A. et al., 2010).

Репаративные процессы, начинающиеся в раннем восстановительном периоде инсульта, обусловлены регрессом отека, абсорбцией некротизированных тканей, восстановлением коллатерального кровообращения в зоне повреждения. В

течение восстановительного периода инсульта формируется резидуальный неврологический дефект. Процесс репарации включает вовлечение ряда нейробиологических процессов — нейропластичности, нейропротекции, ангиогенеза, ремоделинга, спраутинга, олигодендрогенеза и нейрогенеза (Дамулин И.В., 2014а, b; Carmichael S.T., 2003; Gutiérrez-Fernández M. et al., 2012; Chen J. et al., 2014). Благодаря нейропластичности нервная система восстанавливает свою функцию посредством качественных и количественных нейрональных перестроек, изменения нейрональных связей и глиальных элементов (Дамулин И.В., 2009, 2014а, b). Процессы нейропластичности в ЦНС наблюдаются на разных уровнях: молекулярном, клеточном, синаптическом, анатомическом (в коре и в подкорковых структурах). При этом происходят не только структурные, но и динамические изменения как в окружающей очаг повреждения зоне, так и на расстоянии от этого очага (Дамулин И.В., 2009, 2014а, b). Цитоархитектонические перестройки в области пенумбры включают в себя спраутинг (от англ. sprouting — «давать побеги, расти») — формирование новых синапсов в сохранившихся клетках, прорастание аксонов с последующей реорганизацией нейрональных цепей (Катунина Е.А., 2008). В результате спраутинга создаются новые межкорковые и межполушарные проекции, которые способствуют установлению новых связей между существующими корковыми путями с деафферентированными или частично поврежденными областями мозга (Carmichael S.T., 2003). Регенерация нервной ткани после инфаркта включает также изменения шипикового аппарата дендритов (синаптогенез) (Corbett D. et al., 2006).

Механизмы восстановления регионарного кровотока в мозге после инсульта включают ангиогенез и артериогенез (Chen J. et al., 2014). Ангиогенез — это формирование новых капиллярных сетей за счет пролиферации эндотелия. Артериогенез — ремоделирование предшествующих коллатеральных сосудов (Ding G. et al., 2008; Kajdaniuk D. et al., 2011; Liman T.G. et al., 2012). Стимулятором ангиогенеза является сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) (Ara J. et al., 2011).

Одним из механизмов компенсации мозга после повреждения является нейрогенез (Chen J. et al., 2014). Нейрогенез состоит в продукции возникающих вновь (*de novo*) из клеток предшественников (нейробластов) зрелых нейронов. В зрелом мозге в субвентрикулярной зоне боковых желудочков и зубчатой извилине гиппокампа постоянно генерируются новые нейроны (Sohur U.S. et al., 2006). В норме нейробласты из субвентрикулярной зоны мигрируют в обонятельную луковицу через роstralный (передний) миграционный путь.

Установлено повышение нейрогенеза при транзиторной ишемии мозга у грызунов и человека (Jin K. et al., 2001, 2006; Thored P. et al., 2006). После локальной ишемии наблюдается миграция незрелых нейронов в перинфарктную зону (Yamashita T.M. et al., 2006). Полагают, что персистирующие в мозге нейробласты после миграции в область ишемии дифференцируются в нейроны, фенотипически соответствующие большинству клеток, окружающих зону повреждения (Arvidsson A. et al., 2002; Kernie S.G., 2010). Имеются также данные, что после локального повреждения мозга различные клетки, такие как перициты, олигодендроциты и астроциты, способны дифференцироваться в нейроны (Torper O. et al., 2015). В эксперименте показано, что у крыс миграция нейробластов из субвентрикулярной зоны в поврежденный стриатум наблюдалась в течение 1 года после ишемии (Thored P. et al., 2007). Эти данные свидетельствуют о том, что субвентрикулярная зона боковых желудочков является постоянным резервом новых нейронов.

Установлено, что в зрелом мозге млекопитающих кроме основных нейрогенных ниш, в патологических условиях нейробласты образуются также в гипоталамусе, в полосатом теле, в черной субстанции и в некоторых областях коры (Yoshimi K. et al., 2005; Marlier Q. et al., 2015). Сосудистая сеть вносит свой вклад в миграцию нейробластов в область ишемического повреждения, поскольку большое число нейробластов выявлено в сосудах, окружающих ишемизированные участки мозга (Thored P. et al., 2006). Нейротрофины и ростовые факторы стимулируют эндогенный нейрогенез, что повышает потенциал восстановления (Leker R.R. et al., 2007). Вместе с тем, роль нейрогенеза в процессы репарации недостаточно ясна, поскольку не более 20% новообразованных нейронов достигает

зоны ишемии, недостаточно изучена способность этих нейронов к интеграции с клетками мозга в области повреждения (Parent J.M. et al., 2002).

Выделяют временные периоды ишемического инсульта: острейший— первые 5 суток, острый — до 28 суток, ранний восстановительный — до 6 месяцев, поздний восстановительный — до 2 лет, резидуальный (период остаточных явлений) – после 2 лет (Гусев Е.И. и др. 2010). Реабилитационные мероприятия после ИИ включают стратегии, направленные на улучшение нейропластичности на уровне синаптической передачи и нейрональных связей, на процессы структурного и функционального ремоделирования с вовлечением сохранных нейронов, расположенных в периинфарктной зоне и подвергшихся частичному повреждению, и интактных резервных путей, на активацию ангиогенеза и ангионегенеза, нейрогенеза (Екушева Е.В. и др., 2013; Дамулин 2014а, б; Gutiérrez-Fernández M. et al., 2012). Фармакологические методы лечения инсульта направлены на восстановление перфузии мозга и устранение ишемии/гипоксии, и патофизиологических звеньев повреждения мозга. С этой целью используются консервативные и оперативные методы лечения. Дифференцированная терапия ИИ включает антикоагулянтную, тромболитическую, нейропротективную терапию, использование ноотропных, антихолинэстеразных препаратов, лекарственных средств, улучшающих реологию крови, стимулирующих микроциркуляцию и МК и т.д. (Гусев Е.И. и др., 1997, 2002; Суслина З.А. и др., 2008; Жулев Н.М. и др., 2002; Kessler J. et al., 2000; Carmichael S.T., 2012; Chen J. et al., 2014). Применяются спазмолитики, кальциевые блокаторы, вазодилататоры, антиоксиданты, нейропротективные средства, блокаторы NMDA-рецепторов и т.д. (Carmichael S.T., 2012).

С целью восстановления нейропластичности исследуются эффекты клеточной терапии, включающей использование стволовых клеток или клеток человеческой пуповинной крови и т.д. (Chen J. et al., 2014). Показано, что внутривенное введение больным аутологичных клеток костного мозга в острой и подострой фазе инсульта снижало его объем и ускоряло выздоровление больных

(Prasad K. et al., 2014). С целью стимуляции нейрогенеза исследуются эффекты введения нейротрофических факторов (Chen J. et al., 2014).

Изучается возможность применения при лечении ИИ препаратов пептидной природы, отличающихся модуляторными свойствами, высокой эффективностью и отсутствием побочных эффектов. К таким препаратам относятся церебролизин, кортексин, глицин, семакс, ноопепт. Показана высокая эффективность этих препаратов в коррекции неврологических расстройств после инсульта (Гусев Е.И. и др., 1999, 2007; Беляева Н.А. и др., 2007).

### 1.9. Роль вазопрессина в компенсаторно-восстановительных процессах мозга после повреждения

В результате многочисленных отечественных и зарубежных исследований установлено, что АВП является стимулятором компенсаторных перестроек при повреждениях ЦНС. В Физиологическом отделе им. И.П. Павлова ФГБНУ «ИЭМ» было установлено, что при локальных повреждениях мозга в крови и ликворе у крыс и у человека выявляются вещества, которые ускоряют восстановление функций мозга (Клементьев Б.И., 1988; Вартанян Г.А. и др., 1991). У крыс максимальные концентрации таких веществ были обнаружены в тканях гипофиза (Шульгина И.П. и др., 1984). Одной из таких субстанций было вещество, идентичное по химической структуре АВП (Клементьев Б.И. и др., 1986). В последующем было показано, что после и/н введения агониста Avpr2 АВП, ДДАВП, крысам по  $1 \cdot 10^{-8} - 1 \cdot 10^{-10}$  г/сут. и человеку по  $1 \cdot 10^{-7}$  г/сут. ускоряет восстановление двигательной функции после локальных повреждений мозга (Одес Л.Н., 1996).

Выявлены отдельные механизмы индуцируемых АВП компенсаторных перестроек. Показано, что у животных после локальной травмы мозга оптимизация двигательной активности при применении ДДАВП была обусловлена активацией прямого кортикоспинального пути интактного полушария и образованием связей с

деафферентированными нейронами правых полусегментов поясничного отдела спинного мозга (Вартанян Г.А. и др., 1991, 1994; Одес Л.Н., 1996).

Участие АВП в процессах компенсации объясняется рядом его свойств. Известно, что АВП участвует в формировании и дифференцировке функциональных систем в раннем онтогенезе. Подтверждением этого тезиса являются данные о том, что у крыс линии Браттлеборо наблюдаются нарушения развития мозга (Boer G.J., 1985a, b). Введение таким животным АВП в пренатальном периоде предотвращало развитие морфологических, биохимических и поведенческих дефектов.

У новорожденных крыс в слуховом анализаторе (улитке) были выявлены мРНК *Avpr1a* и *Avpr2*, которые не обнаруживались у взрослых животных (Furuta H. et al., 1998). Полагают, что АВП вовлечен в процесс формирования и развития слухового анализатора у крыс.

Показаны нейротрофические и нейропротективные свойства АВП. При введении в культуру эмбриональных нейронов АВП увеличивал размер аксонов и ускорял темпы их роста. Считают, что аналогичные процессы наблюдаются в раннем онтогенезе (Brinton R.E. et al., 1987).

После введения агониста *Avpr1* в субэндокринных дозах в культуру коры и гиппокампа крыс отмечалось увеличение в нейронах количества и длины дендритов, числа шипиков (Brinton R.D. et al., 1994; Chen Q. et al., 2000b). Этот эффект был обусловлен активацией  $Ca^{2+}$  –сигнального пути (Chen Q. et al., 2000b). В культуре ткани гиппокампа крыс агонисты *Avpr1a* и *Avpr1b* проявляли антиапоптотические нейропротективные свойства в отношении нейрональных клеток (Chen J. et al., 2008, 2009, 2010). АВП ингибировал апоптоз нейронов путем инактивации про-апоптотического белка *Bad*, снижения уровня цитохрома *C* внутри клетки и инактивации каспаз-3 (Chen J. et al., 2008). Вместе с тем, другие авторы не подтвердили эти результаты (Galoyan A.A. et al., 2007).

После введения фрагмента АВП (4-8) в кору и гиппокамп крыс повышалась экспрессия транскрипции мРНК фактора роста нервов (NGF) и BDNF (Zhou A.W. et al., 1995, 1997). При введении в культуру ткани гиппокампа дипептида АВП(4-5)



–NH<sub>2</sub> увеличивалась экспрессия мРНК NGF и белка теплового шока (Zenina T.A. et al., 2007). Полагают, что АВП регулирует экспрессию генов нейротрофических факторов, важных компонентов ранней активации молекулярно-клеточных перестроек и изменений синаптической пластичности.

Установлено, что АВП участвует в процессах ангиогенеза. При введении агониста Avpr1a наблюдалась вазоконстрикция мелких сосудов гипоталамуса и локальная гипоксия у крыс, что индуцировало экспрессию сосудистого эндотелиального ростового фактора (VEGF), пролиферацию астроцитов и эндотелиальных клеток в магноцеллюлярных ядрах гипоталамуса, т.е. наблюдался локальный ангиогенез (Alonso G., 2009). В культуре клеток сосудистого эндотелия и гладкомышечных клеток аорты крупного рогатого скота АВП стимулировал синтез белка (Simon J.S. et al., 1995). Полагают, что АВП проявляет свойства ростового фактора для клеток сосудистого эндотелия, гладкомышечных клеток, индуцирует ангиогенез (Simon J.S. et al., 1995).

АВП принимает участие в модуляции иммунного ответа и подавлении нейровоспаления. Агонист Avpr1a, введенный в культуру коры крыс, снижал в астроцитах уровни провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  (Zhao L., et al., 2004).

Установлено участие АВП в нейрогенезе. Показано, что эффекты активации рецепторов АВП 1 и 2 типа в этом процессе носят разнонаправленный характер. В модели стресса у крыс снижалась пролиферация клеток в зубчатой извилине гиппокампа. После введения блокатора Avpr1b нейрогенез восстанавливался (Alonso R. et al., 2004). Следовательно, активация Avpr1b в условиях стресса вызывала снижение нейрогенеза в гиппокампе.

У крыс, подвергнутых однократному витальному стрессу, обусловленному переживанием ситуации угрозы жизни от действий удава, выявлялось большое число гибнущих сморщенных и гиперхромных клеток в гиппокампе и в базальных ганглиях, в особенности — в СОЯ гипоталамуса. У животных, получивших после витального стресса и/н в субэндокринных дозах агонист Avpr2, ДДАВП, поврежденных клеток в СОЯ практически не было (Безнин Г.В. и др., 2016).

Следовательно, в условиях стресса и снижения нейрогенеза при активации Avpr2 наблюдалось его восстановление.

Таким образом, роль АВП в процессах компенсации состоит в индукции функциональных и морфологических перестроек мозга, в том числе, путем активации катехоламинергической передачи, спраутинга, ремоделинга, ангиогенеза, нейрогенеза, стимуляции синтеза нейротрофических факторов и нейропротекции, в подавлении апоптоза и нейровоспаления.

1.10. Двигательная функция. Нарушения произвольной и непроизвольной составляющих двигательной функции и методы их лечения у больных с инсультами, болезнью Паркинсона и паркинсонизмом различного генеза

Двигательная функция включает произвольную и непроизвольную составляющие. Произвольная двигательная активность регулируется первичной моторной, дополнительной моторной, премоторной корой лобной доли, частично сенсомоторной корой теменной доли (Vitrac C. et al., 2014). Реализация произвольных движений в конечностях обеспечивается перекрещенным кортикоспинальным путем, в мышцах головы и шеи — кортикоядерным путем и опосредуется активацией больших  $\alpha$ -мотонейронов передних рогов спинного мозга (Скоромец А.А. и др., 2007). В организации сложно координированных движений, таких как ходьба и поддержание позы задействованы спинальные механизмы и мозжечок (Скоромец А.А. и др., 2007; Kishore A. et al., 2014).

Непроизвольный, рефлекторно-автоматизированный компонент двигательной функции обеспечивается экстрапирамидной системой и её связями с таламусом, мозжечком, ретикулярной формацией и корой головного мозга (Bohnen N.I. et al., 2013). Экстрапирамидная система состоит из стриарной системы, включающей хвостатое ядро и скорлупу, и паллидарной систем, включающей латеральный и медиальный бледные шары, черное вещество, красное ядро, субталамическое ядро (Скоромец А.А. и др., 2007). Движения осуществляются

благодаря сокращению мышц-агонистов и расслаблению мышц-антагонистов (Kishore A. et al., 2014).

Имеются данные об асимметричности распределения DA в мозге человека. Доминантным полушарием считают то из них, в котором выше уровень DA (Вартанян Г.А. и др., 1999). Показано, что у крыс «правшей» концентрация DA в правом прилежащем ядре выше, чем в левом, то есть концентрация DA выше в ипсилатеральном по отношению к предпочитаемой конечности прилежащем ядре (Будилин С.Ю. и др., 2007).

Связь между стриатумом и бледным шаром осуществляется посредством двух нейрональных путей. Прямой путь регулируется преимущественно D1-типом DA рецепторов и связывает скорлупу и хвостатое ядро напрямую с внутренним сегментом бледного шара и ретикулярной частью черной субстанции (Литвиненко И.В., 2006). Непрямой путь регулируется D2-типом DA рецепторов и связывает скорлупу и хвостатое ядро сначала с наружным сегментом бледного шара, субталамическим ядром, затем внутренним сегментом бледного шара и ретикулярной частью черной субстанции (Литвиненко И.В., 2006).

Движения осуществляются мышцами, находящимися в определенном тоне. В регуляции мышечного тонуса на супрасегментарном уровне принимает участие пирамидная система, ганглии экстрапирамидной системы, ретикулярная формация мозгового ствола, мозжечок, на спинальном уровне — малые  $\alpha$ -мотонейроны и  $\gamma$ -мотонейроны передних рогов спинного мозга (Скоромец А.А. и др., 2007; Granit R. et al., 1973).

С нейрохимической точки зрения двигательная функция регулируется главным образом дофаминергической, холинергической, глутаматергической, ГАМК-ергической нейромедиаторными системами (Шток В.Н. и др., 2002; Raghanti M.A. et al., 2008; Dejean C. et al., 2012; Bohnen N.I. et al., 2013; Kishore A. et al., 2014; Vitrac C. et al., 2014). Баланс уровней медиаторов в мозге обеспечивает высокую пластичность организации движений.

В регуляции движений особую роль играет дофаминергическая система. Выделяют нигростриарную, мезокортикальную, мезолимбическую и

тубероинфундибулярную дофаминергические системы. DA nigrostriарного пути связывает черную субстанцию со стриатумом и участвует в регуляции движений (Kishore A. et al., 2014). Дисбаланс активности D1-подобных и D2-подобных рецепторов DA вызывает двигательные нарушения. Мезокортикальная дофаминергическая система связывает ВОП и волокна, проходящие в префронтальную кору и поясную извилину. Мезолимбическая дофаминергическая система включает ВОП, прилежащее ядро (n. accumbens), латеральную перегородку, миндалину, гиппокамп. DA мезокортикальной и мезолимбической систем участвует в модуляции эмоций и когнитивных функций.

Двигательные нарушения наблюдаются у большинства больных, перенесших инсульт (Дамулин И.В., 2014а). Из них только в 14% случаев наблюдается полное восстановление движений (Кадыков А.С. и др., 2014; Ramos-Murguialday A. et al., 2015). Нарушения произвольной составляющей двигательной функции вследствие перерыва кортикоспинального пути, например, после инсульта, проявляются гемипарезами и гемиплегиями в сочетании с повышением мышечного тонуса в виде спастичности (Кадыков А.С. и др., 2014). Спастичность, развитие которой связывают с патологически повышенной активностью  $\alpha$ -мотонейронов (Костенко Е.В. и др., 2012), усугубляет двигательные расстройства и препятствует восстановлению движений (Кадыков А.С. и др., 2014).

Нарушения рефлекторно-автоматизированной составляющей двигательной функции — основная причина развития паркинсонического синдрома. Выделяют идиопатический и симптоматический паркинсонизм. Болезнь Паркинсона (БП) или идиопатический паркинсонизм — это неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание ЦНС, которое обусловлено отложением  $\alpha$ -синуклеина с образованием телец Леви в сочетании с редукцией числа дофаминергических нейронов в базальных ганглиях мозга и снижением обмена дофамина (Крыжановский Г.Н. и др., 2002; Schapira A.H.V., 2011). Симптоматический паркинсонизм развивается вследствие сосудистых, инфекционных и травматических поражений мозга (Федорова Н.В. и др., 2002).

Выделяют экзогенные и эндогенные причины развития паркинсонизма. К экзогенным факторам относят нейротоксические, инфекционные, травматические воздействия, влияние лекарственных препаратов (Крыжановский Г.Н. и др., 2002). Эндогенными факторами являются изменения генетического аппарата клетки, воздействие эндогенных нейротоксинов (токсических метаболитов DA, 5-НТ, NO, глутамата), усиление свободно-радикального окисления (оксидативный стресс), нейровоспаление, нарушение функций митохондрий и трофического обеспечения, энергетический дефицит, перегрузка нейронов кальцием, ионами железа и эксайтотоксичность, снижение уровня ионов цинка, снижение активности цитохрома P450, избыток протеинкиназ, протеиназ, низкий уровень кальбиндина D28к, большое содержание нейромеланина, низкий уровень антиапоптозного фактора Bcl-2 и т.д. (Крыжановский Г.Н. и др., 2002; Scharira A.H.V., 2011; Verstraeten A. et al., 2015).

Гибель дофаминергических нейронов при паркинсонизме развивается по типу некроза и апоптоза (Крыжановский Г.Н. и др., 2002). При снижении до 50–70% от исходного числа дофаминергических нейронов в стриатуме развиваются моторные симптомы. Клинически паркинсонический синдром проявляется снижением спонтанной двигательной активности, скорости или темпа движений, вплоть до полной обездвиженности (брадикинезия, гипокинезия, акинезия) в сочетании с повышением мышечного тонуса по пластическому типу в агонистах и антагонистах (пластическая мышечная ригидность). Тремор при паркинсонизме представляет собой ритмические колебания с частотой 4–7 в секунду, состоящие из попеременных сокращений мышц агонистов и антагонистов. Наблюдаются также не моторные проявления: замедленность речи, когнитивные, эмоциональные и мотивационные расстройства. В зависимости от преобладания того или иного симптома в клинической картине заболевания формируется акинетико-ригидный, дрожательно-ригидный или смешанные синдромы.

С нейрохимической точки зрения основной причиной развития паркинсонизма является дисбаланс уровней нейромедиаторов (Литвиненко И.В.,

2006). Развитие тремора при паркинсонизме связывают с повышением активности прямого пути и снижением активности непрямого, что проявляется повышением трансмиссии DA через систему D1 рецепторов и/или снижением трансмиссии ГАМК, а иногда и Ach (Шток В.Н. и др., 2002; Литвиненко И.В., 2006). Снижение двигательной активности, гипокинезию и ригидность объясняют повышением активности непрямого пути и снижением активности прямого пути, редукцией трансмиссии DA через систему D2 рецепторов и повышением трансмиссии Ach, глутамата и, иногда, 5-НТ (Шток В.Н. и др., 2002; Литвиненко И.В., 2006). Развитие когнитивных, эмоциональных и мотивационных нарушений объясняют дегенерацией дофаминергических нейронов мезокортикальной и мезолимбической дофаминергических систем (Шток В.Н. и др., 2002).

Механизмы восстановления произвольной составляющей двигательной функции после инсульта включают реорганизацию зоны ишемической «полутени» и поврежденного пирамидного тракта в сочетании с активацией гомологичных структур противоположного полушария (Kokotilo K.J. et al., 2009; Jang S.H., 2012). Эффективность нейротрансмиттерной терапии является доказательством роли дисбаланса нейромедиаторов в патогенезе двигательных нарушений. С целью коррекции нарушений произвольной составляющей двигательной функции после инсульта применяются антихолинэстеразные средства, холинергические препараты, производные ГАМК, антагонисты глутамата и различных модуляторных участков глутаматных NMDA, AMPA рецепторов (Одинак М.М. и др., 2001; Бойко А.Н. и др., 2007; Катунина Е.А., 2008; Суслина З.А. и др., 2008; Исмагилов М.Ф. и др., 2009; Кривонос О.В. и др., 2009). Данные экспериментальных исследований свидетельствуют об эффективности препаратов Л-ДОПА в коррекции двигательных нарушений после инсульта (Kuric E. et al., 2013). Для снижения спастичности используют миорелаксанты, ботулотоксин типа А (Костенко Е.В. и др., 2012, Кадыков А.С. и др., 2014).

На ранних стадиях болезни Паркинсона компенсация нарушений обмена DA происходит за счет повышения активности сохранных нейронов и активации неактивных («молчащих») нейрональных единиц, увеличения числа

дофаминергических рецепторов D2-типа на nigростриарных нейронах, повышения обратного захвата медиатора (Крыжановский Г.Н. и др., 2002; Di Giovanni G. et al., 2009; Paul J. et al., 2010). Механизмы защиты дофаминергических nigростриарных нейронов включают повышение активности внутринейрональных антиоксидантных, детоксицирующих и буферных систем, функций митохондрий, синтеза трофогенов и снижение активности серотонинергической системы, проявляющей пропаркинсонический эффект (Крыжановский Г.Н. и др., 2002).

В лечении паркинсонического синдрома доминирует нейромедиаторная терапия, которая носит заместительный характер. Такое лечение включает назначение предшественников дофамина — препаратов леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов, холинолитиков, ингибиторов моноаминооксидазы (Крыжановский Г.Н. и др., 2002; Федорова Н.В. и др., 2002). Несмотря на высокий терапевтический потенциал применяющихся лекарственных средств, такое лечение часто сопровождается побочными эффектами, а в ряде случаев неэффективно. В этой связи актуален поиск новых методов коррекции нарушений двигательной функции.

### 1.11. Роль вазопрессина в модуляции двигательной функции

Установлено участие АВП в модуляции двигательной функции. Показано, что стриатум диффузно иннервируется волокнами экстрагипоталамической вазопрессинергической системы (Yang J. et al. 2006b, 2011). АВП, введенный крысам в субэндокринных дозах за 1 час до проведения теста открытое поле, повышал у них вертикальную двигательную активность (Ponomareva N.S. et al., 1999). По данным литературы АВП у грызунов повышает чувствительность спинальных моторных нейронов к возбуждающим стимулам (Liu X. et al., 2003).

Участие различных рецепторов АВП в регуляции двигательной функции объясняется их локализацией структурах мозга, имеющих отношение к организации этой функции. мРНК *Avpr1a* выявлена у крыс в черной субстанции, в мозжечке, нижних ядрах оливы и спинном мозге, в ядрах таламуса, в ретикулярной

формации, в гиппокампе, в прилежащем ядре (*n. accumbens*) — в структуре мозга, имеющей отношение к инициации движений (Taghzouti K. et al. 1985; Ostrowski N.L. et al., 1992, 1994; Szot P. et al., 1994; Yamazaki R.S. et al., 1997; Tribollet E. et al., 1999). *Avpr1b* у крыс выявлены в коре, в хвостатом ядре, в черной субстанции, в мозжечке, в таламусе и в гиппокампе (Vaccari C. et al., 1998; Hernando F. et al., 2001). У новорожденных крыс большое количество *Avpr2* выявлено в переднем мозге, гиппокампе и мозжечке, у взрослых животных — в мозжечке и гиппокампе (Hirasawa A. et al., 1994; Kato Y. et al., 1995; Vargas K.J. et al., 2009).

Показано, что АВП стимулирует бочкообразную ротацию, вызванную асимметрией активности право- и левосторонней дофаминергических систем (Ungerstedt U., 1971). При бочкообразной ротации животные осуществляют спонтанные или индуцированные вращения в направлении, противоположной стороне преимущественного содержания DA. Показано, что при активации *Avpr1* бочкообразная ротация усиливается (Diamant M. et al., 1994). Этот эффект обусловлен модуляцией АВП катехоламинергической передачи (Kovács G.L. et al., 1993).

СХЯ гипоталамуса являются главным циркадным пейсмейкером, который координирует дневные циклы поведения и физиологию млекопитающих. Показано участие *Avpr1a* в модуляции циркадной локомоторной активности (ЛА) у грызунов. Пик экспрессии *Avpr1a* мРНК в СХЯ гипоталамуса у мышей наблюдался в ночные часы, что коррелировало с повышенной ЛА животных (Li J.D. et al., 2009; Masuki S. et al., 2013). В условиях депривации воды АВП, активируя *Avpr1a* и орексинергические рецепторы, повышал ЛА у мышей, что, как полагают, создавало более благоприятные условия для поиска источников воды (Tsunematsu T. et al., 2008). Экспрессия *Avpr1a* обнаружена в мотонейронах подъязычного нерва у крыс (Wrobel L.J. et al., 2010). Полагают, что АВП, активируя *Avpr1a*, модулируют движения языка у этих животных.

Показано, что агонист *Avpr2*, ДДАВП, при и/н введении в субэндокринных дозах способствовал восстановлению двигательной функции у животных и у больных после очаговых повреждений мозга (Одес Л.Н., 1996). У больных ДДАВП



повышал мышечную силу и объем активных движений в паретичных конечностях, снижал в них патологически повышенный мышечный тонус.

Известно, что DA вовлечен в регуляцию движений (Salamone J.D., 1992). В свою очередь показано, что АВП влияет на двигательную активность путем модуляции дофаминергической передачи. У крыс линии Браттлеборо выявлено снижение уровней DA в хвостатых ядрах (Versteed D.H.G. et al., 1975; van Heuven-Nolsen D. et al., 1985). Введение АВП в хвостатые ядра и миндалину повышало обмен DA в этих структурах (van Heuven-Nolsen D. et al., 1984; 1985). Введение АВП в средний мозг и структуры лимбической системы снижало уровни DA в красном ядре и в LC у крыс (Kovács G.L. et al., 1979). АВП повышал синтез DA во фронтальной коре (Delanoy R.L. et al., 1982).

Установлена роль активации *Avpr2* в модуляции дофаминергической передачи. В культуре ткани стриатума крыс АВП путем активации *Avpr2* повышал обмен DA (Tyagi M.G. et al., 1998). Агонист *Avpr2*, ДДАВП, при центральном введении увеличивал активность дофаминергических нейронов и обмен DA в гипоталамусе, таламусе, хвостатом ядре и продолговатом мозге (van Heuven-Nolsen D. et al., 1985). ДДАВП стимулировал обмен DA в мозге, что коррелировало с повышением ЛА у крыс (Di Michele S. et al., 1996, 1998). При введении ДДАВП в прилежащее ядро (*n. accumbens*), структуру мозга, связанную с инициацией ЛА, на 25% повышалось содержание в ней DA по сравнению с исходным уровнем (Di Michele S. et al., 1998).

Полагают, АВП влияет на обмен DA в мозге разными способами: 1) модулирует высвобождение DA из гранул дофаминергических нейронов и повышает содержание медиатора в синапсе; 2) влияет на нигростриарные дофаминергические терминали и регулирует высвобождение DA; 3) воздействуя на нейрональные проекции к дофаминергическим нейронам, повышает дофаминергическую нейрональную активность; 4) стимулируя различные типы вазопрессиновых рецепторов, локализованные на телах клеток, содержащих DA, или дофаминергических терминалях, стимулирует высвобождение DA; 5) участвует в механизмах ингибирования обратного захвата DA (van Heuven-Nolsen

D. et al., 1985; Ishizawa H. et al., 1990). Известно, что норадренергическая система вовлечена в модуляцию передачи DA. В свою очередь ДДАВП, активируя  $\alpha$ -адренорецепторы, влияет на обмен NE в мозге (Tanaka M. et al., 1977a, b).

Таким образом, АВП, активируя рецепторы 1 и 2 типа, повышает двигательную активность у грызунов, что обусловлено модуляцией нейропептидом обмена катехоламинов. Вместе с тем, существует точка зрения, что ЛА, индуцированная активацией *Avpr2*, может осуществляться не через отдельные катехоламинергические эффекты, а через влияние на глутаматергическую нейротрансмиссию (Carlsson M. et al., 1990).

Имеются единичные данные о влиянии АВП на мышечную силу. При введении АВП в субэндокринных дозах в оболочки мозга снижалась мышечная сила в задних конечностях у свободно перемещающихся крыс. Полагают, что это эффект отражает участие АВП в регуляции рефлекторно-автоматизированной компоненты двигательной функции (Millan M.J. et al., 1984).

Таким образом, АВП, активируя *Avpr1a* и *Avpr2*, повышает двигательную активность у грызунов путем модуляции катехоламинергической передачи, а в условиях повреждения кортикоспинального тракта активация *Avpr2* способствует реорганизации системы регуляции движений путем вовлечения прямого не перекрещенного кортикоспинального пути противоположного полушария.

1.12. Нейрофизиология анализатора чувствительности. Этиология, патогенез, клиника и основные методы лечения нарушений чувствительности после инсульта

Чувствительность — способность живого организма воспринимать раздражения, исходящие из окружающей среды или от собственных тканей и органов, и отвечать на них дифференцированными формами реакций (Одинак М.М. и др., 2007; Скоромец А.А. и др., 2007; Голубев В.Л., 2010). Выделяют общую (простую и сложную) и специальную чувствительность (зрительную, слуховую, вкусовую и обонятельную). К простым формам чувствительности относится

поверхностная (болевая и температурная) и грубая тактильная чувствительность (Одинак М.М. и др., 2007). Глубокая чувствительность включает легкую тактильную (чувство прикосновения) и вибрационную чувствительность, суставно-мышечное чувство, чувство давления и веса, кинестезию кожи (Одинак М.М. и др., 2007). К сложным формам чувствительности относят чувство локализации, двухмерно-пространственное чувство, чувство дискриминации и стереогноз.

Восприятие болевого и температурного чувства начинается с периферических рецепторов. Импульсы от рецепторов проводятся через периферические нервы, сплетения, задние корешки. Боль воспринимают свободные нервные окончания, холодовые раздражения — колбы или луковицы Краузе, тепловые — окончания Руффини (Одинак М.М. и др., 2007; Голубев В.Л., 2010). Центральные отростки 1 нейронов пути проведения чувствительности расположены в спинномозговых ганглиях. Они следуют в составе заднего корешка в задний рог спинного мозга, краевую зону (зону Лиссауэра), студенистое вещество (желатинозную формацию), основание заднего рога, где образуют синапс со 2 нейронами, расположенными в собственных ядрах задних рогов спинного мозга (Одинак М.М. и др., 2007; Скоромец А.А. и др., 2007). Часть аксонов 2 нейронов поверхностной чувствительности отдает ветвь для образования сегментарного рефлекса и реализации вегетативных и соматических рефлексов. Кроме того, 2 нейрон контактирует с клетками боковых и передних рогов тех же и соседних сегментов (Голубев В.Л., 2010). Восходящая афферентная система пути поверхностной чувствительности условно делится на 2 тракта: спиноталамический (или неоспиноталамический) и спиноретикулоталамический (или палеоспиноталамический) (Голубев В.Л., 2010). Большинство аксонов 2 нейронов пути проведения поверхностного чувства переходят на противоположную сторону и далее в боковом канатике образуют латеральный спиноталамический путь. Этот путь проходит через спинной мозг, ствол и заканчивается на телах 3 нейрона в области латеральных ядер зрительного бугра. Аксоны 3 нейронов достигают задней центральной извилины — первичного коркового поля анализатора, и прилежащих

к ней передних отделов теменных долей — вторичных корковых полей анализатора чувствительности (Одинак М.М. и др., 2007).

Информация о глубокой чувствительности воспринимается проприоцепторами и передается в нейроны, расположенные в спинальных ганглиях, отростки которых образуют задние канатики своей стороны. Здесь аксоны делятся на короткие и длинные ветви, причем короткие ветви замыкаются на уровне своего, выше и нижележащего сегментов и из них также формируются коллатерали к заднему спинальному пути (Флексига) и переднему спинальному пути (Говерса), которые обеспечивают поступление части афферентной импульсации от проприоцепторов в мозжечок (Одинак М.М. и др., 2007; Baumann O., et al., 2015). Длинные центральные ветви 1 спинального нейрона образуют в задних канатиках спинного мозга тонкий пучок Голля и клиновидный пучок Бурдаха, которые передают проприоцептивную импульсацию от различных сегментов спинного мозга. Тонкий и клиновидный пучки следуют через спинной мозг и заканчиваются в продолговатом мозге — на клетках ядер Голля и Бурдаха (2 нейрон). Аксоны 2 нейронов совершают перекрест на уровне оливы и переходя на противоположную сторону, присоединяются к спинальному пути и заканчиваются в латеральных ядрах зрительного бугра (3 нейрон), образуя бульботаламический путь или медиальную петлю. Отсюда они следуют в заднюю центральную извилину теменной доли и прилежащие вторичные ассоциативные поля, благодаря чему становится возможной идентификация глубокой и сложной чувствительности (Одинак М.М. с соавт., 2007; Скоромец А.А. и др., 2007).

При поражении проводящих путей общей чувствительности на различных уровнях развиваются церебральные варианты её расстройств. Общим признаком проводниковых церебральных расстройств является то, что они локализованы на стороне тела, противоположной очагу поражения, что проявляется в виде гемипарестезии, иногда альтернирующей. Часто выявляется снижение температурной (термогипестезия) и болевой чувствительности (гипалгезия, гипестезия или аналгезия), снижение всех видов глубокой чувствительности (бати́гипестезия), утрата способности распознавать знакомые предметы

(астереогноз) (Скоромец А.А. и др., 2007). При поражении проводящих путей общей чувствительности в стволе мозга возникают альтернирующие синдромы в виде дефектности на стороне поражения определенного черепного нерва, а на противоположной — расстройств отдельных или всех видов чувствительности по типу гемигипестезии или анестезии. При поражении зрительного бугра развивается синдром «трех геми»: гемианестезия, гемиатаксия, гемианопсия или возникают таламические боли (гемиалгии). При поражении внутренней капсулы наблюдаются гемианестезия, гемиплегия, гемианопсия. При поражении задней центральной извилины страдают сложные виды чувствительности.

Центральные нарушения чувствительности после инсульта наблюдаются у 50–88% больных (Балунов О.А. и др., 2001, Kalra L., 2010; Abela E. et al., 2012; Klingner С.М., 2012). Такие расстройства, в особенности, нарушения тактильного и проприоцептивного чувства негативно влияют на темп восстановления двигательной функции после локальных повреждений мозга (Carey L.M. et al. 2002; Sullivan J.E. et al., 2008; Vidoni E.D. et al., 2009; Abela E. et al., 2012). Этот феномен объясняется тем, что для осуществления любого целенаправленного двигательного акта требуется афферентный контроль. Нарушение афферентации снижает скорость восстановления двигательных навыков (Vidoni E.D. et al., 2009).

Показано, что темпы восстановления сенсомоторной функции зависят от локализации инсульта. После ОНМК в коре головного мозга чувствительность восстанавливалась быстрее, чем после инсультов в подкорковых структурах (Carey L.M. et al., 1993). Этот феномен объясняют избыточностью сенсорного аппарата, представленного в коре.

Одним из механизмов восстановления сенсомоторных функций является ремоделинг нейрональных цепей и установление новых путей восприятия сенсорных стимулов (Carey L.M. et al., 2002; Takatsuru Y. et al. 2009; van Meer M.P. et al. 2010; Chang W.H. et al., 2012). Таким образом, в соответствии с общими механизмами восстановления функций мозга после локальных повреждений (Abo M. et al., 2010), редукция нарушений соматосенсорных функций после инсульта обусловлена повышением активности сохранных структур поврежденного

полушария и активацией гомологичных структур противоположного интактного полушария.

В настоящее время для коррекции центральных расстройств чувствительности после ИИ используют фармакологические и немедикаментозные методы лечения. С этой целью применяют лекарственные средства, уменьшающие выраженность ишемии и гипоксии, улучшающие церебральную микроциркуляцию и реологию крови (Суслина З.А. и др., 2008). Показана эффективность в коррекции таких расстройств препаратов пептидной природы, таких как кортексин, глицин, семакс и церебролизин (Виленский Б.С., 1999, Гусев Е.И. и др., 1999, Скороходов А.П., 2006, Беляева Н.А. и др., 2007). Нефармакологические методы лечения сенсорных нарушений включают приемы повышения афферентации путем сдавления конечностей, болевого, теплового и общего вибрационного воздействия, электростимуляцию периферических нервов и паретичных конечностей, транскраниальную стимуляцию (Суслина З.А. и др., 2008; Johansson V.B. et al., 2001, Sullivan J.E. et al., 2008; Oujamaa L. et al., 2009; Kalra L., 2010). Используются методы пассивной гимнастики конечностей, переобучения управления конечностями с применением электромиографической биологической обратной связи, электромеханического или роботизированного обучения и виртуальной реальности (Суслина З.А. и др., 2008; Johansson V.B. et al., 2001, Sullivan J.E. et al., 2008; Oujamaa L. et al., 2009; Kalra L., 2010). Вместе с тем, эти методы лечения эффективны преимущественно в подострой стадии инсульта и малоэффективны — в хронической (Popović D.B. et al., 2009). Кроме того, организация таких методов лечения требует наличия специального оборудования и обученного персонала. В этой связи они могут использоваться лишь в специализированных клинических центрах.

### 1.13. Роль аргинин-вазопрессина в сенсорных процессах

Выживание у млекопитающих зависит от переработки сложных сенсорных социальных сигналов. Показано, что АВП играет ключевую роль в социальных

коммуникациях. Для восприятия сенсорных сигналов у грызунов, птиц, рептилий и амфибий характерен половой диморфизм, обусловленный, различиями у животных разного пола локализации рецепторов АВП или его аналога вазотоцина, уровней тестостерона (Kelly A.M. et al., 2013). Показано, что у самцов мышей по сравнению с самками уровни АВП были выше в ядре конечной полоски (BNST) и в проекциях от неё в ЛП (Otero-Garcia M. et al., 2014).

Обоняние у грызунов является ключевой системой распознавания особей своего и противоположного пола, знакомых и незнакомых животных. В головном мозге у грызунов выделяют 2 обонятельных пути. В основном обонятельном пути сигнал поступает в основную обонятельную луковицу, затем передается в переднее обонятельное ядро, в пириформную кору и миндалину (Wacker D.W. et al., 2011). В переднем обонятельном ядре и пириформной коре присутствуют нейроны, содержащие АВП. Это нейроны у крыс активируются под воздействием социальных стимулов (запаха партнера). Второй обонятельный путь передает информацию от вумероназального органа в дополнительную обонятельную луковицу, из которой идут проекции в ядра терминальной пластинки (BNST) и миндалину (Bester-Meredith J.K. et al., 2015). Показано, что АВП у грызунов экспрессируется в обонятельных луковицах (Ostrowski N.L. et al., 1994). АВП, активируя *Avpr1a* и *Avpr1b*, в обонятельных путях у крыс влиял на переработку социально-значимой информации (Tobin V.A. et al., 2010; Wacker D.W. et al., 2010; Bester-Meredith J.K. et al., 2015).

Показано участие вазотоцина, аналога АВП у птиц и земноводных, в обработке слуховой информации (Bester-Meredith J.K. et al., 2015). При спаривании у птиц обоих полов повышались уровни мРНК АВП в ПВЯ гипоталамуса и ядрах терминальной пластинки (BNST) (Lowrey E.M. et al., 2014). Причем у самцов повышение мРНК АВП в этих структурах коррелировало с интенсивностью пения (Lowrey E.M. et al., 2014). У самцов птиц, отличающихся интенсивным пением, по сравнению с не певчими птицами, было больше нейронов, содержащих АВП, в ядрах терминальной пластинки, что указывает на связь АВП с пением (Goodson J.L., et al. 2009).

Показано, что при стрессе, вызванном изоляцией от матери, у крысят повышалась частота ультразвуковой вокализации, обусловленная тревожностью. При этом блокада или нокаут *Avpr1b* вызывала редукцию такого поведения (Iijima M., 2005; Bleickardt C.J. et al., 2009; Varga J. et al., 2015). У самок мышей с мутацией в *Avpr1b* была снижена частота ультразвуковых вокализаций в тесте чужак-резидент при агрессивных контактах (Scattoni M.L. et al., 2008).

АВП повышал активацию мозга (arousal) и слуховые вызванные потенциалы у добровольцев (Pietrowsky R. et al. 1991). Появились данные о влиянии АВП на музыкальные способности у человека, в том числе на музыкальную кратковременную память, о роли полиморфизма *Avpr1a* в музыкальных способностях (Israel S. et al., 2008; Lechner S.G. et al., 2011; Granot R.Y. et al., 2013; Stein C.M. et al., 2014). Данные литературы свидетельствуют о том, что АВП, активируя *Avpr1a* и *Avpr1b*, участвует в модуляции обоняния и слуха у млекопитающих. Роль *Avpr2* в этих процессах не изучена.

1.14. Современные представления об патогенезе, клинике и лечении болевого синдрома, его особенностях у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника

Боль характеризуется Международной Ассоциацией по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP, 1994) как неприятное сенсорное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения (Merskey H. et al., 1994). Боль является отрицательной биологической потребностью, эволюционно выработанным интегративным ответом организма, направленным на устранение повреждающего фактора и защиту организма от повреждения. Выделяют физиологическую или биологически целесообразную, и патологическую боль. Физиологическая боль повышает адаптационные возможности организма, патологическая — снижает (Li X. et al., 2016). Боль считается хронической, когда она длится более 3 месяцев (Borsook D. et al., 2016).



Выделяют ноцицептивную, нейропатическую и психогенную боль. Ноцицептивная боль связана с активацией болевых рецепторов — ноцицепторов. Нейропатическая боль обусловлена повреждением соматосенсорной системы, психогенная боль связана с нарушениями восприятия воздействия при отсутствии органического заболевания (Подчуфарова Е.В., 2010).

Восприятие боли начинается с ноцицепторов — свободных нервных окончаний, расположенных практически во всех тканях организма, за исключением ЦНС. Выделяют механосенситивные, термосенситивные и полимодальные ноцицепторы. Информация о боли передается посредством быстро проводящих А-дельта-миелинизированных волокон и медленно проводящих С-немиелинизированных волокон (Голубев В.Л., 2010). А-дельта волокна передают хорошо локализованную боль, С-волокна — тупую, плохо локализованную.

Роль задних рогов спинного мозга в ноцицепции состоит в формировании спинальных рефлексов — мгновенной рефлекторной реакции, реализующейся на уровне спинного мозга; в переключении (реле) ноцицептивных импульсов из вышележащих структур; в модуляции ноцицептивной передачи в зависимости от информации из вышележащих структур или с периферии (Chapman C.R. et al., 2008). Согласно теории «входных ворот» или «теории воротного контроля боли», при поступлении стимулов с периферии подавляется тоническое торможение афферентных импульсов, выполняющее роль «ворот»: «ворота», таким образом, открываются и ноцицептивные импульсы могут распространяться в центростремительном направлении (Melzack R. et al., 1982).

Интегративная реакция на боль включает безусловно-рефлекторные двигательные, вегетативные, психоэмоциональные и поведенческие реакции. Хроническая боль может стать триггером каскада изменений физиологических и психологических процессов, нарушений перцепции, внимания, настроения, мотивации, обучения и памяти (централизации боли) (Simons L.E. et al., 2014). С этих позиций выделяют сенсорно-дискриминативный, аффективно-когнитивный, двигательный, слуховой, зрительный компоненты боли и т.д. (Gatchel R.J. et al., 1999; Freitas R.L. et al., 2005; Simons L.E. et al., 2014).

Передача болевого сигнала осуществляется по восходящим афферентным системам, расположенным в боковых и задних канатиках спинного мозга (Голубев В.Л., 2010). При этом основная роль в этом процессе отводится боковому спиноталамокортикальному пути, состоящему из быстропроводящих А-дельта-волокон (Zouikr I. et al., 2016). Этот путь обеспечивает формирование сенсорно-дискриминативного компонента боли. Показано, что наличие этого компонента острой боли коррелирует с повышением активности в первичной и вторичной сенсомоторной коре, в таламусе и спинном мозге (Arkarian A.V. et al., 2005). При хронической боли в отличие от острой активность нейронов таламуса снижается, что связывают с ослаблением таламокортикальных связей (Di Piero V. et al., 1991).

Часть аксонов 2 нейронов пути проведения болевой чувствительности вступает в передние канатики своей и противоположной стороны, и формируют передний (центральный) спиноталамический и спиноретикулоталамические тракты (Голубев В.Л., 2010). Передний спиноталамический путь заканчивается на клетках ЦСОВ среднего мозга, которое связано нисходящими путями с ретикулярной формацией ствола мозга, с корой мозжечка и клетками передних рогов спинного мозга (Одинак М.М. и др., 2007; Скоромец А.А. и др., 2007). Спиноретикулоталамический путь формирует диффузные проекции в гипоталамус, лимбическую систему, лобные доли, в ретикулярные ядра таламуса, ретикулярную формацию ствола, ЦСОВ, ядра шва (Одинак М.М. и др., 2007; Скоромец А.А. и др., 2007). Этот путь играет основную роль в формировании тупой нелокализованной боли, аффективных, мотивационных и поведенческих аспектов боли.

В формировании аффективно-когнитивного компонента острой боли участвуют лимбические и префронтальные области мозга, включая переднюю поясную кору, островок, ядра гипоталамуса, прилежащее ядро (*n. accumbens*), миндалину, гиппокамп, базальные ганглии (вентральный стриатум), медиальную префронтальную кору, ЦСОВ, мозжечок (Arkarian A.V. et al., 2005; Tracey I. et al., 2007; Borsook D. et al., 2010; Moulton E.A. et al., 2010; Schweinhardt P. et al., 2012; Linnman C. et al., 2012; Maleki N. et al., 2013; Simons L.E. et al., 2014; Li X. et al., 2016).

Выраженность боли зависит от интенсивности поступающего сигнала и активности антиноцицептивной системы (Одинак М.М. и др., 2009, Simons L.E. et al., 2014). Антиноцицептивную систему составляют ядра гипоталамуса, крупноклеточные ядра ретикулярной формации и латеральных ретикулярных ядер, ЦСОВ, ядра шва ствола мозга (Скоромец А.А. и др., 2007; Tracey I., Mantyh P.W., 2007). Супраспинальный контроль боли отличается динамичностью, поскольку он может как ингибировать, так и облегчать передачу стимула в зависимости от различных поведенческих, эмоциональных и патологических состояний (Tracey I. et al., 2007). С этих позиций формирование хронической боли связывают с дисфункцией как в системе облегчения синаптической передачи, так и её ингибирования.

Аллостаз, как комплекс процессов, направленных на восстановление гомеостаза при купировании хронической боли, включает вовлечение кардиоваскулярной, нервной, иммунной и эндокринной систем (Simons L.E. et al., 2014). Восприятие боли зависит от генетических и индивидуальных особенностей личности, эпигенетических, экологических, социокультурных и гендерных факторов (Голубев В.Л., 2010; Diatchenko L. et al., 2005; Tracey I. et al., 2007; Chapman C.R. et al., 2008). Индивидуальные различия восприятия боли обусловлены влиянием среды, генетическими особенностями, в том числе мутациями генов, аллельными вариантами, вследствие которых изменяется синтез и функции белков, имеющих отношение к пластичности ЦНС, ремоделированию тканей после повреждения, метаболизму ферментов катехоламинов, продукции провоспалительных цитокинов, чувствительности отдельных рецепторов и т.д. (Kim H. et al., 2004; Diatchenko L. et al., 2005).

Роль нервной системы в системе реагирования на боль состоит в субъективном осознании повреждения посредством включения комплекса ноцицептивных, сенсорных, в том числе визуальных модальностей, кинетических реакций, автономной нервной системы, лимбических структур, базальных ганглиев, мозжечка, префронтальной коры (Chapman C.R. et al., 2008). Нервная система инициирует также гормональные реакции и механизмы регуляции

контролируемой обратной связи (Gatchel R.J. et al., 1999). При этом КТРГ, эпинефрин, NE, эндогенные опиоидные пептиды играют роль медиаторов в нервной системе и роль гормонов в эндокринной системе.

Выраженная боль сопровождается стрессом, причем стресс-реакция на боль имеет ряд особенностей: повреждающие сигналы имеют свои собственные триггеры; в эту реакцию вовлекаются иерархически организованные нервные пути; возникает сочетанная активация лимбического мозга, мезокортиколимбической дофаминергической системы, префронтальной коры (Tsigos C. et al., 2002). В условиях острой умеренной боли наблюдается активация ГГНС и симпатoadреналовой системы, а при хронической боли развивается дисфункция ГГНС в виде её гиперактивации и формируется аномальная нейропластичность (Gatchel R.J. et al., 1999; Tracey I. et al., 2007; Li X. et al., 2016). Структурами, связанными с формированием стрессовой реакции на боль на уровне головного мозга, являются ПВЯ гипоталамуса, LC, ГГНС, и симпатoadреномедулярная система (Padgett D.A. et al., 2003). Трансформация острой боли в хроническую коррелирует с повышенной активностью миндалины, префронтальной коры и гиппокампа (Li X. et al., 2016).

Гипоталамус — это эмоциогенный и высший вегетативный центр. При болевом раздражении активация зрительного бугра и гипоталамуса сопровождается выбросом релизинг-факторов, активацией ГГНС и автономной нервной системы, что проявляется вегетативными реакциями. Периферическими эффекторами нейроэндокринных реакций на боль являются вегетативная нервная система (ВНС), симпатoadреномедулярная ось, циркулирующие гормоны (катехоламины, адреналин и NE, нейропептид Y). При этом развивается первая фаза адаптационного синдрома по Г. Селье — «реакция тревоги». При слабом или умеренном болевом воздействии наблюдается стресс-аналгезия (Imbe H. et al., 2006). При хронической боли отмечается повышение уровней КТРГ в ликворе и NE в крови, возрастание активности симпатoadреналовой системы и кожной проводимости. Наличие выраженного сенсорного и аффективного компонента

боли коррелирует с высокими уровнями КТРГ в ликворе больных (Padgett D.A. et al., 2003; Chapman C.R. et al. 2008; Vomholt S.F., 2005; Buscher H.C., 2010).

Выраженный острый или хронический стресс могут сопровождаться гипералгезией, причиной которой является дисфункция ГГНС и многочисленных нейротрансмиттерных систем в ЦНС, включая системы эндогенных опиоидов, 5-НТ, NE (Imbe H. et al., 2006; Buscher H.C. et al., 2010). Отражением дисфункции ГГНС являются данные о том, что при хронической боли в спине, в отличие от острой, уровень кортизола в крови снижается (Karlsson L. et al., 2015).

Миндалины вовлечены в формирование аффективно-когнитивного компонента боли, что обусловлено её связями с гипоталамусом и влиянием на стресс-реактивность. Активация миндалин во время стресса способствует возникновению эмоций тревоги и страха (Xu Y. et al., 1999). Активация лобной коры вызывает снижение активности миндалин, ЛС и ГГНС и редукцию боли (Likhnik E. et al., 2005). Гиппокамп также вовлечен в формирование аффективно-когнитивного компонента боли (Li X. et al., 2016).

При острой боли активация ГГНС и кортиколимбической системы имеет адаптивное значение. При хронической боли развивается дисфункция ГГНС, что изменяет нейропластичность. При хронической боли повышенная активация миндалин коррелирует со снижением активации гиппокампа, объема и плотности серого вещества (префронтальной коры, миндалин и гиппокампа) (Khanna S., 1997; Neugebauer V. et al., 2003; Vachon-Preseau E. et al., 2013; Li X. et al., 2016).

Факторы, способствующие активации автономной нервной системы, влияют на иммунную систему. Все лимфоидные органы, в том числе костный мозг, имеют вегетативную иннервацию (Chapman C.R. et al., 2008; Binshtok A.M. et al., 2008; Zouikr I. et al., 2016). В ответ на повреждение тканей иммунные клетки стимулируют высвобождение провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, интерферона- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) и интерферона- $\delta$  (IFN- $\delta$ ), фактора некроза опухоли, что способствует развитию сенситизации и гипералгезии (Binshtok A.M. et al., 2008; Zouikr I. et al., 2016). Под сенситизацией понимают снижение порога восприятия ноцицепторов в ответ даже на нормальные или незначимые сигналы, под

гипералгией — состояние, при котором стимулы, ранее провоцирующие незначительную боль начинают вызывать выраженную боль (Chapman C.R. et al., 2008).

Нейротрофические факторы вносят определенный вклад в процесс восприятия боли. NGF во взрослом мозге принимает участие в формировании воспаления и гипералгии (Lewin G.R. et al., 1993). BDNF, модулируя синаптическую пластичность, через периферические и центральные пути, может влиять на чувствительность к боли и аффективные реакции на неё (Latremliere A. et al., 2009). У больных с болевым синдромом выявлена дисфункция BDNF: повышенный уровень BDNF выявлялся у больных с фибромиалгией, сниженный — у больных с мигренью (Blandini F. et al., 2006; Laske C. et al., 2007). При хронической боли, вызванной воспалением, снижались уровни BDNF в гиппокампе (Duric V. et al., 2006). Наличие хронической абдоминальной и тазовой боли коррелировало с полиморфизмом гена BDNF (Reddy S.Y. et al., 2014).

С точки зрения нейрохимии причиной боли является дисбаланс нейротрансмиттеров, пептидов, эндоканнабиноидов, цитокинов и гормонов (Chapman C.R. et al., 2008). В ответ на болевое воздействие на периферии высвобождаются медиаторы воспаления: вещество P, кальцитонин-ген-связанный пептид, нейрокинин, оксид азота и др. (Голубев В.Л. 2010; Chapman C.R. et al., 2008). Эти вещества вызывают вазодилатацию, выход белков плазмы и других химических медиаторов, включая K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>, брадикинин, гистамин, 5-НТ, NGF, цитокины и простагландины (Chapman C.R. et al., 2008). В результате их общего воздействия развивается сенситизация.

Не менее 17 эндогенных лигандов индуцируют обратный процесс — антиноцицепцию (Horváth G. et al., 2011). Медиаторами центральной части антиноцицептивной системы являются эндогенные опиоиды (энкефалины, эндорфины), 5-НТ, NE, DA, ГАМК, АВП, Oxt (Одинак М.М. и др., 2009; Freitas R.L. et al., 2005). Опиоиды на пресинаптическом и постсинаптическом уровне проявляют ингибирующее влияние на терминалы С-волокон, нейроны спинного мозга, супраспинальные структуры (Besson J.M., 1999). Формирование

хронической нейропатической боли связывают со снижением числа опиоидных рецепторов или их чувствительности в структурах мозга, имеющих отношение к восприятию боли (Jones A.K. et al., 2004).

Участие 5-НТ в модуляции боли носит многоплановый характер. 5-НТ принимает участие в общей реакции на стресс, связанной с активацией нервной и эндокринной системы. Эффект 5-НТ может быть, как про-, так и антиноцицептивным в зависимости от типа активированных рецепторов (Ciranna L., 2006). Нейроны, содержащие 5-НТ, расположенные в ядрах шва, ЦСОВ и ретикулярной формации, входят в состав антиноцицептивной системы ствола мозга (Ciranna L., 2006). В задних рогах спинного мозга помимо модуляции глутамат- и ГАМК-опосредованных эффектов, 5-НТ осуществляет сложный комплексный контроль ноцицепции, взаимодействуя с большим числом других нейротрансмиттеров и пептидов (Millan M.J. 2002). При активации больших ядер шва (БЯШ) в задних рогах спинного мозга высвобождается 5-НТ, который оказывает нисходящее ингибирующее влияние на восприятие боли (Wei F. et al., 2010). С другой стороны, 5-НТ при восприятии боли модулирует высвобождение NE и DA, активируя при этом префронтальную кору, переднюю поясную извилину, ВОП, прилежащее ядро, и формируя позитивные эмоции. При снижении уровней 5-НТ отмечается понижение порога восприятия боли (ПВБ), то есть гипералгезия. 5-НТ стимулирует секрецию и синтез КТРГ и может вносить определенный вклад в гиперактивацию ГГНС и развитие гипералгезии (Itoi K. et al., 2004; Vardin L., 2011; Doan L. et al., 2015).

Установлено участие NE в модуляции боли. Нейроны LC, большого ядра шва, некоторых ядер ретикулярной формации являются источником NE, высвобождение которого при стресс-реакции снижает выраженность боли (Голубев. В.Л., 2010). Активация LC приводит также к высвобождению нейромедиатора в церебральной коре, лимбическом и спинном мозге. Активация нисходящих норадренергических модуляторных путей из ЦСОВ и продолговатого мозга способствует высвобождению NE в задних рогах спинного мозга. Связывание NE со спинальными  $\alpha_2$ -адренорецепторами вызывает

антиноцицептивный эффект (Pertovaara A., 2006; Doan L. et al., 2015). При этом повышение трансмиссии NE в мозге влияет на когнитивные процессы, влияющие на восприятие боли (Berridge C.W. et al., 2003). Эффективность при лечении болевого синдрома ингибиторов обратного захвата 5-НТ и NE доказывают участие этих нейротрансмиттеров в антиноцицепции (Батышева Т.Т. и др., 2009; Одинак М.М. и др., 2009). В нейроэндокринную реакцию на боль вовлечен Ach. При болевом воздействии Ach стимулирует продукцию КТРГ, АВП и активацию ГГНС (Tsigos C. et al., 2002). ГАМК-А рецепторы в миндалине вовлечены в модуляцию сенсорных и, особенно, аффективных компонентов боли у крыс (Pedersen L.H. et al., 2007). Из ЦСОВ нисходящий ингибиторный контроль осуществляется путем активации ГАМК-ергических интернейронов задних рогов спинного мозга (Zouikr I. et al., 2016).

DA, высвобождаясь в нейронах в ЦСОВ, активирует супраспинальные D1 рецепторы, что вызывает снижение потока ноцицептивной стимуляции (Flores J.A. et al., 2004). Полагают, что нигростриарная дофаминергическая система участвует в модуляции сенсорной и аффективной составляющей восприятия боли, мезолимбическая система — аффективной составляющей (Scott D.J. et al., 2006). Дисфункция дофаминергической системы способствует формированию боли (Finan P.H. et al., 2013; Doan L. et al., 2015). У человека снижение уровня DA в мозге повышает её негативное эмоциональное восприятие (Tiemann L. et al., 2014; Doan L. et al., 2015). При снижении плотности рецепторов DA в стриатуме, при наличии полиморфизма гена транспортера DA и снижении трансмиссии DA чувствительность к боли повышается (Pertovaara A. et al., 2004; Treister R. et al., 2009). При хроническом гиподапаминергическом состоянии, наблюдающемся при болезни Паркинсона, повышена частота развития болевого синдрома (Conte A. et al., 2013). Доказательством участия DA в механизмах ноцицепции является эффективность леводопы в лечении боли у больных с диабетической нейропатией и с болезнью Паркинсона (Ertas M. et al., 1998; Brefel-Courbon C. et al., 2005).

Острая боль сопровождается повышением трансмиссии DA из ВОП в прилежащее ядро (n. accumbens) (т.н. «система награды»). Активация этой системы



связана с реакцией на стресс, с высвобождением опиоидов в среднем мозге и формированием стресс-аналгезии (Altier N. et al., 1999). При хроническом болевом воздействии чрезмерная трансмиссия DA вызывает активацию структур мозга «системы антинаград» и массивное высвобождение КТРГ, NE, АВП, глутамата, динорфина, гипокретина, вещества P, что создает условия для формирования связанного с болью стресса и негативных эмоций (Vorsook D. et al., 2016).

В большинстве случаев хронический болевой синдром сочетается с депрессией и когнитивными расстройствами, что объясняется дисбалансом уровней нейромедиаторов (Вейн А.М. и др., 2007; Вознесенская Т.Г. и др., 2007; Акаранкова Е.С. и др., 2008; Fishbain D.A., 1997; Tsigos C. et al., 2002; Itoi K. et al., 2004; Scott D.J. et al., 2006; Pertovaara A., 2006; Treister R. et al., 2009; Bardin L., 2011; Pearson-Fuhrhop K.M. et al., 2014; Doan L. et al., 2015; Vorsook D. et al., 2016).

У больных с хронической болью и у пациентов с депрессивными расстройствами кроме функциональных нарушений выявляются схожие цитоархитектонические изменения мозга. У больных с хронической болью уменьшен объем серого вещества в зонах мозга, связанных с эмоциональными и когнитивными аспектами боли (Bushnell M.C. et al., 2013). При этом у больных с выраженными депрессиями снижен объем гиппокампа и префронтальной коры (Savitz J. et al., 2009). Сочетание боли и депрессии объясняют общими звеньями патогенеза в виде недостаточности нисходящих ингибирующих серотонинергических, норадренергических и дофаминергических влияний (Вознесенская Т.Г. и др., 2007; Tsigos C. et al., 2002; Bair M.J. et al., 2003; Itoi K. et al., 2004; Scott D.J. et al., 2006; Pertovaara A., 2006; Treister R. et al., 2009; Bardin L., 2011; Pearson-Fuhrhop K.M. et al., 2014; Doan L. et al., 2015; Vorsook D. et al., 2016). Эти представления послужили основанием для использования СИОЗС и СИОЗН в лечении хронической боли (Батышева Т.Т. и др., 2009; Одинак М.М. и др., 2009).

Боль часто является ведущим синдромом при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника (ДДЗП). В Европе у 52% населения наблюдаются хронические боли в шее, в спине, в поясничной области (Подчуфарова Е.В. и др., 2010). В России периодически возникающая острая боль

в шее выявляется у 12–73% лиц трудоспособного возраста, хронические боли в спине — у 42–57% от всего взрослого населения (Вознесенская Т.Г. с соавт. 2007; Азимова Ю.Э. и др., 2014; Подчуфарова Е.В. и др., 2010).

Дегенеративно-дистрофические изменения межпозвоночных дисков, тел позвонков и межпозвоночных суставов приводят к раздражению синувентрального нерва и формированию ноцицептивной и нейропатической боли (Одинак М.М. и др., 2009). С целью коррекции болевого синдрома у больных с ДДЗП используются фармакологические и немедикаментозные методы лечения. Фармакотерапия вертеброгенной боли включает нестероидные противовоспалительные средства, миорелаксанты, не опиоидные и слабые опиоидные анальгетики, антиконвульсанты, витамины группы В (Подчуфарова Е.В. и др., 2010; Азимова Ю.Э. и др., 2014; Дамулин И.В., 2014с). Немедикаментозное лечение болевого синдрома включает использование лечебной физкультуры, физиотерапии, массажа заинтересованных мышц, мануальной терапии, рефлексотерапии, когнитивно-поведенческой терапии и методов социальной поддержки («школа боли в спине») (Скоромец А.А., 2001; Подчуфарова Е.В. с соавт., 2010; Дамулин И.В., 2014с). Вместе с тем, в ряде случаев традиционная терапия, направленная на коррекцию боли, малоэффективна или противопоказана.

### 1.15. Роль аргинин-вазопрессина в модуляции ноцицепции

Участие АВП в модуляции ноцицепции у млекопитающих обусловлено наличием нейронов, содержащих АВП, в структурах мозга, имеющих отношение к регуляции этой функции. У крыс нейроны, содержащие АВП, выявлены в ПВЯ, СОЯ и СХЯ ядрах гипоталамуса, в медиальных ядрах миндалины, ядрах конечной полоски, в коре, парабрахсиальных ядрах ножек моста, ЦСОВ, в ретикулярном веществе среднего мозга, в гиппокампе и мозжечке (Hallbeck M. et al., 1999).

У макак-резус вазопрессинергические волокна обнаружены в ядрах гипоталамуса, в диагональном пучке Брока, в ядрах конечной полоски, медиальных ядрах миндалины, в LC, в медиальной перегородке, гиппокампе, в n. solitary, в

вентральной тегментальной области, в ЦСОВ, в ядрах дорзального и вентрального шва, в парабрахсиальных ядрах, в задних рогах шейного отдела спинного мозга (Caffé A.R. et al., 1989). Показано, что у человека в стволе мозга вазопрессинергические волокна широко представлены в одиночном ядре (n. solitary), в структуре мозга, принимающего участие в регуляции сенсорного компонента восприятия боли (Hollis J.H. et al., 2004; Goncharuk V.D. et al., 2011).

При моделировании боли, включая механическое, электрическое, температурное и химическое воздействие, показано, что АВП повышает ПVB, то есть проявляет анальгетический эффект. Этот феномен наблюдается как при периферическом, так и при центральном введении нейропептида (Hart S.L. et al., 1990; Ahn D.K. et al. 2001; Yang J. et al., 2006d). Соответственно, дефицит АВП сопровождается снижением ПVB. Так у крыс линии Браттлеборо в модели боли наблюдалась гипералгезия (Vodnar R.J. et al., 1982).

Установлено, что в анальгезии, связанной с АВП, исключительно важную роль играет ПВЯ гипоталамуса (Yang J. et al., 2007b). Показано, что стимуляция ПВЯ сопровождается повышением ПVB. Этот эффект связывают с активацией исходящих из ПВЯ гипоталамуса вазопрессинергических волокон к ядру n. solitary, вовлеченного в модуляцию боли (Jiang X.H. et al., 1991).

Показано, что при моделировании боли в ПВЯ повышались уровни АВП и эндогенных опиоидов, что сопровождалось увеличением ПVB. Этот эффект ингибировался введением в желудочки мозга антител к АВП и к эндогенным опиоидам. Полагают, что анальгезия, вызванная стимуляцией ПВЯ, связана с высвобождением АВП и эндогенных опиоидных пептидов (Yang J. et al., 2006c, d; 2007a).

У крыс в модели боли в жидкости, омывающей ПВЯ (в перфузате), повышались уровни АВП и NE, что коррелировало с анальгетическим эффектом. Этот эффект блокировался при введении в ПВЯ гипоталамуса антагониста  $\alpha$ -адренергических рецепторов. Полагают, что при болевом воздействии NE в ПВЯ, активируя  $\alpha$ -адренорецепторы, стимулирует высвобождение АВП, что вызывает анальгезию (Yang J. et al, 2009d.).

Показано, что при болевом воздействии наблюдаются динамические изменения уровней АВП в ядрах мозга. Сначала повышаются уровни АВП в ПВЯ гипоталамуса. При снижении концентрации АВП в этих структурах, возрастают уровни АВП в СОЯ и ЦСОВ, в хвостатых ядрах (Yang J. et al., 2006d; 2011a). При этом отсутствовали изменения уровней АВП в гипофизе, спинном мозге и сыворотке крови. Учитывая полученные данные, АВП реализует свой анальгетический эффект преимущественно в ядрах мозга, т.к. ПВЯ, СОЯ, ЦСОВ (Yang J. et al., 2006d).

Установлено участие вазопрессинергической системы в эффекты акупунктурной анальгезии. После акупунктуры снижение выраженности висцеральной боли у крыс коррелировало с повышением уровней АВП в ПВЯ гипоталамуса (Chen Y. et al., 1991; Yang J. et al., 2006c, e). Этот эффект усиливался при стимуляции ПВЯ гипоталамуса и ингибировался — при их разрушении, и.ц.в. введением антисыворотки АВП или антагониста АВП. Полагают, что анальгетический эффект акупунктуры при висцеральной боли у крыс обусловлен активацией ПВЯ, в том числе и находящихся в ядре вазопрессинергических нейронов (Gong S. et al., 1992).

При акупунктурной анестезии выявлены динамические изменения синтеза АВП в ядрах мозга у крыс. Снижение концентрации АВП в ПВЯ коррелировало с её повышением в СОЯ, в ЦСОВ, в хвостатых ядрах (ХЯ), в больших ядрах шва (БЯШ). Анальгетический эффект акупунктуры блокировался введением антагониста опиатных рецепторов (Yang J. et al., 2009c). Полагают, что при акупунктуре АВП высвобождается сначала в ПВЯ, затем в СОЯ, ЦСОВ, в ХЯ и в БЯШ, при этом анальгетический эффект нейропептида опосредуется стимуляцией высвобождения эндогенных опиоидов (Yang J. et al., 2009c).

Показано вовлечение СОЯ гипоталамуса в анальгезию. Раздражение СОЯ сопровождалось повышением ПВБ, а его разрушение вызывало противоположный эффект, что коррелировало со снижением в перфузате ядра уровней АВП (Yang J., 2006d, 2008).

При стимуляции СОЯ повышался ПВБ. При этом в перфузате LC, имеющим связи с этим ядром, повышались уровни 5-НТ и АВП, снижались — NE. Этот эффект коррелировал с активацией в LC *Avpr2* и рецепторов *Oxt* (*Oxtr*) (You Z.D. et al., 1995). Учитывая эти данные, полагают, что вклад СОЯ в обезболивание связан с активностью вазопрессинергической и окситоцинергической системами (You Z.D. et al., 1995; Yang J. et al., 2006e, 2008).

Большие ядра шва (БЯШ) — основной источник 5-НТ в мозге. Показано, что нейроны, содержащие АВП, иннервируют эту структуру (Rood B.D. et al., 2014). В модели боли повышение в перфузате БЯШ уровней АВП сопровождалось анальгетическим эффектом (Yang J. et al., 2006b). При введении АВП в БЯШ наблюдалась анальгезия, антагонист АВП блокировал этот эффект (Yang J. et al., 2006b).

При болевом раздражении в перфузате БЯШ повышались уровни АВП у крыс. Разрушение ПВЯ ингибировало этот эффект. Полагают, что анальгезия была связана с перемещением АВП из ПВЯ в БЯШ (Yang J. et al., 2009b).

В модели боли у крыс в перфузате БЯШ повышались уровни АВП, эндогенных опиоидов, 5-НТ и его метаболита — 5-Н1АА. Анальгетическое действие АВП подавлялось антагонистами 5-НТ и опиатов. Считают, что АВП в БЯШ участвует в модуляции системы эндогенных опиоидных пептидов и серотонинергической системы, что сопровождается анальгезией (Yang J. et al., 2009a).

Показано, что в ЛП, связанной с регуляцией эмоций и ноцицепции, АВП усиливает ингибиторные постсинаптические сигналы, что способствует анальгезии (Allaman-Exertier G. et al., 2007). Известно, что подкорковые структуры мозга, такие как стриатум и ХЯ, участвуют в модуляции боли (Hagelberg N. et al., 2004; Scott D.J. et al., 2006). При введении АВП в ХЯ у крыс повышался ПВБ (Yang J. et al., 2006a). При болевом воздействии у крыс повышались уровни АВП в перфузате ХЯ. Разрушение ПВЯ блокировало этот эффект. Полагают, что при болевом воздействии АВП перемещается из ПВЯ в ХЯ (Yang J. et al., 2011a). Имеются данные о том, что в ХЯ реализация анальгетического эффекта АВП опосредуется модуляцией трансмиссии Ach (Wang D.X. et al., 2010).

Известно, что миндалина влияет на стресс-реактивность, участвует в формировании эмоций тревоги, страха, вносит вклад в эмоциональное восприятие боли (Rood B.D. et al., 2011). Показано, что при болевом воздействии активация миндалины сопровождается высвобождением в ЦСОВ опиоидов и нейрофизина — предшественника АВП и Oxt (Tershner S.A. et al., 2000).

ЦСОВ наряду с ПВЯ гипоталамуса является ключевой структурой, обеспечивающей антиноцицептивные эффекты АВП. Введение АВП в ЦСОВ сопровождалось повышением ПВБ (Yang J. et al., 2006g). Полагают, что при болевом воздействии АВП перемещается из ПВЯ в ЦСОВ (Yang J. et al., 2007a).

Родственный АВП нейропептид Oxt принимает участие в модуляции боли (Schorscher-Petcu A. et al., 2010). При изучении соотношения количества клеток, содержащих АВП и Oxt в спинном мозге выявлено, что при периферической боли, вызванной введением гистамина, в спинном мозге крыс уровни АВП повысились на 60%, Oxt — на 36% (Jójárt I. et al., 1989). Полагают, что у крыс в спинном мозге больше нейронов, содержащих АВП, чем Oxt.

Комплексная реакция на боль включает моторную компоненту (Freitas R.L. et al., 2005). При этом показано участие АВП в моторном контроле боли: АВП повышал постсинаптические сигналы в спинальных моторных нейронах (Liu X. et al., 2003).

Известно, что при выраженной острой или хронической боли активируются нейроэндокринная и иммунная системы (Zouikr I. et al., 2016). В свою очередь АВП вовлечен как в реагирование на стресс и модуляцию эмоций, так и в антиноцицепцию. Участие АВП в активации ГГНС связано с тем, что АВП, активируя *Avpr1b* синергично с КТРГ, стимулирует высвобождение АКТГ из передней доли гипофиза, активируя *Avpr1a* повышает активность симпатoadреналовой системы (Perraudin V. et al., 1993; Aguilera G. et al., 2000). В эксперименте при выраженном болевом воздействии, например, при острой химической боли, вызванной введением формалина, повышалась активация ГГНС, что коррелировало с увеличением уровней АВП в ПВЯ, СОЯ, в области медиального возвышения и в задней доле гипофиза (Suzuki H. et al., 2009).

У мышей после кратковременного стрессового воздействия в виде изоляции повышался порог восприятия механической и термической боли. Аналгетический эффект блокировался введением антагонистов опиоидных рецепторов, Oxt и АВП. Таким образом, установлено, что стресс-аналгезия опосредуется опиоидами, АВП и Oxt (Han R.T. et al., 2016). Этот феномен объясняется тем, что в задней доле гипофиза АВП, Oxt и энкефалиновые пептиды колокализированы (Leng G. et al., 1994). При стрессовом или болевом воздействии наблюдается их совместное высвобождение, причем опиоиды регулируют интенсивность высвобождения АВП по принципу отрицательной обратной связи (Pascoe J.E. et al., 2008).

У млекопитающих чувствительность к боли и анальгезия, индуцированная АВП, зависит от генетических, половых особенностей и влияния окружающей среды (Mogil J.S. et al., 2011). На чувствительность к боли влияет наличие полиморфизма в гене *Avpr1a* (Mogil J.S. et al., 2011). Чувствительность к боли зависит также от уровня тестостерона. У больных с хроническими болями уровень тестостерона в крови снижен (Straub R.H. et al., 2001; White H.D. et al., 2015), среди лиц, страдающих хроническими болями, преобладают женщины (Mogil J.S. et al., 2010).

Участие различных рецепторов АВП в ноцицепции у грызунов обусловлено их локализацией в областях мозга, имеющих отношение к модуляции боли (Hirasawa A. et al., 1994; Ostrowski N.L. et al., 1992; 1994; Szot P. et al., 1994; Kato Y. et al., 1995; Lolait S.J. et al., 1995; Saito M. et al., 1995; Furuta H. et al., 1998; Young L.J. et al., 1999; Hernando F. et al., 2001; Stemmelin J., et al., 1998; Campbell P. et al., 2009; Vargas K.J. et al., 2009; Roper J. et al., 2011; Stoop R., 2012).

Показано, что анальгезия, вызванная внутрибололочечным введением АВП крысам, опосредована активацией *Avpr1*, расположенных в спинном мозге (Thurston C.L. et al., 1992). Выявлено дозозависимое влияние активации *Avpr1a* на ноцицепцию у крыс (Juif P.E. et al., 2013). После парентерального введения субэндокринных доз АВП ( $< 5 \cdot 10^{-10}$  г), амплитуда потенциалов, опосредованных С-типом ноцицептивных волокон, снижалась, то есть наблюдалась анальгезия. Напротив, АВП, введенный в эндокринных дозах, повышал чувствительность к

боли, то есть вызывал промоцицепцию. Антиноцицептивный и промоцицепный эффект полностью блокировался антагонистом *Avpr1a* (Juif P.E. et al., 2013). Эти данные отражают тот факт, что при слабой боли и, соответственно, слабом стрессе, АВП, активируя *Avpr1a*, повышает ПВБ и вызывает стресс-аналгезию. При выраженном болевом воздействии и выраженном стрессе активация *Avpr1a* сопровождается повышением активации ГГНС и гипералгезией.

В модели орофациальной боли у крыс введение АВП в центральные ядра миндалины сопровождалось аналгезией, которая блокировалась антагонистом *Avpr1*. Предварительное введение блокатора опиоидных рецепторов или 5-НТ блокировало эффект АВП. Считают, что этой модели боли антиноцицептивный эффект АВП обусловлен активацией *Avpr1* в центральных ядрах миндалины, высвобождением опиоидов и 5-НТ (Ahn D.K. et al., 2001).

Показано, что аналгетический эффект АВП в модели орофациальной боли у крыс обусловлен также активацией *Avpr1* в ядрах подъязычного нерва и в нейронах Гассерова узла тройничного нерва (Zubrzycka M. et al., 2005). Установлено, что этот эффект был обусловлен высвобождением опиоидных пептидов.

У самцов мышей АВП в БЯШ, активируя *Avpr1a* и глутаматергическую передачу, повышал активность серотонинергических нейронов, что сопровождалось увеличением ПВБ (Rood B.D. et al., 2014). Следовательно, вклад БЯШ в аналгезию, индуцированную АВП, обусловлен активацией в этой структуре *Avpr1a*, повышением глутаматергической передачи и трансмиссии 5-НТ.

В формалиновой модели боли АВП, активируя *Avpr1a* и ГАМК-А рецепторы, вызывал аналгезию путем снижения потока афферентной импульсации в собственных ядрах задних рогов спинного мозга (Peng F. et al., 2015). В моделях боли у мышей показано, что *Oxt* вызывает аналгезию путем активации *Avpr1a*, но не *Oxtr* в желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга (Schorsch-Petcu A. et al., 2010; Qiu F. et al., 2014). Следовательно, аналгетические эффекты АВП и *Oxt* опосредуются активацией *Avpr1a*, то есть наблюдается перекрестная пептидная реактивность.



У мышей с нокаутом *Avpr1a* или *Avpr1b* показано, что АВП, активируя супраспинальные *Avpr1b*, вызывал снижение ПВБ в тесте горячая платформа и отдергивание хвоста, то есть проявлял проалгогенный эффект, активируя *Avpr1a* — повышал ПВБ, что было обусловлено увеличением трансмиссии опиоидов. Следовательно, что АВП, активируя *Avpr1b* повышал восприятие боли, *Avpr1a* — снижал (Honda K. et al., 2009).

Известно, что острые умеренные стрессорные воздействия могут вызывать стресс-аналгезию (Vomholt S.F., 2005). Во время стресса АВП, активируя *Avpr1a*, повышает активность СНС и вызывает стресс-аналгезию. Этот эффект обусловлен увеличением трансмиссии 5-НТ и опиоидов в мозге (Ahn D.K. et al., 2001; Zubrzycka M. et al., 2005; Rood B.D. et al., 2014; Peng F. et al., 2015). При этом острый выраженный, повторный или хронический стресс могут вызывать повышение чувствительности к боли, т.е. гипералгезию. Известно, что гипералгезию связывают с дисфункцией ГГНС и многочисленных нейротрансмиттерных систем в ЦНС, включая системы эндогенных опиоидов, 5-НТ и NE (Imbe H. et al., 2006). При выраженном болевом воздействии наблюдается активация *Avpr1b*, что вызывает гиперактивацию ГГНС, проалгогенный эффект и гипералгезию.

Имеются данные о роли рецепторов АВП 2 типа в обезболивании. В моделях боли показано, что активация *Avpr2* в ПВЯ гипоталамуса и ЦСОВ сопровождалась повышением ПВБ вследствие увеличения высвобождения эндогенных опиоидных пептидов (Yang J. et al., 2006g, h, f, d).

При локальном нокауте гена *Avpr2* в ЦСОВ снижался ПВБ. Считают, что вклад ПВЯ и ЦСОВ в антиноцицепцию связан с активацией *Avpr2* (Yang J. et al., 2007c). Полученные результаты отражали тот факт, что ПВЯ и ЦСОВ являются ключевыми структурами, связанными с реализацией антиноцицептивных эффектов активации рецепторов АВП 2 типа.

У больных с пояснично-крестцовым радикулитом в ЦСЖ выявлено снижение уровней АВП по сравнению со здоровыми испытуемыми ( $7,5 \pm 2,5 \cdot 10^{-12}$  г/мл,  $16,1 \pm 3,8 \cdot 10^{-12}$  г/мл, соответственно). При этом в плазме крови уровни АВП у больных и здоровых людей не различались ( $12,3 \pm 3,4 \cdot 10^{-12}$  г/мл,  $13,2 \pm 4,2 \cdot 10^{-12}$  г/мл,

соответственно). После электроакупунктуры у больных снижение выраженности боли коррелировало с повышением уровня АВП в ликворе (Zhao X.Y. et al., 2015).

Показано, что агонист  $Avpr2$ , ДДАВП, при и/н введении в эндокринных дозах ( $6 \cdot 10^{-5}$  г) повышал порог восприятия механической боли у добровольцев (Pohl J. et al., 1996). ДДАВП проявлял умеренный аналгетический эффект при коррекции почечной колики (Kumar S. et al., 2011). ДДАВП у больных в I стадии диффузной мезотелиомы с болями в грудной клетке через 75 минут от начала лечения снижал выраженность боли на 95% (Madrazo I. et al., 1987). АВП при и/н введении уменьшал выраженность и частоту мигренозных приступов и головных болей (Лобзин В.С. и др., 1989; Yang J. et al., 2012b).

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что АВП вовлечен в модуляцию боли. Причем роль рецепторов АВП в этом процессе различается. При слабой боли и, соответственно, слабом стрессе, активация  $Avpr1a$  вызывает аналгезию, при выраженной боли и стрессе активация  $Avpr1a$  и  $Avpr1b$  проявляется гипералгезией. Активация  $Avpr2$  независимо от выраженности боли сопровождается обезболиванием.

1.16. Нейрофизиология процессов памяти и её нарушения у больных с инсультами и дисциркуляторными энцефалопатиями. Методы оценки слухоречевой памяти. Модификация метода А.Р. Лурия.

Память — одно из основных свойств ЦНС, выражающееся в способности на короткое или длительное время сохранять информацию (отпечатки, следы) о событиях внешнего мира и реакциях организма (Агажян Н.А. и др., 2004). Память включает 3 взаимосвязанные этапа: запоминание, хранение в виде следов или энграмм, и воспроизведение информации (Сорокина Н.Д. и др., 2001). Память как свойство психики имеет более сложную структуру и зависит от таких факторов, как восприятие, направленность внимания, уровень бодрствования, эмоционально-мотивационное подкрепление (Сорокина Н.Д. и др., 2001).

Различают память как биологическую и нервно-психическую функцию. Память как психическая функция рассматривается как познавательная (когнитивная) деятельность. Выделяют наследуемую (генетическую) и ненаследуемую (индивидуальную), модально-специфическую и модально-неспецифическую, произвольную и непроизвольную, семантически организованную (осмысленную) и неорганизованную (неосмысленную) память (Стаховская А.В., 2000; Хомская Е.Д., 2005). К модально-специфической памяти относят мнестические процессы, связанные с вовлеченностью разных анализаторов. С этой точки зрения рассматривают зрительную, слуховую, тактильную, обонятельную и двигательную память. Имеется также эмоциональная, словесно-логическая, образная, декларативная память (Стаховская А.В., 2000; Хомская Е.Д., 2005). Декларативная память — это память о фактах, событиях, словах и грамматических правилах языка, лицах людей, музыкальных произведениях и т.д. (Аршавский Ю.И., 2011).

По длительности удержания следов подразделяют на мгновенную, кратковременную и долговременную память. Мгновенная память — запечатление следов на несколько секунд; кратковременная память — запечатление на несколько минут ограниченного объема (не более  $7 \pm 2$  структурных единиц) характеристик информации; долговременная память — длительное сохранение неограниченного объема и смысловых (семантических) характеристик информации. Под «консолидацией следа» памяти понимают переход информации из кратковременной памяти в долговременную, переход от функциональных изменений в головном мозге в структурные (Захаров В.В. и др., 2003). Извлечение памяти — это количество восстановленного первичного паттерна активации. На эти процессы влияют стимулы, исходящие из внешней и внутренней среды: перцепция, внимание, мотивация, отбор стимулов, окружение, активность, или периферические автономные процессы и т.д. (Kovács G.L. et al., 1994).

Процессы памяти связаны с активностью мозговых структур, таких как передние ядра зрительных бугров, гиппокамп, медиальные ядра мамиллярных тел, вентральный стриатум, передние отделы лобной коры и связи между ними (Стаховская Л.В., 2000; Kovács G.L. et al., 1994; Wang B. et al., 2016). Области мозга,

вовлеченные в процессы обучения и памяти разделяют на 2 типа. В неспецифических областях, т.к. таламические ядра, большая часть нейронов отвечает на входящие стимулы в виде генерализации нейронального ответа (Kovács G.L. et al., 1994). Полагают, что эти области мозга обеспечивают неспецифическую энергетическую или мотивационную активацию. В специфических мозговых областях, таких как кора и гиппокамп, ограниченное число нейронов отвечает на специфические стимулы (Kovács G.L. et al., 1994).

Хранение энграмм начинается в сенсорной коре. После активации сенсорным стимулом этой зоны активируются кортико-лимбико-таламокортикальные связи. Однократно запущенный, этот круг работает как реверберирующая сеть. Энграмма формируется вследствие пластических изменений связей — долговременных изменений синаптической активности, которые всякий раз реактивируются через специфический сенсорный путь, и могут приводить к воспроизведению следа (Kovács G.L. et al., 1994). Показано, что в мозге обезьян каждая сенсорная модальность сохраняется в иерархически организованных областях коры, затем сигнал направляется от первичных проекционных зон к префронтальной коре. Эти зоны реципрочно взаимосвязаны с миндалиной и гиппокампом, которые связаны также реципрочно с различными таламическими ядрами (Kovács G.L. et al., 1994).

Существует ряд теорий памяти. В синаптической теории памяти процессы запоминания объясняются перестройками макромолекул и метаболическими сдвигами в синапсах, определяющими скорость перемещения ионов через синаптические мембраны (Физиология человека, 2009; Аршавский Ю.И., 2011; Kovács G.L. et al., 1994). Глиальная теория памяти связывает процессы памяти с активностью глиальных элементов, окружающих нейроны головного мозга; голографическая теория — с формированием на структурах головного мозга голограмм, отражающихся в деятельности почти каждого нейрона головного мозга, включенного в доминирующую функциональную систему. Согласно морфологической теории памяти долговременная память обусловлена синаптическим ремоделингом, включающим увеличение синапсов и изменениями синаптической эффективности (Lamprecht R. et al., 2004). Теория реверберации

памятных следов связывает процессы памяти с циркуляцией возбуждений в структурах головного мозга по замкнутым нейрональным кругам. Медиаторные теории памяти объясняют процессы запоминания активацией наработки и выделения медиаторов в синапсах, молекулярные теории памяти — с активацией генетического аппарата нейронов головного мозга, с экспрессией определенных белковых молекул типа S-100 и т.д. (Физиология человека, 2009).

Известно, что нормальное функционирование кратковременной памяти в значительной степени зависит от процессов внимания. Стирание информации из кратковременной памяти происходит в результате переключения внимания на другую деятельность. Потери информации из кратковременной памяти объясняют прекращением динамической реверберации потенциала действия по нейрональным цепочкам, ответственным за установление тех или иных ассоциаций (Захаров В.В. и др., 2003). Механизмы долговременной памяти связывают с экспрессией ДНК и РНК определенных белковых молекул.

В биохимические процессы консолидации памяти вовлечены нейротрансмиттеры — 5-НТ, Ach, NE, DA, глутамат (возбуждающий трансмисмиттер), ГАМК и глицин (ингибиторные трансмисмиттеры) (Stern S.A. et al., 2013; Meneses A. 2015; Atherton L.A. et al., 2015). Известно, что 5-НТ участвует в модуляции когнитивных функций (Ciranna L., 2006). Имеется большое число 5-НТ-ергических проекций в гиппокамп и префронтальную кору, что создает предпосылки для участия 5-НТ в процессах памяти. Локальная концентрация 5-НТ и его нейротрансмиссия зависит от энзимов, транспортеров, подтипов рецепторов 5-НТ и их локализации (Ciranna L., 2006). 5-НТ переносится из синаптической щели специфическим мембранным транспортным белком. Снижение продукции этого белка сопровождается повышением уровня 5-НТ в гиппокампе и улучшением памяти (Abe Y. et al., 2003). Модуляторные эффекты различных рецепторов 5-НТ на когнитивные функции опосредуются влиянием 5-НТ на другие нейротрансмисмиттерные системы, такие как холинергическая, дофаминергическая, ГАМК-ергическая, глутаматергическая. Активация различных типов рецепторов 5-НТ разнонаправлено влияет на процессы памяти (Ciranna L., 2006). Активация 4

типов 5-НТ рецепторов, таких как 5-НТ(1А), 5-НТ(2А), 5-НТ(4), 5-НТ(6), позитивно влияет на мнестические процессы (Roth B.L. et al., 2004). Показано, что активация 5-НТ1AR улучшает декларативную и не декларативную память через их влияние на глутаматергические, холинергические, ГАМК-ергические нейроны в церебральной коре, гиппокампе (Buhot M.C. et al., 2003; Ogren S.O. et al., 2008). Напротив, активация 5-НТ1В и 5-НТ3 рецепторов в гиппокампе вызывает ухудшение памяти (Buhot M.C. et al., 2003).

Холинергические нейроны, расположенные в основании переднего мозга, проецируются в неокортекс, миндалину и гиппокамп. Холинергическая дисфункция играет важную роль в патофизиологии снижения памяти (Atherton L.A. et al., 2015; Roy R. et al., 2016). У мышей, нокаутных по ряду субъединиц никотиновых рецепторов, выявлены нарушения памяти (Ross S.A. et al., 2000). У человека уменьшение числа нейронов, содержащих Ach, коррелировало с нарушениями памяти и деменцией (Roy R. et al., 2016). Ингибитор ацетилхолинэстеразы, вызывающий повышение уровня Ach в гиппокампе, улучшал память у мышей (Abe Y. et al., 2003).

Показано участие DA в модуляции мнестических процессов. Гиппокамп иннервируется дофаминергическими мезенцефалическими нейронами из ВОП и черной субстанции (Atherton L.A. et al., 2015). Показано участие DA в модуляции кратковременной памяти и обучения (McKeith I.G. et al., 2000; Frank M.J. et al., 2011; Wong P.C. et al., 2012). Снижение уровня DA в префронтальной коре у человека коррелировало с ухудшением памяти (Robbins T.W. et al., 2014). Доказательством участия DA в процессах памяти являются данные об эффективности агониста D2/D3-рецепторов и антагониста  $\alpha$ 2-адренорецепторов, пирибедила, в коррекции её нарушений (Пилипович А.А., 2016).

Известно, что норадренергическая система поддерживает активное бодрствование, адекватный уровень внимания и процесс запоминания (Пилипович А.А., 2016). Система LC–NE активируется при остром стрессе. NE вовлекает СНС в этот процесс, что вызывает повышение общей активации мозга (arousal) и

способствует консолидации следов памяти на эмоционально значимые стимулы (Oquendo M.A. et al., 2014).

ГАМК — один из ключевых регуляторов процессов памяти (Charouthier G. et al., 2004; Rudolph U. et al., 2006). ГАМК, основной тормозной медиатор, осуществляет свои эффекты через ионотропные А и метаботропные В рецепторы. У мышей, нокаутных по  $\alpha 5$ -субъединице GABA А-рецепторов, выявлены нарушения кратковременной памяти (Zurek A.A. et al., 2016).

Глутаматные рецепторы опосредуют большинство возбуждающих нейротрансмиссий в ЦНС. Повышение плотности глутаматных рецепторов в гиппокампе позитивно влияет на пространственную память у мышей (Zilles K. et al., 2000). Блокада глутаматных NMDA-рецепторов память ухудшает (Пилипович А.А., 2016). Мутация глутаматных рецепторов 7 субтипа у мышей проявляется расстройствами памяти (Bushell T.J. et al., 1996). Вместе с тем чрезмерная активация глутаматергической системы вызывает эксайтотоксичность (разрушение клеток вследствие избытка глутамата и сверх раздражения). Нейротрофический фактор BDNF стимулирует активность множества нейротрансмиттерных систем, влияет на нейрональную пластичность и когнитивные процессы (Leiser S.C. et al., 2015).

Несмотря на длительный период изучения физиологии и патологии памяти не существует общепринятой классификации, методов оценки и трактовки её нарушений. Самой частой причиной развития когнитивных нарушений, в том числе и нарушений памяти, являются ЦВЗ (Захаров В.В. и др., 2003; Путилина М.В., 2013; Кадыков А.С. и др., 2014; Ковальчук В. В. и др., 2014).

Мнестические расстройства в первые 3 месяца после инсульта выявляются у 23–70% больных, через 1 год — у 11–31% больных, причем в 26% случаев развиваются выраженные когнитивные нарушения в виде деменции (Дамулин И.В., 2005). Постинсультные когнитивные нарушения во многом определяют исход реабилитационных мероприятий и качество жизни пациентов (Ковальчук В.В. и др., 2014). Когнитивные нарушения при ЦВЗ вызывают единичные или множественные инфаркты, очаговые мелкие множественные или диффузные

поражения мозгового вещества (лейкоареоз), расположенные в функционально значимых «стратегических» зонах: в лобных долях, переднемедиальных отделах зрительного бугра и близких к нему областях, в теменно-височно-затылочной области, в медиобазальных отделах височной доли, в бледном шаре (Боголепова А.Н., 2011; Кадыков А.С. и др., 2014; Дамулина А.И. и др., 2015). Когнитивные нарушения после ОНМК могут также быть обусловлены параллельно протекающим нейродегенеративным (чаще альцгеймеровским) процессом, активирующимся в связи с нарастающей ишемией и гипоксией, а также с постинсультными патологическими нейропластическими процессами (Кадыков А.С. и др., 2014). Клинически наблюдаются гипомнезия — ослабление или снижение памяти, амнезия — значительное снижение или отсутствие памяти (Пилипович А.А., 2016).

Описаны нейропсихологические нарушения у больных с инсультами и ДЭ, которые отражают выраженность патоморфологических изменений. Нейродинамические (активационные) расстройства связывают с дисфункцией работы I «энергетического блока» регуляции по А.Р. Лурия (Лурия А.Р., 1970). Нейродинамические расстройства проявляются у больных снижением общей активности, нарушениями внимания, эмоционально-волевыми расстройствами и модально-неспецифическими нарушениями памяти, связанными с нарушениями избирательности и прочности запоминания. Эти расстройства отражают нарушение связей между подкорковыми структурами и корой головного мозга (Яхно Н.Н. и др., 2001; Захаров В.В. и др., 2003). Дальнейшее распространение патологического процесса приводит к присоединению к вышеописанным расстройствам нарушений функционирования II блока — «блока программирования, регуляции и контроля» за психической деятельностью. Эти расстройства обусловлены углублением нарушений связей между подкорковыми структурами и лобной корой. При прогрессировании патологического процесса нарушается работа III блока — «блока приема, переработки и хранения информации». Операционные расстройства характерны для больных с деменцией (Яхно Н.Н. и др., 2001; Захаров В.В. и др., 2003).



Выраженность и характер когнитивных нарушений после инсульта зависит от его локализации и размера очага. У больных с ИИ в бассейне СМА могут наблюдаться нарушения памяти, характерные для поражения теменных, височных, заднелобных конвекситальных отделов, что проявляется в виде легких мнестических нарушений (Сорокина Н.Д., 2001; Дамулина А.И. и др., 2015). Поражения мозга в бассейне ПМА характеризуются в тяжелых случаях Корсаковским синдромом, в легких — нарушениями кратковременной памяти, расстройствами планирования произвольной и интеллектуальной деятельности (Сорокина Н.Д., 2001; Дамулина А.И. и др., 2015). При локализации очага в бассейне ЗМА преобладают расстройства мнестических и зрительно-пространственных функций (Сорокина Н.Д., 2001; Дамулина А.И. и др., 2015). Инфаркты в глубоких отделах головного мозга вызывают нарушения долговременной и ассоциативной памяти, а также лобную дисфункцию (Сорокина Н.Д., 2001; Дамулина А.И. и др., 2015); легкие или умеренные дефекты слухоречевой и зрительной памяти (Шахпаронова Н.В., 2010).

Для оценки состояния когнитивных функций, в том числе, слухоречевой памяти широко используются шкала интеллекта Векслера (Wechsler D., 1997), краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE), опросник для выявления когнитивного снижения и др. (Сорокина Н.Д., 2001; Белова А.Н., 2004; Дамулин И.В., 2013; Folstein M.F. et al., 1975). Для характеристики состояния слухоречевой памяти в России используют методику запоминания цифр, слов, серий слов и предложений (Хомская Е.Д., 2005). В качестве методики запоминания слов чаще применяется тест А.Р. Лурия (Лурия А.Р., 1962, Сорокина Н.Д., 2001). Тест заключается в запоминании и воспроизведении 10 слов с их десятикратным повторением, при необходимости с проверкой воспроизведения через несколько часов.

Учитывая то, что объем кратковременной вербальной памяти равняется  $7 \pm 2$  единицы информации (Miller G.A., 1956), количество слов в тесте А.Р. Лурия достаточно для определения объема кратковременной вербальной памяти. Однако объем долговременной памяти превышает  $7 \pm 2$  единицы. Следовательно, здоровые

испытуемые могут запомнить и затем воспроизвести значительно больше слов, чем им предъявляют в этом тесте. Этому условию удовлетворяет Калифорнийский тест оценки вербальной памяти (California Verbal Learning Test — CVLT-II), один из субтестов которого состоит в предъявлении для запоминания списков, состоящих из 16 слов (Delis D.C. et al., 2000). CVLT-II широко используется за рубежом для оценки обучения и памяти. Рядом авторов была создана русскоязычная версия опросника с использованием частотного словаря русских слов (Степанов И.И. и др., 2011). Модифицированный вариант теста А.Р. Лурия заключался в том, что шестикратно предъявлялись для запоминания списки, состоящие из 16 слов русского языка. Для количественной оценки вербальной памяти и обучения авторами была предложена математическая модель кривой обучения (Степанов И.И. и др., 2011). Эта модель показала высокую информативность при оценке слухоречевой памяти у больных с сахарным диабетом, рассеянным склерозом, алкоголизмом и наркоманией (Сапронов Н.С. и др., 2010, 2011; Степанов И.И. и др., 2011, 2012; Stegen S. et al., 2010; Stepanov I.I. et al., 2008, 2010, 2011, 2012).

Для коррекции когнитивных нарушений после инсульта, в том числе и мнестических расстройств, используется этиотропная и патогенетическая терапия, которая включает применение вазоактивных, нейрометаболических, нейропротекторных средств, препаратов, влияющих на нейротрансмиттерные системы (Сорокина Н.Д., 2001; Максимова М.Ю. и др., 2011; Захаров В.В., 2013; Кадыков А.С. и др., 2014, Шмонин А.А. и др., 2015). Показана эффективность в лечении сосудистых когнитивных нарушений, в том числе мнестических расстройств, ингибиторов ацетилхолинэстеразы, предшественников ацетилхолина, активаторов дофаминергической и норадренергической передачи, препаратов с ноотропными свойствами, аналогов ГАМК, препаратов, проявляющих  $\alpha$ -адреноблокирующие свойства, антагонистов NMDA-рецепторов (Батышева Т.Т. и др., 2008; Вербицкая С.В. и др., 2008; Яхно Н.Н. и др., 2012; Захаров В.В., 2013; Дамулин И.В., 2013).

### 1.17. Современные представления о роли вазопрессина в модуляции процессов памяти и его эффективность в коррекции мнестических расстройств

Первыми выявленными центральными эффектами АВП были его антиамнестические свойства. У крыс с дефицитом АВП после удаления задней доли гипофиза, наблюдались нарушения упрочения памяти в условной реакции пассивного избегания (УРПИ), т.е. при обучении животных избегания электрокожного раздражения (De Wied D. et al., 1993). Введение АВП предупреждало угасание выработанной у крыс реакции. Этот эффект блокировался введением антагонистов или антител к АВП в лимбические структуры мозга (гиппокамп, ядра дорзального шва) (van Wimersma Greidanus T.B., 1991). Аппликация АВП в заднюю таламическую область (включая парафасцикулярные ядра) или в гиппокамп (в зубчатую извилину, в вентральный гиппокамп), ЛП, ядра дорзального шва сопровождалась улучшением памяти в УРПИ (Kovacs et al., 1979, 1994). Введение антител к АВП в ЛП селективно нарушало процесс извлечения и воспроизведение следов памяти в УРПИ (Van Wimersma Greidanus T. B. et al., 1993).

Агонист АВП улучшал обучение животных активному перемещению из одного отсека в другой до возникновения электрокожного раздражения (в условной реакции активного избегания, УРАИ), антагонист — ухудшал (Koob G.F. et al., 1981). При этом АВП при центральном или периферическом введении не влиял на исследовательское поведение (Klimkiewicz T., 2001). Таким образом, было установлено, что АВП улучшает процессы обучения и памяти у грызунов, связанные с состоянием аверзии, то есть оптимизирует эмоциональную память.

Введение АВП сразу после обучения длительно сохраняло память у крыс в УРПИ (Kovács G.L. et al., 1977, 1980a). Деструкция дорзальной части восходящих норадренергических путей блокировала этот эффект. Инъекции АВП в ядра дорзального шва среднего мозга также улучшали память в УРПИ. Таким образом, установлено, что АВП улучшает консолидацию следов памяти путем модуляции норадренергической нейротрансмиссии. При и.ц.в. АВП улучшалась память у мышей в визуально-дискриминационных задачах (Go-No Go), что сочеталось с

более выраженной активацией экспрессии ранних белков с-Fos в вентральном гиппокампе (Alescio-Lautier B. et al., 2000). Показано, что метаболиты АВП более эффективно влияют на память, чем целая молекула (De Wied D. et al., 1993).

Известно, что долговременная потенция (повышенная локальная синаптическая возбудимость) может существовать длительно и рассматривается как электрофизиологический механизм процессов памяти (Kovács G.L. et al., 1994). Считается, что во время долговременной потенциации изменяется высвобождение глутамата из пресинаптических терминалей, глутамат взаимодействует с NMDA рецепторами. В последующем высвобождаются мессенджеры, т.к. компоненты каскада фосфоинозитола, NO или свободные радикалы (Kovács G.L. et al., 1994). При и.ц.в. АВП наблюдалась повышенная синаптическая возбудимость нейронов гиппокампа и ЛП (Jing W. et al., 2009, Kovács G.L. et al., 1994). В культуре ткани гиппокампа АВП, активируя Avpr1a, улучшал ГАМК-ергическую передачу в пирамидных нейронах (Ramanathan G. et al., 2012). Считают, что оптимизация памяти АВП обусловлена его возбуждающим влиянием на нейроны гиппокампа и ЛП.

В эксперименте показано, что АВП редуцирует амнезии, вызванные различными воздействиями: электроконвульсивным шоком, токсическими агентами (De Wied D. et al., 1993; Izquierdo L.A. et al., 1997). При этом, родственный АВП нейропептид OT проявляет проамнестические эффекты (de Wied D. et al., 1993; Stoop R., 2012).

Мнемотропные свойства АВП объясняются локализацией мест синтеза пептида и его рецепторов в структурах, имеющих отношение к регуляции процессов памяти у млекопитающих: в лимбическом мозге, коре, подкорковых структурах и обонятельных центрах (Ostrowski N.L. et al., 1992, 1994; Lolait S.J. et al., 1995; Vaccari C. et al., 1998; Hernando F. et al., 2001). Avpr2 были выявлены у взрослых крыс в гиппокампе и мозжечке (Hirasawa A. et al., 1994; Kato Y. et al., 1995; Vargas K.J. et al., 2009), у новорожденных крыс — в переднем мозге, в гиппокампе, в обонятельной луковице (Ostrowski N.L. et al., 1992; Kato Y. et al., 1995; Muramoto K. et al., 2011). Агонисты Avpr1 и Avpr2 (лизин-8-ВП и ДДАВП) улучшали

удержание информации в УРПИ у мышей, а антагонист Avpr1 — ухудшал (Klimkiewicz T., 2001). Таким образом, было показано, что упрочение памяти в УРПИ обусловлено активацией Avpr1a и Avpr2.

У низко активных крыс агонист Avpr1 при введении в субэндокринных дозах ( $0,1 \cdot 10^{-6}$  г) улучшал память в УРПИ и УРАИ (Skorikova J. et al., 1991). Полагают, что эффект АВП был связан с первичным повышением активации мозга (arousal) и мотивационной составляющей поведения, и с вторичной оптимизацией мнестического процесса. При введении агониста Avpr1 упрочение памяти в УРПИ у крыс коррелировало со снижением концентрации DA в гипоталамусе, в ЛП и стриатуме (Kovács G.L. et al., 1977). При введении АВП в структуры среднего мозга и лимбической системы улучшалась память у крыс в УРПИ, что коррелировало со снижением уровней DA в LC и в красном ядре (Kovács G.L. et al., 1979). Полагают, что влияние АВП на мнестические процессы обусловлено его модулирующим влиянием на трансмиссию DA.

Показано, что активация Avpr1a и Avpr1b улучшает пространственную память у грызунов. У мышей, нокаутов по этим рецепторам, выявлены нарушения пространственной памяти (Egashira N. et al., 2004, 2009). Ведение аналога Avpr1a восстанавливало пространственную ориентацию у животных, вызванного введением токсических веществ (Mishima K. et al., 2003).

АВП вовлечен в регуляцию социального поведения у грызунов, в том числе, социальной памяти, определяющей особенности родительского (материнского) и репродуктивного поведения (Dantzer R. et al., 1992, Egashira N. et al., 2009; Baribeau D.A. et al., 2015). Под социальной памятью подразумевают распознавание (дифференцировку) партнера по принципу социальной близости с последующим предпочтением его при коммуникациях (Insel T.R., 2010). Установлено, что агонисты АВП оптимизируют социальную память у грызунов. После введения нейропептида у животных увеличивалась продолжительность взаимодействия с партнером (Dantzer R., 1998). У крыс линии Браттлеборо с нарушениями социального распознавания партнера центральное введение агониста АВП восстанавливало социальную память (Engelmann M., 1994; Dantzer R., 1998).

Выявлена положительная связь между повышением нейропептидом arousal и социальной памятью у грызунов (Dantzer R. et al., 1992). Считают, что повышение нейропептидом arousal отчетливо проявляется в стрессовых ситуациях, характерных для коммуникаций (Sahgal A., 1984).

Показано, что АВП оптимизирует распознавание и запоминание социально-значимых стимулов у человека (Guastella A.J. et al., 2010; Zink C.F. et al., 2011). По данным функциональной МРТ у мужчин, получивших и/н АВП, при предъявлении фотографий знакомых лиц повышалась активность в левой височно-теменной области. При экспозиции испытуемым фотографий незнакомых лиц активность левой височно-теменной области снижалась. Считают, что АВП участвует в обработке социально-значимых стимулов у человека посредством модуляции активности левой височно-теменной области, зоны интеграции зрительно-слуховой информации (Zink C.F. et al., 2011).

Повышение экспрессии Avpr1a в ЛП улучшало социальную память у крыс (Landgraf R., 2003; Bielsky I.F. et al., 2004; 2005). Генетическая поломка Avpr1a (нокаут) или введение антител к Avpr1a в эту структуру вызывали противоположный эффект (Landgraf R., 2003; Bielsky I.F. et al., 2004; 2005). Блокада Avpr1a нарушала материнское поведение у крыс (Nephew B.C., 2008). У мышей, нокаутов по Avpr1b, введение агонистов этих рецепторов восстанавливало социальную память животных (Wersinger S.R., 2002). Полагают, что Avpr1b в гиппокампе участвуют в контроле социальной памяти и социального распознавания (De Vito L.M. et al., 2009).

Показано, что социальная память и моно- или полигамное поведение североамериканских полевок зависит от локализации церебральных Avpr1a, Otr и опиатных рецепторов (Insel T.R., 2010). Моногамное поведение объясняют активацией путей, связанных с подкреплением (Young L.J. et al., 2005). У самцов мартышек с моногамным типом поведения после появления потомства увеличивалась плотность Avpr1a на дендритах пирамидных клеток префронтальной коры (Kozorovitskiy Y., 2006).

Известно, что социальная память у млекопитающих формируется на основе сенсорной информации: зрительной, слуховой, обонятельной. Распознавание запахов партнера — это социальная информация, особенно важная для грызунов и ряда других млекопитающих. Установлено участие *Avpr1a* и *Avpr1b* в регуляции социально-значимой обонятельной информации (Tobin V.A., 2010; Wacker D.W. et al., 2010). Выявлена связь между нарушениями фонологической памяти, социальных коммуникаций, аутизмом и полиморфизмом гена *Avpr1a* у человека (Stein C.M., 2014; Aspé-Sánchez M. et al., 2016). Таким образом, установлено, что *Avpr1a* и *Avpr1b* участвуют в модуляции социальной памяти у млекопитающих. Роль *Avpr2* в этом процессе не изучена.

По данным литературы агонист *Avpr2*, ДДАВП, при и/н введении по 60 мкг/сут. улучшал слухоречевую память у добровольцев мужчин (Beckwith V.E. et al., 1984, 1987). При этом ДДАВП не влиял на воспроизведение мужчинами-добровольцами коротких рассказов (Beckwith V.E. et al., 1995; Jenkins J.S. et al., 1982; Guard O., 1986). ДДАВП при и/н курсовом введении в суточной дозе  $26 \cdot 10^{-6}$  г улучшал оперативную и долговременную вербальную память у мужчин-добровольцев (Бахарев В.Д., 1989). При этом ДДАВП не влиял на память у женщин (Beckwith V.E. et al., 1984). АВП улучшал долговременную и кратковременную память у больных с шизофренией (Geng C.H. et al., 2017).

У пожилых людей выявлено снижение уровней АВП в гиппокампе и в ПВЯ и СОЯ гипоталамуса (Fliers E. et al., 1985). Вместе с тем попытка коррекции возрастного снижения памяти у пожилых людей оказалась несостоятельной: АВП при и/н введении в эндокринных дозах ( $228 \cdot 10^{-6}$  г/сут.) в течение 3 месяцев не влиял на вербальную память у пожилых людей (Perras V. Et al., 1997).

Установлено, что у больных с несахарным диабетом и дефицитом АВП наблюдаются незначительные расстройства памяти (Bruins J., 2006). Полагают, что у таких больных при наличии выраженных нарушений функционирования периферической вазопрессинергической имеется лишь незначительное снижение активности центральной вазопрессинергической системы (Bruins J. et al., 2006).

В клинических исследованиях показано, что агонист Avpr1a, лизин-ВП, улучшал вербальную память у больных с сенильной деменцией (Delwaide P.J. et al., 1980). Дезглицинамид-9-аргинин-8-вазопрессин при и/н введении не влиял на память у больных с корсаковским синдромом вследствие алкоголизма (Laczi F. et al., 1987). Агонист Avpr2, ДДАВП, при курсовом и/н введении улучшал кратковременную память у больных с деменцией альцгеймеровского типа, у пациентов с корсаковским синдромом вследствие хронического алкоголизма, а также у пациентов с посттравматической амнезией (Jenkins J.S. et al., 1982; Millar K. et al., 1987). У больных с гипомнезиями после инсультов, после лептопахименингитов, отравлений угарным газом ДДАВП при и/н введении по  $3 \cdot 10^{-5}$  г в сутки (эндокринная доза) и  $2 \cdot 10^{-4}$  г на курс улучшал кратковременную и долговременную память в тесте воспроизведения списка слов А. Р. Лурия (Бахарев В.Д., 1989). Вместе с тем, у ряда больных отмечались побочные эффекты: сонливость или эйфория, житация, что потребовало снижения дозы вводимого препарата или его отмены (Бахарев В.Д., 1989). Дети с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью, а также с синдромом Дауна после и/н курсового введения АВП лучше запоминали короткие рассказы (Hamburger-Bar R. et al., 1987). Вместе с тем другие авторы у детей с синдромом Дауна не отмечали влияния АВП на зрительную и вербальную память (Eisenberg J. et al., 1984).

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что при активации Avpr1 и Avpr2 у грызунов оптимизируются те виды памяти, которые имеют в своей структуре эмоциональную и мотивационную составляющую. АВП, активируя Avpr1a и Avpr1b, участвует в процессах восприятия и переработки социально-значимых сигналов, включая сенсорный процесс, социальную память, вовлечен в регуляцию пространственных взаимоотношений у грызунов. Следовательно, вовлечение АВП в процессы памяти зависит от её типа. Влияние АВП на мнестические процессы обусловлено модуляцией им катехоламинергической передачи. Мнемотропные свойства АВП обусловлены его комплексным воздействием на внутриклеточные, синаптические, нейрональные и поведенческие процессы. Следует учитывать тот факт, что АВП 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 (Гомазков О.А., 1992).

### 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Всего было обследовано 497 больных, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в отделении неврологии клиники ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». У всех пациентов проводили общеклиническое, психоневрологическое, нейропсихологическое обследование. В процессе обследования данные систематизировали, группы больных стандартизировали.

Факторы риска развития ПД оценивали на 42 больных, перенесших инсульт, в большинстве случаев в периоде отдаленных последствий инсульта. У всех испытуемых собирались анамнестические данные в отношении аффективных расстройств. Больные, у которых в семейном или личном анамнезе была диагностирована психопатология, пациенты с тяжелой соматической патологией, умеренными и выраженными афазиями, тяжелыми когнитивными дисфункциями из исследования были исключены. По данным опроса больных и их родственников депрессивные состояния возникли у больных исключительно после инсульта. Всех больных разделили на 2 группы: 1 группа включала 14 больных с ПД, 2 группа — 28 пациентов без аффективных расстройств. Клинические и демографические данные больных с инсультами представлены в таблице 1. Эффективность агониста  $\text{Avpr2}$ , ДДАВП, в лечении ПД оценивали на 14 больных (табл. 1).

Эффективность ДДАВП при лечении хронических афазий при его повторных курсовых введениях оценивали на 18 больных с инсультами (средний возраст  $59,7 \pm 1,9$  лет, средняя давность инсульта  $4,6 \pm 1$  год), из них у 14 пациентов с эфферентной моторной афазией, у четырех — с акустико-мнестической, в 10 случаях с умеренно выраженными речевыми расстройствами, в восьми — с легкими.

Влияние ДДАВП на церебральный кровоток оценивали на 29 больных с остаточными явлениями инсульта: на 20 больных без речевых нарушений (средний возраст  $59,4 \pm 2,2$  года, средняя давность инсульта  $2,9 \pm 0,5$  года) и на 9 пациентах с

афазиями (средний возраст  $59,6 \pm 1,9$  года, средняя давность инсульта  $4,5 \pm 0,9$  года). Влияние ДДАВП на МК характеризовали с использованием ультразвуковой доплерографии. Динамические характеристики МК больных сравнивали с соответствующими показателями у испытуемых контрольной группы, которая включала 16 пациентов без ЦВЗ соответствующего возраста (средний возраст  $59,8 \pm 2,5$  года).

Таблица 1.

Демографические и клинические характеристики больных, перенесших инсульт (абс. число,  $M \pm SEM$ )

| Показатели   | 1 группа<br>с ПД | 2 группа<br>без ПД |
|--|------------------|--------------------|
| Депрессия постинсультная   | 14               | 0                  |
| Выраженность депрессии по ШДГ, баллы   | $16,6 \pm 0,7$   | $1 \pm 0,2$        |
| Средний возраст, годы  | $63,1 \pm 2,8$   | $58 \pm 1,5$       |
| Пол: мужчины / женщины   | 7/7              | 18/10              |
| Давность инсульта, годы  | $2,6 \pm 0,4$    | $3,5 \pm 0,5$      |
| Инсульт ишемический / геморрагический  | 14/0             | 26/2               |
| Локализация инсульта: слева/ справа;<br>в доминантной полушарии / в субдоминантной | 9/5<br>11/3      | 15/3<br>13/15      |
| Сосудистый бассейн: СМА / ПМА / ЗМА  | 13/0/1           | 24/2/2             |
| Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы   | $6 \pm 0,7$      | $6,6 \pm 0,6$      |
| Индекс Бартела, баллы  | $81 \pm 8$       | $92,5 \pm 4,4$     |
| Шкала Рэнкина, баллы   | $1,7 \pm 0,2$    | $2,2 \pm 0,2$      |
| Неврологические нарушения: всего<br>речи / движений / чувствительности             | 14<br>7/14/9     | 28<br>3/28/4       |
| MMSE, баллы  | $27,3 \pm 0,5$   | $28 \pm 0,2$       |

Обозначения: СМА — средняя мозговая, ПМА — передняя мозговая, ЗМА — задняя мозговая; MMSE — Mini Mental State Examination;  $M \pm SEM$  — средняя и стандартная ошибка средних; ШДГ — шкала депрессии Гамильтона.

Влияние пирацетама на церебральное кровообращение оценивали на 8 больных в отдаленном периоде инсульта (средний возраст  $63,4 \pm 3,2$  года). Показатели МК больных основной группы сравнивали с аналогичными показателями 8 пациентов без ЦВЗ (средний возраст  $59,8 \pm 2,5$  года).

Сопоставляли влияние лекарственных средств на нарушения речевой и двигательной функции у больных в периоде отдаленных последствий инсульта: ДДАВП — у 18 пациентов (средний возраст  $57,7 \pm 1,8$  года), пирацетама — у 14 больных (средний возраст  $67,7 \pm 2,2$  года). В группе больных, получавших ДДАВП, речевые нарушения наблюдались во всех случаях, двигательные — у 14 пациентов. В группе пациентов, получавших пирацетам, двигательные расстройства наблюдались во всех случаях, речевые нарушения — в шести.

Эффективность ДДАВП в лечении хронических двигательных нарушений после инсульта оценивали на 15 больных (средний возраст  $54,6 \pm 1,9$  года, средняя давность инсульта  $4,5 \pm 1,3$  года), из них у 5 пациентов с выраженными и умеренными гемипарезами, у 10 больных — с легкими. Влияние ДДАВП на спастичность после инсульта оценивали на 9 пациентах (средний возраст  $54,5 \pm 1,4$  года, средняя давность инсульта  $3,5 \pm 1,1$  года).

Эффективность ДДАВП в лечении больных с паркинсоническим синдромом характеризовали на 21 больном на 1–3 стадии паркинсонизма по Хен и Яру (средний возраст  $67,8 \pm 1,8$  года, средняя давность заболевания  $3,3 \pm 0,5$  года). Из них в 14 случаях выявлена болезнь Паркинсона, в семи — синдром паркинсонизма; в 14 случая — дрожательно-ригидная форма заболевания, в семи — с акинетико-ригидная форма.

Эффективность ДДАВП в лечении хронических центральных нарушений чувствительности оценивали на 15 больных, перенесших инсульт (средний возраст  $54,6 \pm 1,9$  года, средняя давность инсульта  $4,5 \pm 1,3$  года). Влияние ДДАВП на болевой синдром характеризовали у 23 больных с ДДЗП (средний возраст  $55,1 \pm 0,7$  года); из них в 18 случаях с ирритативно-рефлекторным синдромом, в 5 случаях — с радикулопатиями. Обезболивающее действие ДДАВП сравнивали с эффектами традиционной терапии у пациентов контрольной группы, которая включала 10 больных с ДДЗП, получавших препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофен) и миорелаксант (баклосан).

Исследование слухоречевой памяти и обучения проводили на 48 испытуемых. Контрольная группа включала 13 испытуемых без ЦВЗ (средний

возраст  $60,8 \pm 1,8$  года), группа больных с ДЭ — 25 пациентов (средний возраст  $60,3 \pm 1$  года), группа больных с инсультами — 10 пациентов (средний возраст  $54,0 \pm 2,5$  года, средняя давность инсульта  $2,8 \pm 1,0$  года). У 4 больных ИИ локализовался в каротидном бассейне, у 4 пациентов — в ВББ, у двух — в 2 сосудистых бассейнах. Слухоречевую память и обучение оценивали с использованием модификации теста А.Р. Лурия (Степанов И.И. и др., 2011, 2012). Влияние ДДАВП на нарушения вербальной памяти и обучения оценивали на 10 больных, перенесших инсульт.

2.2. Физиологические, психоневрологические, нейропсихологические исследования

2.2.1. Методы оценки тяжести неврологических расстройств и функционального состояния больных с инсультами

Диагностику инсульта осуществляли по критериям Всемирной организации здравоохранения и в соответствии с отечественной классификацией сосудистых заболеваний головного мозга (Шмидт Е.В., 1985). Характер и локализацию инсульта оценивали по клиническим данным и результатам компьютерной или магнитно-резонансной томографии (КТ/МРТ) головного мозга. Тяжесть неврологических расстройств определяли по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) (Biller J. et al., 1990; Brott T. et al., 1989; Белова А.Н., 2004). Оценивали у каждого больного уровень сознания, реакцию зрачков на свет, движения глазных яблок, поля зрения, состояние лицевой мускулатуры, движения в руке/ноге на стороне пареза, выраженность атаксии в конечностях, подошвенный рефлекс, чувствительность, игнорирование слуховых, зрительных тактильных раздражений, выраженность дизартрии, афазии. Нарушения ранжировали по шкале от 0 баллов — отсутствие нарушений, до 2–3 баллов — выраженные расстройства. Суммарная оценка по шкале варьировала от 0 до 36 баллов.

Функциональное состояние больных и активность в повседневной жизни определяли с помощью индекса Бартела и модифицированной шкалы Рэнкина (Mahoney F.I. et al., 1965; Rankin J., 1957; Белова А.Н., 2004). С помощью индекса Бартела оценивали успешность выполнения больными привычных навыков: приема пищи, персонального туалета, одевания, приема ванны, контроля тазовых функций, посещения туалета, вставания с постели, передвижения, подъема по лестнице. Выраженность нарушений ранжировали по шкале, где 0 баллов — полная зависимость от посторонней помощи, 5 баллов — частично нуждается в помощи, 10 баллов — полная самостоятельность.

С использованием шкалы Рэнкина оценивали активность повседневной жизни по шкале, от 0 баллов — больной самостоятелен, 1 балл — больной способен выполнять все обычные обязанности и действия, 2 балла — небольшое снижение активности, 3 балла — умеренное снижение, 4 балла — средней тяжести снижение активности, 5 — необходимость постоянной посторонней помощи, 6 — смерть.

### 2.2.2. Методы диагностики депрессивных состояний

Диагностику ПД проводили с использованием критериев МКБ-10 и DSM-IV (Международная статистическая классификация болезней и проблем, 1995; DSM-IV, 1993). Диагностировали наличие и выраженность депрессивных расстройств с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД) и шкалы депрессии Гамильтона (ШДГ) (Белова А.Н. и др., 2002; Hamilton M., 1960; Zigmond A.S. et al., 1983). По ГШТД сумма баллов, равная 7 и менее баллов, означала отсутствие симптомов тревоги и депрессии («норма»), 8–10 баллов — «субклинически выраженная тревога/депрессия», 11 баллов и больше — «клинически выраженная тревога/депрессия».

Выраженность ПД оценивали с использованием ШДГ. В структуре депрессивных расстройств отмечали наличие у больных подавленного настроения, чувства вины, суицидальных мыслей, бессонницы, утраты интереса к работе, заторможенности (мышления, речи и движений) или возбуждения, психического страха, напряженности и раздражительности, тревоги, соматического страха с его

вегетативными проявлениями. Также учитывали выраженность ипохондрии, суточных колебаний настроения, беспомощности. Оценивали у больных отношение к будущему и самоуважение. Каждый из показателей шкалы ранжировали от 0 до 2–4 баллов, где 0 баллов — отсутствие нарушений, 4 балла — выраженные расстройства. Наличие у больного 6–7 баллов по ШДГ соответствовало легкой депрессии, 8–13 баллов — умеренной, более 14 баллов — выраженной.

### 2.2.3. Методы определения доминантности полушария по профилю моторной асимметрии

С целью определения доминантности полушария по моторной функции использовали методики, которые включали субъективную и объективную оценку у каждого испытуемого моторных предпочтений в преморбиде (Брагина Н.Н. и др., 1988). Профиль моторной асимметрии рук определяли по тому, какой рукой, правой или левой до инсульта больной писал, точнее бросал мяч в цель, зажигал спичку, резал ножницами, вдевал нитку в ушко иглы, мел веником, держал зубную щетку, расческу. У каждого испытуемого выявляли преобладание активности одной руки над другой по переплетению пальцев кисти, скрещиванию рук в позе «Наполеона», аплодированию. Уточняли у испытуемого, какая нога у обследуемого являлась толчковой, какая маховой. Оценивали преобладание активности правой или левой ноги с использованием тестов: шаг назад, шаг вперед, запрокидывание ноги на ногу. По количеству выполненных заданий правыми или левыми конечностями судили о ведущих конечностях. Данные изучения моторного предпочтения суммировали по формуле:

$$K_{\text{пр. руки/ноги}} = (E_{\text{п}} - E_{\text{л}}) / (E_{\text{п}} + E_{\text{л}} + E_{\text{о}}) \times 100\%,$$

где  $K_{\text{пр.}}$  — коэффициент правой руки/ноги,  $E_{\text{п}}$  — число приемов, в которых преобладала правая рука/нога,  $E_{\text{л}}$  — число приемов, в которых преобладала левая рука/нога,  $E_{\text{о}}$  — число приемов, в которых не было преобладания одной из рук/ног.

Такой подход позволял определить, учитывая особенности организации двигательной функции, доминантное полушарие в отношении моторной функции, например, при ведущих правых конечностях — левое и наоборот.

#### 2.2.4. Методы определения личностных особенностей больных

Личностные особенности больных оценивали с помощью теста Г. Айзенка (Eysenck Personality Inventory, EPI) (Ильин Е.П., 2001; Eysenck H.J., 1963). Интерпретация результатов тестирования проводилась по 2 шкалам: эмоциональная — устойчивость/нейротизм, интровертированность/экстравертированность, по каждой из которых значение более 12 баллов свидетельствовало, соответственно, о наличии нейротизма или экстраверсии.

#### 2.2.5. Методы оценки состояния когнитивных функций

Состояние когнитивных функций больных оценивали с помощью экспресс-метода (Mini Mental State Examination, MMSE) (Белова А.Н., 2004; Folstein M.F. et al., 1975). Тест включал оценку памяти, внимания и ориентации. По результатам теста определяли суммарный балл по шкале. Сумма баллов, равная 28 и больше баллов означала отсутствие нарушений когнитивных функций, 24–27 баллов — легкие когнитивные нарушения, 20–23 балла — деменция легкой степени выраженности, 11–19 баллов — деменция умеренной степени выраженности, 10–0 баллов — тяжелая деменция.

#### 2.2.6. Методы исследования речевой функции

Исследование речевой функции включало оценку экспрессивной и импрессивной речи, в том числе, самостоятельной и повторной речи, названия предметов и действий (Вассерман Л.И. и др., 1997). Учитывались произносительные особенности речи, наличие парафазий, понимание речи, фонематический анализ, чтение и письмо. Каждый из показателей ранжировали по четырех-балльной шкале, где 0 баллов — правильное выполнение заданий; 1 балл



— легкие расстройства; 2 балла — умеренные; 3 балла — выраженные нарушения речевой функции.

#### 2.2.7. Методы оценки силы и тонуса мышц конечностей

Мышечную силу у больных оценивали с использованием мануального метода и шкалы, где полная мышечная сила — 5 баллов, легкий парез — 4 балла, умеренный парез — 3 балла, выраженный парез — 2–1 балл, парез — 0 баллов (Скоромец А.А. и др., 2007). Мышечный тонус в конечностях характеризовали с использованием Модифицированной шкалы спастичности Ашфорт (Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity) (Bohannon R.W. et al., 1987), согласно которой 5 баллов — сегмент фиксирован (грубое повышение тонуса в конечности), 4 балла — значительное повышение тонуса в конечности, 3 балла — умеренное повышение, 2 балла — незначительное повышение, 1 балл — легкое повышение, 0 баллов — тонус не изменен.

#### 2.2.8. Методы оценки нарушений чувствительности

Оценивали простые формы чувствительности, в том числе, поверхностную (болевою, температурную, тактильную) и глубокую чувствительность (суставно-мышечное чувство, чувство давления и веса, кинестезию кожи) мануальным методом (Скоромец А.А. и др., 2007). Характеризовали также сложные формы чувствительности: двухмерно-пространственное чувство и стереогноз. Нарушения чувствительности оценивали по шкале, где 0 баллов — нормальное восприятие стимула, 1 балл — частичная потеря чувствительности (гипестезия), 2 балла — анестезия. В каждом случае регистрировали состояние чувствительности на верхней и нижней конечности на стороне гипестезии/анестезии.

#### 2.2.9. Методы оценки выраженности паркинсонического синдрома

Выраженность синдрома паркинсонизма определяли с помощью унифицированной шкалы болезни Паркинсона (*UPDRS*), которая включала характеристику состояния двигательных, когнитивных функций и эмоционального

состояния больных (Белова А.Н., 2004; Fahn S. et al., 1987). Оценивали выраженность расстройств с использованием подшкал: I — «мышление, поведение, настроение», III — «двигательные нарушения» с их градацией от 0 до 4 баллов.

По I подшкале оценивали суммарную выраженность интеллектуальных нарушений, психических расстройств и депрессии, нарушений мотивации. Интеллектуальные нарушения ранжировали от 0 баллов (отсутствие нарушений) до 4 баллов (выраженные нарушения памяти с сохранением ориентации только в личности, с неспособностью принимать решения или решать проблемы, с необходимостью посторонней помощи и ухода). Психические расстройства ранжировали от 0 баллов (отсутствие нарушений) до 4 баллов (постоянные галлюцинации, иллюзии/психозы в сочетании с неспособностью больного ухаживать за собой). Депрессивные нарушения ранжировали от 0 баллов (отсутствие нарушений) до 4 баллов (депрессия с суицидальными мыслями и намерениями). Нарушения мотивации оценивали от 0 баллов (отсутствие нарушений) до 4 баллов (полная потеря мотиваций/инициативы).

По III подшкале («двигательные нарушения») оценивали состояние речи, мимики, выраженность тремора покоя и действия, ригидности, качество выполнения сложных движений руками и стопами. Выраженность нарушений речи ранжировали от 0 баллов (нормальная речь) до 4 баллов (речь не понятна). Нарушения мимики ранжировали от 0 баллов (не нарушена) до 4 баллов (маскообразное, «застывшее» лицо с тяжелой гипомимией).

Тремор покоя оценивали в области головы, губ, подбородка, рук и ног (всего 5 оценок). Нарушения ранжировали от 0 баллов (отсутствует) до 4 баллов (значительный по амплитуде, постоянный). Тремор действия или постуральный оценивали на каждой руке (2 оценки). Нарушения ранжировали от 0 баллов (отсутствует) до 4 баллов (выраженный по амплитуде, мешает приему пищи).

Ригидность характеризовали по пассивным движениям в больших суставах у пациентов в расслабленном состоянии в положении сидя, отдельно — в области шеи, каждой руки и ноги (всего 5 оценок). Нарушения ранжировали по шкале от 0

баллов (отсутствие расстройств) до 4 баллов (тяжелая, объем движений достигается с трудом).

Проба с постукиванием пальцев состояла в оценке постукивания пациентом 1 и 2 пальцами рук с наибольшей амплитудой движения (2 оценки). Нарушения ранжировали от 0 баллов (отсутствие нарушений) до 4 баллов (выполнение задания едва возможно).

Движения кистей рук оценивали при быстром сжимании и разжимании пациентом кистей с максимальной амплитудой (2 оценки). Нарушения ранжировали от 0 баллов (отсутствие нарушений) до 4 баллов (выполнение задания едва возможно).

Быстрые меняющиеся движения в руках характеризовали с оценкой пронации-супинации, вертикальных и горизонтальных движений с наибольшей амплитудой (2 оценки). Нарушения ранжировали от 0 баллов (движения не нарушены) до 4 баллов (выполнение задания едва возможно).

Тест движений в стопах состоял в постукивании пациентом пятками по полу с максимальной быстротой и амплитудой движений около 7–8 см (2 оценки). Нарушения ранжировали от 0 баллов (отсутствие нарушений) до 4 баллов (выполнение движения едва возможно).

Нарушения вставания со стула ранжировали от 0 баллов (отсутствие нарушений) до 4 баллов (не может встать без посторонней помощи). Нарушения позы ранжировали от 0 баллов (не изменена) до 4 баллов (крайняя степень флексии и позных нарушений).

Походку оценивали по шкале от 0 баллов (походка не нарушена) до 4 баллов (полная невозможность ходьбы, даже с посторонней помощью). Постуральную устойчивость характеризовали по реакции больного на внезапный толчок назад. Нарушения ранжировали от 0 баллов (нет нарушений) до 4 баллов (не может стоять без посторонней помощи).

Брадикинезию и гипокинезию оценивали по замедленности движений, наличию адиадохокинеза, уменьшению амплитуды и общей «бедности» движений отдельно для каждой руки, ноги, для шеи, лица (6 оценок). Нарушения

ранжировали от 0 баллов (брадикинезия и гипокинезия отсутствует) до 4 баллов (тяжелая степень нарушений).

Стадию и тяжесть паркинсонизма оценивали по Хен и Яру (Hoenh M., Yahr M., 1967), где 0 стадия — нет признаков заболевания, 1 стадия — легкие односторонние проявления (только конечности), 1,5 стадия — легкие односторонние проявления с вовлечением аксиальной мускулатуры, 2 стадия — легкие двухсторонние проявления без признаков нарушения равновесия, 2,5 стадия — начальные проявления двухстороннего процесса с возвращением к норме при исследовании, 3 стадия — легкие и умеренные двухсторонние проявления; небольшая поструральная неустойчивость, самообслуживание сохранено, 4 стадия — выраженная обездвиженность с сохранением самообслуживания, 5 стадия — тяжелые нарушения, полная обездвиженность беспомощность (Крыжановский Г.Н. и др., 2002).

#### 2.2.10. Методы оценки болевого синдрома

Пациенты тщательно осматривались общепринятыми неврологическими методами. По жалобам больных судили о характере испытываемой ими боли, её локализации, периодичности, длительности, наличии провоцирующих и сопутствующих факторов. Учитывали, как особенности болевого синдрома, так и поведение больного. При неврологическом осмотре выявляли наличие напряжения мышц спины и шеи, ограничение объема активных движений в позвоночнике от боли, выпрямление поясничного лордоза. Диагноз ирритативно-рефлекторного синдрома устанавливался при наличии боли, парестезий или гиперестезий в области соответствующего дерматома (Левин О.С. и др., 2009). При радикулопатии выявляли иррадиацию боли в определенный дерматом в сочетании со снижением соответствующего сухожильного рефлекса и/или болевой чувствительности в зоне дерматома (Левин О.С. и др., 2009). Диагноз ДДЗП основывался на данных опроса, неврологического осмотра, рентгенографии или КТ/МРТ.

Оценивали интенсивность боли с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) (Кадыков А.С. и др., 2009). ВАШ представляет собой прямую

линию, длиной 10 см. Пациенту предлагали сделать на линии отметку, соответствующую интенсивности ощущаемой им боли. Начальная точка соответствовала 0 баллов и означала отсутствие боли. Конечная точка соответствовала 10 баллам и означала наличие невыносимой боли. Интенсивность боли по ВАШ оценивали с применением градации, где 0 баллов — отсутствие боли, 1–2 балла — слабая боль, 3–4 балла — умеренная, 5–7 баллов — сильная, 8–10 баллов — сильнейшая боль.

Для многомерной оценки болевого синдрома использовали опросник боли Мак-Гилл (McGill Pain Questionnaire), который был предложен R. Melzack 1987 г. в университете Мак-Гилл. Опросник позволял оценить выраженность боли и связанные с ней ограничения повседневной активности больных, приемы, позволяющие справиться с болью, то есть, так называемое «болевое поведение» (Чернышева Т.В. и др., 2005; Подчуфарова Е.В. и др., 2010). Больному предлагали ответить на вопросы анкеты, состоявшей из наиболее часто употребляемых прилагательных, характеризующих боль. Больному должен был выбрать слова — дескрипторы боли, наиболее точно описывающие испытываемую им боль. Определяли сенсорный, аффективный и общий компонент боли по 2 показателям — по индексу числа выделенных слов (ИЧВС) или сумме слов и ранговому индексу боли (РИБ), соответствующему сумме порядковых номеров слов. Оценивали выраженность боли по опросникам в утренние часы от начала лечения через 3 часа, 9 часов, с первого по 7 день, на 14 день и 21 день. ДДАВП использовали в режиме монотерапии.

#### 2.2.11. Методы оценки слухоречевой памяти

При опросе больных отмечали жалобы на момент осмотра и анамнез заболевания. Выявляли наличие или отсутствие у испытуемых факторов, оказывающих влияние на функцию памяти: уровень образования, дислипидемию, прием статинов, состояние слуховой сферы, перенесенные ранее черепно-мозговые травмы, употребление алкоголя и психоактивных веществ.

Для оценки состояния слухоречевой памяти и обучения испытуемым шестикратно предъявляли списки, состоящие из 16 слов русского языка, относящиеся к 4 семантическим категориям, с 3–9 буквами в словах (Степанов И.И. и др., 2011). Интервал между предъявляемыми словами из списка составлял 2–3 секунды. Испытуемого просили запомнить, а затем воспроизвести как можно больше слов из списка в произвольном порядке. Тестирование каждого испытуемого проводили в течение 3 дней с использованием 3 разных списков слов, поскольку при неоднократном предъявлении одного и того же списка слов наблюдается его запоминание, искажающее объективную оценку состояния памяти (Benedict R.H.V., 2005). Данные фиксировались на специально разработанных бланках.

#### 2.2.12. Методы оценки церебрального кровотока

Оценку церебрального кровотока проводили с использованием доплерографического комплекса «Ангиодин», фирма «БИОСС», Россия. Последовательно лоцировали с двух сторон по общепринятой методике экстракраниальной доплерографии ОСА, НСА и ПА. При транскраниальной доплерографии определяли кровотоки в интракраниальном отделе ВСА, СМА, ПМА и ЗМА, в интракраниальных отделах ОА (Гайдар Б.В. и др., 1994). У каждого больного измеряли систолические, диастолические и средние линейные скорости кровотока (ЛСК), коэффициенты асимметрии, пульсационный индекс, индекс цереброваскулярной реактивности и коэффициенты реактивности на гипер- и гипоксическую нагрузку при задержке и форсированном дыхании. По результатам доплерографии из исследования были исключены пациенты со стенозирующими и окклюзирующими процессами в магистральных церебральных артериях. Показатели церебрального кровотока у больных с инсультами сравнивали с данными, полученными у пациентов контрольных групп соответствующего возраста без ЦВЗ. Клинические испытания проводили в соответствии с Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» с разрешения Комитета по биомедицинской этике.

### 2.3. Способы введения аргинин-вазопрессина и пирацетама

В качестве лечебного препарата больным вводили синтетический аналог АВП, водный раствор 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина, ДДАВП, фирмы «Ferring S.p.a.», Италия. ДДАВП вводили интраназально дробно по схеме: 5 дней приема, 2 дня перерыв с общей продолжительностью курса от 2–3 недель до 1,5–2 месяцев. Однократная доза составляла  $1 \cdot 10^{-7}$  г, курсовая —  $10\text{--}15 \cdot 10^{-7}$  г —  $30\text{--}40 \cdot 10^{-7}$  г. Эффект плацебо (физиологический раствор) оценивали у тех же больных до проведения курса терапии ДДАВП. Пирацетам вводили внутривенно в течение 3 недель с однократной дозой 2 г, с общей курсовой — 30 г.

### 2.4. Методы статистической обработки данных

Материалы, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке по стандартным программам EXCEL, Statistica-6, SPSS 17.0. Выбор тех или иных методов статистического анализа проводился с учетом принадлежности измеряемого показателя к тому или иному типу статистической шкалы и зависимости или независимости выборок.

Показатели, относящиеся к шкале «Отношений», анализировали путём вычисления среднего значения и стандартной ошибки среднего для каждой выборки. При анализе двух выборок средние значения сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента. При сравнении нескольких независимых выборок использовали однофакторный дисперсионный анализ (One-Way ANOVA). Для выявления различий между отдельными выборками использовали Tukey post hoc тест (Nazra A. et al., 2016). Гомогенность дисперсий определяли с помощью статистики Левена (Levene Statistics). Показатели различных шкал, относящиеся к порядковой (в том числе к дихотомической) шкале, анализировали с помощью ранговых непараметрических критериев. При сравнении двух независимых выборок использовали U-критерий Манн-Уитни (Mann-Whitney U-test). При сравнении двух зависимых выборок использовали тест Вилкоксона (Wilcoxon test). При сравнении более чем двух выборок использовали тест Фридмана (Friedman test) с последующим попарным сравнением с помощью теста Вилкоксона. При

сравнении частоты встречаемости параметров использовали таблицы сопряженности и двусторонний точный критерий Фишера (Fisher exact test) (Leech N.L. et al., 2008).

В качестве математической модели кривой запоминания слов использовали передаточную функцию системы первого порядка в ответ на ступенчатое входное воздействие (Степанов И.И. и др., 2011; Stepanov I.I. et al., 2008). Модель описывает обучение, которое в норме характеризуется экспоненциальным увеличением числа правильных ответов, и 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); коэффициент  $B3$  — число слов, которые испытуемый вспомнил при первом предъявлении списка (по авторской терминологии — готовность к запоминанию) ( $Y = B3$  при  $X = 1$ ); коэффициент  $B4$  — максимально возможное для данного субъекта количество заученных слов ( $Y = B4$  при  $X = \infty$ ); коэффициент  $B2$  — скорость запоминания.

Для оценки значений коэффициентов модели использовали нелинейный регрессионный анализ с помощью SPSS 17.0. Одноименные коэффициенты модели сравнивались с помощью  $t$ -критерия Стьюдента (Himmelblau D.M., 1970). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .



### 3.1. Выявление факторов риска развития постинсультных депрессий

42 больных с инсультами были разделены на 2 группы: 1 группа состояла из 14 пациентов с ПД, 2 группа — из 28 пациентов без аффективных расстройств. По возрасту, давности и тяжести инсульта (по NIHSS), активности повседневной жизни и функциональному состоянию (по индексу Бартела и шкале Рэнкина), выраженности когнитивных расстройств (по MMSE) больные 1 и 2 группы не различались (табл. 1). Давность инсульта у больных 1 группы была от 1 до 5 лет, в среднем  $2,6 \pm 0,4$  года, у больных 2 группы — от 0,5 года до 11 лет, в среднем —  $3,5 \pm 0,5$  года. Таким образом, ПД наблюдалась в периоде отдаленных последствий инсульта.

Средняя выраженность депрессивных нарушений по ШДГ у больных 1 группы составляла  $16,6 \pm 0,7$  баллов. ПД наблюдалась с одинаковой частотой как у мужчин, так и женщин. У большинства пациентов 1 группы причиной ПД были ИИ в бассейне СМА левого полушария.

12 испытуемых 1 группы были правшами (Кпр.р. =  $90,4 \pm 3,5\%$ , Кпр.н. =  $100 \pm 0\%$ ), двое — левшами (Кпр.р. =  $-81,8 \pm 0\%$ , Кпр.н. =  $-83,5 \pm 16,5\%$ ). Больные 2 группы были правшами (Кпр.р. =  $94,2 \pm 3,8\%$ , Кпр.н. =  $95,4 \pm 0,2\%$ ). Таким образом, все испытуемые имели отчетливый право- или левосторонний профиль функциональной моторной асимметрии. Согласно общепринятым представлениям об организации двигательной функции у правшей доминантным по двигательной функции полушарием было левое, а у левшей — правое (Скоромец А.А. и др., 2007). У больных 1 группы развитие ПД коррелировало с локализацией инсульта в доминантном полушарии ( $p = 0,007$  с использованием двухстороннего точного критерия Фишера) (табл. 2).

У 7 пациентов 1 группы наблюдались легкие центральные речевые расстройства (афазии и дизартрии) (табл. 1).

Анализ взаимосвязи развития депрессии с локализацией инсульта в доминантном полушарии и личностными характеристиками больных

| №, п/п | Сравниваемые показатели                           | Уровни значимости $p$ для метода Фишера |
|--------|---|---|
| 1      | ПД — инсульт в доминантном полушарии              | <b>0,007</b>                            |
| 2      | ПД — нейротизм                                    | <b>0,001</b>                            |
| 3      | ПД — экстравертированность                        | 0,326                                   |
| 4      | ПД — нейротизм — экстраверсия                     | <b>0,03</b>                             |
| 5      | ПД — нейротизм — интроверсия                      | 0,063                                   |
| 6      | ПД — инсульт в доминантном полушарии — сангвиники | 1,00                                    |
| 7      | ПД — инсульт в доминантном полушарии — флегматики | 1,00                                    |

Обозначения: ПД — постинсультные депрессии;  $p$  — различия между выборками в целом по тесту Фишера, полужирным курсивом выделены значения  $p < 0,05$  и соответствующие им переменные.

Известно, что афазии наблюдаются при повреждении доминантного по речи полушария головного мозга, в частности, левого у правшей (Хомская Е.Д., 2005). Наличие афазий может рассматриваться как дополнительный аргумент в пользу предположения о локализации инсульта в доминантном полушарии.

5 больных 1 группы были интровертами, девять — экстравертами; в 4 случаях выявлена эмоциональная устойчивость, в десяти — нейротизм (рис. 1).

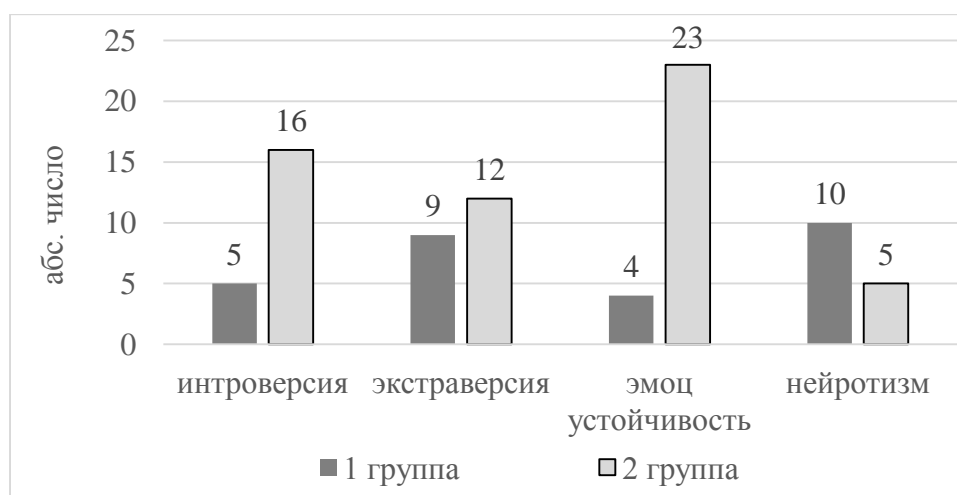


Рис. 1. Распределение больных 1 и 2 групп по личностным особенностям (абс. число)

Средние значения по шкале интроверсия/экстраверсия в 1 группе составляли  $14,86 \pm 1,28$  баллов, по шкале эмоциональная устойчивость/нейротизм —  $11,73 \pm 1,6$  баллов (рис. 2).

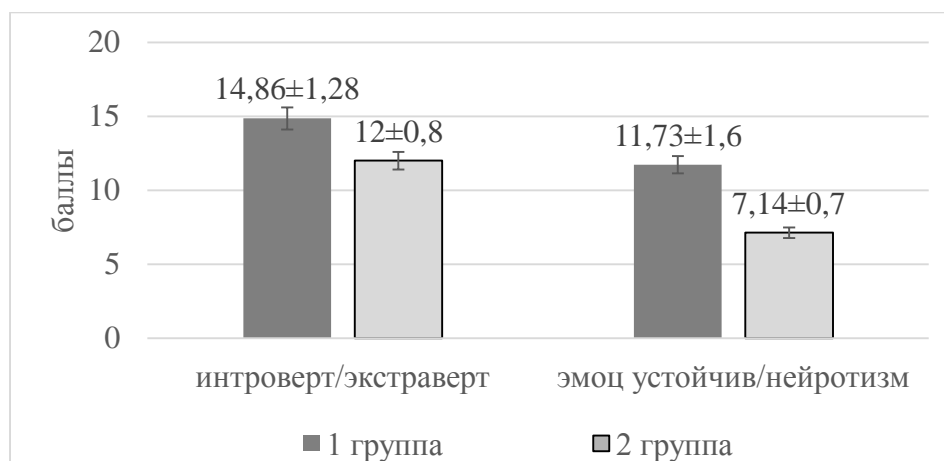


Рис. 2. Средние значения по шкалам интровертированность/экстравертированность, эмоциональная устойчивость/нейротизм у больных 1 и 2 групп (баллы,  $M \pm SEM$ )

Обозначения:  $M \pm SEM$  — средние значения и ошибка средней

У больных 1 группы выявлена взаимосвязь между развитием ПД и наличием нейротизма ( $p = 0,001$  с критерия Фишера) (табл. 2). Выявлена также связь между тремя показателями: формированием ПД, нейротизмом и экстравертированностью ( $p = 0,03$ ) (табл. 2).

2 группа состояла из 16 интровертов и 12 экстравертов. Из них у 25 больных была выявлена эмоциональная устойчивость, у пяти — нейротизм (рис. 1). Средние значения по шкале интроверсия/экстраверсия в этой группе составляли  $12,0 \pm 0,8$  баллов, по шкале эмоциональная устойчивость/нейротизм —  $7,14 \pm 0,7$  баллов (рис. 2).

Расстройства двигательной сферы наблюдались у всех испытуемых. У больных 2 группы двигательные нарушения были более выраженными, чем у пациентов 1 группы, однако наличие таких расстройств не вызывало у них развитие ПД. Следовательно, тяжесть двигательных нарушений не являлась значимым фактором, провоцирующим развитие депрессивных состояний после инсульта.

Таким образом, установлено, что депрессивные расстройства развиваются при локализации инсульта в доминантном по двигательной функции полушарии, при наличии у больных с инсультами в преморбиде нейротизма и при сочетании нейротизма с экстравертированностью.

### 3.2. Влияние аргинин-вазопрессина на депрессивные расстройства у больных с инсультами

Лечение ДДАВП получили 14 больных с депрессиями в периоде отдаленных последствий инсульта (1 группа, табл. 1). По МКБ-10 расстройства эмоциональной сферы у них соответствовали депрессивному эпизоду (рубрика F32). В 8 случаях наблюдались апатоадинамические, в шести — тревожные депрессии, в 5 случаях — умеренные депрессивные расстройства, в девяти — легкие.

При оценке влияния ДДАВП на аффективные нарушения использовали непараметрический аналог ANOVA для связанных выборок — тест Фридмана и тест Вилкоксона, для сравнения общей суммы баллов по ШДГ — дисперсионный анализ ANOVA для независимых выборок с последующим выявлением различий между отдельными выборками с использованием *post hoc* тест Tukey.

До терапии ДДАВП у больных с ПД было выявлено пониженное настроение и его суточные колебания, общая слабость, апатия, потеря интереса к окружающим, утрата ощущений, доставляющих удовольствие, снижение общей активности и работоспособности, нарушения сна, психомоторная заторможенность, снижение внимания и двигательной активности, тревожные расстройства, снижение самооценки и уверенности в себе, необоснованные идеи виновности, суицидальные мысли, ощущение беспомощности, никчемности, пессимистическое отношение к перспективам на будущее.

У больных с ПД лечебный эффект ДДАВП наблюдался в 93% случаев. После терапии нейропептидом больные отмечали улучшение настроения ( $p < 0,001$ ) (табл. 3). У них реже возникало чувство вины ( $p < 0,031$ ), бессоница в начале ночи ( $p < 0,001$ ).

Эффективность ДДАВП в лечении ПД (баллы,  $M \pm SEM$ )

| N  | Симптомы                      | До плацебо | До терапии | После терапии | Через 0,5–1 год | Результаты теста Фридмана, ANOVA |
|----|-------------------------------|------------|------------|---------------|-----------------|----------------------------------|
| 1  | 2                             | 3          | 4          | 5             | 6               | 7                                |
| 1  | Пониженное настроение         | 2,79±0,16  | 2,71±0,19  | 0,86±0,18*    | 0,71±0,12#      | $p < 0,001$<br>$\chi^2 = 38,047$ |
| 2  | Чувство вины                  | 0,93±0,29  | 0,93±0,29  | 0,29±0,16*    | 0,21±0,11#      | $p < 0,001$<br>$\chi^2 = 17,69$  |
| 3  | Суицидальные мысли            | 0,64±0,20  | 0,64±0,20  | 0,21±0,11     | 0,21±0,11       | $p = 0,001$<br>$\chi^2 = 15,0$   |
| 4  | Бессонница ранняя             | 1,64±0,20  | 1,50±0,20  | 0,36±0,17*    | 0,29±0,12#      | $p < 0,001$<br>$\chi^2 = 33,31$  |
| 5  | Бессонница в середине ночи    | 0,43±0,23  | 0,36±0,22  | 0,21±0,21     | 0,14±0,14       | $p = 0,042$<br>$\chi^2 = 8,57$   |
| 6  | Бессонница поздняя            | 0,29±0,22  | 0,29±0,22  | 0,21±0,21     | 0,21±0,21       | $p = 1,000$<br>$\chi^2 = 3,00$   |
| 7  | Снижение работоспособности    | 1,43±0,23  | 1,43±0,23  | 0,64±0,22*    | 0,64±0,22#      | $p < 0,001$<br>$\chi^2 = 30,00$  |
| 8  | Психомоторная заторможенность | 1,21±0,19  | 1,21±0,19  | 0,29±0,12*    | 0,29±0,12#      | $p < 0,001$<br>$\chi^2 = 36,00$  |
| 9  | Возбуждение                   | 0,43±0,20  | 0,43±0,20  | 0,14±0,10     | 0,14±0,10       | $p = 0,005$<br>$\chi^2 = 12,00$  |
| 10 | Психический страх, тревога    | 0,36±0,20  | 0,36±0,20  | 0,14±0,10     | 0,14±0,10       | $p = 0,028$<br>$\chi^2 = 9,00$   |
| 11 | Общие соматические симптомы   | 0,36±0,17  | 0,36±0,17  | 0,07±0,07     | 0,14±0,09       | $p = 0,056$<br>$\chi^2 = 8,05$   |
| 12 | Половые расстройства          | 0,21±0,16  | 0,21±0,16  | 0,21±0,16     | 0,21±0,16       | $p = 1,000$<br>$\chi^2 = 0,0$    |
| 13 | Ипохондрия                    | 0,57±0,23  | 0,57±0,23  | 0,57±0,23     | 0,57±0,23       | $p = 1,000$<br>$\chi^2 = 0,0$    |
| 14 | Вес тела                      | 0,50±0,23  | 0,43±0,20  | 0,21±0,16     | 0,14±0,14       | $p = 0,056$<br>$\chi^2 = 7,80$   |
| 15 | Самооценка                    | 0,71±0,12  | 0,71±0,12  | 0,07±0,07*    | 0,07±0,07#      | $p < 0,001$<br>$\chi^2 = 27,00$  |
| 16 | Суточные колебания настроения | 0,86±0,18  | 0,86±0,18  | 0,14±0,10*    | 0,14±0,10#      | $p < 0,001$<br>$\chi^2 = 30,00$  |
| 17 | Беспомощность                 | 1,07±0,22  | 1,00±0,18  | 0,14±0,10*    | 0,14±0,10#      | $p < 0,001$<br>$\chi^2 = 29,66$  |
| 18 | Безнадежность                 | 1,36±0,22  | 1,36±0,22  | 0,29±0,12*    | 0,29±0,12#      | $p < 0,001$<br>$\chi^2 = 36,00$  |
| 19 | Никчемность                   | 1,00±0,18  | 1,00±0,18  | 0,43±0,14*    | 0,43±0,14#      | $p < 0,001$<br>$\chi^2 = 24,00$  |

## Продолжение таблицы 3

| 1  | 2                         | 3         | 4          | 5         | 6         | 7                |
|----|---------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|------------------|
| 20 | Суммарная оценка по шкале | 17,0±0,79 | 16,29±0,69 | 5,5±1,19‡ | 5,14±1,2‡ | <i>p</i> < 0,001 |

Обозначения: ПД — постинсультная депрессия;  $M \pm SEM$  — средняя, стандартная ошибка средней; *p* — различия между выборками в целом по тесту Фридмана, ANOVA; \* — различие средних значений до терапии и после 1 курса терапии, # — до терапии и через 0,5–1 год по тесту Вилкоксона, достоверно при *p* < 0,05, ‡ — различие средних значений до терапии и после терапии по ANOVA, post hoc тест Tukey, *p* < 0,01.

Работоспособность и активность больных повысилась (*p* = 0,002), снизилась психическая заторможенность (*p* < 0,001). Самооценка стала более адекватной (*p* = 0,004). У больных реже наблюдались суточные колебания настроения (*p* = 0,002), меньше беспокоило ощущение беспомощности (*p* = 0,002), безнадежности (*p* < 0,001), никчемности (*p* = 0,008). Суммарная выраженность депрессии по шкале снизилась ( $F(3,52) = 42,827$ , *p* < 0,001, ANOVA; post hoc тест Tukey, *p* < 0,001).

Вместе с тем, ДДАВП не влиял на суицидальные мысли (*p* = 0,063), пробуждение в середине ночи (*p* = 0,50), позднюю бессоницу (*p* = 1,000), ажитацию (*p* = 0,125), психический страх и тревогу (*p* = 0,250), общие соматические симптомы (*p* = 0,125), половые расстройства (*p* = 1,000), ипохондрический синдром (*p* = 1,000), вес тела (*p* = 0,500). Эффект плацебо отсутствовал (для всех показателей *p* = 1,000). Побочных эффектов терапии не было.

При катамнестическом обследовании через 0,5–1 год после окончания 1 курса терапии нейропептидом у больных сохранялось улучшение настроения (*p* < 0,001) (табл. 3). Больных реже беспокоило чувство вины (*p* < 0,031), бессоница в начале ночи (*p* < 0,001), психическая заторможенность (*p* < 0,001). Сохранялось повышение работоспособности (*p* = 0,002), более адекватная самооценка (*p* = 0,004). Больных реже беспокоили суточные колебания настроения (*p* = 0,002), ощущение беспомощности (*p* = 0,002), безнадежности (*p* < 0,001), никчемности (*p* = 0,008). Сохранялось снижение суммарной выраженности депрессии по ШДГ (ANOVA, post hoc тест Tukey, *p* < 0,001).

Таким образом, ДДАВП был эффективен в лечении легких и умеренно выраженных апатодинамических депрессивных состояний после инсульта. Эффект однократного курсового применения ДДАВП был стойким, сохранялся в течение всего периода наблюдений, прослеженного до 0,5–1 года.

### 3.3. Влияние аргинин-вазопрессина на церебральный кровоток и динамику афазий у больных с инсультами

#### 3.3.1. Оценка влияния аргинин-вазопрессина на афазии и эффективность повторных курсовых введений нейропептида

Лечение получили 18 больных с хроническими афазиями, из них в 14 случаях с эфферентной моторной афазией, в четырех — с акустико-мнестической; в 10 случаях с умеренно выраженными речевыми расстройствами, в восьми — с легкими. Сравнивали средние значения выраженности речевых расстройств в результате лечения ДДАВП с использованием теста Фридмана и теста Вилкоксона. Результаты представлены в таблице 4.

Лечебный эффект ДДАВП наблюдался у всех больных. После 1 курса терапии ДДАВП выраженность афатических расстройств снизилась ( $p < 0,001$ ). После повторного курса лечения ДДАВП отмечалось дальнейшее улучшение речи ( $p = 0,008$ ).

Таблица 4

Влияние ДДАВП на выраженность афазий у больных, перенесших инсульт (баллы,  $M \pm SEM$ )

| Показатель | До<br>Плацебо | Перед 1 курсом<br>терапии | После 1 курса<br>терапии | После 2<br>курса<br>терапии | Результаты теста<br>Фридмана   |
|------------|---------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Афазии     | 1,56±0,37     | 1,56±0,37                 | 0,56±0,13#               | 0,11±0,03*                  | $p < 0,001$ ,<br>$\chi^2 = 18$ |

Обозначения:  $M \pm SEM$  — среднее значение, стандартная ошибка средней;  $p$  — различия между выборками в целом по тесту Фридмана; # — различия до и после 1 курса терапии, \* — различия между 1 и 2 курсами терапии по тесту Вилкоксона при  $p < 0,05$ .

Плацебо эффекта не было ( $p > 0,05$ ). Побочных эффектов терапии не было. ДДАВП снижал выраженность речевых нарушений, характерных для отдельных форм афазий: у больных с эфферентными моторными афазиями реже возникали произносительные расстройства, у больных с акустико-мнестическими афазиями улучшилась номинативная функция.

Таким образом, ДДАВП вызывал стойкую редукцию хронических постинсультных афатических расстройств, а повторное его применение способствовало дополнительному улучшению речи. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности повторных курсовых введений ДДАВП при лечении афазий.

### 3.3.2. Оценка влияния аргинин-вазопрессина на мозговой кровоток у больных с афазиями после инсульта

При оценке влияния нейропептида на церебральный кровоток у 9 больных с хроническими афазиями после инсульта сравнивали средние ЛСК в церебральных сосудах, измеренные с обеих сторон, то есть независимо от стороны инсульта. Для сравнения средних значений использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Результаты представлены в таблице 5.

Средние ЛСК в ВСА до и после лечения ДДАВП по сравнению с их значениями в контрольной группе различались ( $F(2,51) = 3,473$ ,  $p = 0,039$ , ANOVA). Средние ЛСК в ВСА до лечения нейропептидом были меньше по сравнению с контрольными значениями (по *post hoc* тесту Tukey  $p < 0,05$ ). После терапии такие различия уже не выявлялись ( $p > 0,05$ ).

Сравнение средних ЛСК в СМА до и после лечения с их средними значениями в контрольной группе показало наличие различий ( $F(2,51) = 3,907$ ,  $p = 0,026$ , ANOVA). Средние ЛСК в СМА до лечения были меньше, чем их значения в контрольной группе (по *post hoc* тесту Tukey  $p < 0,05$ ) (табл. 5). При этом средние ЛСК в СМА до и после лечения не различались ( $p > 0,05$ ).



Влияние ДДАВП на средние ЛСК в церебральных артериях у больных с афазиями после инсульта (с/сек,  $M \pm SEM$ )

| Сосуд | До лечения | После лечения | Контроль  |
|-------|------------|---------------|-----------|
| ВСА   | 24,8±1,9#  | 28,5±2,2      | 31,6±1,2  |
| СМА   | 37,4±2,1#  | 45,9±3,2      | 47,5 ±2,8 |
| ПМА   | 32,1±1,6   | 37,2±2,1      | 37,7±2,2  |
| ЗМА   | 25,2±2,5   | 31,1±2,6      | 31,3±1,7  |

Обозначения: артерии: ВСА — внутренняя сонная, СМА — средняя мозговая; ПМА — передняя мозговая, ЗМА — задняя мозговая; # — отличия от контрольных значений при  $p < 0,05$  (ANOVA, post hoc тест Tukey,  $p < 0,05$ ).

Скорость кровотока в СМА после лечения также не отличалась от значений этого показателя в контрольной группе ( $p > 0,20$ ). Сравнение средних ЛСК в ПМА и ЗМА до и после лечения с их значениями в контрольной группе различий не выявило (ЗМА —  $F(2,49) = 2,352$ ,  $p = 0,106$ , ANOVA; ПМА —  $F(2,47) = 2,293$ ,  $p = 0,112$ , ANOVA) (табл. 5).

Таким образом, у больных с хроническими афазиями после инсульта ДДАВП повышал исходно сниженные по сравнению с возрастными контрольными значениями средние ЛСК в ВСА и СМА. При этом отличий по этим показателям до и после терапии нейропептидом не было.

Повышение средних ЛСК в ВСА и СМА отражало их вазоконстрикцию. В соответствии с механизмами ауторегуляции церебрального кровотока вазоконстрикция магистральных церебральных артерий сопровождается вазодилатацией их мелких ветвей и повышением регионарного церебрального кровотока (Iadecola C. et al., 2008; Koller A. et al., 2012). Следовательно, у больных с афазиями после инсульта ДДАВП улучшал церебральный кровоток в условиях его снижения. Особенно важно то, что увеличение кровотока наблюдалось в бассейне СМА, то есть в том сосудистом бассейне, в котором у большинства пациентов развился инсульт.

### 3.4. Влияние аргинин-вазопрессина на мозговой кровоток у больных в резидуальном периоде инсульта

Сначала сравнивали средние ЛСК 20 больных с отдаленными последствиями инсульта до и после лечения ДДАВП, измеренные в артериях на стороне инсульта (в ипсилатеральном полушарии) и на противоположной стороне (в контралатеральном полушарии), с соответствующими показателями у испытуемых контрольной группы. Такое сравнение показало отсутствие различий (BCA —  $F(4,104) = 0,549$ ,  $p = 0,70$ , ANOVA; CMA —  $F(4,104) = 1,984$ ,  $p = 0,102$ , ANOVA; ПМА —  $F(4,86) = 1,335$ ,  $p = 0,263$ , ANOVA; ЗМА —  $F(4,88) = 0,229$ ,  $p = 0,921$ , ANOVA) (табл. 6).

Таблица 6

Влияние ДДАВП на средние ЛСК в церебральных артериях в полушарии на стороне инсульта и на противоположной стороне у 20 больных (см/с,  $M \pm SEM$ )

| Артерии | Полушарие       |               |                   |               | Контроль |
|---------|-----------------|---------------|-------------------|---------------|----------|
|         | Ипсилатеральное |               | Контралатеральное |               |          |
|         | До лечения      | После лечения | До терапии        | После терапии |          |
| BCA     | 28,9±2,3        | 28,8±2,0      | 26,8±2,0          | 29,2±2,1      | 30,7±1,5 |
| CMA     | 36,8±2,1        | 43,9±2,1      | 40,4±2,3          | 44,1±2,9      | 45,1±2,4 |
| ПМА     | 30,9±2,2        | 35,3±1,9      | 36,2±2,1          | 38,2±2,6      | 36,3±1,8 |
| ЗМА     | 31,8±3,0        | 35,0±2,3      | 32,4±3,0          | 32,8±2,8      | 33,1±1,4 |

Обозначения:  $M \pm SEM$  — средняя, стандартная ошибка средней; ЛСК — средние линейные скорости кровотока; артерии: BCA — внутренняя сонная, CMA — средняя мозговая, ПМА — передняя мозговая, ЗМА — задняя мозговая.

Затем сравнивали средние ЛСК 20 больных основной группы до и после лечения ДДАВП, измеренные в магистральных церебральных артериях с двух сторон, то есть независимо от стороны инсульта, с соответствующими контрольными значениями. Результаты представлены в таблице 7. В CMA выявлены отличия на уровне тенденции ( $F(2,106) = 3,495$ ,  $p = 0,034$ , ANOVA).

Влияние ДДАВП на средние ЛСК в церебральных артериях независимо от стороны инсульта у 20 больных (см/с, М±SEM)

| Артерии | До терапии | После терапии | Контроль |
|---------|------------|---------------|----------|
| BCA     | 27,9±1,5   | 29,0±1,4      | 30,7±1,5 |
| CMA     | 38,6±1,6   | 44,0±1,8      | 45,1±2,4 |
| ПМА     | 33,8±1,6   | 36,9±1,7      | 36,3±1,8 |
| ЗМА     | 32,1±2,1   | 33,9±1,8      | 33,1±1,4 |

Обозначения: М±SEM — средняя, стандартная ошибка средней; ЛСК — средние линейные скорости кровотока; артерии: ВСА — внутренняя сонная, СМА — средняя мозговая, ПМА — передняя мозговая, ЗМА — задняя мозговая.

Средние ЛСК в СМА после терапии по сравнению с их значениями до терапии повысились также на уровне тенденции (по post hoc тесту Tukey,  $p = 0,084$ ). Средние ЛСК в СМА до терапии по сравнению с их значениями в контрольной группе отличались на уровне тенденции (по post hoc тесту Tukey,  $p = 0,053$ ). ДДАВП не влиял на динамические характеристики кровотока во ВСА, ПМА и ЗМА (BCA —  $F(2,106) = 0,829$ ,  $p = 0,439$ , ANOVA; ПМА —  $F(2,88) = 1,004$ ,  $p = 0,370$ , ANOVA; ЗМА —  $F(2,90) = 0,261$ ,  $p = 0,771$ , ANOVA) (табл. 7).

Таким образом, у 20 больных с отдаленными последствиями инсульта в условиях отсутствия отличий средних ЛСК в магистральных церебральных артериях от аналогичных показателей в контрольной группе ДДАВП не влиял на динамические характеристики мозгового кровотока.

В группе, состоявшей из 20 постинсультных больных, до лечения ДДАВП средние значения АД составляли  $128 \pm 2,3$  мм рт. ст., после терапии —  $130 \pm 1,2$  мм рт. ст.; средние значения частоты сердечных сокращений до лечения —  $89,6 \pm 2,3$  ударов в мин., после терапии —  $90,11 \pm 2,2$  ударов в мин.; протромбиновый индекс до лечения —  $89,6 \pm 2,3$  у.е., после терапии —  $90,11 \pm 2,2$  у.е. Таким образом, терапия ДДАВП не влияла на ключевые показатели сердечно-сосудистой и свертывающей системы крови больных.

### 3.4.1. Сравнение влияния аргинин-вазопрессина и пирацетама на мозговой кровоток у больных, перенесших инсульт

Средние значения ЛСК у 8 больных с остаточными явлениями инсульта, получивших пирацетам, сравнивали с аналогичными показателями у 8 испытуемых контрольной группы без ЦВЗ. При оценке влияния пирацетама на церебральное кровообращение использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8

Влияние пирацетама на средние ЛСК в магистральных церебральных артериях у 8 больных, перенесших инсульт (см/с,  $M \pm SEM$ )

| Артерии | До терапии | После терапии | Контроль |
|---------|------------|---------------|----------|
| ВСА     | 24,0±1,9   | 27,6±2,6      | 29,8±1,4 |
| СМА     | 32,2±1,8#  | 39,0±2,6      | 45,9±3,7 |
| ПМА     | 27,1±2,0#  | 36,1±2,9      | 39,6±2,8 |
| ЗМА     | 31,6±3,2   | 30,4±2,1      | 33,0±2,4 |

Обозначения:  $M \pm SEM$  — средняя, стандартная ошибка средней; ЛСК — средние линейные скорости кровотока; артерии: ВСА — внутренняя сонная, СМА — средняя мозговая; ПМА — передняя мозговая, ЗМА — задняя мозговая; # — отличия от контрольных значений при  $p < 0,01$  (ANOVA, post hoc тест Tukey,  $p < 0,01$ ).

У больных, перенесших инсульт, средние ЛСК в СМА, измеренные одновременно справа и слева, то есть независимо от стороны инсульта, до терапии пирацетамом были меньше, чем у испытуемых контрольной группы ( $F(2,37) = 5,215$ ,  $p = 0,01$ , ANOVA; post hoc тест Tukey  $p < 0,01$ ). После терапии значения средних ЛСК в СМА уже не отличались от таковых в контрольной группе (по post hoc тесту Tukey  $p > 0,20$ ). Различий средних ЛСК в СМА до и после терапии пирацетамом не было (по post hoc тесту Tukey  $p > 0,20$ ).

У больных основной группы средние ЛСК в ПМА до терапии пирацетамом были меньше, чем в контрольной группе ( $F(2,29) = 5,891$ ,  $p = 0,007$ , ANOVA; post hoc тест Tukey  $p < 0,01$ ). Значения средних ЛСК в ПМА после терапии уже не

отличались от таковых в контрольной группе (по post hoc тесту Tukey  $p > 0,20$ ). Пирацетам не влиял на средние ЛСК в ВСА и ЗМА (ВСА —  $F(2,40) = 2,019$ ,  $p = 0,146$ , ANOVA; ЗМА —  $F(2,31) = 0,270$ ,  $p = 0,765$ , ANOVA).

Таким образом, у больных, перенесших инсульт, пирацетам повышал исходно сниженные по сравнению с возрастными контрольными значениями средние ЛСК в СМА и в ПМА. Повышение средних ЛСК в этих магистральных церебральных артериях отражало их вазоконстрикцию, что в соответствии с механизмами ауторегуляции церебрального кровотока, означало развитие вазодилатации их мелких ветвей и повышение регионарного церебрального кровотока (Iadecola C. et al., R.L., 2008; Koller A. et al., 2012). Следовательно, у постинсультных больных пирацетам повышал регионарный церебральный кровоток в условиях его снижения. При этом пирацетам не вызывал отчетливого вазоактивного эффекта, что согласуется с данными литературы (Гусев Е.И. и др., 1997; Jordaan B., 1996; Winnicka K. et al., 2005). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных, перенесших инсульт, ДДАВП и пирацетам демонстрировали сопоставимое позитивное влияние на исходно сниженный церебральный кровоток.

### 3.4.2. Сопоставление особенностей влияния аргинин-вазопрессина и пирацетама на неврологические нарушения у больных с инсультами

Сравнивали влияние ДДАВП и пирацетама на хронические речевые и двигательные нарушения после инсульта. ДДАВП получили 18 больных, пирацетам — 14 пациентов. Для сравнения средних значений использовали тест Вилкоксона. Результаты представлены в таблице 9.

ДДАВП снижал выраженность афатических расстройств, увеличивал мышечную силу в конечностях на стороне гемипареза ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , соответственно). Пирацетам снижал выраженность двигательных расстройств и не влиял на речевые нарушения ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,259$ , соответственно).

Эффективность ДДАВП и пирацетама в лечении неврологических расстройств у больных с инсультами (баллы,  $M \pm SEM$ )

| Препарат  | Расстройства |               |              |               |
|-----------|--------------|---------------|--------------|---------------|
|           | Речевые      |               | двигательные |               |
|           | до лечения   | после лечения | до лечения   | после лечения |
| ДДАВП     | 1,55±0,12    | 0,56±0,13*    | 4,11±0,14    | 4,83±0,14*    |
| Пирацетам | 0,71±0,27    | 0,50±0,25     | 3,64±0,2     | 4,57±0,2*     |

Обозначения:  $M \pm SEM$  — среднее значение и стандартная ошибка средней; \* — отличие до и после терапии по тесту Вилкоксона при  $p < 0,05$ .

Таким образом, ДДАВП и пирацетам у постинсультных больных наряду с позитивным влиянием на церебральный кровоток способствовали редукции остаточных явлений инсульта. Причем, ДДАВП был эффективен в лечении как речевых, так и двигательных расстройств, пирацетам — только двигательных. Большая эффективность ДДАВП по сравнению с пирацетамом в коррекции неврологических нарушений была, вероятно, обусловлена тем, что в группе больных, получивших ДДАВП, речевые расстройства наблюдались чаще.

### 3.5. Оценка влияния аргинин-вазопрессина на двигательные расстройства у больных с инсультами

#### 3.5.1. Влияние аргинин-вазопрессина на мышечную силу у больных после инсульта

Лечение получили 15 больных с гемипарезами в периоде отдаленных последствий инсульта, из них 5 пациентов с выраженными и умеренными гемипарезами, 10 больных — с легкими. Для оценки влияния ДДАВП на мышечную силу использовали тест Фридмана — непараметрический аналог ANOVA, и тест Вилкоксона для множественных сравнений с применением точного метода расчёта уровня значимости. Результаты представлены в таблицах 10, 11.

Лечебный эффект ДДАВП наблюдался в 66,7% случаев.

Влияние ДДАВП на мышечную силу у 15 больных, перенесших инсульт, с разной выраженностью двигательных нарушений (баллы,  $M \pm SEM$ )

| № п/п | Мышечная сила в конечности | До плацебо | До лечения | После лечения | Результаты теста Фридмана |
|-------|----------------------------|------------|------------|---------------|---------------------------|
| 1     | на верхней и нижней        | 3,23±1,10  | 3,23±1,10  | 3,70±1,15*    | $p < 0,001, \chi^2 = 12$  |
| 2     | на верхней                 | 3,13±1,12  | 3,13±1,12  | 3,60±1,21*    | $p < 0,01, \chi^2 = 12$   |
| 3     | на нижней                  | 3,33±1,11  | 3,33±1,11  | 3,80±1,10*    | $p = 0,004, \chi^2 = 12$  |

Обозначения:  $M \pm SEM$  — среднее значение баллов, стандартная ошибка средней;  $p$  — различия между выборками в целом по тесту Фридмана; \* — различия до и после лечения по тесту Вилкоксона при  $p < 0,05$ .

У больных с разной выраженностью двигательных нарушений ДДАВП увеличивал мышечную силу в мышцах обеих конечностей на стороне гемипареза ( $p < 0,001$ ) и отдельно в мышцах верхней и нижней конечности ( $p < 0,031$ ;  $p < 0,031$ , соответственно). При оценке влияния нейропептида на нарушения мышечной силы в зависимости от степени её выраженности оказалось, что ДДАВП снижал выраженность легких двигательных расстройств в мышцах на стороне гемипареза ( $p < 0,002$ ) и не влиял на выраженные и умеренные нарушения ( $p > 0,05$ ) (табл. 11). Плацебо эффекта не было ( $p > 0,05$ ).

Влияние ДДАВП на различной выраженности нарушения мышечной силы у 15 больных с инсультами (баллы,  $M \pm SEM$ )

| №                                | Мышечная сила в конечности | До Плацебо | Перед лечением | После лечения | Результаты теста Фридмана |
|----------------------------------|----------------------------|------------|----------------|---------------|---------------------------|
| Выраженные и умеренные нарушения |                            |            |                |               |                           |
| 1                                | на верхней и нижней        | 1,90±1,0   | 1,90±1,0       | 2,20±1,1      | $p = 0,333, \chi^2 = 4$   |
| 2                                | на верхней                 | 1,60±0,95  | 1,60±0,95      | 2,00±1,19     | $p = 1,0, \chi^2 = 2$     |
| 3                                | на нижней                  | 2,20±1,1   | 2,20±1,1       | 2,40±0,95     | $p = 1,0, \chi^2 = 2$     |
| Легкие нарушения                 |                            |            |                |               |                           |
| 4                                | на верхней и нижней        | 3,90±0,80  | 3,90±0,80      | 4,45±0,71*    | $p < 0,001, \chi^2 = 20$  |
| 5                                | на верхней                 | 3,90±0,56  | 3,90±0,56      | 4,40±0,72     | $p = 0,012, \chi^2 = 10$  |
| 6                                | на нижней                  | 3,90±0,94  | 3,90±0,94      | 4,50±0,73     | $p = 0,012, \chi^2 = 10$  |

Обозначения:  $M \pm SEM$  — среднее значение, стандартная ошибка средней;  $p$  — различия между выборками в целом по тесту Фридмана; \* — до и после лечения по тесту Вилкоксона при  $p < 0,05$ .

Таким образом, ДДАВП увеличивал мышечную силу у больных, перенесших инсульт, с разной степенью выраженности двигательных расстройств, причем нейропептид был более эффективен в коррекции легких гемипарезов. При катамнестическом исследовании установлено стойкое сохранение результатов лечения. Полученные данные свидетельствуют об эффективности ДДАВП в коррекции нарушений произвольной составляющей двигательной функции у постинсультных больных.

### 3.5.2. Влияние аргинин-вазопрессина на спастичность у больных, перенесших инсульт

Лечение ДДАВП получили 9 пациентов со постинсультной спастичностью, из них 4 больных с грубой и выраженной спастичностью, 5 пациентов — с умеренной и легкой. При оценке влияния ДДАВП на спастичность использовали тест Фридмана и тест Вилкоксона для множественных сравнений с применением точного метода расчёта уровня значимости. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12  
Влияние ДДАВП на спастичность у 9 больных с инсультами (баллы,  $M \pm SEM$ )

| № п/п | Нарушения тонуса мышц в конечности | До плацебо | До лечения | После лечения | Результаты теста Фридмана     |
|-------|------------------------------------|------------|------------|---------------|-------------------------------|
| 1     | на верхней и нижней                | 2,88±1,34  | 2,88±1,34  | 2,25±1,32*    | $p < 0,001$ , $\chi^2 = 18,0$ |
| 2     | на верхней                         | 3,00±1,39  | 3,00±1,39  | 2,38±1,39     | $p < 0,05$ , $\chi^2 = 10,0$  |
| 3     | на нижней                          | 2,75±1,32  | 2,75±1,32  | 2,13±1,28     | $p = 0,004$ , $\chi^2 = 8,0$  |

Обозначения:  $M \pm SEM$  — среднее значение баллов, стандартная ошибка средней;  $p$  — различия между выборками в целом по тесту Фридмана, \* — различия до и после лечения по тесту Вилкоксона при  $p < 0,05$ .

ДДАВП был эффективен в коррекции спастичности после инсульта в 66,7% случаев. ДДАВП снижал спастичность различной степени выраженности в мышцах обеих конечностей на стороне гемипареза ( $p < 0,01$ ). Дифференцированного влияния на спастичность отдельно в мышцах верхней или



нижней конечности не выявлено ( $p = 0,063$ ,  $p = 0,125$ , соответственно). Таким образом, у больных, перенесших инсульт, ДДАВП снижал спастичность различной степени выраженности в конечностях на стороне гемипареза.

Далее оценивали эффективность ДДАВП в коррекции патологически повышенного мышечного тонуса в зависимости от его выраженности. Результаты представлены в таблице 13. ДДАВП снижал грубую и выраженную спастичность в мышцах верхней и нижней конечности на стороне гемипареза ( $p = 0,031$ ), при этом не влиял на спастичность отдельно в мышцах верхней или нижней конечности ( $p = 0,111$ ,  $p = 0,111$ , соответственно). ДДАВП не влиял на легкую и умеренную спастичность в мышцах на стороне гемипареза ( $p > 0,05$ ), и отдельно в мышцах верхней или нижней конечности ( $p > 0,05$ ,  $p > 0,05$ , соответственно).

Таблица 13

Эффективность ДДАВП в коррекции спастичности различной степени выраженности у больных с инсультами (баллы,  $M \pm SEM$ )

| №                   | Спастичность в мышцах конечности | До плацебо | До лечения | После лечения | Результаты теста Фридмана     |
|---------------------|----------------------------------|------------|------------|---------------|-------------------------------|
| Грубая и выраженная |                                  |            |            |               |                               |
| 1                   | на верхней и нижней              | 4,50±0,87  | 4,50±0,87  | 3,63±1,10*    | $p = 0,004$ , $\chi^2 = 12,0$ |
| 2                   | на верхней                       | 4,75±0,71  | 4,75±0,71  | 4,00±0,90     | $p = 0,111$ , $\chi^2 = 6,0$  |
| 3                   | на нижней                        | 4,25±0,98  | 4,25±0,98  | 3,25±1,22     | $p = 0,111$ , $\chi^2 = 6,0$  |
| Легкая и умеренная  |                                  |            |            |               |                               |
| 4                   | на верхней и нижней              | 1,25±0,68  | 1,25±0,68  | 0,88±0,91     | $p = 0,111$ , $\chi^2 = 6,0$  |
| 5                   | на верхней                       | 1,25±0,71  | 1,25±0,71  | 0,75±0,98     | $p = 0,333$ , $\chi^2 = 4,0$  |
| 6                   | на нижней                        | 1,25±0,71  | 1,25±0,71  | 1,00±0,90     | $p = 1,00$ , $\chi^2 = 4,0$   |

Обозначения:  $M \pm SEM$  — среднее значение баллов, стандартная ошибка средней;  $p$  — различия между выборками в целом по тесту Фридмана; \* — различия до и после лечения ДДАВП по тесту Вилкоксона при  $p < 0,05$ .

Таким образом, у больных, перенесших инсульт, ДДАВП снижал спастичность разной степени выраженности на стороне гемипареза, причем был более эффективен в коррекции грубой и выраженной спастичности. Катамнестическое обследование через 1,5–2 года после окончания курса терапии ДДАВП показало стойкое сохранение результатов лечения.

### 3.5.3. Эффективность аргинин-вазопрессина в лечении больных с болезнью Паркинсона и с паркинсонизмом различного генеза

Лечение получил 21 пациент с паркинсоническим синдромом, из них 14 больных с дрожательно-ригидной формой заболевания, 7 пациентов с акинетико-ригидной формой, в 14 случаях с болезнью Паркинсона, в семи — с синдромом паркинсонизма. Для оценки влияния ДДАВП на паркинсонический синдром использовали тест Фридмана и тест Вилкоксона. При сравнении средних значений до и после лечения брадикинезии и гипокинезии, ригидности, состоявших из нескольких оценок, общей суммы баллов по шкале UPDRS применяли дисперсионный анализ ANOVA для независимых выборок с последующим сравнением выборок с помощью *post hoc* теста Tukey.

У 21 больного с паркинсоническим синдромом ДДАВП был эффективен в 73% случаев. У 14 больных с дрожательно-ригидной формой паркинсонизма после терапии реже наблюдался тремор покоя ( $p = 0,004$ ) и тремор действия ( $p = 0,002$ ), уменьшилась ригидность ( $F(2,39) = 9,519, p < 0,001, ANOVA; p < 0,05$  по *post hoc* тесту Tukey), брадикинезия и гипокинезия ( $F(2,39) = 8,45, p = 0,001, ANOVA; p < 0,05$  по *post hoc* тесту Tukey) (табл. 14). Больные лучше выполняли сложные дифференцированные движения, такие как постукивание пальцев ( $p < 0,001$ ), сжимание и разжимание кистей ( $p < 0,001$ ), пронация и супинация кистей ( $p < 0,001$ ), сгибание и разгибание стоп ( $p < 0,001$ ). Суммарный балл по III разделу шкалы UPDRS «двигательные нарушения» снизился ( $F(2,39) = 10,9, p < 0,001, ANOVA; p < 0,05$  по *post hoc* тесту Tukey). Речь больных стала более отчетливой, разборчивой ( $p = 0,004$ ), мимика — более выразительной ( $p = 0,002$ ). Повысилась мотивация и инициативность больных ( $p < 0,001$ ). Снизился общий суммарный балл по шкале UPDRS ( $F(2,39) = 10,6, p < 0,001, ANOVA; p < 0,05$  по *post hoc* тесту Tukey) (табл. 14).

Вместе с тем этой группе больных ДДАВП не влиял на вставание со стула ( $p < 0,125$ ), позу ( $p = 0,063$ ), походку ( $p = 0,063$ ), поструральные нарушения ( $p = 0,063$ ), интеллектуальные и депрессивные расстройства ( $p = 0,25; p = 0,125$ ,

соответственно), суммарный балл по I разделу шкалы *UPDRS* «мышление, поведение, настроение» ( $F(2,39) = 3,23, p = 0,05, ANOVA$ ) (табл. 14).

Таблица 14

Эффективность ДДАВП в лечении больных с дрожательно-ригидной формой паркинсонизма по шкале *UPDRS* (баллы,  $M \pm SEM$ )

| N  | Симптомы                             | До плацебо | До терапии | После терапии | Результаты теста Фридмана, ANOVA |
|----|--------------------------------------|------------|------------|---------------|----------------------------------|
|    | <i>I раздел шкалы</i>                |            |            |               |                                  |
| 1  | Интеллектуальные нарушения           | 0,93±0,13  | 0,93±0,13  | 0,71±0,16     | $p = 0,111, \chi^2 = 6,00$       |
| 2  | Депрессия                            | 0,50±0,25  | 0,50±0,25  | 0,21±0,15     | $p < 0,05, \chi^2 = 8,00$        |
| 3  | Нарушения мотивации                  | 1,64±0,23  | 1,64±0,23  | 0,71±0,19*    | $p < 0,001, \chi^2 = 26,00$      |
| 4  | Суммарный балл по I разделу          | 3,07±1,82  | 3,07±1,82  | 1,64±1,50     | $p = 0,05$                       |
|    | <i>III раздел шкалы</i>              |            |            |               |                                  |
| 5  | Речь                                 | 1,07±0,20  | 1,07±0,20  | 0,36±0,13*    | $p < 0,001, \chi^2 = 18,00$      |
| 6  | Мимика                               | 1,57±0,20  | 1,57±0,20  | 0,79±0,15*    | $p < 0,001, \chi^2 = 20,00$      |
| 7  | Тремор покоя                         | 3,57±0,84  | 3,57±0,84  | 1,43±0,45*    | $p < 0,001, \chi^2 = 18,0$       |
| 8  | Тремор действия                      | 1,79±0,33  | 1,79±0,33  | 0,64±0,25*    | $p < 0,001, \chi^2 = 20,0$       |
| 9  | Ригидность                           | 4,00±2,22  | 4,00±2,22  | 1,29±1,0#     | $p < 0,001$                      |
| 10 | Постукивание пальцев                 | 2,07±0,38  | 2,07±0,38  | 0,71±0,24*    | $p < 0,001, \chi^2 = 28,00$      |
| 11 | Сжимание/разжимание кистей           | 1,64±0,31  | 1,64±0,31  | 0,50±0,23*    | $p < 0,001, \chi^2 = 28,00$      |
| 12 | Пронация/супинация                   | 1,79±0,24  | 1,79±0,24  | 0,50±0,14*    | $p < 0,001, \chi^2 = 26,00$      |
| 13 | Движения в стопе                     | 1,57±0,23  | 1,57±0,23  | 0,50±0,17*    | $p < 0,001, \chi^2 = 24,00$      |
| 14 | Вставание со стула                   | 0,64±0,20  | 0,64±0,20  | 0,36±0,13     | $p = 0,037, \chi^2 = 8,00$       |
| 15 | Поза                                 | 1,21±0,19  | 1,21±0,19  | 0,86±0,21     | $p = 0,012, \chi^2 = 8,00$       |
| 16 | Походка                              | 1,00±0,15  | 1,00±0,15  | 0,64±0,17     | $p = 0,012, \chi^2 = 10,00$      |
| 17 | Постуральная устойчивость            | 0,79±0,19  | 0,79±0,19  | 0,43±0,17     | $p = 0,012, \chi^2 = 10,00$      |
| 18 | Брадикинезия и гипокинезия           | 6,86±3,04  | 6,86±3,04  | 2,93±2,67#    | $p < 0,05$                       |
| 19 | Суммарный балл по III разделу шкалы  | 29,50±12,6 | 29,50±12,6 | 11,93±8,96#   | $p < 0,001$                      |
| 20 | Суммарный балл по шкале <i>UPDRS</i> | 32,50±13,7 | 32,50±13,7 | 13,57±9,90#   | $p < 0,001$                      |

Обозначения: *UPDRS* — универсальная шкала болезни Паркинсона;  $M \pm SEM$  — средняя и стандартная ошибка средней;  $p$  — различия между выборками в целом по тесту Фридмана, ANOVA; \* — различие средних значений баллов до терапии и после терапии по тесту Вилкоксона, достоверно при  $p < 0,05$ , # — различие средних значений суммы баллов до терапии и после терапии по ANOVA, post hoc тест Tukey, достоверно при  $p < 0,05$ .

Таким образом, у больных с дрожательно-ригидной формой паркинсонизма ДДАВП способствовал регрессу ведущих моторных симптомов, характерных для этой формы заболевания: тремора покоя и тремора действия, ригидности, брадикинезии и гипокинезии. После терапии ДДАВП повысилась двигательная активность больных, что проявлялось в ускорении выполнения ими сложных дифференцированных движений в конечностях. Наблюдалась также редукция не моторных проявлений заболевания в виде повышения мотивации и инициативности больных.

У 7 больных с акинетико-ригидной формой заболевания ДДАВП снижал выраженность мышечной ригидности ( $F(2,18) = 30,25, p = 0,001, ANOVA; p < 0,05$  по *post hoc* тесту Tukey), брадикинезии и гипокинезии ( $F(2,18) = 13,6, p < 0,001, ANOVA; p < 0,05$  по *post hoc* тесту Tukey) (табл. 15). После терапии больные лучше выполняли сложные движения: постукивание пальцев ( $p = 0,016$ ), сжимание и разжимание кистей ( $p = 0,016$ ), пронацию и супинацию кистей ( $p = 0,031$ ), сгибание и разгибание стоп ( $p = 0,016$ ). Поза больных улучшилась ( $p = 0,031$ ), мимика стала более выразительной ( $p = 0,031$ ). Снижился суммарный балл по III разделу шкалы UPDRS «двигательные нарушения» ( $F(2,18) = 17,0, p < 0,001, ANOVA; p < 0,05$  по *post hoc* тесту Tukey). Повысились мотивация и инициативность больных ( $p = 0,031$ ). Снижился суммарный балл по шкале UPDRS ( $F(2,18) = 13,2, p < 0,001, ANOVA; p < 0,05$  по *post hoc* тесту Tukey). Вместе с тем, у больных с акинетико-ригидной формой паркинсонизма ДДАВП не влиял на походку ( $p = 0,063$ ), вставание со стула ( $p = 0,063$ ), поструральную неустойчивость ( $p = 0,500$ ), скорость речи ( $p = 0,250$ ), интеллектуальные ( $p = 0,250$ ) и депрессивные расстройства ( $p = 1,000$ ), суммарную выраженность нарушений по I разделу шкалы UPDRS «мышление, поведение, настроение» ( $F(2,18) = 1,25, p = 0,31, ANOVA$ ) (табл. 15).

Таким образом, у больных с акинетико-ригидной формой паркинсонизма после терапии ДДАВП уменьшилась выраженность основных моторных расстройств, характерных для этой формы заболевания: мышечной ригидности, брадикинезии и гипокинезии. Повысилась двигательная активность, мотивация и инициативность больных.

Эффективность ДДАВП в лечении больных с акинетико-ригидной формой паркинсонизма по шкале *UPDRS* (баллы,  $M \pm SEM$ )

| N                       | Симптомы                            | До плацебо | До лечения | После лечения | Результаты теста Фридмана, ANOVA |
|-------------------------|-------------------------------------|------------|------------|---------------|----------------------------------|
| <i>I раздел шкалы</i>   |                                     |            |            |               |                                  |
| 1                       | Интеллектуальные нарушения          | 1,14±0,26  | 1,14±0,26  | 0,86±0,34     | $p = 0,111, \chi^2 = 6,00$       |
| 2                       | Психические расстройства            | 0          | 0          | 0             | $p = 1,00$                       |
| 3                       | Депрессия                           | 0,29±0,29  | 0,29±0,29  | 0,14±0,14     | $p = 1,0, \chi^2 = 2,00$         |
| 4                       | Нарушения мотивации                 | 1,43±0,20  | 1,43±0,20  | 0,57±0,30*    | $p = 0,004, \chi^2 = 12,00$      |
| 5                       | Суммарный балл по I разделу         | 2,86±0,63  | 2,86±0,63  | 1,57±0,72     | $p = 0,310$                      |
| <i>III раздел шкалы</i> |                                     |            |            |               |                                  |
| 6                       | Речь                                | 0,57±0,30  | 0,57±0,30  | 0,14±0,14     | $p = 0,111, \chi^2 = 6,00$       |
| 7                       | Мимика                              | 1,14±0,26  | 1,14±0,26  | 0,14±0,14*    | $p = 0,031, \chi^2 = 12,00$      |
| 8                       | Ригидность                          | 3,14±0,40  | 3,14±0,40  | 0,0±0,0#      | $p = 0,001$                      |
| 9                       | Постукивание пальцев                | 1,71±0,42  | 1,71±0,42  | 0,0±0,0*      | $p = 0,001, \chi^2 = 14,00$      |
| 10                      | Сжимание/разжимание кистей          | 1,43±0,20  | 1,43±0,20  | 0,0±0,0*      | $p = 0,001, \chi^2 = 14,00$      |
| 11                      | Пронация/супинация                  | 1,43±0,20  | 1,43±0,20  | 0,29±0,29*    | $p = 0,004, \chi^2 = 12,00$      |
| 12                      | Движения в стопе                    | 1,57±0,30  | 1,57±0,30  | 0,29±0,29*    | $p = 0,001, \chi^2 = 14,00$      |
| 13                      | Вставание со стула                  | 1,0±0,22   | 1,0±0,22   | 0,29±0,18     | $p = 0,012, \chi^2 = 10,00$      |
| 14                      | Поза                                | 1,43±0,20  | 1,43±0,20  | 0,57±0,30*    | $p = 0,004, \chi^2 = 12,00$      |
| 15                      | Походка                             | 1,0±0,22   | 1,0±0,22   | 0,29±0,18     | $p = 0,012, \chi^2 = 10,00$      |
| 16                      | Постуральная устойчивость           | 0,57±0,20  | 0,57±0,20  | 0,29±0,18     | $p = 0,333, \chi^2 = 4,00$       |
| 17                      | Брадикинезия и гипокинезия          | 5,71±0,68  | 5,71±0,68  | 1,0±0,84#     | $p < 0,001$                      |
| 18                      | Суммарный балл по III разделу шкалы | 20,71±2,77 | 20,71±2,77 | 3,29±1,60#    | $p < 0,001$                      |
| 19                      | Суммарный балл по шкале             | 23,57±3,26 | 23,57±3,26 | 4,86±2,31#    | $p < 0,001$                      |

Обозначения:  $M \pm SEM$  — средняя и стандартная ошибка средней;  $p$  — различия между выборками в целом по тесту Фридмана, ANOVA; \* — различие средних значений баллов до терапии и после терапии по тесту Вилкоксона; # — различие средних значений до терапии и после терапии по ANOVA, post hoc тест Tukey, достоверно при  $p < 0,05$ ).

Далее оценивали влияние ДДАВП у 21 больного с паркинсоническим синдромом независимо от клинической формы заболевания. Результаты представлены в таблице 16.

Эффективность ДДАВП в лечении 21 больного с разными клиническими формами паркинсонизма по шкале *UPDRS* (баллы,  $M \pm SEM$ )

| N  | Симптомы                      | До плацебо | Перед терапией | После терапии | Результаты теста Фридмана, ANOVA |
|----|-------------------------------|------------|----------------|---------------|----------------------------------|
|    | <i>I раздел шкалы</i>         |            |                |               |                                  |
| 1  | Интеллектуальные нарушения    | 1,00±0,12  | 1,00±0,12      | 0,76±0,15     | $p = 0,012, \chi^2 = 10,00$      |
| 2  | Депрессия                     | 0,43±0,19  | 0,43±0,19      | 0,19±0,11     | $p = 0,012, \chi^2 = 10,00$      |
| 3  | Нарушения мотивации           | 1,57±0,16  | 1,57±0,16      | 0,67±0,16*    | $p < 0,001, \chi^2 = 38,00$      |
| 4  | Суммарный балл по I разделу   | 3,00±0,38  | 3,00±0,38      | 1,62±0,35#    | $p < 0,05$                       |
|    | <i>III раздел шкалы</i>       |            |                |               |                                  |
| 5  | Речь                          | 0,90±0,17  | 0,90±0,17      | 0,29±0,10*    | $p < 0,001, \chi^2 = 24,00$      |
| 6  | Мимика                        | 1,43±0,16  | 1,43±0,16      | 0,57±0,13*    | $p < 0,001, \chi^2 = 20,00$      |
| 7  | Тремор покоя                  | 2,38±0,67  | 2,38±0,67      | 0,95±0,33*    | $p < 0,001, \chi^2 = 18,00$      |
| 8  | Тремор действия               | 1,19±0,29  | 1,19±0,29      | 0,43±0,18*    | $p < 0,001, \chi^2 = 20,00$      |
| 9  | Ригидность                    | 3,71±0,42  | 3,71±0,42      | 0,86±0,22#    | $p < 0,001$                      |
| 10 | Постукивание пальцев          | 1,95±0,29  | 1,95±0,29      | 0,48±0,18*    | $p < 0,001, \chi^2 = 42,00$      |
| 11 | Сжимание/разжимание кистей    | 1,57±0,21  | 1,57±0,21      | 0,33±0,16*    | $p < 0,001, \chi^2 = 42,00$      |
| 12 | Пронация/супинация Кистей     | 1,67±0,17  | 1,67±0,17      | 0,43±0,13*    | $p < 0,001, \chi^2 = 38,00$      |
| 13 | Движения в стопе              | 1,57±0,18  | 1,57±0,18      | 0,43±0,15*    | $p < 0,001, \chi^2 = 38,00$      |
| 14 | Вставание со стула            | 0,76±0,15  | 0,76±0,15      | 0,33±0,11*    | $p < 0,001, \chi^2 = 18,00$      |
| 15 | Поза                          | 1,29±0,14  | 1,29±0,14      | 0,76±0,17*    | $p < 0,001, \chi^2 = 22,00$      |
| 16 | Походка                       | 1,00±0,12  | 1,00±0,12      | 0,52±0,13*    | $p < 0,001, \chi^2 = 20,00$      |
| 17 | Постуральная устойчивость     | 0,71±0,14  | 0,71±0,14      | 0,38±0,13*    | $p = 0,001, \chi^2 = 14,00$      |
| 18 | Брадикинезия и гипокинезия    | 6,48±0,59  | 6,48±0,59      | 2,29±0,58#    | $p < 0,001$                      |
| 19 | Суммарный балл по III разделу | 26,57±2,55 | 26,57±2,55     | 9,05±1,89#    | $p < 0,001$                      |
| 20 | Суммарный балл по шкале       | 29,52±2,78 | 29,52±2,78     | 10,67±2,10#   | $p < 0,001$                      |

Обозначения:  $M \pm SEM$  — средняя и стандартная ошибка средней;  $p$  — уровень значимости, различия между выборками в целом по тесту Фридмана, ANOVA; \* — различие средних значений баллов до терапии и после терапии по тесту Вилкоксона, достоверно,  $p < 0,05$ ; # — различие средних значений суммы баллов до терапии и после терапии по post hoc тесту Tukey, достоверно при  $p < 0,05$ .

У 21 больного после терапии ДДАВП реже наблюдался тремор покоя ( $p = 0,004$ ) и тремор действия ( $p = 0,002$ ). Уменьшилась мышечная ригидность ( $F(2,60) = 20,270, p < 0,001, ANOVA; p < 0,05$  по post hoc тесту Tukey), брадикинезия и

гипокинезия ( $F(2,60) = 17,121, p < 0,001, ANOVA; p < 0,05$  по post hoc тесту Tukey). Больные лучше выполняли сложные движения: постукивание пальцев ( $p < 0,001$ ), сжимание и разжимание кистей ( $p < 0,001$ ), пронацию и супинацию кистей ( $p < 0,001$ ), сгибание и разгибание стоп ( $p < 0,001$ ), скорее вставали со стула ( $p < 0,001$ ). Поза и походка больных улучшились ( $p = 0,001; p = 0,002$ , соответственно), реже наблюдались поструральные нарушения ( $p = 0,016$ ). Речь больных стала более отчетливой и разборчивой ( $p < 0,001$ ), мимика — более выразительной ( $p < 0,001$ ). Снизился суммарный балл по III разделу шкалы *UPDRS* ( $F(2,60) = 18,506, p < 0,001, ANOVA; p < 0,05$  по post hoc тесту Tukey). Повысилась мотивация и инициативность больных ( $p < 0,001$ ). Снизился суммарный балл по I разделу шкалы *UPDRS* ( $F(2,60) = 4,685, p = 0,013, ANOVA; p < 0,05$  по post hoc тесту Tukey), общий суммарный балл по шкале *UPDRS* ( $F(2,60) = 17,87, p < 0,001, ANOVA; p < 0,05$  по post hoc тесту Tukey). Вместе с тем, после терапии сохранялись интеллектуальные и депрессивные нарушения ( $p = 0,063; p = 0,063$  соответственно). Плацебо эффекта не было (для всех показателей  $p > 0,05$ ).

В целом ДДАВП был эффективен в лечении различных клинических проявлений паркинсонического синдрома. Отмечалась редукция основных моторных и сопутствующих не моторных проявлений заболевания: тремора, ригидности, брадикинезии и гипокинезии, мотивационных расстройств. Больные в течение всего периода лечения ДДАВП не нуждались в применении традиционной терапии. У ряда больных катamnестическое наблюдение показало сохранение лечебного эффекта в течение 0,5–1 года после окончания курса терапии ДДАВП. Вместе с тем, в последующем у них наблюдалось прогрессирование заболевания. Повторное применение нейропептида вызывало эффекты, аналогичные тем, которые были получены после 1 курсового применения ДДАВП.

### 3.6. Эффективность аргинин-вазопрессина в коррекции нарушений чувствительности у больных после инсульта

Лечение получили 15 больных с инсультами. Для сравнения средних значений выраженности расстройств чувствительности до и после лечения ДДАВП использовали непараметрический аналог ANOVA для связанных выборок — тест Фридмана, для множественных сравнений — тест Вилкоксона. Оценивали влияние ДДАВП на нарушения чувствительности на стороне гемигипестезии на обеих конечностях и отдельно на верхней и нижней конечности. Результаты представлены в таблице 17.

У 15 больных с отдаленными последствиями инсульта в виде нарушений чувствительности ДДАВП был эффективен в 80% случаев. ДДАВП снижал выраженность нарушений болевой и температурной чувствительности на стороне гемигипестезии ( $p = 0,031$ ,  $p = 0,008$ , соответственно), причем отмечалось восстановление температурной чувствительности как на верхней, так и на нижней конечности ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ , соответственно). Выраженность нарушений поверхностной чувствительности как сумма расстройств болевой и температурной чувствительности снизилась как на стороне гемигипестезии, так и отдельно на верхней и нижней конечности ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,016$ ,  $p = 0,016$ , соответственно). Отмечалось восстановление тактильной чувствительности как на стороне гемигипестезии, так и отдельно на верхней конечности ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,004$ , соответственно). После терапии ДДАВП тяжесть расстройств глубокой чувствительности как сумма нарушений тактильной, суставно-мышечной, кинестетической чувствительности, чувства давления и веса снизилась как на стороне гемигипестезии, так и отдельно на верхней конечности и на нижней конечности ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , соответственно). После лечения улучшилось двухмерно-пространственное чувство в конечностях на стороне гемигипестезии ( $p = 0,016$ ).



Влияние ДДАВП на нарушения различных видов чувствительности у больных, перенесших инсульт (баллы,  $M \pm SEM$ )

| Чувствительность                   | Конечность       | До плацебо | Перед лечением | После лечения | Результаты теста Фридмана   |
|------------------------------------|------------------|------------|----------------|---------------|-----------------------------|
| 1                                  | 2                | 3          | 4              | 5             | 6                           |
| Болевая                            | верхняя, нижняя  | 0,93±0,05  | 0,93±0,05      | 0,73±0,08*    | $p = 0,004, \chi^2=12,00$   |
|                                    | верхняя          | 1,0±0,0    | 1,0±0,0        | 0,80±0,11     | $p = 0,111, \chi^2 = 6,00$  |
|                                    | Нижняя           | 0,8±0,09   | 0,8±0,09       | 0,67±0,13     | $p = 0,111, \chi^2 = 6,00$  |
| Температурная                      | верхняя, нижняя  | 0,70±0,08  | 0,70±0,08      | 0,43±0,09*    | $p < 0,001, \chi^2 = 16,00$ |
|                                    | верхняя          | 0,73±0,12  | 0,73±0,12      | 0,47±0,13     | $p = 0,037, \chi^2 = 8,00$  |
|                                    | Нижняя           | 0,67±0,13  | 0,67±0,13      | 0,40±0,13     | $p = 0,037, \chi^2 = 8,00$  |
| Поверхностная                      | верхняя, нижняя  | 0,82±0,05  | 0,82±0,05      | 0,58±0,06*    | $p < 0,001, \chi^2 = 28,00$ |
|                                    | Верхняя          | 0,87±0,06  | 0,87±0,06      | 0,63±0,09*    | $p = 0,001, \chi^2=14,00$   |
|                                    | Нижняя           | 0,77±0,08  | 0,77±0,08      | 0,53±0,09*    | $p = 0,001, \chi^2=14,00$   |
| Тактильная                         | Верхняя и Нижняя | 0,70±0,08  | 0,70±0,08      | 0,27±0,08*    | $p < 0,001, \chi^2 = 26,00$ |
|                                    | Верхняя          | 0,80±0,11  | 0,80±0,11      | 0,20±0,11*    | $p < 0,001, \chi^2 = 18,00$ |
|                                    | Нижняя           | 0,60±0,13  | 0,60±0,13      | 0,33±0,13     | $p = 0,037, \chi^2 = 8,00$  |
| Суставно-мышечная                  | Верхняя и нижняя | 0,47±0,16  | 0,47±0,16      | 0,20±0,11     | $p = 0,333, \chi^2 = 8,00$  |
|                                    | Верхняя          | 0,53±0,24  | 0,53±0,24      | 0,27±0,18     | $p = 0,333, \chi^2 = 4,00$  |
|                                    | Нижняя           | 0,40±0,21  | 0,40±0,21      | 0,13±0,13     | $p = 0,333, \chi^2 = 4,00$  |
| Чувство давления и веса            | Верхняя и нижняя | 0,93±0,17  | 0,93±0,17      | 0,53±0,16     | $p = 0,037, \chi^2 = 8,00$  |
|                                    | Верхняя          | 0,93±0,25  | 0,93±0,25      | 0,53±0,24     | $p = 0,037, \chi^2 = 8,00$  |
|                                    | Нижняя           | 0,93±0,25  | 0,93±0,25      | 0,53±0,24     | $p = 0,037, \chi^2 = 8,00$  |
| Кинестетическая                    | Верхняя и нижняя | 0,60±0,16  | 0,60±0,16      | 0,33±0,13     | $p = 0,037, \chi^2 = 8,00$  |
|                                    | Верхняя          | 0,60±0,24  | 0,60±0,24      | 0,33±0,19     | $p = 0,333, \chi^2 = 4,00$  |
|                                    | Нижняя           | 0,60±0,24  | 0,60±0,24      | 0,33±0,19     | $p = 0,333, \chi^2 = 4,00$  |
| Глубокая                           | Верхняя и Нижняя | 0,68±0,08  | 0,68±0,08      | 0,33±0,06*    | $p < 0,001, \chi^2 = 58,00$ |
|                                    | Верхняя          | 0,72±0,11  | 0,72±0,11      | 0,33±0,09*    | $p < 0,001, \chi^2 = 34,00$ |
|                                    | Нижняя           | 0,63±0,11  | 0,63±0,11      | 0,33±0,09*    | $p < 0,001, \chi^2 = 24,00$ |
| Двухмерно-пространственное чувство | Верхняя и нижняя | 0,87±0,18  | 0,87±0,18      | 0,47±0,16*    | $p = 0,001, \chi^2=14,00$   |
|                                    | Верхняя          | 0,87±0,26  | 0,87±0,26      | 0,53±0,24     | $p = 0,111, \chi^2=6,00$    |
|                                    | Нижняя           | 0,87±0,26  | 0,87±0,26      | 0,40±0,21     | $p = 0,037, \chi^2=6,00$    |
| Стереогноз                         | Верхняя и нижняя | 0,17±0,12  | 0,17±0,12      | 0,17±0,12     | $p = 1,0, \chi^2=0,0$       |
|                                    | Верхняя          | 0,18±0,18  | 0,18±0,18      | 0,18±0,18     | $p = 1,0, \chi^2 = 0,0$     |
|                                    | Нижняя           | 0,17±0,17  | 0,17±0,17      | 0,17±0,17     | $p = 1,0, \chi^2=0,0$       |

## Продолжение таблицы 17

| 1                         | 2                | 3         | 4         | 5          | 6                          |
|---------------------------|------------------|-----------|-----------|------------|----------------------------|
| Простая                   | Верхняя и нижняя | 0,72±0,05 | 0,72±0,05 | 0,42±0,05* | $p < 0,001, \chi^2=86,00$  |
|                           | Верхняя          | 0,77±0,07 | 0,77±0,07 | 0,43±0,07* | $p < 0,001, \chi^2=48,00$  |
|                           | Нижняя           | 0,68±0,08 | 0,68±0,08 | 0,40±0,07* | $p < 0,001, \chi^2=38,00$  |
| Сложная                   | Верхняя и нижняя | 0,57±0,12 | 0,57±0,12 | 0,34±0,10* | $p = 0,016, \chi^2=14,00$  |
|                           | Верхняя          | 0,58±0,18 | 0,58±0,18 | 0,38±0,16  | $p = 0,111, \chi^2=6,00$   |
|                           | Нижняя           | 0,56±0,17 | 0,56±0,17 | 0,30±0,14  | $p = 0,037, \chi^2=8,00$   |
| Все виды чувствительности | Верхняя и нижняя | 0,69±0,05 | 0,69±0,05 | 0,40±0,04* | $p < 0,001, \chi^2=100,00$ |
|                           | Верхняя          | 0,72±0,07 | 0,72±0,07 | 0,42±0,06* | $p < 0,001, \chi^2=54,00$  |
|                           | Нижняя           | 0,65±0,07 | 0,65±0,07 | 0,38±0,06* | $p < 0,001, \chi^2=46,00$  |

Обозначения:  $M \pm SEM$  — среднее значение баллов; стандартная ошибка средней;  $p$  — различия между выборками в целом по тесту Фридмана; \* — различия до и после лечения по тесту Вилкоксона при  $p < 0,05$ .

Уменьшились нарушения простой чувствительности как сумма расстройств поверхностной и глубокой чувствительности как на стороне гемигипестезии, так и отдельно на верхней и нижней конечности ( $p < 0,001, p < 0,001, p < 0,001$ , соответственно). Расстройства сложных видов чувствительности как сумма нарушений двумерно-пространственного чувства и стереогноза уменьшились в конечностях на стороне гемигипестезии ( $p = 0,016$ ). Снизилась выраженность нарушений простых и сложных видов чувствительности, всех исследованных видов чувствительности как на стороне гемигипестезии, так и отдельно на верхней и нижней конечности ( $p < 0,001, p < 0,001, p < 0,001$ , соответственно). Вместе с тем, ДДАВП не влиял на суставно-мышечное чувство, чувство давления и веса, кинестетическую чувствительность, стереогноз ( $p = 0,333, p = 0,125, p = 0,125, p = 1,0$ , соответственно, по тесту Фридмана). Плацебо эффекта не было (для всех показателей  $p > 0,05$ ).

Таким образом, у больных с инсультами ДДАВП снижал выраженность нарушений болевой, температурной, тактильной чувствительности, двумерно-пространственного чувства, восстанавливал глубокую, поверхностную, простую и сложную чувствительность. Катамнестическое исследование, проведенное через

0,5–1 год после окончания 1 курса лечения ДДАВП показало стойкое сохранение полученных результатов.

3.7. Эффективность аргинин-вазопрессина в лечении вертеброгенного болевого синдрома у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника

Лечение получили 23 пациента, из них 2 больных с вертеброгенной хронической сильнейшей и сильной болью (по ВАШ) и 21 больной с острой болью, из них в 6 случаях умеренной выраженности, в 15 случаях — слабой. Эффективность ДДАВП в лечении болевого синдрома сравнивали с результатами лечения 10 больных с умеренно выраженной острой болью (контрольная группа), получивших традиционную терапию (ибупрофен, баклосан).

Для сравнения средних значений выраженности боли в результате лечения ДДАВП использовали непараметрический аналог ANOVA для связанных выборок — тест Фридмана, для множественных сравнений — тест Вилкоксона. При сравнении эффективности ДДАВП и традиционной терапии в коррекции болевого синдрома использовали U-тест Манн-Уитни для двух независимых выборок.

У 2 больных с выраженной хронической болью проводили только качественную оценку результатов терапии (рис. 3).

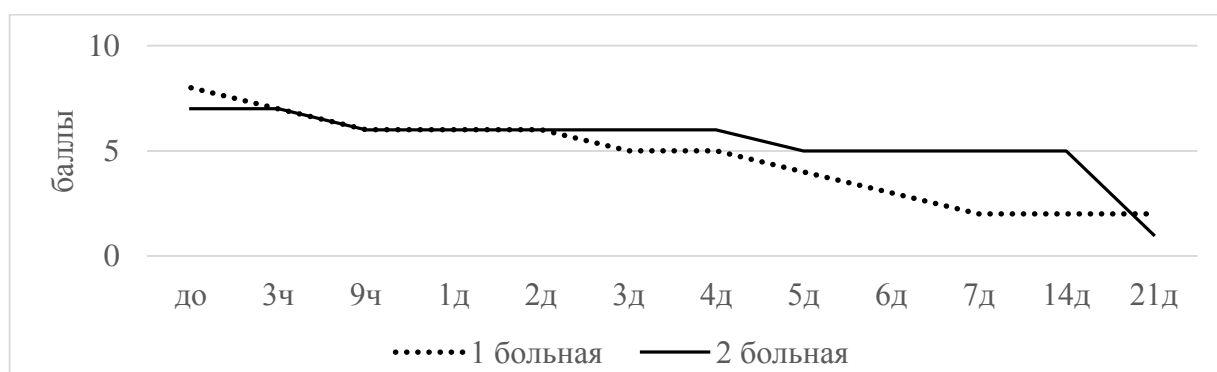


Рис. 3. Динамика хронической спондилогенной боли у 2 больных при лечении ДДАВП по ВАШ (баллы)

Обозначения: ВАШ — визуальная аналоговая шкала; обследования: до — до лечения, ч — часы от начала лечения, д — дни от начала лечения; прямая линия — динамика боли у 1 больной, пунктирная линия — у 2 больной

В этих случаях выраженность боли снизилась через 9 часов от начала лечения нейропептидом, а к 21 дню отмечалось её значительное уменьшение.

Лечебный эффект ДДАВП у 21 больного с острой болью наблюдался в 87% случаев. Из этой группы больных через 1 сутки от начала лечения выбыли 3 пациента. В этой связи эффекты нейропептида в этой группе больных оценивали в течение 1 суток от начала лечения. Через 3 часа после введения ДДАВП выраженность боли снизилась ( $p < 0,001$ ), а через 9 часов отмечалось дополнительное уменьшение её интенсивности ( $p = 0,008$ ) (табл. 18).

Таблица 18

Влияние ДДАВП на острую боль у 21 больного по ВАШ (баллы,  $M \pm SEM$ )

| Сравниваемые выборки | Сравниваемые средние значения     | Результаты теста Фридмана   |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| до лечения – 3 ч     | $2,38 \pm 0,19 / 1,67 \pm 0,22^*$ | $p < 0,001, \chi^2 = 22,80$ |
| 3 ч – 9 ч            | $1,67 \pm 0,22 / 1,29 \pm 0,25^*$ |                             |
| 9 ч – 1 д            | $1,29 \pm 0,25 / 1,38 \pm 0,31$   |                             |

Обозначения: ВАШ — визуальная аналоговая шкала;  $M \pm SEM$  — среднее значение и ошибка средней; ч — час, д — день от начала лечения;  $p$  — различия между выборками в целом по тесту Фридмана; \* — различия между отдельными выборками по тесту Вилкоксона при  $p < 0,05$ .

В дальнейшем обезболивающий потенциал ДДАВП в лечении острой боли вертеброгенной боли оценивали на 18 больных, у которых нейропептид был эффективен. В этой группе больных ДДАВП снижал выраженность боли через 3 часа от начала лечения ( $p < 0,001$ ), через 9 часов наблюдалось дополнительное уменьшение её интенсивности ( $p = 0,008$ ), а к 7 дню от начала терапии отмечалась полная редукция боли (табл. 19).

Оценивали эффективность ДДАВП в коррекции острой боли у 18 больных также с использованием опросника боли Мак-Гилл. С этой целью сравнивали индекс числа выделенных слов (ИЧВС) — дескрипторов боли и порядковые номера слов или ранговый индекс боли (РИБ). При этом отдельно учитывали сенсорный, аффективный и эвалюативный (оценочный) компоненты боли.

Эффективность ДДАВП в лечении 18 больных с острой вертеброгенной болью (по ВАШ) (баллы,  $M \pm SEM$ )

| Сравниваемые выборки | Сравниваемые средние значения | Результаты теста Фридмана       |
|----------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| до лечения – 3 ч     | 2,22±0,19 / 1,39±0,18*        | $p < 0,001$<br>$\chi^2 = 98,69$ |
| 3 ч – 9 ч            | 1,39±0,18 / 0,94±0,19*        |                                 |
| 9 ч – 1 д            | 0,94±0,19 / 1,06±0,30         |                                 |
| 1 д – 2 д            | 1,06±0,30 / 0,61±0,27         |                                 |
| 2 д – 3 д            | 0,61±0,27 / 0,33±0,18         |                                 |
| 3 д – 4 д            | 0,33±0,18 / 0,28±0,18         |                                 |
| 4 д – 5 д            | 0,28±0,18 / 0,06±0,06         |                                 |
| 5 д – 6 д            | 0,06±0,06 / 0,06±0,06         |                                 |
| 6 д – 7 д            | 0,06±0,06 / 0,00±0,0          |                                 |

Обозначения: ВАШ — визуальная аналоговая шкала;  $M \pm SEM$  — среднее значение и ошибка средней; ч — час, д — день от начала лечения;  $p$  — различия между выборками в целом по тесту Фридмана; \* — различия между отдельными выборками по тесту Вилкоксона при  $p < 0,05$ .

Результаты представлены в таблицах 20, 21. Через 3 часа от начала лечения ДДАВП снижал ИЧВС по сенсорному компоненту боли ( $p < 0,001$ ). Этот показатель уменьшился на 2 день лечения по сравнению с 1 днем ( $p = 0,031$ ), а к 7 дню не определялся. Отмечалось снижение ИЧВС по аффективному компоненту боли через 3 часа от начала лечения ( $p = 0,001$ ), а к 7 дню этот показатель полностью редуцировался. Эвалюативный компонент боли уменьшался медленно, однако к 7 дню лечения уже не определялся. Через 3 часа от начала лечения снизилось суммарное значение ИЧВС ( $p < 0,001$ ). Суммарные значения ИЧВС различались между 1 и 2 днем от начала лечения ( $p = 0,031$ ) (табл. 20).

Через 3 часа от начала лечения уменьшился РИБ по сенсорному компоненту боли ( $p < 0,001$ ) (табл. 21). Далее этот показатель уменьшился на 2 день по сравнению с 1 днем от начала лечения ( $p = 0,031$ ). К 7 дню лечения этот показатель уже не определялся. Через 3 часа снизился РИБ по аффективному компоненту ( $p = 0,001$ ), к 7 дню от начала лечения этот компонент уже не выявлялся. Эвалюативный компонент РИБ снижался постепенно, и к 7 дню лечения он уже не определялся.

Влияние ДДАВП на ИЧВС по опроснику боли Макк-Гилл у 18 больных с острой болью (баллы,  $M \pm SEM$ )

| Сравниваемые выборки                               | Средние значения, баллы | Результаты теста Фридмана                             |
|--|-------------------------|---|
| <b>Сенсорный компонент</b>                         |                         |   |
| до лечения / 3 ч                                   | 1,61±0,12 / 0,83±0,15*  | <b><math>p &lt; 0,001</math></b><br>$\chi^2 = 98,18$  |
| 3 ч – 9 ч  | 0,83±0,15 / 0,72±0,16   |   |
| 9 ч – 1 д  | 0,72±0,16 / 0,78±0,19   |   |
| 1 д – 2 д  | 0,78±0,19 / 0,39±0,16*  |   |
| 2 д – 3 д  | 0,39±0,16 / 0,28±0,14   |   |
| 3 д – 4 д  | 0,28±0,14 / 0,22±0,13   |   |
| 4 д – 5 д  | 0,22±0,13 / 0,11±0,08   |   |
| 5 д – 6 д  | 0,11±0,08 / 0,06±0,08   |   |
| 6 д – 7 д  | 0,06±0,08 / 0,00±0,0    |   |
| <b>Аффективный компонент</b>                       |                         |   |
| до лечения / 3 ч                                   | 1,50±0,18 / 0,78±0,21*  | <b><math>p &lt; 0,001</math></b><br>$\chi^2 = 86,02$  |
| 3 ч – 9 ч  | 0,78±0,21 / 0,61±0,20   |   |
| 9 ч – 1 д  | 0,61±0,20 / 0,67±0,20   |   |
| 1 д – 2 д  | 0,67±0,20 / 0,28±0,16   |   |
| 2 д – 3 д  | 0,28±0,16 / 0,22±0,13   |   |
| 3 д – 4 д  | 0,22±0,13 / 0,17±0,12   |   |
| 4 д – 5 д  | 0,17±0,12 / 0,06±0,06   |   |
| 5 д – 6 д  | 0,06±0,06 / 0,06±0,06   |   |
| 6 д – 7 д  | 0,06±0,06 / 0,00±0,0    |   |
| <b>Эвалюативный компонент</b>                      |                         |   |
| до лечения – 3ч                                    | 1,00±0,0 / 0,78±0,10    | <b><math>p &lt; 0,001</math></b><br>$\chi^2 = 89,75$  |
| 3 ч – 9 ч  | 0,78±0,10 / 0,56±0,12   |   |
| 9 ч – 1 д  | 0,56±0,12 / 0,56±0,12   |   |
| 1 д – 2 д  | 0,56±0,12 / 0,28±0,11   |   |
| 2 д – 3 д  | 0,28±0,11 / 0,22±0,10   |   |
| 3 д – 4 д  | 0,22±0,10 / 0,17±0,09   |   |
| 4 д – 5 д  | 0,17±0,09 / 0,11±0,08   |   |
| 5 д – 6 д  | 0,11±0,08 / 0,06±0,06   |   |
| 6 д – 7 д  | 0,06±0,06 / 0,00±0,0    |   |
| <b>Суммарное значение ИЧВС по всем компонентам</b> |                         |   |
| до лечения – 3 ч                                   | 4,17±0,26 / 2,44±0,40*  | <b><math>p &lt; 0,001</math></b><br>$\chi^2 = 100,61$ |
| 3 ч – 9 ч  | 2,44±0,40 / 2,00±0,44   |   |
| 9 ч – 1 д  | 2,00±0,44 / 2,00±0,48   |   |
| 1 д – 2 д  | 2,00±0,48 / 0,94±0,41*  |   |
| 2 д – 3 д  | 0,94±0,41 / 0,72±0,35   |   |
| 2 д – 4 д  | 0,72±0,35 / 0,56±0,33   |   |
| 4 д – 5 д  | 0,56±0,33 / 0,28±0,20   |   |
| 5 д – 6 д  | 0,28±0,20 / 0,17±0,17   |   |
| 6 д – 7 д  | 0,17±0,17 / 0,00±0,0    |   |

Обозначения: ИЧВС — индекс числа выделенных слов;  $M \pm SEM$  — среднее значение и ошибка средней; ч — час, д — день от начала лечения;  $p$  — различия между выборками по тесту Фридмана

Влияние ДДАВП на РИБ по опроснику боли Макк-Гилл у 18 больных с острой болью (баллы,  $M \pm SEM$ )

| Сравнимые выборки                                 | Средние значения, баллы | Результаты теста Фридмана                              |
|---|-------------------------|--|
| <b>Сенсорный компонент</b>                        |                         |  |
| до лечения – 3 ч                                  | 1,61±0,12 / 0,83±0,15*  | <b><math>p &lt; 0,001</math></b><br>$\chi^2 = 98,18$   |
| 3 ч – 9 ч   | 0,83±0,15 / 0,72±0,16   |  |
| 9 ч – 1 д   | 0,72±0,16 / 0,78±0,19   |  |
| 1 д – 2 д   | 0,78±0,19 / 0,39±0,16*  |  |
| 2 д – 3 д   | 0,39±0,16 / 0,28±0,14   |  |
| 3 д – 4 д   | 0,28±0,14 / 0,22±0,13   |  |
| 4 д – 5 д   | 0,22±0,13 / 0,11±0,08   |  |
| 5 д – 6 д   | 0,11±0,08 / 0,06±0,08   |  |
| 6 д – 7 д   | 0,6±0,08 / 0,00±0,0     |  |
| <b>Аффективный компонент</b>                      |                         |  |
| до лечения – 3 ч                                  | 1,50±0,18 / 0,78±0,21*  | <b><math>p &lt; 0,001</math></b><br>$\chi^2 = 86,025$  |
| 3 ч – 9 ч   | 0,78±0,21 / 0,61±0,20   |  |
| 9 ч – 1 д   | 0,61±0,20 / 0,67±0,20   |  |
| 1 д – 2 д   | 0,67±0,20 / 0,28±0,16   |  |
| 2 д – 3 д   | 0,28±0,16 / 0,22±0,13   |  |
| 3 д – 4 д   | 0,22±0,13 / 0,17±0,12   |  |
| 4 д – 5 д   | 0,17±0,12 / 0,06±0,06   |  |
| 5 д – 6 д   | 0,06±0,06 / 0,06±0,06   |  |
| 6 д – 7 д   | 0,06±0,06 / 0,00±0,0    |  |
| <b>Эвалюативный компонент</b>                     |                         |  |
| до лечения – 3 ч                                  | 1,00±0,0 / 0,78±0,10    | <b><math>p &lt; 0,001</math></b><br>$\chi^2 = 89,752$  |
| 3 ч – 9 ч   | 0,78±0,10 / 0,56±0,12   |  |
| 9 ч – 1 д   | 0,56±0,12 / 0,56±0,12   |  |
| 1 д – 2 д   | 0,56±0,12 / 0,28±0,11   |  |
| 2 д – 3 д   | 0,28±0,11 / 0,22±0,10   |  |
| 3 д – 4 д   | 0,22±0,10 / 0,17±0,09   |  |
| 4 д – 5 д   | 0,17±0,09 / 0,11±0,08   |  |
| 5 д – 6 д   | 0,11±0,08 / 0,06±0,06   |  |
| 6 д – 7 д   | 0,06±0,06 / 0,00±0,0    |  |
| <b>Суммарное значение РИБ по всем компонентам</b> |                         |  |
| до лечения – 3 ч                                  | 4,17±0,26 / 2,44±0,40*  | <b><math>p &lt; 0,001</math></b><br>$\chi^2 = 100,611$ |
| 3 ч – 9 ч   | 2,44±0,40 / 2,00±0,44   |  |
| 9 ч – 1 д   | 2,00±0,44 / 2,00±0,48   |  |
| 1 д – 2 д   | 2,00±0,48 / 0,94±0,41*  |  |
| 2 д – 3 д   | 0,94±0,41 / 0,72±0,35   |  |
| 3 д – 4 д   | 0,72±0,35 / 0,56±0,33   |  |
| 4 д – 5 д   | 0,56±0,33 / 0,28±0,20   |  |
| 5 д – 6 д   | 0,28±0,20 / 0,17±0,17   |  |
| 6 д – 7 д   | 0,17±0,17 / 0,00±0,0    |  |

Обозначение: РИБ — ранговый индекс боли;  $M \pm SEM$  — среднее значение и ошибка средней; ч — час, д — день от начала лечения;  $p$  — различия между выборками по тесту Фридмана; \* — отличия между отдельными выборками по тесту Вилкоксона при  $p < 0,05$ .

Через 3 часа от начала лечения снизилось суммарное значение РИБ по всем компонентам боли ( $p < 0,001$ ). На 2 день лечения их число снизилось по сравнению с 1 днем ( $p = 0,031$ ).

Таким образом, ДДАВП снижал выраженность сенсорного, аффективного и оценочного компонентов боли. Лечебный эффект ДДАВП наблюдался через 3 часа от начала лечения. В последующем отмечалась полная редукция боли к 7 дню от начала лечения. При применении опросника боли Макк-Гилл были подтверждены результаты, полученные с использованием ВАШ.

У больных, получивших традиционную терапию, через 3 часа от начала лечения выраженность боли уменьшилась ( $p = 0,002$ ), в последующем отмечалась её полная редукция к 7 дню от начала лечения (табл. 22).

Таблица 22

Влияние традиционной терапии на выраженность острой спондилогенной боли у 10 больных (по ВАШ) (баллы,  $M \pm SEM$ )

| Сравниваемые выборки | Сравниваемые средние значения | Результаты теста Фридмана       |
|----------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| до лечения – 3 ч     | 2,80±0,25 / 1,40±0,16*        | $p < 0,001$<br>$\chi^2 = 70,62$ |
| 3 ч – 9 ч            | 1,40±0,16 / 1,40±0,22         |                                 |
| 9 ч – 1 д            | 1,40±0,22 / 1,10±0,18         |                                 |
| 1 д – 2 д            | 1,10±0,18 / 1,00±0,21         |                                 |
| 2 д – 3 д            | 1,00±0,21 / 0,90±0,10         |                                 |
| 3 д – 4 д            | 0,90±0,10 / 0,50±0,17         |                                 |
| 4 д – 5 д            | 0,50±0,17 / 0,40±0,16         |                                 |
| 5 д – 6 д            | 0,40±0,16 / 0,20±0,13         |                                 |
| 6 д – 7 д            | 0,20±0,13 / 0,00±0,0          |                                 |

Обозначения: ВАШ — визуальная аналоговая шкала;  $M \pm SEM$  — среднее значение и ошибка средней; ч — час, д — день от начала лечения;  $p$  — различия между выборками по тесту Фридмана; \* — различия между отдельными выборками по тесту Вилкоксона при  $p < 0,05$ .

По выраженности боли до лечения группы больных, получавших ДДАВП и традиционную терапию, были сопоставимы ( $p = 0,102$ ) (табл. 23).



Сравнение эффективности ДДАВП и традиционной терапии в коррекции острой вертеброгенной боли (по ВАШ) (баллы,  $M \pm SEM$ )

| Обследования | Группы больных |                      | Уровень значимости $p$ по тесту Манн-Уитни |
|--------------|----------------|----------------------|--|
|              | ДДАВП          | Традиционная терапия |  |
| до лечения   | 2,22±0,19      | 2,80±0,25            | 0,102                                      |
| 3 часа       | 1,39±0,18      | 1,40±0,16            | 1,000                                      |
| 9 часов      | 0,94±0,19      | 1,40±0,22            | 0,215                                      |
| 1 день       | 1,06±0,30      | 1,10±0,18            | 0,457                                      |
| 2 день       | 0,61±0,27      | 1,00±0,21*           | <b>0,042</b>                               |
| 3 день       | 0,33±0,18      | 0,90±0,10*           | <b>0,001</b>                               |
| 4 день       | 0,28±0,18      | 0,50±0,17            | 0,091                                      |
| 5 день       | 0,06±0,06      | 0,40±0,16*           | <b>0,041</b>                               |
| 6 день       | 0,06±0,06      | 0,20±0,13            | 0,533                                      |
| 7 день       | 0,00±0,0       | 0,00±0,0             | 1,000                                      |

Обозначения: ВАШ — визуальная аналоговая шкала;  $M \pm SEM$  — среднее значение и ошибка средней;  $p$  — различия между выборками в целом по тесту Манн-Уитни; \* — различия между выборками при  $p < 0,05$ .

Обезболивающий эффект ДДАВП и традиционной терапии был сопоставим через 3 и 9 часов, 1 сутки от начала лечения, поскольку различий между выраженностью боли в эти периоды времени в группах не было ( $p = 1,000$ ,  $p = 0,215$ ,  $p = 0,457$ ). Выявлены различия между выраженностью боли в группах на 2, 3 и 5 день от начала лечения ( $p = 0,042$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,041$ , соответственно). Таким образом, по сравнению с традиционной терапией ДДАВП демонстрировал в эти дни от начала лечения несколько более выраженный анальгетический эффект.

До терапии ДДАВП больные жаловались на связанные с болью сниженное настроение, нарушение внимания, сна, снижение работоспособности, повышение тревожности. После терапии нейропептидом отмечалась редукция эти расстройств (по ГШТД, ШДГ) ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , соответственно) (табл. 24).

Таким образом, ДДАВП был эффективен в коррекции острой умеренной и слабой боли у больных с ирритативно-рефлекторным синдромом и радикулопатиями вследствие ДДЗП.

Влияние ДДАВП на аффективные нарушения у 18 больных с острой вертеброгенной болью (баллы,  $M \pm SEM$ )

| Шкала | До лечения | После лечения | Уровень значимости $p$ по тесту Вилкоксона |
|-------|------------|---------------|--|
| ГШТД  | 4,94±0,56  | 0,33±0,11*    | < 0,001                                    |
| ШДГ   | 4,78±0,68  | 0,28±0,11*    | < 0,001                                    |

Обозначения:  $M \pm SEM$  — среднее значение и ошибка средней; ГШТД — госпитальная шкала тревоги и депрессии, ШДГ — шкала депрессии Гамильтона;  $p$  — различия между выборками по тесту Вилкоксона; \* — различия до и после лечения по тесту Вилкоксона при  $p < 0,05$ .

Аналгетический эффект нейропептида наблюдался через 3 часа от начала лечения, а к 7 дню отмечалась полная редукция боли. Наряду с купированием болевого синдрома, у больных отмечалось уменьшение связанных с ним астенодепрессивных расстройств.

3.8. Исследование слухоречевой памяти и обучения с использованием модификации теста А.Р. Лурия у больных с цереброваскулярными заболеваниями

Исследование проведено на 48 больных. Все испытуемые были разделены на 3 группы: группу больных с ДЭ (25 пациентов), группу больных с ишемическими инсультами (10 пациентов), контрольную группу (13 испытуемых без ЦВЗ). Состояние слухоречевой памяти оценивали с использованием модификации теста А.Р. Лурия (Степанов И.И. и др., 2011). Испытуемым предъявляли шестикратно списки, состоящие из 16 слов русского языка. Тестирование каждого испытуемого проводили в течение 3 дней с использованием 3 разных списков слов. Рассчитывали значения коэффициентов математической модели кривой обучения с использованием нелинейного регрессионного анализа, коэффициенты сравнивались с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Пояснения даны в примечании таблицы 26.

Испытуемые контрольной группы жалобы на нарушения памяти не предъявляли. В этой группе среднее число воспроизведённых слов из списка при первом предъявлении составило  $8,6 \pm 0,4$ , и к концу тестирования увеличилось до  $15,7 \pm 0,1$  (табл. 25, пункт I). Таким образом, испытуемые контрольной группы после шести предъявлений воспроизводили практически весь список слов.

Таблица 25

Количество воспроизведенных слов с использованием модификации теста А.Р. Лурия (абс. число,  $M \pm SEM$ )

| №                          | Группы больных                           | Предъявления списка слов |                 |                  |                    |                     |                     |
|----------------------------|--|--------------------------|-----------------|------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
|                            |  | 1                        | 2               | 3                | 4                  | 5                   | 6                   |
| I.                         | Контрольная группа                       | $8,6 \pm 0,4$            | $12,8 \pm 0,3$  | $14,2 \pm 0,3$   | $15,1 \pm 0,2$     | $15,3 \pm 0,2$      | $15,7 \pm 0,1$      |
| II.                        | Больные с ДЭ                             | $6,9 \pm 0,2^*$          | $9,8 \pm 0,3^*$ | $10,7 \pm 0,3^*$ | $11,4 \pm 0,3^*$   | $12,0 \pm 0,3^*$    | $12,8 \pm 0,3^*$    |
| III.                       | Больные с инсультами до терапии ДДАВП    | $6,3 \pm 0,3^*$          | $8,7 \pm 0,5^*$ | $9,6 \pm 0,4^*$  | $10,5 \pm 0,5^*$   | $10,7 \pm 0,6^*$    | $11,3 \pm 0,5^* \#$ |
| IV.                        | Больные с инсультами после терапии ДДАВП | $6,4 \pm 0,4^*$          | $8,7 \pm 0,5^*$ | $9,4 \pm 0,5^*$  | $9,6 \pm 0,5^* \#$ | $10,4 \pm 0,5^* \#$ | $11,0 \pm 0,6^* \#$ |
| Результаты ANOVA, <i>p</i> |  | $< 0,001$                | $< 0,001$       | $< 0,001$        | $< 0,001$          | $< 0,001$           | $< 0,001$           |

Обозначения:  $M \pm SEM$  — среднее значение и стандартная ошибка средней; 1–6 — последовательные предъявления списка слов; *p* — различия между выборками в целом по ANOVA; \* — отличие от контроля, # — отличие от II группы по ANOVA, post hoc тест Tukey,  $p < 0,05$ .

У 21 пациента с ДЭ были выявлены легкие когнитивные нарушения нейродинамического типа в виде замедления и инертности интеллектуальной деятельности, повышенной истощаемости, колебаний внимания; легкие эмоционально-личностные нарушения; астенический синдром, диффузная мелкоочаговая неврологическая симптоматика, что соответствовало I стадии ДЭ. У 4 больных нейродинамические нарушения дополнялись дисрегуляторными, что соответствовало II стадии ДЭ. Больные с ДЭ часто повторяли уже воспроизведенные слова, ошибок воспроизведения не замечали, и их не исправляли. Отмечалось воспроизведение «лишних» слов, динамика запоминания слов часто носила зигзагообразный характер, что свидетельствовало о

неустойчивости внимания. Больные с ДЭ после первого предъявления списка слов воспроизводили в среднем  $6,9 \pm 0,2$  слова, после шестого предъявления —  $12,8 \pm 0,3$  слова (табл. 25, пункт II).

Больные с инсультами, так же, как и пациенты с ДЭ, повторяли уже воспроизведенные и «лишние» слова, при этом ошибок воспроизведения не замечали. Отмечалась неустойчивость внимания. В этой группе больных после первого предъявления списка слов среднее количество воспроизведенных слов составило  $6,3 \pm 0,3$  слова, после шестого предъявления списка оно увеличилось до  $11,3 \pm 0,5$  слов (табл. 25, пункт III).

При каждом предъявлении списка слов количество воспроизведённых слов в каждой группе различалось. Результаты представлены в таблице 25. При первом предъявлении списков слов больные II, III и IV группы запоминали достоверно меньше слов по сравнению с испытуемыми I группы (ANOVA,  $F(3,167) = 10,998$ ,  $p < 0,001$ ; post hoc тест Tukey,  $p < 0,001$ ); различий между II, III и IV группами не было (тест Tukey,  $p > 0,2$ ).

При втором предъявлении списков слов больные II, III и IV группы также запоминали достоверно меньше слов по сравнению с испытуемыми I группы (ANOVA,  $F(3,167) = 26,467$ ,  $p < 0,001$ ; тест Tukey,  $p < 0,001$ ); различий между II, III и IV группами не было (тест Tukey,  $p > 0,1$ ).

При третьем предъявлении списков слов больные II, III и IV группы запоминали меньше слов по сравнению с I группой (ANOVA,  $F(3,167) = 35,632$ ,  $p < 0,001$ ; тест Tukey,  $p < 0,001$ ); во II группе запоминание было лучше по сравнению с III и IV группами на уровне тенденции (тест Tukey,  $p < 0,1$ ); запоминание в III и IV группах не различалось (тест Tukey,  $p > 0,2$ ).

При четвёртом предъявлении списков слов воспроизведение слов во II, III и IV группах отличалось от I группы (ANOVA,  $F(3,167) = 33,509$ ,  $p < 0,001$ ; тест Tukey,  $p < 0,001$ ); запоминание слов во II и III группах не различалось (тест Tukey,  $p < 0,2$ ); во II группе запоминание было лучше, чем IV (тест Tukey,  $p = 0,006$ ); различий между III и IV группами не было (тест Tukey,  $p > 0,2$ ).

При пятом предъявлении списков слов запоминание в I группе было лучше, чем во II, III и IV группах (ANOVA,  $F(3,167) = 31,804$ ,  $p < 0,001$ ; тест Tukey,  $p < 0,001$ ); запоминание во II группе было лучше, чем в IV (тест Tukey,  $p = 0,018$ ); во II группе по сравнению с III группой отличалось на уровне тенденции (тест Tukey,  $p = 0,063$ ); различий между III и IV не было (тест Tukey,  $p > 0,2$ ).

При шестом предъявлении списков слов запоминание во II, III и IV группах отличалось от такового в I группе (ANOVA,  $F(3,167) = 30,207$ ,  $p < 0,001$ ; тест Tukey,  $p < 0,001$ ); во II группе запоминание было лучше, чем в III и IV группах (тест Tukey,  $p = 0,017$ ;  $p = 0,005$ , соответственно); различий между III и IV группами не было (тест Tukey,  $p > 0,2$ ). Таким образом, при каждом предъявлении списка слов больные с ДЭ и инсультами запоминали меньше слов по сравнению с испытуемыми контрольной группы.

Динамику запоминания слов также оценивали с использованием математического моделирования кривой обучения (Stepanov I.I. et al., 2010). Значения коэффициентов модели представлены в таблице 26. У больных с ДЭ по сравнению с испытуемыми контрольной группы были снижены значения коэффициентов  $B3$  ( $p = 0,006$ ) и  $B4$  ( $p = 0,014$ ).

Таблица 26

Коэффициенты модели кривой обучения  $B3 \cdot \exp(-B2 \cdot (X-1)) + B4 \cdot (1 - \exp(-B2 \cdot (X-1)))$

| № | Коэффициенты | Группы испытуемых  |                    |                                       |  |
|---|--------------|--------------------|--------------------|---------------------------------------|--|
|   |              | Контрольная группа | Больные с ДЭ       | Больные с инсультами до терапии ДДАВП | Больные с инсультами после терапии ДДАВП |
| 1 | $B2$         | $0,9 \pm 0,1$      | $0,5 \pm 0,1$      | $0,7 \pm 0,1^*$                       | $0,7 \pm 0,05$                           |
| 2 | $B3$         | $8,6 \pm 0,2$      | $7,0 \pm 0,3^{**}$ | $6,4 \pm 0,2^{**}$                    | $6,4 \pm 0,4^{**}$                       |
| 3 | $B4$         | $15,7 \pm 0,6$     | $12,9 \pm 0,5^*$   | $12,5 \pm 0,2^{**}$                   | $11,7 \pm 0,6^{**}$                      |
| 4 | $R^2$        | 0,9972             | 0,9835             | 0,9927                                | 0,992                                    |

Обозначения:  $X$  — порядковый номер предъявления списка;  $B2$  — скорость обучения;  $B3$  — число воспроизведенных слов после первого предъявления списка;  $B4$  — максимальное количество слов из списка, которые может запомнить и воспроизвести испытуемый;  $R^2$  — коэффициент детерминации; ДДАВП — 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин; \* — отличие от контроля при  $p < 0,05$ , \*\* — при  $p < 0,01$  по t-критерию Стьюдента.

Усредненные кривые обучения больных с ДЭ и испытуемых контрольной группы представлены на рисунке 4.

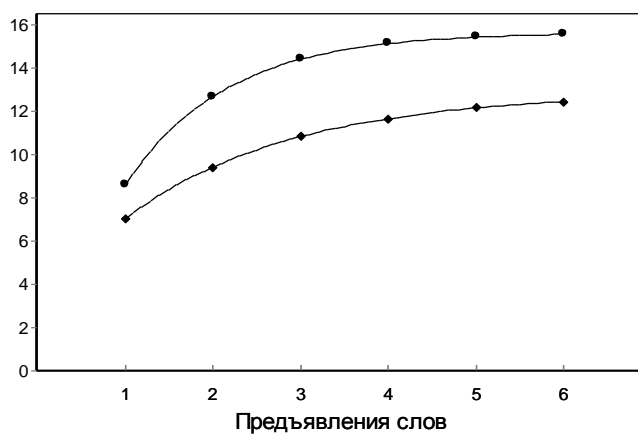


Рисунок 4. Сравнение кривых обучения у больных с ДЭ и у испытуемых контрольной группы

Обозначение: вверху — кривая обучения пациентов контрольной группы, внизу — кривая обучения больных с ДЭ

У больных с инсультами по сравнению с контролем значения каждого коэффициента были ниже: В2 —  $p = 0,0331$ , В3 —  $p = 0,0001$  и В4 —  $p = 0,0001$ . Усредненные кривые обучения испытуемых контрольной группы и больных с инсультами до лечения ДДАВП представлены на рисунке 5.

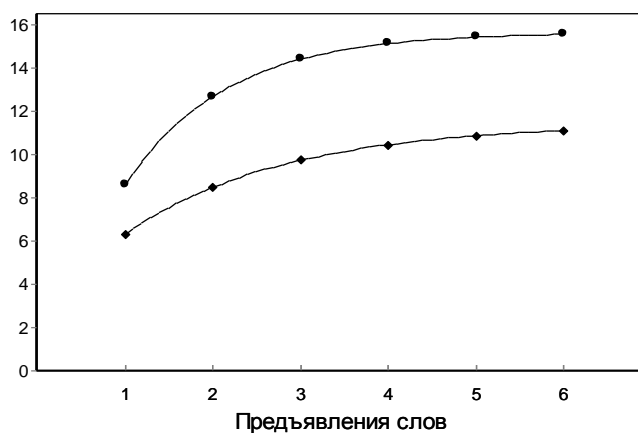


Рисунок 5. Сравнение кривых обучения у больных с инсультами и испытуемых контрольной группы

Обозначения: вверху — кривая обучения в контрольной группе, внизу — кривая обучения в группе больных с инсультами

Значения коэффициентов у больных с ДЭ и у пациентов с инсультами не различались ( $p > 0,2$ ), при этом кривые обучения практически совпадали. Сравнение кривых обучения больных с ДЭ и инсультами представлено на рисунке 6.

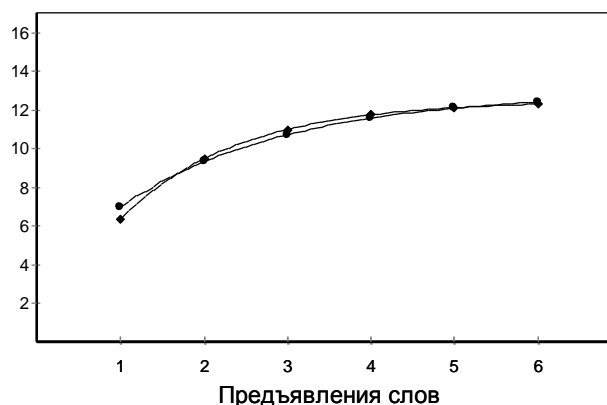


Рисунок 6. Сравнение кривых обучения больных с ДЭ и инсультами

Обозначения: кружки — кривая обучения больных с ДЭ, ромбики — кривая обучения больных с инсультами

Считается, что при первом предъявлении списка слов оценивается объем кратковременной слухоречевой памяти, а при втором и последующих предъявлениях списка слов — объем долговременной памяти (Delis D.C. et al., 2000). В используемой модели коэффициент В3 отражал состояние кратковременной памяти, а коэффициент В4 — долговременной памяти. Таким образом, с использованием модификации теста А.Р. Лурия и математического моделирования кривой обучения показано, что у больных с ДЭ и инсультами по сравнению с испытуемыми контрольной группы была снижена кратковременная и долговременная слухоречевая память, обучение.

### 3.9. Оценка влияния аргинин-вазопрессина на нарушения вербальной памяти и обучения у больных с инсультами

При сравнении значений коэффициентов модели кривой обучения до и после терапии ДДАВП различий не выявлено ( $p > 0,2$  для каждого коэффициента).

Плацебо-эффекта не было. Кривые обучения у 10 больных, перенесших инсульт, до и после лечения нейропептидом приведены на рисунке 7. Кривые обучения не отличались.

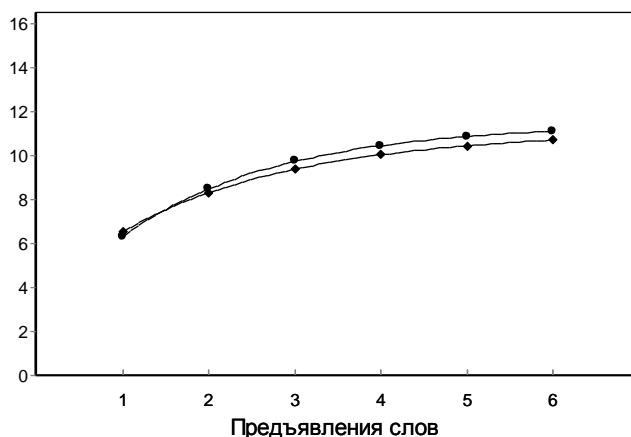


Рисунок 7. Сравнение кривых обучения у больных с инсультами до и после терапии ДДАВП

Обозначения: кружки — кривая обучения больных с инсультами перед терапией ДДАВП; ромбики — кривая обучения после терапии

Таким образом, с использованием модификации теста А.Р. Лурия и математической модели кривой обучения не выявлено влияния ДДАВП на слухоречевую память больных с инсультами.

Сравнивали информативность использованной модификации теста А.Р. Лурия с результатами экспресс-оценки когнитивных функций с помощью MMSE. Результаты представлены в таблице 27.

Таблица 27

Состояние когнитивных функций (по MMSE) у больных с ЦВЗ и их динамика под влиянием ДДАВП (баллы,  $M \pm SEM$ )

| Показатель | Контрольная группа | Больные с ДЭ | Больные с инсультами до лечения ДДАВП | Больные с инсультами после лечения ДДАВП |
|------------|--------------------|--------------|---------------------------------------|--|
| MMSE       | 29,3±0,36          | 27±1,07*     | 27,3±0,86*                            | 28,6±0,54                                |

Обозначения: ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия; \* — отличия от контрольной группы при  $p < 0,05$  (ANOVA, post hoc тест Tukey).



При сравнении средних значений по MMSE у испытуемых контрольной группы, у больных с ДЭ, у пациентов с инсультами до и после лечения ДДАВП выявлены различия ( $F(3,54) = 2,937, p = 0,041, ANOVA$ ). Средние значения по MMSE различались у испытуемых контрольной группы и у больных с ДЭ (по *post hoc* тесту Tukey  $p < 0,05$ ), средние значения у испытуемых контрольной группой и у больных с инсультами до лечения ДДАВП (по *post hoc* тесту Tukey  $p < 0,05$ ). После терапии ДДАВП средние значения по MMSE в группе больных с инсультами и в контрольной группе не различались ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, с использованием MMSE у больных с ДЭ и инсультами выявлены легкие когнитивные нарушения. Терапия ДДАВП способствовала редукции таких расстройств. Следует иметь в виду, что MMSE включает оценку не только процессов памяти, но и ориентацию в месте и времени, восприятие речи и речепroduкцию, внимание и счет, чтение, письмо, рисование (Белова А.Н., 2002, 2004). При этом модификация теста А.Р. Лурия позволяет дифференцированно оценить состояние слухоречевой памяти и обучения, что отсутствует в MMSE, что свидетельствует о целесообразности применения модифицированного теста А.Р. Лурия.

#### 4.1. Факторы риска постинсультных депрессий в зависимости от доминантности полушария, локализации инсульта и личностных особенностей больных

Нами установлено, что депрессивные состояния развиваются при локализации инсульта в доминантном по двигательной функции полушарии, при наличии в преморбиде у постинсультных больных нейротизма, при сочетании у них нейротизма и экстравертированности.

Результаты настоящего исследования согласуются с существующим представлением о ПД как многофакторном состоянии (Концевой В.А. и др., 2009, 2011; Петрова Е.А. и др., 2011, Fang J. et al., 2009; Feng C. et al., 2014). По данным литературы предрасполагающими факторами к развитию ПД является наличие у больных в преморбиде психических расстройств, отсутствие социальной поддержки, развитие после инсульта дисфазии и выраженного неврологического дефицита (Ouimet M.A., 2001; Bogousslavsky J., 2003). В ряде исследований показано, что ПД развивается при повреждении префронтальной коры, базальных ганглиев, таламуса и их связей (Fang J. et al., 2009; Ramasubbu R., 2000; Vataja R. et al., 2001). По данным литературы депрессивные расстройства формируются при локализации инсульта как в левом, так и правом полушарии головного мозга, однако чаще в левом (Carson A.J. et al., 2000; Bhogal S.K. et al., 2004).

Общепринято, что причиной развития ПД является дисбаланс моноаминов (NE, DA, 5-HT) (Laviolette S.R. et al., 2007; Fang J. et al., 2009; Feng C. et al., 2014; Nama S. et al., 2017). По данным литературы у больных с ПД вследствие инсультов в мозговом стволе выявлено снижение уровней NE и DA в мозге в сочетании с повышением обмена этих нейромедиаторов (Nama S. et al., 2017). У больных с ПД вследствие инсультов, локализованных в коре и/или стриатуме, уровни NE и DA в мозге, напротив, были повышены, что сочеталось с со снижением обмена

нейромедиаторов. При этом обмен 5-НТ был обратным обмену катехоламинов (Nana S. et al., 2017).

По данным ряда авторов ПД развиваются при локальном сосудистом поражении доминантного по двигательной функции полушария, левого у правшей (Vataja R. et al., 2001; Alexopoulos G.S. et al., 2002; Bhogal S.K. et al., 2004; Fang J. et al., 2009). Доминантное полушарие связано с ведущими конечностями, что совпадает, как полагают, с более высоким уровнем DA в его структурах (Вартанян Г.А. и др., 1991). Связь между повреждением доминантного полушария и развитием депрессий после инсульта объясняют более значимым (массивным) повреждением восходящих моноаминергических проекций в этом полушарии (Robinson R.G. et al., 1975; Vataja R. et al., 2001).

Нами установлено, что ПД развивалась у больных, перенесших инсульт, с нейротизмом. По данным литературы нейротизм в преморбиде — самая частая личностная черта у больных с ПД (Aben I. et al., 2002; Hwang S.I., 2011). Лица с нейротизмом отличаются неспособностью контролировать эмоциональные реакции в ситуациях воздействия стрессоров (Ильин Е.П., 2001). Рядом авторов нейротизм рассматривается как проявление субклинических или резидуальных форм депрессии (Farmer A. et al., 2002). В этой связи развитие ПД у лиц с нейротизмом объясняют манифестацией аффективных нарушений. По данным литературы у лиц с нейротизмом наблюдается полиморфизм промотерной области гена транспортера 5-НТ (Sen S. et al., 2004). Для них характерен низкий порог активации СНС, нарушение механизмов организации эмоций, что проявляется в повышенной активации структур, связанных с восприятием эмоций любого знака (Ильин Е.П., 2001; Sen S. et al., 2004; Feng C. et al., 2015).

Известно, что экстраверты характеризуются поведением, богатым на разнообразные жизненные события, что, как полагают, является защитным механизмом от развития у них депрессивных расстройств (Farmer A., 2002). Нами установлено, что формирование ПД коррелирует с наличием у больных нейротизма и экстравертированности. В этой связи, можно предположить, что дисстресс, обусловленный развитием такого тяжелого заболевания как инсульт, вызывающего

функциональные расстройства, нарушение работоспособности и привычного образа жизни, вызывал у экстравертов более выраженную эмоциональную реакцию, чем у интровертов.

У больных в отдаленном периоде инсульта нами не выявлена связь между наличием функционального дефицита в виде двигательных, чувствительных и других неврологических расстройств и аффективными нарушениями, прослеженными в ряде исследований (De Ruyck A. et al., 2014). По данным литературы в период до 1,5 лет от момента развития ОНМК наличие ПД коррелирует с наличием таких расстройств. Вероятно, отсутствие такой связи было обусловлено давностью заболевания и компенсаторными перестройками.

В соответствии с полученными результатами, при прогнозировании развития депрессивных состояний у больных, перенесших инсульт, следует учитывать фактор повреждения доминантного полушария и психологические особенности личности больных. Кроме того, в соответствии с современными представлениями о патогенезе ПД, следует также принимать во внимание наличие у больных сердечно-сосудистых и ЦВЗ, уровни нейромедиаторов (в особенности 5-НТ) и нейротрофических факторов в плазме крови и ликворе, состояние иммунной системы, ГГНС и церебрального кровотока (Fang J. et al., 2009; Feng C., 2014).

Результаты настоящего исследования имеют как теоретическое, так и практическое значение. Определение факторов риска развития ПД позволит уточнить основные звенья её патогенеза и своевременно выявить пациентов, склонных к формированию таких расстройств.

#### 4.2. Эффективность аргинин-вазопрессина в лечении постинсультных депрессий

Установлено, что агонист  $Avpr2$ , ДДАВП, эффективен в коррекции умеренных и легких апатоадинамических депрессивных расстройств у больных, перенесших инсульт. Эффект применения ДДАВП был стойкий, поскольку

сохранялся на протяжении 0,5–1 года после завершения первого курсового лечения нейропептидом.

Известно, что активация рецепторов АВП 1 и 2 типа разнонаправленно влияет на стресс-реактивность. Участие рецепторов 1 типа в модуляции реакций на стресс и регуляции эмоций у крыс обусловлено их локализацией в областях мозга, имеющих отношение к регуляции этих функций (Ostrowski N.L. et al., 1992; 1994; Szot P. et al., 1994; Tribollet E. et al., 1999). Установлено, что активация рецепторов АВП 1 типа усиливает реакцию на стресс у млекопитающих и способствует развитию психопатологии (Griebel G. et al., 2002, 2003; Bielsky I.F. et al., 2005; Leonard B.E. et al., 2006; Egashira N. et al., 2007; Aguilera G. et al., 2008; Yang J. et al., 2012).

Имеются лишь единичные сведения об участии рецепторов АВП 2 типа в регуляции ответа на стресс и модуляции эмоций. У крыс с дефицитом АВП в спокойном состоянии наблюдались сниженные уровни АКТГ и кортикостерона в плазме крови. Стрессовое воздействие (иммобилизация) в сочетании с введением агониста *Avpr2*, ДДАВП, не влияли на эти показатели, то есть не изменяли стресс-реактивность животных (Zelena D. et al., 2006). В модели острого и хронического стресса у крыс введение агониста *Avpr2*, ДДАВП, также не модифицировало показатели стресса (Kjaer A. et al., 1993). У крыс с дефицитом АВП (нокаут) со сниженной депрессивностью и тревожностью агонист *Avpr2*, ДДАВП, не влиял на поведение животных (Balázsfi D. et al., 2015). Показано, что при введении агониста 2 типа рецепторов АВП, ДДАВП, в эндокринных дозах ( $5 \cdot 10^{-5}$  г/мл) повышалась тревожность у крыс, что было обусловлено активацией *Avpr1a* (Broadbear J.H. et al., 2014).

Агонист *Avpr2*, введенный в гипоталамус, зрительный бугор и продолговатый мозг, снижал уровни NE в этих структурах (Tanaka M., 1977b). У крыс с повышенными уровнями NE в мозге введение агониста *Avpr2*, ДДАВП, сопровождалось снижением концентрации этого нейромедиатора (Kvetnanský R. et al., 1988). При дополнительном стрессовом воздействии в сочетании с повторным введением ДДАВП уровни NE снижались дополнительно. Таким

образом, в условиях повышенной активности симпатoadреналовой системы у крыс ДДАВП снижал уровни NE и активность СНС, то есть наблюдались эффекты, противоположные эффектам активации рецепторов АВП 1 типа.

Известно, что DA и NE вовлечены в регуляцию эмоций (Lambert G. et al., 2000). В свою очередь, развитие ПД обусловлено дисбалансом в головном мозге нейромедиаторов моноаминовой природы (Fang J. et al., 2009; Feng C. et al., 2014), а повышение обмена DA и NE в мозге сопровождается редукцией депрессивных расстройств (Lambert G. et al., 2000).

Известно, что АВП, в том числе и ДДАВП, модулируют трансмиссию DA и NE. У крыс линии Браттлеборо с эндогенным дефицитом АВП наблюдалось снижение обмена DA в стриатуме (Versteed D.H.G., 1975; Kovács G.L. et al., 1980b). Системное введение лизин-ВП повышало уровни DA в среднем мозге, стриатуме и перегородке (Kovács G.L. et al., 1977). После и.ц.в. лизин-ВП повышались уровни DA в черной субстанции (Schulz H. et al., 1979); высвобождение DA в хвостатых ядрах (van Heuven-Nolsen D. et al., 1985). Введение АВП в миндалину вызывало повышение трансмиссии DA в этой структуре (van Heuven-Nolsen D. et al., 1984). АВП влиял на синтез DA в хвостатых ядрах и лобной коре (Delanoy R.L. et al., 1982). Агонист *Avpr1* при и.ц.в. снижал уровни DA и NE в гиппокампе, NE — в среднем мозге (Schwarzberg H., 1981). После центрального или периферического (и/н) введения ДДАВП повышались уровни DA в n. accumbens у крыс (Di Michele S. et al., 1998). Полагают, что АВП действует пресинаптически на дофаминергические терминали, модулирует высвобождение DA из гранул дофаминергических нейронов, повышает содержание DA в синапсе (Ishizawa H. et al., 1990). Предполагают также, что, возможно, АВП действует на нейрональные проекции к нейронам, содержащим DA, повышает дофаминергическую нейрональную активность (van Heuven-Nolsen D. et al., 1985; Ishizawa H. et al., 1990).

Установлено, что АВП влияет на метаболизм NE в ряде областей мозга. После и.ц.в. АВП повышался обмен NE в LC, в одиночном ядре (n. tractus solitarius), в ряде областей лимбического и среднего мозга, содержащих нервные терминали

восходящих норадренергических проекций (Tanaka M., 1977a). После и.ц.в. АВП снижались уровни NE в гипоталамусе, зрительном бугре и продолговатом мозге (Tanaka M., 1977b). При введении АВП в ряд мозговых ядер, в гиппокамп, ЛП повышался обмен NE в мозге (Kovács G.L. et al., 1979).

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что АВП, в том числе путем активации рецепторов 2 типа, модулирует обмен DA и NE в мозге. Учитывая данные литературы и полученные результаты можно предположить, антидепрессивные свойства ДДАВП при лечении больных с ПД были обусловлены восстановлением баланса катехоламинов в мозге больных.

Известно, что наличие депрессии после инсульта часто коррелирует со снижением церебрального кровотока (Grasso M.G., 1994; Drevets W.C., 2000; Kimura M. et al., 2003). Нами показано, что ДДАВП у больных с инсультами и афазиями повышал МК в условиях его снижения. Учитывая полученные данные, можно предположить, что дополнительным механизмом редукции депрессивных расстройств у лиц, перенесших инсульт, могла быть выявленная нами оптимизация нейропептидом церебрального кровообращения.

Известно, что при дефиците нейротрофических факторов развиваются депрессивные расстройства (Fang J. et al., 2009; Loubinoux I. et al., 2012; Lang U.E., 2013; Noonan K. et al., 2013; Feng C. et al., 2014). В свою очередь известны нейротрофические, нейропротективные, антиапоптотические свойства АВП. По данным литературы при введении фрагмента АВП — АВП (4–8) в кору и гиппокамп у крыс повышалась экспрессия и синтез NGF, BDNF (Zhou A. et al., 1995, 1997). В культуре коры и гиппокампа крыс АВП индуцировал цитоморфологические изменения нейронов: увеличивал количество и длину дендритов, число шипиков (Chen Q. et al., 2000b). В культуре ткани гиппокампа АВП демонстрировал антиапоптотические эффекты (Chen J. et al., 2009). Учитывая эти данные можно предположить, что антидепрессивные эффекты ДДАВП могли быть обусловлены его нейротрофическими и нейропротективными свойствами.

Установлено, что стресс вызывает снижение нейрогенеза в гиппокампе (Malberg J.E., 2003). В эксперименте показано, что у крыс, подвергнутых

однократному витальному стрессу, вызванному переживанием ситуации угрозы жизни от действий удава, развивалось депрессивно-и тревожно-подобное поведение. При этом выявлялось большое количество гибнущих сморщенных и гиперхромных клеток в гиппокампе и базальных ганглиях, в СОЯ гипоталамуса (Безнин Г.В. и др., 2016). У животных, получивших после стресса ДДАВП и/н в субэндокринных дозах ( $1 \cdot 10^{-7}$  г/сут), поведение животных восстанавливалось, поврежденных клеток в СОЯ практически не было. Таким образом, у крыс, перенесших стресс угрозы жизни, введение ДДАВП способствовало редукции депрессивно-подобного поведения, что коррелировало с активацией исходно сниженного у них нейрогенеза.

Показано, что DA является модулятором нейрогенеза (O'Keeffe G.C. et al., 2011). В свою очередь, ДДАВП влияет на трансмиссию DA в мозге (Di Michell S. et al., 1996, 1998). Таким образом, активацию нейрогенеза после витального стресса мог осуществлять сам нейропептид (механизм такого процесса пока неясен), либо он стимулировал нейрогенез опосредованно, например, путем модуляции дофаминергической передачи, которая, как показано, принимает участие в процессах нейрогенеза (Veena J. et al., 2011).

Ранее было показано, что при повреждении центральных моторных систем в левом полушарии у крыс ДДАВП способствовал реорганизации внутрицентральных связей, приводившей к вовлечению нейронов интактного правого полушария в компенсаторный процесс, что сочеталось с регрессом двигательных нарушений (Вартанян Г.А. и др., 1994). Учитывая данные литературы и полученные результаты, можно предположить, что ДДАВП у больных с ПД способствовал реорганизации мозга путем активации резервных, функционально неактивных внутрицентральных связей, имеющих отношение к регуляции эмоций.

Известно, что гиппокамп и его связи с миндалиной и префронтальной корой вовлечены в регуляцию эмоций и мотивации (Gray J., et al., 2000; Kjelstrup K.G. et al., 2002; Fanselow M.S., 2010; Toyoda H. et al., 2011). Мозжечок, имеющий связи с многочисленными структурами мозга, участвует в контроле и интеграции



эмоциональной информации (Arrigo A. et al., 2014). У больных с повреждениями мозжечка нарушено распознавание негативных эмоций (Adamaszek M., 2015). У взрослых крыс рецепторы АВП 2 типа были обнаружены в гиппокампе и в мозжечке (Ostrowski N.L. et al., 1992; Hirasawa A. et al., 1994; Kato Y. et al., 1995; Vargas K.J. et al., 2009). Эти косвенные данные позволяют предположить, что выявленный нами антидепрессивный эффект ДДАВП мог быть связан с активацией рецепторов АВП 2 типа у постинсультных больных в гиппокампе и мозжечке, в структурах мозга, имеющих отношение к регуляции эмоций у млекопитающих.

Таким образом, учитывая данные литературы и полученные результаты, регресс депрессивной симптоматики у постинсультных больных при применении агониста 2 типа рецепторов АВП, ДДАВП, был, вероятно, обусловлен его стресс-лимитирующим эффектом, оптимизацией катехоламинергической передачи, возможно, улучшением церебрального кровотока, нейротрофическими и нейропротективными эффектами, активацией нейрогенеза, спраутинга, ремоделинга.

При интерпретации полученных результатов следует иметь в виду, что у крыс ДДАВП селективен в отношении рецепторов АВП 2 типа, у человека — относительно селективен, поскольку проявляет сродство не только к этим рецепторам, но и к рецепторам АВП 1 типа и к *Oxtr*, то есть наблюдается так называемая пептидная перекрестная реактивность (Manning M. et al., 2012; Bester-Meredith J.K. et al., 2015). Таким образом, вследствие структурного сходства *Oxt* может участвовать в физиологических реакциях в качестве агониста рецепторов АВП. В свою очередь известно, что *Oxt* вовлечен в модуляцию эмоций: *Oxt* у животных в ответ на позитивные социальные стимулы повышал активность структур мозга, связанных с «системой награды», снижал уровни кортизола во время социального стресса (Ditzen B. et al., 2009; Linnen A.M. et al., 2012; Rilling J.K. et al., 2012; Scheele D. et al., 2013); у человека снижал активность миндалины и медиальной префронтальной коры в ответ на негативные стимулы, улучшал запоминание стимулов, связанных с позитивными эмоциями (Kirsch P. et al., 2005; Guastella A.J. et al., 2008; Petrovic P. et al., 2008; Labuschagne I. et al., 2010, 2012;

Domes G. et al., 2013). Учитывая полученные результаты и данные литературы, выявленные нами антидепрессивные свойства ДДАВП следует отнести к эффектам активации центральных  $Avpr2$  или так называемых  $Avpr2$ -подобных рецепторов (Koźniewska E. et al., 1990). Вместе с тем, нельзя исключить активацию центральных  $Oxtr$ .

Данные литературы и полученные результаты свидетельствуют о том, что вазопрессинергическая система вовлечена в регуляцию стресс-реактивности и модуляцию эмоций, причем при активации рецепторов АВП 1 типа реакция на стресс усиливается, при активации рецепторов 2 типа — не изменяется или снижается. Разнонаправленные эффекты активации различных рецепторов АВП обеспечивают тонкую регуляцию системы реагирования на стресс, что повышает адаптационные возможности организма. Учитывая эти данные, разработка лекарственных средств, антагонистов рецепторов АВП 1 типа и агонистов рецепторов 2 типа может рассматриваться как новое перспективное направление в лечении депрессивных и тревожных расстройств различного генеза.

#### 4.3. Влияние аргинин-вазопрессина на церебральный кровоток у больных с афазиями после инсульта

У больных с афазиями после инсульта агонист  $Avpr2$ , ДДАВП, повышал исходно сниженные по сравнению с возрастными контрольными значениями средние ЛСК в магистральных церебральных артериях. Известно, что при доплерографии ультразвуковые волны отражаются от движущихся форменных элементов крови с измененной частотой, что коррелирует со скоростью их движения (Гайдар Б.В., 1994). Повышение средних ЛСК в СМА и ВСА после терапии нейропептидом отражало их вазоконстрикцию. В соответствии с механизмами ауторегуляции МК сужение проксимальных отделов магистральных церебральных артерий сопровождается вазодилатацией их дистальных ветвей — сосудов пиально-капиллярной сети, что в целом приводит к повышению регионарного МК и увеличению перфузии мозга (Iadecola C. et al., 2008; Hilz M.J.

et al., 2000; Koller A. et al., 2012). Особенно важно то, что повышение МК наблюдалось в бассейне СМА, то есть в том сосудистом бассейне, в котором у больных развился инсульт.

Нами выявлена редукция скоростных показателей кровотока в ряде магистральных церебральных сосудах до терапии ДДАВП. Аналогичные изменения МК у постинсультных больных наблюдали и другие авторы (Назинян А.Г. и др., 2001; Тихомирова О.В., 2000). Этот феномен связывают с дисфункцией центральных образований автономной нервной системы и с нарушением ауторегуляции мозгового кровообращения (Yamamoto Y. et al., 1995). Полагают также, что снижение скоростных показателей кровотока в церебральных артериях может происходить в рамках церебро-кардиального синдрома и вторичных расстройств насосной функции миокарда (Гусев Е.И. и др., 1994; Yamamoto Y. et al., 1995).

По данным литературы ДДАВП снижал частоту и тяжесть мигренозных приступов, патогенез которых связывают с ангиодистонией (Gupta V.K., 1997). У спонтанно-гипертензивных крыс при подкожном введении ДДАВП повышал исходно сниженный регионарный кровоток в гиппокампе (Azuma N. et al., 2003). При гипоксемии блокада  $A_{\nu}pr2$  сопровождалась снижением МК и повышением цереброваскулярной реактивности у крыс (Koźniewska E. et al., 1992).

По данным литературы ДДАВП при интракаротидном введении в субэндокринных дозах ( $12,5 \cdot 10^{-9}$  г) на 43% увеличивал церебральный кровоток, на 29% повышал церебральную оксигенацию, на 29% снижал цереброваскулярную реактивность у крыс (Koźniewska E. et al., 1990, 1992). Полагают, что агонист  $A_{\nu}pr2$ , ДДАВП, первично повышает потребление кислорода, метаболизм мозга и вторично увеличивает регионарный МК (Koźniewska E. et al., 1990, 1992). Вместе с тем, учитывая то, что при активации  $A_{\nu}pr2$  наблюдается стимуляция синтеза фактора вазодилатации NO (Yamada K. et al., 1993; van Lieburg A.F., 1995; Kaufmann J.E. et al., 2003a), нельзя исключить его прямое позитивное влияние на МК. Эти данные отражают тот факт, что в условиях редукции регионарного МК активация  $A_{\nu}pr2$  или  $A_{\nu}pr2$ -подобных рецепторов (Koźniewska E. et al., 1990)

вызывает его повышение, то есть эффект, противоположный эффектам активации рецепторов АВП 1 типа (de Aguilera E.M. et al., 1990; Katusić Z.S., 1992a; Takayasu M. et al., 1993; Kozniewska E. et al., 2008; Chelko S.P. et al., 2013). В основе полученных нами эффектов могло быть не прямое модулирующее влияние ДДАВП на церебральное кровообращение, обусловленное первичным увеличением метаболизма и оксигенации мозга, и вторичным повышением регионарного МК. Вместе с тем, нельзя исключить и прямое влияние активации *Avpr2* на МК, обусловленное стимуляцией ДДАВП синтеза фактора вазодилатации NO.

Известно, что дофаминергическая система участвует в модуляции МК. Аксоны дофаминергических нейронов иннервируют сосуды паренхимы мозга, DA повышает микроциркуляцию в коре головного мозга (Пчелинцева Т.Р. и др., 1989; Krimer L.S. et al., 1998). В свою очередь известно, что агонист *Avpr2*, ДДАВП, модулирует дофаминергическую передачу (van Heuven-Nolsen D. et al., 1985; Di Michele S. et al., 1996, 1998). Таким образом, вероятно, одним из механизмов влияния нейропептида на МК у больных с инсультами было его модулирующее влияние на трансмиссию DA.

Выявленное нами умеренное позитивное влияние ДДАВП на МК у больных с афазиями после инсульта зрелого и пожилого возраста, вероятно, было обусловлено возрастной редукцией плотности *Avpr2* в гладких мышцах церебральных сосудов и снижением синтеза NO, что установлено в ряде исследований (Гуревич М.И. и др., 1989; Lyons D. et al., 1997).

Известно, что АВП проявляет нейротрофические и нейропротективные, антиапоптотические свойства (Brinton R.D. et al., 1994; Zhou A.W. et al., 1995, 1997; Chen Q. et al., 2000b; Zenina T.A. et al., 2007; Chen J. et al., 2009, 2010). Выявленная нами оптимизация АВП церебрального кровотока у больных с афазиями после инсульта, является дополнительным механизмом индукции ДДАВП компенсаторно-восстановительных процессов в условиях локального повреждения мозга.

Данные литературы и полученные данные свидетельствуют о том, что вазопрессинергическая система вовлечена в регуляцию тонуса мозговых сосудов и

в ауторегуляцию церебрального кровотока. Вместе с тем, результаты активации рецепторов АВП 1 и 2 типа в этих процессах носят разнонаправленный характер: активация Avpr1a вызывает дилатацию магистральных церебральных артерий, вазоконстрикцию их мелких ветвей и снижение регионарного МК; активация Avpr2 сопровождается эффектами противоположной направленности. Вероятно, сохранение баланса активации различных рецепторов АВП обеспечивает оптимальную регуляцию церебрального кровообращения у млекопитающих в различных условиях. Учитывая эти данные применение антагонистов Avpr1a и агонистов Avpr2 может рассматриваться как перспективное направление в коррекции нарушений мозгового кровообращения у больных с ЦВЗ.

4.4. Влияние аргинин-вазопрессина на мозговой кровоток у больных, перенесших инсульт

ДДАВП не влиял на церебральный кровоток у 20 больных после инсульта. Следует отметить, что средние ЛСК в магистральных церебральных сосудах в этой группе больных не отличались от возрастных контрольных значений. Напротив, ДДАВП повышал исходно сниженные по сравнению с возрастными контрольными значениями средние ЛСК в ряде магистральных мозговых сосудах у больных с афазиями после инсульта.

Известно, что одним из свойств нейропептидов является то, что они восстанавливают функции мозга только в случае их отклонения от нормы (Гомазков О.А., 1992). Таким образом, можно предположить, что ДДАВП не влиял на церебральный кровоток у 20 больных, перенесших инсульт, в связи с отсутствием его отчетливых изменений.

#### 4.5. Влияние аргинин-вазопрессина на афатические расстройства у больных после инсульта и результаты повторных курсовых введений нейропептида

ДДАВП снижал выраженность хронических афатических расстройств после инсульта, а повторное курсовое введение нейропептида способствовало дальнейшему улучшению речи больных. Следует иметь в виду, что лечение получали больные, у которых общепринятый для данного заболевания курс лечения эффекта не давал.

Известно, что речь у человека, пение у птиц, вокализация у грызунов являются средствами коммуникации и проявлением эмоций (Хомская Е.Д., 2005; Voorhuis T.A. et al., 1988, 1991; Campbell P. et al., 2009). Рецепторы АВП 1 типа участвуют в модуляции социального поведения у грызунов. Показано, что вокализация у новорожденных крысят, вызванная изоляцией от матери, обусловлена тревожностью и опосредуется активацией этих рецепторов (Iijima M. et al., 2005; Bleickardt C.J. et al., 2009; Varga J. et al., 2015).

Установлено участие *Avpr1a* в модуляции речевой функции. Выявлена корреляция между наличием полиморфизма гена *Avpr1a* и нарушениями фонологической памяти и чтения (Stein C.M. et al., 2014), аутистическими расстройствами у детей (Stein C.M. et al., 2014).

Известно, что ведущими механизмами восстановления речи после локальных повреждений мозга является активация сохранных клеток в области ишемической «полутени», проводящих путей поврежденного доминантного по речи полушария (левого у правой) в сочетании с активацией интактных гомотопических областей не доминантного полушария, имеющих отношение к регуляции речевой функции (Abo M. et al., 2010; Mylius V. et al., 2012). Ранее нами было показано, что ДДАВП у больных с афазиями восстанавливал экспрессивную и импрессивную речь, эфферентное, афферентное и интегративные звенья речевой функции, оптимизировал компоненты речи, регулируемые как левым, так и правым полушарием головного мозга с первичным вовлечением в компенсаторный процесс

структур правого полушария и вторичным — левого (Белокоскова С.Г. и др., 1998, 1999).

Известно, что у больных с эфферентными моторными афазиями ведущим нарушением является расстройство эфферентной составляющей речевой функции (Хомская Е.Д., 2005). Нами показано, что ДДАВП восстанавливал не только эфферентное звено речевой функции у больных с афазиями (Белокоскова С.Г. и др., 1998; 1999), но и двигательную функцию у больных с постинсультными гемипарезами. Полученные данные свидетельствуют о том, что ДДАВП эффективен в коррекции произвольной составляющей речевой и двигательной функции.

ДДАВП восстанавливал афферентное звено речевой функции у больных с акустико-гностическими афазиями (Белокоскова С.Г. и др., 1998; 1999). Этот эффект, вероятно, был обусловлен повышением ДДАВП общей активации мозга (arousal), оптимизацией восприятия слуховых сигналов (Pietrowsky R. et al., 1991).

Полагают, что ведущим фактором расстройств у больных с акустико-мнестическими афазиями является нарушение слухоречевой памяти (Хомская Е.Д., 2005). В этой связи редукцию таких расстройств после терапии нейропептидом можно объяснить его позитивным влиянием на мнестические процессы, установленным в ряде исследований (Бахарев В.Д., 1989; Le Boef A., 1978; Jenkins J.S. et al., 1982; Millar K. et al., 1987; Beckwith V.E. et al., 1995).

Состояние внимания имеет важное значение для реализации функции речи (Tortero P., 2010). Нами показано, что ДДАВП позитивно влиял на селективность внимания у больных с афазиями (Белокоскова С.Г. и др., 1998, 1999). Такой эффект ДДАВП, вероятно, был обусловлен общим активирующим влиянием нейропептида (arousal) (Skorkova J. et al., 1991), что связывают с оптимизацией обмена катехоламинов (Di Michele S. et al., 1998).

Известно, что нарушения речи негативно влияют на эмоциональное состояние больных, перенесших инсульт (Хомская Е.Д., 2005). У пациентов с эфферентными моторными афазиями часто наблюдаются депрессивные расстройства (Herrmann M. et al., 1993; Carota A. et al., 2001). Вместе с тем, наличие

афазий создает значительные трудности для диагностики ПД. Учитывая стресс-лимитирующий эффект активации Avpr2 у грызунов (Kvetnanský R. et al., 1988; Zelena D. et al., 2006; Kjaer A. et al., 1993) и выявленные нами антидепрессивные свойства ДДАВП при лечении ПД, можно предположить, что у больных с афазиями нейропептид способствовал редукции не только речевых, но и аффективных расстройств.

Известно, что рецепторы Avpr2 обнаружены в гиппокампе и мозжечке у взрослых крыс (Ostrowski N.L. et al., 1992; Hirasawa A. et al., 1994; Kato Y. et al., 1995; Vargas K.J. et al., 2009). Гиппокамп, связанный с многочисленными структурами мозга, вовлечен в регуляцию когнитивных функций и эмоций (Buchanan T.W., 2007). Мозжечок также участвует в регуляции когнитивных и эмоциональных процессов (Glickstein M., 2007; Marvel C.L. et al., 2010; Manto M. et al., 2012; Taylor J.A. et al., 2014; Yu W. et al., 2015). Учитывая эти косвенные данные, можно предположить, что АВП, активируя Avpr2 в гиппокампе и мозжечке у больных с афазиями после инсульта, возможно, и в других структурах мозга, способствовал редукции речевых нарушений.

Известны нейропротективные, нейротрофические и антиапоптотические свойства АВП (Chen Q. et al., 2000b; Chen J. et al., 2008, 2009, 2010; Zhou A.W. et al., 1997). Показана индукция нейропептидом нейрогенеза в условиях его снижения (Безнин Г.В., с соавт. 2016). В этой связи позитивное влияние ДДАВП на афазии у больных, перенесших инсульт, вероятно, было связано с этими свойствами АВП.

Нами отмечен поэтапный характер восстановления речевой функции после курсовых введений ДДАВП: от выраженных нарушений — к умеренным, от умеренных к легким, от легких — к практически полному восстановлению речи. Известно, что в моделях ишемии мозга у крыс пул новых нейронов, возникающий в результате нейрогенеза, регистрируется на протяжении определенного времени, а именно в течении 3–4 месяцев (Thored P. et al., 2006). Учитывая данные литературы и полученные результаты, можно предположить, что восстановление речи у больных с афазиями было результатом дискретной стимуляции нейропептидом нейрогенеза. Учитывая данные литературы и полученные



результаты, повторные курсы лечения нейропептидом целесообразно проводить через 3–4 месяца после окончания предыдущего курса терапии.

Таким образом, восстановление речевой функции у больных с хроническими афазиями после инсульта было обусловлено индукцией ДДАВП структурно-функциональных перестроек мозга: повышением arousal, модуляцией катехоламинергической передачи, оптимизацией регионарного МК, возможно, его нейропротективными, нейротрофическими и антиапоптотическими свойствами, позитивным влиянием на нейрогенез. Учитывая полученные результаты, применение агонистов 2 типа рецепторов АВП является перспективным направлением в коррекции афатических расстройств после инсульта.

4.6. Сопоставление эффектов влияния аргинин-вазопрессина и пирацетама на церебральный кровоток и неврологические нарушения у больных, перенесших инсульт

Нами показано, что ДДАВП и пирацетам демонстрировали сопоставимое позитивное влияние на исходно сниженные динамические характеристики МК у больных, перенесших инсульт. Известно, что пирацетам, циклическое производное ГАМК, проявляет антиагрегантные, антиоксидантные и антигипоксические свойства (Kessler J. et al., 2000; Winnicka K. et al., 2005). Пирацетам вызывает вазодилатацию артерий мелкого калибра в области ишемической «полутени», повышает микроциркуляцию в зоне ишемии, парциальное давление кислорода в паренхиматозных артериях и артериолах, позитивно влияет на метаболизм мозга (Гусев Е.И. и др., 1997; Jordaan B., 1996; Winnicka K. et al., 2005). Показана эффективность пирацетама в восстановлении функций мозга после его ишемических повреждений (Kessler J. et al., 2000; Greener J. et al., 2001; Winnicka K. et al., 2005). Установлено, что влияние пирацетама на микроциркуляцию мозга может быть, как прямым, связанным с активацией ГАМК-ергических рецепторов сосудистой стенки, так и опосредованным, обусловленным влиянием на центральные механизмы, связанные с ингибированием адренергических

рефлекторных констрикторных реакций в магистральных церебральных сосудах и угнетением активности СНС (Перфилова В.Н. и др., 2015). Учитывая данные литературы и полученные результаты, можно предположить, что выявленная нами оптимизация МК у больных с инсультами при применении пирацетама была обусловлена этими механизмами. Следует отметить, что улучшение МК у больных с инсультами при применении ДДАВП были обусловлены другими, выше перечисленными эффектами нейропептида.

При сопоставлении эффектов влияния ДДАВП и пирацетама на речевые и двигательные нарушения у больных, перенесших инсульт, выявлено, что ДДАВП способствовал редукции двигательных и речевых нарушений, пирацетам — только двигательных. Вероятно, полученные результаты были обусловлены тем, что в группе больных, получивших ДДАВП, было больше больных с речевыми нарушениями.

Учитывая современные представления о механизмах регуляции МК, включающих комплекс метаболических, нейрогуморальных и нейрогенных влияний (Одинак М.М. и др., 1997; Жулев Н.М. и др., 2002; Katusić Z.S., 1992b; Brian J.E. et al., 1996; You J. et al., 1999; Elhusseiny A. et al., 2000; Simard M. et al., 2003; Stankevicius E. et al., 2003; Iadecola C. et al., 2004, 2008; Hamel E., 2006; Leffler C.W. et al., 2006; Peppiatt C.M. et al., 2006; Lok J. et al., 2007; Metea M.R. et al., 2007; Kozniowska E. et al., 2008; Bor-Seng-Shu E. et al., 2012), и полученные результаты, с целью коррекции нарушений МК у пациентов, перенесших инсульт, целесообразно использование лекарственных средств с различными механизмами действия, включая препараты пептидной природы, что позволит повысить эффективность лечения таких больных.

4.7. Эффективность аргинин-вазопрессина в лечении двигательных расстройств у больных, перенесших инсульт

ДДАВП был эффективен в коррекции двигательных расстройств у постинсультных больных. После терапии ДДАВП отмечалось увеличение

мышечной силы и снижение спастичности в конечностях на стороне гемипареза, причем нейропептид был более эффективен в лечении легких гемипарезов, грубой и выраженной спастичности. Лечебный эффект нейропептида стойко сохранялся на протяжении всего периода наблюдения, максимально до 1,5–2 лет.

Для объяснения полученных данных следует иметь в виду, что нарушения произвольных движений у больных, перенесших инсульт, были обусловлены повреждением кортикоспинального тракта на уровне корковых и/или подкорковых структур. Известно, что механизмами восстановления двигательной функции после локального повреждения мозга является активация сохранных клеток, проводящих путей поврежденного полушария и гомологичных структур контралатерального полушария (Дамулин И.В., 2009; Ward P., 2013; Veldema J., 2017). В эксперименте показано, что у крыс регресс двигательных расстройств после очаговых сосудистых повреждений мозга при и/н введении ДДАВП был обусловлен активацией нейропептидом прямого (не перекрещенного) кортикоспинального пути интактного полушария (Вартанян Г.А. и др., 1991, 1994). Учитывая эти данные, можно предположить, что восстановление двигательной функции у постинсультных больных было связано с индукцией нейропептидом структурно-функциональных перестроек в поврежденной ЦНС.

По данным литературы спастичность связана с повышенной активностью  $\alpha$ -мотонейронов (Костенко Е.В. и др., 2012). Вероятно, снижение спастичности после терапии ДДАВП было обусловлено восстановлением их активности.

Известно, что DA nigростриарного пути участвует в регуляции двигательной функции (Крыжановский и др., 2002; Шток В.Н. и др., 2002; Vitrac C. et al., 2014). В свою очередь ДДАВП проявляет модуляторное влияние на трансмиссию DA, повышает двигательную активность у грызунов (Schulz H. et al., 1979; Delanoy R.L. et al., 1982; van Heuven-Nolsen D. et al., 1985; Ishizawa H. et al., 1990; Tyagi M.G. et al., 1998; Di Michele S. et al., 1996, 1998). Таким образом, вероятно, одним из механизмов восстановления произвольной составляющей двигательной функции у больных, перенесших инсульт, была модуляция нейропептидом дофаминергической передачи.

По данным литературы экспрессия мРНК *Avpr2* наблюдается в гиппокампе и мозжечке у крыс (Hirasawa A. et al., 1994; Kato Y. et al., 1995; Vargas K.J. et al., 2009). Известно, что мозжечок и гиппокамп участвуют в регуляции пространственно-временных аспектов движений (Arrigo A. et al., 2014; Stoodley C.J. et al., 2010; Buzsáki G. et al., 2015). Восстановление двигательных функций после инсульта коррелирует с повышением активности мозжечка (Small S.L. et al., 2002). Учитывая эти косвенные данные, можно предположить, что ДДАВП, путем активации *Avpr2* в гиппокампе и мозжечке, снижал выраженность постинсультных двигательных расстройств.

Патогенетическими механизмами ИИ является снижение МК, уровней нейротрофических факторов, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, что приводит к развитию некроза и апоптоза (Arai K. et al., 2011). В свою очередь известны нейропротективные, нейротрофические и антиапоптотические свойства АВП (Chen Q. et al., 2000b; Chen J. et al., 2008, 2009, 2010), его модулирующее влияние на экспрессию генов нейротрофических факторов (BDNF, NFG) (Zhou A.W. et al., 1995, 1997). Нами показано, что ДДАВП позитивно влияет на исходно сниженный МК у больных с инсультами. Учитывая данные литературы и полученные результаты, можно предположить, что восстановление двигательной функции у больных, перенесших инсульт, было обусловлено этими свойствами АВП.

Известно, что фокальная церебральная ишемия индуцирует нейрогенез в субвентрикулярной зоне зрелого мозга человека (Arvidsson A. et al., 2002). Однако потенциал эндогенного нейрогенеза может быть недостаточным для полного восстановления функций ЦНС после повреждения. В свою очередь показано, что ДДАВП активировал нейрогенез в условия его снижения (Безнин Г.В. и др., 2016). В этой связи, ДДАВП, как потенциальный активатор нейрогенеза, вероятно, способствовал восстановлению двигательной функции у больных с инсультами.

Таким образом, редукция нарушений произвольных движений у постинсультных больных в результате терапии ДДАВП была обусловлена его комплексным влиянием, связанным с модуляцией катехоламинергической

передачи, возможно, оптимизацией церебрального кровотока, его нейротрофическими, нейропротективными и антиапоптотическими эффектами, активацией нейрогенеза. Полученные данные позволяют рассматривать применение агонистов *A<sub>vpr2</sub>* как перспективное направление в лечении двигательных расстройств после локальных повреждений мозга.

#### 4.8. Эффективность аргинин-вазопрессина в лечении болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма

ДДАВП был эффективен в лечении больных с БП и паркинсонизмом различного генеза. После терапии нейропептидом отмечалась редукция как основных двигательных нарушений, характерных для различных клинических форм заболевания, так и сопутствующих не моторных расстройств. У больных с дрожательно-ригидной формой паркинсонизма уменьшился тремор, ригидность и гипокинезия, у пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания — брадикинезия и ригидность. ДДАВП позитивно влиял не только на двигательную активность больных, но и на мотивацию.

Основной причиной развития паркинсонического синдрома при БП является отложение  $\alpha$ -синуклеина и образование телец Леви, гибель нигростриарных дофаминергических нейронов в базальных ганглиях мозга, дисбаланс дофаминергической и холинергической нейротрансмиссии (Крыжановский Г.Н. и др., 2002; Шток В.Н. и др., 2002; Литвиненко И.В., 2006; Schapira A.H.V., 2011). В свою очередь известно, что ДДАВП модулирует дофаминергическую передачу (van Heuven-Nolsen D. et al., 1985; Ishizawa H. et al., 1990; Tyagi M.G. et al., 1998; Di Michele S. et al., 1996, 1998; Phillips P.A. et al., 1988). Учитывая данные литературы и полученные результаты, редукцию проявлений паркинсонического синдрома после терапии ДДАВП можно объяснить его модуляторным влиянием на дофаминергическую передачу, восстановлением баланса нейротрансмиттеров.

ДДАВП снижал выраженность тремора у больных с паркинсоническим синдромом. Причиной развития этого симптома считают повышение активности

прямого пути, связывающего скорлупу и хвостатое ядро напрямую с внутренним сегментом бледного шара и ретикулярной частью черной субстанции, и повышение трансмиссии DA (Литвиненко И.В., 2006). С другой стороны, ДДАВП снижал выраженность ригидности и гипокинезии, наличие которых связывают с повышением активности непрямого пути, связывающего скорлупу и хвостатое ядро сначала с наружным сегментом бледного шара и субталамическим ядром, затем со внутренним сегментом бледного шара и ретикулярной частью черной субстанции, и снижение трансмиссии DA (Литвиненко И.В., 2006). В этой связи, вероятно, редукция тремора при применении ДДАВП была обусловлена снижением активности прямого пути; редукция гипокинезии и ригидности — снижением активности непрямого пути. Таким образом, лечебный эффект ДДАВП у больных с различными клиническими формами паркинсонизма, вероятно, был обусловлен его модуляторным влиянием на обмен DA в сохранных дофаминергических нейронах базальных ганглиев.

Известно, что не моторные проявления паркинсонизма обусловлены дегенерацией нейронов мезокортикальной и мезолимбической дофаминергических систем (Шток В.Н. и др., 2002). В этой связи повышение мотивации у больных с паркинсоническим синдромом после терапии ДДАВП можно объяснить общим активирующим влиянием нейропептида на ЦНС (arousal) и его модулирующим влиянием на дофаминергическую передачу (Skopkova J. et al., 1991; van Heuven-Nolsen D. et al., 1985; Di Michele S. et al., 1996, 1998).

Показано, что у больных с БП и при моделировании этого состояния в эксперименте снижен нейрогенез в субвентрикулярной зоне боковых желудочков (Winner B. et al., 2008). В свою очередь, известно, что DA не только участвует в регуляции двигательной функции (Raghanti M.A. et al., 2008; Vitrac C. et al., 2014), но является и эндогенным регулятором нейрогенеза в зрелом мозге млекопитающих (Borta A. et al., 2007). В свою очередь показано, что ДДАВП не только модулирует трансмиссию DA (van Heuven-Nolsen D. et al., 1985; Di Michele S. et al., 1996, 1998), но и предположительно активирует нейрогенез в условиях его снижения (Безнин Г.В. и др., 2016). Учитывая эти данные, вероятно, лечебный

эффект ДДАВП был обусловлен его первичным модуляторным влиянием на трансмиссию DA и вторичной стимуляцией нейрогенеза.

Известно, что у больных с БП снижена продукция мозговых нейротрофических факторов: BDNF, glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) (Chauhan N.V. et al., 2001). Показано, что у больных с БП аксональный спраутинг и восстановление дофаминергических синапсов в полосатом теле (стриатуме) сопровождается восстановлением дофаминергической передачи (Morales I. et al., 2015). В свою очередь известно, что АВП проявляет нейротрофические, нейропротективные, антиапоптотические свойства, повышает синтез нейротрофических факторов, стимулирует спраутинг (Brinton R.D. et al., 1994; Zhou A.W. et al., 1995, 1997; Chen Q. et al., 2000b; Zenina T.A. et al., 2007; Chen J. et al., 2008, 2009, 2010). Учитывая эти данные, можно предположить, что редукция паркинсонического синдрома при применении ДДАВП могла быть связана с этими свойствами нейропептида.

Имеются данные о том, что у больных с БП снижен мозговой кровоток и перфузия коры головного мозга (Camargo C.H., 2015; Song I.U., 2015). Нами показано, что ДДАВП у больных с инсультами повышает МК в условиях его снижения. В этой связи нельзя исключить возможное позитивное влияние ДДАВП на МК у больных с паркинсоническим синдромом.

Учитывая данные литературы и результаты настоящего исследования регресс проявлений паркинсонизма при применении ДДАВП, вероятно, был обусловлен рядом механизмов: повышением arousal, модуляцией дофаминергической передачи, его нейротрофическим и нейропротективным действием, активацией спраутинга, ремоделинга, позитивным влиянием на церебральный кровоток, активацией нейрогенеза.

Данные настоящего исследования свидетельствуют о целесообразности использования ДДАВП в качестве монотерапии на начальных стадиях БП и при паркинсонизме различного генеза. Известно, что на ранней стадии БП отмечается высокая активность естественных защитных механизмов, минимальная выраженность каскада патохимических нарушений и сохранность значительной

части дофаминергических нейронов (Крыжановский Г.Н. и др., 2002). В последующем целесообразно сочетанное применение нейропептида и традиционной терапии. Преимуществом настоящего метода лечения является отсутствие противопоказаний и побочных эффектов, простота использования. Такой подход позволит снизить дозировку препаратов, традиционно используемых в лечении БП, и отдалит развитие побочных эффектов.

#### 4.9. Эффективность аргинин-вазопрессина в коррекции центральных расстройств чувствительности у больных с инсультами

Нами установлено, что ДДАВП был эффективен в коррекции нарушений болевой, температурной, тактильной чувствительности, двухмерно-пространственного чувства у больных, перенесших инсульт. Отмечалось восстановление поверхностной и глубокой чувствительности, простых и сложных форм чувствительности. Эффект лечения был стойким. Следует отметить, что лечебный эффект нейропептида проявлялся в коррекции расстройств чувствительности у больных, ранее неоднократно получавших курсы восстановительного лечения, то есть, в условиях практически завершенных процессов спонтанного восстановления функций мозга.

Нарушения чувствительности у больных, перенесших инсульт, были обусловлены повреждением бокового спиноталамокортикального (при нарушениях поверхностной чувствительности) и спинобульботаламокортикального путей (при нарушениях глубокой чувствительности). Показано, что восстановление чувствительности после инсульта осуществляется в соответствии с общими механизмами структурно-функциональных перестроек мозга после повреждения, обусловленными активацией сохранных структур и проводящих путей поврежденного полушария в сочетании с вовлечением гомотопических структур противоположной гемисферы (Carey L.M. et al., 2002; Takatsuru Y. et al., 2009). Ранее было показано, что ДДАВП восстанавливал двигательную функцию у животных после локального повреждения мозга путем вовлечения структур



противоположного полушария (Вартанян Г.А. и др., 1991, 1994; Одес Л.Н., 1996). Учитывая эти данные можно предположить, что восстановление чувствительности у постинсультных больных было связано с активацией сохранных клеток в области ишемической «полутени», проводящих путей поврежденного полушария и гомологичных структур противоположного полушария.

Нарушения чувствительности у больных с инсультами были связаны с локальной ишемией мозга. Нами установлено, что ДДАВП у больных, перенесших инсульт, позитивно влияет на МК в условиях его снижения. Особенно важно то, что нормализация кровотока наблюдалась в том сосудистом бассейне, в котором у них развилась ишемия. В этой связи, можно предположить, что дополнительным механизмом восстановления чувствительности у больных, перенесших инсульт, могла быть модуляция нейропептидом церебрального кровотока.

По данным литературы экспрессия мРНК *Avpr2* наблюдается в гиппокампе и мозжечке у взрослых крыс (Hirasawa A. et al., 1994; Kato Y. et al. 1995; Vargas K.J. et al., 2009). В свою очередь, известно, что мозжечок вовлечен в контроль перцепции и проприоцепции (Saab C.Y. et al., 2003; Baumann O. et al. 2015), а гиппокамп принимает участие в регуляции ноцицепции (Maleki N. et al., 2013). Учитывая эти косвенные данные, можно предположить, что АВП, активируя *Avpr2* в гиппокампе и мозжечке, возможно, и в других структурах мозга, способствовал восстановлению чувствительности у больных, перенесших инсульт. Известны нейропротективные, нейротрофические, антиапоптотические свойства АВП, индукция нейропептидом синтеза нейротрофических факторов, стимуляция им ремоделинга, спраутинга, нейрогенеза (Безнин Г.В. с соавт. 2016; Brinton R.D. et al., 1994; Zhou A.W. et al., 1995, 1997; Chen Q. et al., 2000b; Zenina T.A. et al., 2007; Chen J. et al., 2008, 2009, 2010). Полученные результаты и данные литературы позволяют предположить, что в основе редукции нарушений чувствительности у больных с инсультами при использовании ДДАВП были функциональные и морфологические перестройки поврежденного мозга. Учитывая полученные результаты, агонисты *Avpr2* могут быть использованы в лечении таких расстройств, как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими фармакологическими средствами.

#### 4.10. Эффективность аргинин-вазопрессина в коррекции вертеброгенной боли

ДДАВП был эффективен в коррекции острой спондилогенной боли у больных с ДДЗП. У пациентов с ирритативно-рефлекторным синдромом и радикулопатиями лечебный эффект наблюдался через 3 часа от начала лечения, а дальнейшее использование препарата приводило к купированию боли. Наряду с коррекцией боли отмечалась редукция связанных с ней астенодепрессивных расстройств.

ДДАВП снижал выраженность хронического спондилогенного болевого синдрома у 2 больных. Увеличение количества наблюдений позволит сделать окончательные выводы в отношении эффективности нейропептида в лечении хронической вертеброгенной боли.

Известно, что АВП вовлечен в модуляцию ноцицепции. По данным литературы у больных с пояснично-крестцовым радикулитом отмечались сниженные уровни АВП в ликворе, повышение которых коррелировало с анальгетическим эффектом электроакупунктуры (Zhao X.Y. et al., 2015).

Установлено участие рецепторов АВП 1 и 2 типа в модуляции восприятия боли. Показано, что роль рецепторов АВП 1 типа в этом процессе зависит от выраженности болевого воздействия. В эксперименте при слабой боли активация Avpr1a сопровождалась анальгезией (Honda K. et al., 2009; Juif P.E. et al., 2013). При выраженном болевом воздействии активация Avpr1a и Avpr1b вызывала гипералгезию (Thurston C.L. et al., 1992; Ahn D.K. et al., 2001; Zubrzycka M. et al., 2005; Honda K. et al., 2009; Juif P.E. et al., 2013). Показано, что активация Avpr2 сопровождается анальгезией при любой интенсивности воздействия (Yang J. et al., 2006a, e, g, h). Обезболивание, связанное с активацией Avpr1a, связывают с модуляцией трансмиссии NE, 5-НТ, ГАМК и опиоидов (Ahn D.K. et al., 2001; Zubrzycka M. et al., 2005; Peng F. et al., 2015). Активация Avpr2 обусловлена повышением уровня эндогенных опиоидных пептидов в ПВЯ гипоталамуса и ЦСОВ (Yang J. et al., 2006g, h, f; 2007d). В клинических исследованиях показана

эффективность агониста Avpr2, ДДАВП, в лечении головной боли, мигрени, почечной колики (Лобзин В.С. и др., 1989; Madrazo I. et al., 1987; Kumar S. et al., 2011; Yang J. et al., 2012b).

Участие Avpr2 в модуляции ноцицепции у крыс объясняется локализацией рецепторов 2 типа в областях мозга, имеющих отношение к восприятию боли. Avpr2 выявлены в ПВЯ гипоталамуса и в ЦСОВ, в гиппокампе и в мозжечке у крыс (Hirasawa A. et al., 1994; Kato Y., 1995; Yang J., et al. 2006g, h, f, 2007d; Vargas K.J. et al., 2009). В свою очередь известно, что ПВЯ гипоталамуса и ЦСОВ вовлечены в модуляцию ноцицепции (Ciranna L., 2006; Tracey I., 2007; Linnman C., 2012). Гиппокамп участвует в формировании аффективно-дискриминативного компонента боли, мозжечок — в контроле проприоцепции и ноцицепции (Одинак М.М. и др., 2007; Arkarian A.V. et al., 2005; Tracey I., 2007; Chapman C.R. et al., 2008; Moulton E.A. et al., 2010; Simons L.E. et al., 2014; Baumann O. et al., 2015; Li X. et al., 2016; Long H., 2016). Учитывая эти косвенные данные, можно предположить, что ДДАВП, активируя Avpr2 в ПВЯ гипоталамуса, в ЦСОВ, в гиппокампе и мозжечке, а, возможно, и в других областях мозга, повышал активность антиноцицептивной системы мозга, что вызывало обезболивающий эффект у больных с ДДЗП.

Показано, что при хронической нейропатической боли у крыс снижен нейрогенез в гиппокампе (Mutso A.A., 2012). Установлено, что ДДАВП повышает нейрогенез в условиях его снижения (Безнин Г.В. и др., 2016). Учитывая эти данные, нельзя исключить, что одним из механизмов анальгетического действия нейропептида могло быть повышение нейрогенеза.

Известно, что причиной развития болевого синдрома при ДДЗП являются компрессионные механизмы и рефлекторные влияния, которые сопровождаются воспалительными и микроциркуляторными расстройствами (Подчуфарова Е.В. и др., 2010). Нами установлено, что ДДАВП оптимизировал МК у больных, перенесших инсульт, в условиях его снижения. В этой связи, вероятно, что одним из механизмов редукции спондилогенной боли с применением ДДАВП было улучшение периферической микроциркуляции.

По данным литературы у пациентов с почечной коликой анальгетический эффект ДДАВП наблюдался через 0,5 часа от начала лечения (Kumar S. et al., 2011). Нами показано, что у больных со спондилогенной болью выраженность боли снижалась через 3 часа от начала введения ДДАВП. Таким образом, учитывая данные литературы и полученные результаты, ДДАВП можно отнести к лекарственным средствам с умеренным анальгетическим действием.

Нами показано, что у больных с ДДЗП после терапии ДДАВП наряду с редукцией боли уменьшилась выраженность связанных с ней аффективных расстройств. Известно, что формирование боли и эмоциональных расстройств обусловлено сходными патогенетическими механизмами, в том числе, дисбалансом обмена мозговых нейромедиаторов, дисфункцией ГГНС и изменениями нейропластичности (Вознесенская Т.Г. и др., 2007; Батышева Т.Т. и др., 2009; Одинак М.М. и др., 2009; Bair M.J. et al., 2003; Feng C. et al., 2014; Li X. et al., 2016).

Известно, что DA и NE вовлечены в процесс восприятия боли (Gear R.W., 1999; Hagelberg N. et al., 2004; Wise R.A., 2004). Высвобождение NE во время стресса сопровождается стресс-аналгезией (Pertovaara A., 2006; Doan L. et al., 2015). Как при депрессии, так и при болевом синдроме трансмиссия DA снижена (Winter C., 2007; Finan P.H., 2013; Doan L. et al., 2015). В свою очередь известно, что ДДАВП проявляет модуляторное влияние на трансмиссию DA и NE (Tanaka M., 1977a, b; Delanoy R.L. et al. 1982; van Heuven-Nolsen D. et al., 1985; Kvetnanský R. et al., 1988; Ishizawa H. et al., 1990; Di Michele S. et al., 1996, 1998). В этой связи, выявленный нами анальгетический и антидепрессивный эффект, вероятно, был обусловлен модуляторным влиянием нейропептида на катехоламинергическую передачу.

По данным литературы ДДАВП является селективным агонистом Avpr2 для грызунов и неселективным — для человека (Manning M., 2012). В этой связи анализ механизмов выявленного анальгетического эффекта ДДАВП затруднен в связи с тем, что агонист 2 типа рецепторов может проявлять сродство как к собственным рецепторам, так и к рецепторам AVП 1 типа, к Oхtr (Balázsfi D. et al., 2015). Вместе

с тем, учитывая то, что ДДАВП применялся субэндокринных дозах, можно предположить, что выявленный нами анальгетический эффект при лечении больных со спондилогенными болями был обусловлен активацией скорее  $Avpr2$  или  $Avpr2$ -подобных рецепторов, а не  $Avpr1a$  или  $Oxtr$ .

Таким образом, вазопрессинергическая система вовлечена в модуляцию ноцицепции. При этом роль различных рецепторов АВП в этом процессе различается. Известно, что слабая боль является физиологической, направленной на преодоление вызвавшего её повреждающего фактора. При слабой боли и, соответственно, слабом стрессе, активация  $Avpr1a$  вызывает обезболивание, связанное с модуляцией трансмиссии опиоидов, 5-НТ, ГАМК. При выраженном болевом воздействии и выраженном стрессе активация рецепторов АВП 1 типа ( $Avpr1a$  и  $Avpr1b$ ) сопровождается снижением ПВБ и гипералгезией. При этом активация  $Avpr2$  при любой интенсивности воздействия вызывает обезболивание, обусловленной модуляцией трансмиссии опиоидов, DA, NE. Учитывая особенности активации рецепторов АВП в различных условиях, можно предположить, что сохранение баланса их активности вносит вклад в обеспечение адекватного реагирования системы восприятия боли.

Исследование показало, что ДДАВП эффективен и безопасен в коррекции острой вертеброгенной боли. Выявленные эффекты доказывают перспективность использования агонистов рецепторов АВП 2 типа в лечении болевого синдрома. У больных со слабой и умеренной спондилогенной болью нейропептид может использоваться в режиме монотерапии, а при наличии более выраженного болевого синдрома целесообразно его сочетанное применение с другими лекарственными средствами, что позволит снизить вероятность развития побочных эффектов и повысить эффективность терапии.

#### 4.11. Определение информативности модификации теста А.Р. Лурия для оценки вербальной памяти и обучения у больных с цереброваскулярными заболеваниями

При использовании модифицированного варианта теста А.Р. Лурия у больных с ДЭ и с инсультами выявлено снижение кратковременной, долговременной слухоречевой памяти и обучения. По выраженности нарушений слухоречевой памяти больные с ДЭ и инсультами были сопоставимы. Аналогичные данные ранее были получены при обследовании больных с ЦВЗ другими авторами при использовании теста А.Р. Лурия (Бахарев В.Д., 1989).

Известно, что причиной развития мнестических расстройств у больных с ДЭ является наличие двухсторонних диффузных поражений белого вещества мозга (лейкоареоз или лейкоангиоэнцефалопатия) и/или лакунарных множественных мелкоочаговых поражений (Яхно Н.Н. и др., 2001). У больных с инсультами дополнительно к этим нарушениям формируются более крупные очаговые поражения мозга (Яхно Н.Н. и др., 2001). Эти морфологические перестройки приводят к функциональным расстройствам: нарушению связей между корой и подкорковыми структурами, что вызывает развитие когнитивных, в том числе, мнестических нарушений (Яхно Н.Н. и др., 2001; Захаров В.В. и др., 2003).

Согласно структурно-функциональной модели интегративной работы мозга выявленные нами легкие расстройства вербальной памяти и обучения у больных с ДЭ и инсультами отражали наличие у больных нарушений функционирования преимущественно т.н. «энергетического блока» — блока регуляции общей и избирательной неспецифической активации мозга (Лурия А.Р., 1970). Таким образом, у обследованных больных мнестические нарушения были обусловлены нейродинамическими расстройствами, связанными со снижением общей активности мозга, уровня внимания, повышенной истощаемостью нервных процессов, нарушением избирательности и прочности запоминания. У ряда больных более выраженные расстройства были связаны с нарушениями

функционирования «блока программирования, регуляции и контроля» за психической деятельностью (Лурия А.Р., 1970).

С использованием модификации метода А.Р. Лурия (Степанов И.И. и др., 2011) выявлено, что выраженность нарушений слухоречевой памяти у больных с ДЭ и с инсультами была сопоставима. То есть, развитие у больных с инсультами очаговых поражений мозга не приводило к более выраженным расстройствам вербальной памяти по сравнению с пациентами с ДЭ. Полученные результаты могли быть обусловлены рядом причин: все больные с инсультами перенесли локальные поражения мозга; обследование проводили у больных в периоде остаточных явлений инсульта, когда спонтанные и индуцированные фармакотерапией перестройки мозга были уже в основном завершены; вероятно, инсульты локализовались в областях мозга, не являющихся «стратегически» важными для процессов памяти.

Использованная математическая модель оказалась адекватной для каждой из трёх усреднённых кривых обучения по группе. Была подтверждена целесообразность шестикратного предъявления списка слов, а также использование 16 слов в списке. Испытуемые контрольной группы при 1 предъявлении списков запоминали 8–9 слов, а к концу тестирования — до 16 слов. Этот результат ещё раз подтвердил предположение о том, что для точной оценки объема долговременной памяти целесообразно использовать список слов, в достаточной степени превышающий объём кратковременной слухоречевой памяти, то есть больше чем  $7 \pm 2$  слова. При этом применение списков, состоящих из 16 слов, позволяет оценить состояние вербальной памяти, как у здоровых испытуемых, так и у больных. Это особенно важно, поскольку большинство психологических исследований предполагает необходимость такого сравнения.

Таким образом, в настоящей работе подтверждена высокая информативность модифицированного теста А.Р. Лурия в оценке состояния вербальной памяти и обучения у здоровых, и в диагностике начальных её нарушений при ЦВЗ. У больных с ДЭ и с инсультами с использованием модифицированного теста А.Р. Лурия были обнаружены легкие нарушения слухоречевой памяти, что послужило

формальным основанием для назначения соответствующей фармакотерапии, эффективность которой, как известно, более высокая на ранних стадиях ЦВЗ (Ясно Н.Н. и др., 2001; Боголепова А.Н., 2011; Захаров В.В., 2013).

Следует иметь в виду, что использованный в исследовании экспресс-метод оценки когнитивных функций (MMSE) включает оценку не только состояния памяти, но и ориентацию испытуемого в месте и времени, счет, состояние речевой функции и т.д. (Белова А.Н., 2004). При этом модифицированный тест А.Р. Лурия более специализирован, поскольку позволяет оценить вербальную память, что может быть целью отдельных исследований. Предложенная методика может быть использована как для оценки слухоречевой памяти у здоровых, например, в целях профессионального отбора, так и для диагностики её снижения и мониторинга эффектов фармакотерапии.

#### 4.12. Влияние аргинин-вазопрессина на нарушения вербальной памяти и обучения у больных с инсультами

ДДАВП при и/н введении в субэндокринных дозах не влиял на долговременную вербальную память и обучение у больных, перенесших инсульт.

По данным литературы данные о влиянии АВП на процессы памяти носят противоречивый характер. По данным экспериментальных исследований при активации рецепторов АВП 1 и 2 типа оптимизируются те виды памяти, которые имеют в своей структуре эмоциональную и мотивационную составляющую (Koob G.F. et al., 1981; van Wimersma Greidanus T.B. et al., 1991; De Wied D. et al., 1993; Klimkiewicz T., 2001). Показано также, что при активации Avpr1 улучшалась пространственная и социальная память у грызунов (Insel T.R., 2010). По данным клинических исследований агонист Avpr2, ДДАВП, при и/н введении в эндокринных дозах улучшал вербальную кратковременную и долговременную память у добровольцев, кратковременную вербальную память у больных с ДЭ и с инсультами, у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа (Бахарев В.Д., 1989; Jenkins J.S. et al., 1982). Вместе с тем, при применении ДДАВП в эндокринных



дозах в ряде случаев наблюдались побочные эффекты в виде эйфории, нарушений сна, повышения свертываемости крови (Бахарев В.Д., 1989). Следовательно, использование ДДАВП в эндокринных дозах для лечения мнестических расстройств нецелесообразно. Учитывая данные литературы и результаты собственного исследования, отсутствие влияния ДДАВП на вербальную память у больных с инсультами, исследованную с использованием модифицированного варианта теста А.Р. Лурия, можно объяснить тем, что исследование проводили на ограниченном количестве больных, не отслеживались отдаленные эффекты терапии.

Вазопрессинергическая система участвует в регуляции различных центральных функций, причем результаты активации рецепторов АВП 1 и 2 типа различаются направленностью модуляторного влияния (табл. 28).

Таблица 28

Роль рецепторов вазопрессина в регуляции центральных функций

| Центральная функция и её нарушения   | Рецепторы АВП |        |
|--|---------------|--------|
|  | 1 типа        | 2 типа |
| Стресс-реактивность  | ↑             | — / ↓  |
| Регуляция эмоций.<br>Депрессивность, тревожность                           | ↑             | ↓      |
| Регионарный мозговой кровоток  | ↓             | ↑      |
| Социальные коммуникации.<br>Афазии у больных после инсульта                |               | ↓      |
| Двигательная функция.<br>Гемипарезы, спастичность у больных после инсульта |               | ↓      |
| Чувствительность.<br>Нарушения чувствительности у больных после инсульта   |               | ↓      |
| Восприятие боли.<br>Боль слабая / выраженная                               | ↓ / ↑         | ↓ / ↓  |
| Память.<br>Нарушения памяти у больных с патологией ЦНС                     |               | — / ↓  |

Обозначения: влияние на функцию, патологию: ↑ — усиление; ↓ — редукция; — отсутствие влияния.

Выявлены новые свойства АВП, связанные с его участием в регуляции различных центральных функций путем активации Avpr2. Показан высокий компенсаторно-восстановительный потенциал аналога Avpr2, ДДАВП. Установлено, что Avpr2 вовлечены в модуляцию стресс-реактивности и регуляцию эмоций, в регуляцию речевой и двигательной функции, функции чувствительности

и ноцицепции, в ауторегуляцию мозгового кровотока, а при нарушениях этих функций агонист  $Avpr2$  при интраназальном введении в субэндокринных дозах способствует их редукции. Одним из механизмов восстановления функций ЦНС является позитивное влияние агониста  $Avpr2$  на мозговой кровоток. Общими механизмами влияния агониста  $Avpr2$ , ДДАВП, на восстановление функций мозга после повреждения являются структурно-функциональные перестройки, обусловленные общим активирующим влиянием нейропептида (arousal), его модулирующим влиянием на активность катехоламинергической и опиоидергической систем мозга, нейропротективными и нейротрофическими, антиапоптотическими свойствами, активацией спраутинга и нейрогенеза, модуляцией мозгового кровотока и реорганизацией мозга путем вовлечения структур, имеющих отношение к регуляции той или иной функции ЦНС. Полученные результаты и данные литературы позволяют рассматривать применение агонистов  $Avpr2$  и антагонистов  $Avpr1$  как новое перспективное направление в лечении аффективных расстройств. Агонист  $Avpr2$ , ДДАВП, может быть использован для коррекции нарушений двигательной сферы и функции чувствительности, для восстановления мозгового кровотока после инсульта, в лечении начальных проявлений болезни Паркинсона и паркинсонизма различного генеза, для купирования спондилогенного болевого синдрома.

1. Вазопрессинергическая система участвует в регуляции центральных функций. Рецепторы АВП 2 типа вовлечены в модуляцию стресс-реактивности и регуляцию эмоций, в регуляцию речевой и двигательной функции, функции чувствительности и ноцицепции, в ауторегуляцию мозгового кровотока, а при нарушениях этих функций агонист  $Avpr2$  при интраназальном введении в субэндокринных дозах способствует их редукции.

2. Постинсультная депрессия развивается у больных при повреждении доминантного по двигательной функции полушария, у лиц с нейротизмом и при сочетании нейротизма и экстравертированности.

3. Агонист  $Avpr2$ , 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин, ДДАВП, эффективен в коррекции умеренных и легких апатодинамических депрессий у больных, перенесших инсульт. Эффект однократного курсового применения ДДАВП — стойкий, сохраняется в течение всего периода наблюдений, прослеженного до 1 года.

4. Агонист  $Avpr2$ , ДДАВП, эффективен в лечении хронических афатических постинсультных расстройств. Результаты однократного курсового лечения нейропептидом афазий носят стойкий характер, а повторное курсовое введение ДДАВП индуцирует дальнейшее улучшение речи. У больных с афазиями после инсульта ДДАВП наряду с восстановлением речи повышает исходно сниженные по сравнению с возрастными контрольными значениями средние линейные скорости кровотока в магистральных церебральных артериях. Позитивное влияние нейропептида на мозговой кровоток наблюдается в том сосудистом бассейне, в котором у больных развился инсульт.

5. При сопоставлении эффектов влияния ДДАВП и пирацетама выявлено, что оба препарата вызывают повышение церебрального кровотока у больных в отдаленном периоде инсульта в условиях его снижения. После терапии ДДАВП уменьшается выраженность речевых и двигательных нарушений, после лечения пирацетамом — двигательных расстройств.

6. ДДАВП эффективен в лечении двигательных нарушений у больных, перенесших инсульт. Нейропептид увеличивает мышечную силу и снижает патологически повышенный мышечный тонус, причем более отчетливо в случаях легких гемипарезов, грубой и выраженной спастичности.

7. ДДАВП эффективен в лечении больных с болезнью Паркинсона и с паркинсонизмом различного генеза. После терапии нейропептидом отмечается регресс ведущих моторных симптомов: тремора покоя и действия, ригидности, брадикинезии и гипокинезии. Кроме редукции основных двигательных нарушений, характерных для паркинсонического синдрома, ДДАВП уменьшает выраженность сопутствующих расстройств мотивации.

8. У больных, перенесших инсульт, ДДАВП снижает выраженность нарушений болевой и температурной чувствительности, тактильного и двухмерно-пространственного чувства, способствует редукции расстройств поверхностной и глубокой чувствительности, простых и сложных форм чувствительности.

9. Агонист  $\text{Avpr2}$ , ДДАВП, снижает выраженность острой умеренной и слабой спондилогенной боли у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. У пациентов с ирритативно-рефлекторным синдромом и радикулопатиями лечебный эффект нейропептида проявляется через 3 часа от начала терапии. Наряду с умеренным аналгетическим эффектом ДДАВП снижает выраженность связанных с болью астенодепрессивных расстройств.

10. Модифицированный вариант теста А.Р. Лурия информативен в оценке нарушений вербальной памяти и обучения у больных с цереброваскулярными заболеваниями. У больных с дисциркуляторными энцефалопатиями и инсультами при использовании этого теста выявлено сопоставимое снижение объема кратковременной и долговременной слухоречевой памяти, обучения.

11. У больных с инсультами ДДАВП при однократном курсовом введении в субэндокринных дозах не влияет на нарушения слухоречевой памяти, исследованные с помощью модифицированного варианта теста А.Р. Лурия.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях прогнозирования развития депрессивных состояний после инсульта следует учитывать локализацию инсульта, профиль моторной асимметрии и личностные свойства больных.
2. При лечении эмоциональных, речевых, двигательных расстройств, нарушений чувствительности у больных с инсультами целесообразно использование агониста  $\text{Avpr2}$ , ДДАВП, как в режиме монотерапии, так и в сочетании с традиционным лечением.
3. Применение ДДАВП в лечении больных на начальной стадии болезни Паркинсона и пациентов с паркинсонизмом различного генеза целесообразно, как самостоятельно, так и в сочетании с традиционной терапией, что позволит повысить её эффективность, уменьшить дозировку препаратов, применяющихся при лечении этой патологии, снизить вероятность развития побочных эффектов.
4. С целью коррекции болевого синдрома у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника целесообразно применение ДДАВП в виде монотерапии или в сочетании с общепринятыми лекарственными средствами.

## СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АВП — аргинин-вазопрессин
- АД — артериальное давление
- АКТГ — адренокортикотропный гормон
- БП — болезнь Паркинсона
- БЯШ — большие ядра шва
- ВОП — вентральная область покрышки
- ВП — вазопрессин
- ВСА — внутренняя сонная артерия
- ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
- ГШТД — госпитальная шкала тревоги и депрессии
- ДДАВП — 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин
- ДДЗП — дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника
- ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия
- ЗМА — задняя мозговая артерия
- И.ц.в. — интрацеребровентрикулярное введение
- и/н — интраназальное введение
- ИИ — ишемический инсульт
- КТРГ — кортикотропин-рилизинг гормон
- ЛА — локомоторная активность
- ЛСК — средние линейные скорости кровотока
- МК — мозговой кровоток
- МКБ-10 — Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотр
- мРНК — матричная РНК
- ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
- ПА — позвоночная артерия
- ПВБ — порог восприятия боли
- ПВЯ — паравентрикулярное ядро
- ПД — постинсультные депрессии

- ПМА — передняя мозговая артерия
- СИОЗН — селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина
- СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СМА — средняя мозговая артерия
- СНС — симпатическая нервная система
- СОЯ — супраоптическое ядро
- СХЯ — супрахиазматическое ядро
- УРАИ — условная реакция активного избегания
- УРПИ — условная реакция пассивного избегания
- ХНМК — хроническое нарушение мозгового кровообращения
- ХЯ — хвостатые ядра
- ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания
- ЦНС — центральная нервная система
- ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
- ЦСОВ — центральное серое околосинаптическое вещество
- ШДГ — шкала депрессии Гамильтона
- 5-Н1АА — 5-гидроксииндолуксусная кислота
- 5-НТ1АR, 5-НТ2СR — рецепторы серотонина
- 5-НТ — 5-гидрокситриптамиин, серотонин
- Ach — ацетилхолин
- Avpr1a — рецепторы аргинин-вазопрессина V1a-типа
- Avpr1b — рецепторы аргинин-вазопрессина V1b-типа
- Avpr2 — рецепторы аргинин-вазопрессина V2-типа
- BDNF — мозговой нейротрофический фактор
- DA — дофамин
- DA D2, D3 — подтипы рецепторов дофамина
- DD2R — D2 рецепторы дофамина
- DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV revision) —  
диагностический и статистический указатель психических нарушений
- GC — глюкокортикоидные стероиды



GR — глюкокортикоидные рецепторы

LC — голубое пятно

$M \pm SEM$  — средняя и ошибка средней

MMSE (Mini Mental State Examination) — экспресс-метод оценки

когнитивных функций

NE — норадреналин

NO — окись азота

Oxt — окситоцин

Oxtr — рецепторы окситоцина

UPDRS (Unified Parkinson's disease rating scale) — универсальная шкала болезни Паркинсона

1. Агажян Н. А. Основы физиологии человека / Н. А. Агажян, И. Г. Власова, Н. В. Ермакова, В. И. Торшин. — Москва: Изд-во РУДН, 2004. — 408 С.
2. Азимова Ю. Э. Теноксикам (тексамен) в лечении острой цервикалгии: результаты открытого сравнительного исследования / Ю. Э. Азимова, Г. Р. Табеева // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — Т. 114, № 4. — С. 47–51.
3. Акаранкова Е. С. Неспецифические боли и депрессия в неврологии / Е. С. Акаранкова, М. Ю. Дробижев, О. В. Воробьева с соавт. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — Т. 108, № 12. — С. 4–10.
4. Аршавский Ю. И. Нейронные механизмы памяти: синаптическая и геномная гипотезы / Ю. И. Аршавский // Журн. высш. нервной деятельности им. И.П. Павлова. — 2011. — Т. 61, № 6. — С. 660–674.
5. Балунов О. А. Банк данных постинсультных больных: факторы, влияющие на эффективность реабилитационного процесса / О. А. Балунов // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1994. — Т. 94, № 3. — С. 60–64.
6. Балунов О. А. Динамика очаговых неврологических нарушений у больных, перенесших инсульт / О. А. Балунов, Я. Н. Кушниренко // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2001. — Т. 201, № 5. — С. 4–8.
7. Батышева Т. Т. Результаты изучения эффективности велаксина (венлафаксин) у больных с подострыми и хроническими спондилогенными дорсалгиями / Т. Т. Батышева, П. Р. Камчатнов, М. Е. Гусева и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109, № 5. — С. 32–35.
8. Батышева Т. Т. Результаты применения луцетама у больных с умеренными когнитивными нарушениями различного генеза / Т. Т. Батышева, О. В. Отческая, О. Н. Нестерова и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — Т. 108, № 12. — С. 63–65.

9. Бахарев В. Д. Клиническая нейрофизиология регуляторных пептидов / В. Д. Бахарев — Свердловск: Изд-во Уральского Университета, 1989. — С. 35–42.
10. Безнин Г. В. Влияние 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина на развитие поведенческих и структурно-функциональных нарушений, вызванных витальным стрессом, у крыс / Г. В. Безнин, С. Г. Белокоскова, С. Г. Цикунов // Мат. III Всероссийской научной конференции молодых ученых. «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия». СПб, 12–14 сент. 2016 г. // Мед академ журнал. — 2016. — Т. 16, № 4. — С. 14–15.
11. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Госпитальная шкала тревоги и депрессии / А. Н. Белова, О. Н. Щепетова — Москва: Антидор, 2002. — С. 66–97.
12. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А. Н. Белова. — Москва: Самарский дом печати, 2004. — 434 с.
13. Белокоскова С. Г. Клиническая оценка применения вазопрессина в лечении афазий у постинсультных больных / С. Г. Белокоскова, С. А. Дорофеева, Б. И. Клементьев, О. А. Балунов // Журн. невропатол и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1998. — Т. 98, № 7. — С. 25–28.
14. Белокоскова С. Г. Нейрофизиологический анализ и клиническая оценка применения вазопрессина при лечении постинсультных афазий: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.17, 14.00.13 / Белокоскова С. Г. — Санкт-Петербург, 1999. — 178 с.
15. Беляева Н. А. Комплексное лечение острого периода ишемического инсульта с применением нейропептидов / Н. А. Беляева, А. А. Потапова // Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / отв. ред. А. А. Скоромец, М. М. Дьяконов. — Санкт-Петербург: Наука, 2007. — 200 С.
16. Боголепова А. Н. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярной патологией / А. Н. Боголепова // Лечение заболеваний нервной системы. — 2011. — Т. 3, № 3 (8). — С. 16–22.
17. Бойко А. Н. Опыт амбулаторного применения препарата церебро при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде / А. Н. Бойко, Т. Т.

- Батышева, Л. В. Багирь и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — Т. 107, № 10. — С. 34–40.
18. Болдырев А. А. Новые механизмы регуляции пластичности мозга / А. А. Болдырев, Е. С. Арзуманян, К. Ю. Кулебякин, Т. Т. Березов // Нейрохимия. — 2011. — Т. 28, № 4. — С. 340–344.
19. Брагина Н. Н. Функциональные асимметрии человека / Н. Н. Брагина, Т. А. Доброхотова. — Москва: Медицина, 1988. — 240 С.
20. Брусов О. С. Структурные и функциональные изменения в головном мозге при эмоциональных расстройствах: основы нейроциркуляторной и нейротрофической гипотезы депрессии / О. С. Брусов, М. И. Фактор, А. Б. Катасонов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 112, № 7. — С. 83–88.
21. Будилин С. Ю. Асимметрия содержания дофамина в прилежащем ядре и моторное предпочтение у крыс / С. Ю. Будилин, И. С. Мидзяновская, Н. В. Щеголевский и др. // Журнал ВНД. — 2007. — Т. 57, № 5. — С. 598–603.
22. Вартамян Г. А. Нейрогуморальная индукция структурной и функциональной компенсаторной реорганизации поврежденного мозга / Г. А. Вартамян, Б. И. Клементьев, М. В. Неуймина, Т. А. Новикова // Вестник РАМН. — 1994. — № 1. — С. 25–27.
23. Вартамян Г. А. Химическая симметрия и асимметрия мозга / Г. А. Вартамян, Б. И. Клементьев. — Ленинград: Наука, 1991. — С. 152.
24. Вассерман Л. И. Методы нейропсихологической диагностики. Практическое руководство / Л. И. Вассерман, С. А. Дорофеева, Я. А. Меерсон. — Санкт-Петербург: Изд-во Стройлеспечать, 1997. — 304 С.
25. Вейн А. М. Депрессии в неврологической практике / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, В. Л. Голубев, Г. М. Дюкова. — Москва: МИА, 2007.
26. Вербицкая С. В. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции / С. В. Вербицкая, В. А. Парфенов // Неврол. журн. — 2008. — № 4. — С. 45–48.

27. Виленский Б. С. Применение церебролизина при ишемическом инсульте / Б. С. Виленский, Г. М. Семенова, Е. А. Широков // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1999. — Т. 99, № 4. — С. 65–69.
28. Вознесенская Т. Г. Опыт применения антидепрессанта симбалта при хронических болях в спине / Т. Г. Вознесенская, А. Р. Леонова, И. В. Каверина // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — Т. 107, № 7. — С. 20–24.
29. Гайдар Б. В. Ультразвуковые методы исследования в диагностике поражений ветвей дуги аорты / Б. В. Гайдар, И. П. Дуданов, В. Е. Парфенов и др. — Петрозаводск: Изд-во ВМедА. — 1994. — 71 С.
30. Голубев В. Л. Болевые синдромы в неврологической практике / В. Л. Голубев. — Москва: МЕДпресс-информ, 2010.
31. Гомазков О. А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал / О. А. Гомазков // Успехи физиол. наук. — 2005. — Т. 36, № 2. — С. 22–40.
32. Гомазков О. А. Системы нейрохимической регуляции при патологии мозга / О. А. Гомазков. // Биомед химия. — 2004. — Т. 50, № 4. — С. 321–343.
33. Гомазков О. А. Функциональная биохимия регуляторных пептидов / О. А. Гомазков. — Москва: ВО Наука, 1992.
34. Гуревич М. И. Связанные с возрастом характеристики эффектов вазопрессина на гладкие мышцы сосудов мозга человека / М. И. Гуревич, И. В. Фролькис, Т. Н. Коваленко, В. А. Диброва // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. — 1989. — Т. 75, № 11. — С. 1554–1559.
35. Гусев Е. И. Клинические и фармакоэкономические особенности применения церебролизина в восстановительном лечении ишемического инсульта / Е. И. Гусев, А. Б. Гехт, Ю. Б. Белоусов с соавт. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — Т. 107, № 10. — С. 26–32.
36. Гусев Е. И. Метаболическая терапия ишемического инсульта: применение ноотропила / Е. И. Гусев, Г. С. Бурд, А. Б. Гехт и др. // Журн. невропатол. и психиатр им. С.С. Корсакова. — 1997. — Т. 99, № 10. — С. 24–28.

37. Гусев Е. И. Неврология: национальное руководство / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова, А. Б. Гехт. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 1040 С.
38. Гусев Е. И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. II. Вторичная нейропротекция / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2002. — Т. 102, № 6. — С. 7–8.
39. Гусев Е. И. Нейропротективное действие глицина в остром периоде ишемического инсульта / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, И. А. Комиссарова с соавт. // Журн неврологии и психиатр им. С.С. Корсакова. — 1999. — Т. 99, № 2. — С. 12–20.
40. Гусев Е. И. Церебральная и центральная гемодинамика у больных вертебрально-базиллярным инсультом / Е. И. Гусев, Л. И. Пышкина, Ф. К. Дзугаева и др. // Журн. невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова. — 1994. — Т. 94. № 2. — С. 9–11.
41. Дамулин И. В. Гетерогенность постинсультных когнитивных нарушений: диагностические и терапевтические аспекты / И. В. Дамулин // Неврология, нейропсихология, психосоматика. — 2013. — № 1. — С. 27–33.
42. Дамулин И. В. Инсульт и нейропластичность / И. В. Дамулин, Е. В. Екушева // Журнал неврол и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014а. — Т. 214, № 12. — С. 136–142.
43. Дамулин И. В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение / И. В. Дамулин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109, № 4. — С.4–8.
44. Дамулин И. В. Постинсультная деменция. Некоторые диагностические и терапевтические аспекты / И. В. Дамулин // Психиатрия и фармакотерапия. — 2005. — № 7. — С. 23–28.
45. Дамулин И. В. Процессы нейропластичности после инсульта / И. В. Дамулин, Е. В. Екушева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2014б. — № 3. — С. 69–74.

46. Дамулин И. В. Терапевтические возможности при болях в спине вертеброгенного генеза (применение кетопрофена и другие методы лечения / И. В. Дамулин. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014с. — Т. 114, № 2. — С. 81–86.
47. Дамулина А. И. Постинсультные когнитивные нарушения / А. И. Дамулина, Р. Н. Коновалов, А. С. Кадыков // Неврол. журн. — 2015. — Т. 20, № 1. — С. 12–19.
48. Екушева Е. В. Реабилитация после инсульта: значение процессов пластичности и сенсомоторной интеграции / Е. В. Екушева, И. В. Дамулин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — Т. 113, № 12, выпуск 2. — С. 35–41.
49. Жаворонкова Е. А. Правши-левши: межполушарная асимметрия биопотенциалов мозга человека / Е. А. Жаворонкова. — Краснодар: Экоинвес, 2009.
50. Жулев Н. М. Цереброваскулярные заболевания. Профилактика и лечение инсультов / Н. М. Жулев, В. Г. Пустозеров, С. Н. Жулев. — Санкт-Петербург: Невский Диалект, 2002. — 384 С.
51. Захаров В. В. Нарушения памяти / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно — Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 160 с.
52. Захаров В. В. Современные подходы к терапии когнитивных нарушений, не достигающих выраженности деменции / В. В. Захаров // Эффективная фармакотерапия. — 2013. — № 57. — С. 56–61.
53. Ильин Е. П. Дифференциальная психофизиология / Е. П. Ильин — Санкт-Петербург: Питер, 2001. — С. 464.
54. Исмагилов М. Ф. Оценка эффективности церетона в остром периоде ишемического инсульта / М. Ф. Исмагилов, О. В. Василевская, Р. Т. Гайфутдинов и др. // Журн неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109, № 3. — С. 35–36.
55. Кадыков А. С. Ранняя реабилитация больных, перенесших инсульт. Роль медикаментозной терапии / А. С. Кадыков, Н. В. Шапрахонова // Нервные болезни. — 2014. — № 1. — С. 22–25.

56. Кадыков А. С. Реабилитация неврологических больных / А. С. Кадыков, Л. А. Черникова, Н. В. Шапрахонова — Москва: МЕДпресс-информ. — 2009.
57. Камкин А. Фундаментальная и клиническая физиология / А. Камкин, А. Каменский. — Москва: Academia, 2004. — 1080 с.
58. Катунина Е. А. Применение ипидакрина в восстановительном периоде ишемического инсульта / Е. А. Катунина // Рос. мед. журн. — 2008. — Т. 16, № 12. — С. 1633.
59. Ким А. В. Хирургическое лечение больных с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии в остром периоде / А. В. Ким, Г. И. Антонов, В. А. Лазарев с соавт. // Нейрохирургия. — 2014. — № 1. — С. 126–131.
60. Клементьев Б. И. Выделение фактора позной асимметрии при правосторонней гемисекции спинного мозга / Б. И. Клементьев, А. С. Молокоедов, Н. В. Бушуев с соавт. // ДАН СССР. — 1986. — № 291. — С. 737–741.
61. Клементьев Б. И. Исследование роли нейропептидных факторов в формировании центральных двигательных асимметрий. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.13, 03.00.04. / Б. И. Клементьев. — Ленинград, 1988. — 40 с.
62. Ковальчук В. В. Современные аспекты реабилитации больных, перенесших инсульт / В. В. Ковальчук, М. Д. Богатырева, Т. И. Минуллин // Журнал неврол и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — Т. 104, № 6. — С. 101–105.
63. Констандов Э. А. Психофизиология сознания и бессознательного / Э. А. Констандов — Санкт-Петербург: Питер, 2004. — 167 с.
64. Концевой В. А. Депрессия и парадепрессивные расстройства при церебральном инсульте: эпидемиология, патогенез и факторы риска / В. А. Концевой, В. И. Скворцова, Е. А. Петрова, М. А. Савина // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109, № 8. — С. 4–10.
65. Концевой В. А. Сосудистые депрессии / В. А. Концевой, А. В. Медведев // Вестн. РАМН. — 2011. — № 4. — С. 31–38.
66. Костенко Е. В. Комплексная реабилитация больных с постинсультной спастичностью руки в раннем восстановительном периоде инсульта / Е. В.



Костенко, Л. В. Петрова, П. А. Ганжула и др. // Лечебное дело. — 2012.— № 2. — С. 46–57.

67. Кривонос О. В. Применение антагониста глутаматных NMDA-рецепторов ПК-Мерц в остром периоде инсульта / О. В. Кривонос, Н. А. Амосова, И. Г. Смоленцева // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109, № 4. — С. 72–74.

68. Крыжановский Г. Н. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, лечение, профилактика) / Г. Н. Крыжановский, И. Н. Карабань, С. В. Магаева и др. — Москва: Медицина, 2002. — 336 С.

69. Левин О. С. Комплекс витаминов группы В (мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии / О. С. Левин, И. А. Мосейкин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109, № 10. — С. 30–35.

70. Литвиненко И. В. Болезнь Паркинсона / И. В. Литвиненко — Москва: Миклош, 2006. — С. 16–20.

71. Лобзин В. С. Лечение мигрени вазопрессинном / В. С. Лобзин, Н. С. Васильев // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1989. — Т. 89, № 1. — С. 54–58.

72. Лурия А. Р. Мозг человека и психические процессы / А. Р. Лурия. — Москва: Педагогика, 1970. — 2 Т. — С. 16–17.

73. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных повреждениях мозга / Лурия А. Р. — Москва: Изд-во МГУ, 1962 — 962 С.

74. Максимова М. Ю. Предупреждение прогрессирования когнитивных нарушений у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга / М. Ю. Максимова, С. Л. Тимербаева, И. Н. Смирнова, З. А. Суслина // Трудный пациент. — 2011. — Т. 9, № 6. — С. 23–29.

75. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — Москва: Новая волна, 2010. — 540 С.

76. Медведев С. В. Исследование методом позитронно-эмиссионной томографии обработки мозгом человека различных характеристик зрительно предъявляемых слов. Сообщение II. Мозговая система обеспечения чтения слов / С. В. Медведев, Н. П. Бехтерева, В. А. Воробьев с соавт. // Физиология человека. — 1996. — Т. 22, № 3. — С. 5–10.
77. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. ВОЗ. Женева. — 1995. 10 пересмотр. 1 (часть 1).
78. Назинян А. Г. Возможности транскраниальной доплерографии при хронических нарушениях мозгового кровообращения / А. Г. Назинян, Т. Е. Шмидт // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2001. — Т. 101, № 8. — С. 35–39.
79. Никишина В. Б. Восприятие эмоций у больных с ишемическим инсультом / В. Б. Никишина, Е. А. Петраш, И. В. Запесоцкая // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2015. — Т. 115, № 10. — С. 4–9.
80. Одес Л. Н. Влияние вазопрессина на состояние двигательной функции после органических повреждений мозга: дис. ... к.м.н.: 14:11:17 / Л. Н. Одес. — Санкт-Петербург. 1996. — 19 с.
81. Одинак М. М. Клиническая диагностика в неврологии / М. М. Одинак, Д. Е. Дыскин. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2007. — 528 С.
82. Одинак М. М. Новое в терапии острой и хронической патологии нервной системы (нейромедиаторная терапия при патологии нервной системы) / М. М. Одинак, И. А. Вознюк. — Санкт-Петербург: Изд-во ВМедА. — 2001.
83. Одинак М. М. Симбалта в лечении хронических болевых синдромов / М. М. Одинак, А. В. Кашин, А. Ю. Емелин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109, № 3. — С. 32–34.
84. Одинак М. М. Сосудистые заболевания головного мозга / М. М. Одинак, А. А. Михайленко, Ю. С. Иванов, Г. Ф. Семин. — Санкт-Петербург: Изд-во Гиппократ, 1997. — 160 с.

85. Перфилова В. Н. Участие гамма-амимаслянокислотноергической системы в регуляции мозгового кровотока / В. Н. Перфилова, Л. Е. Бородкина // Вестн. Рос. военно-мед. академии. — 2015. — Т. 1, № 45. — С. 203–211.
86. Петрова Е. А. Постинсультные аффективные расстройства. / Е. А. Петрова, М. А. Савина, Н. А. Георгиевская и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2011. — Т. 111, № 11. — С. 12–17.
87. Пилипович А. А. Нарушения памяти и роль пронорана в их коррекции / А. А. Пилипович // Эффективная фармакотерапия. — 2016. — № 6. — С. 8–16.
88. Подчуфарова Е. В. Боль в спине / Е. В. Подчуфарова, Н. Н. Яхно. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 368 с.
89. Путилина М. В. Роль нейропротекции в ранней реабилитации пациентов после инсульта с позиций доказательной медицины / М. В. Путилина // Лечебное дело. — 2013. — № 2. — С. 23–30.
90. Пчелинцева Т. Р. Влияние дофамина на кровообращение и метаболизм в головном мозге в условиях ишемии / Т. Р. Пчелинцева, В. Е. Погорелый, М. Д. Гаевый // Фармакология и токсикология. — 1989. — Т. 52, № 2. — С. 37–40.
91. Сапронов Н. С. Восстановительное лечение нарушения памяти у больных наркоманией и алкоголизмом с использованием акупунктуры / Н. С. Сапронов, П. Д. Шабанов, И. И. Степанов и др. // Мед. академ. журн. — 2010. — Т. 10, № 4. — С. 229–234.
92. Сапронов Н. С. Фармакологическая коррекция нарушения памяти у больных алкоголизмом: анализ результатов с приложением новой математической модели / Н. С. Сапронов, И. И. Степанов, Н. А. Лосев, П. Д. Шабанов // Мед. Акад. Журн. — 2011. — Т. 11, № 4. — С. 97–102.
93. Симонов П. В. Лекции о работе головного мозга. Потребностно-информационная теория высшей нервной деятельности / П. В. Симонов. — Москва: Институт психологии РАН, 1998. — 98 с.
94. Симонов П. В. Мотивационный мозг. Высшая нервная деятельность и естественная основа общей психологии / Симонов П. В. — Москва: Наука, 1987.

95. Скворцова В. И. Патогенетические особенности развития постинсультных аффективных расстройств / В. И. Скворцова, Е. А. Петрова, О. С. Брусов и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2010. — Т. 110, № 7. — С. 35–40.
96. Скоромец А. А. Диагностика и принципы патогенетической терапии дисциркуляторной энцефалопатии / А. А. Скоромец, А. М. Никифоров. — Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 104 С.
97. Скоромец А. А. Лечение поясничных спондилогенных неврологических синдромов / А. А. Скоромец. — Санкт-Петербург: Гиппократ, 2001.
98. Скоромец А. А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. Руководство для врачей / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. — Санкт-Петербург: Политехника, 2007. — 615 с.
99. Скороходов А. П. Опыт применения кортексина в лечении ишемического и геморрагического инсульта / А. П. Скороходов // Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии. — Санкт-Петербург: Наука, 2006. — С. 69–81.
100. Сорокина Н. Д. Нарушения разных видов памяти у больных с инсультом / Н. Д. Сорокина, В. А. Карлов, Г. В. Селицкий // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2001. — Т. 101, № 1. — С. 7–11.
101. Стаховская Л. В. Память и её нарушения / Л. В. Стаховская // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2000. — Т. 100, № 7. — С. 45–49.
102. Степанов И. И. Информативность математической модели процесса обучения / И. И. Степанов, М. М. Даниловский, О.М. Ефремов, Н. П. Майданов // Информационно-управляющие системы. — 2011. — № 1. — С. 34–40.
103. Степанов И. И. Методология изучения памяти при фармакологической коррекции ее нарушений у больных алкоголизмом, перенесших черепно-мозговую травму / И. И. Степанов, И. В. Гаврилова, Н. А. Лосев, Н. С. Сапронов и др. // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2012. — Т. 10, № 1. — С. 39–46.
104. Суслина З. А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / З. А. Суслина, М. А. Пирадов. — Москва: МЕДпресс-информ, 2008. — 288 с.

105. Федорова Н. В. Применение агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона / Н. В. Федорова, И. Г. Смоленцева, О. С. Левин // Неврол. журн. — 2002. — № 1. — С. 41–45.
106. Физиология человека: Атлас динамических схем / ред. К. В. Судаков, В. В. Андрианов, Ю. Е. Вагин, И. И. Киселева. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 416 с.
107. Хомская Е. Д. Мозг и эмоции / Е. Д. Хомская, Н. Я. Батова — Москва: Изд-во МГУ, 1992.
108. Хомская Е. Д. Нейропсихология / Е. Д. Хомская. — Санкт-Петербург: Питер, 2005. — 496 С.
109. Чернышева Т. В. Валидация русскоязычных версий некоторых опросников у больных с синдромами боли в нижней части спины / Т. В. Чернышева, Г. Г. Багирова // Научно-практическая ревматология. — 2005. — № 4. — С. 24–28.
110. Шахпаронова Н. В. Когнитивные нарушения у постинсультных больных с глубокой локализацией полушарного очага / Н. В. Шахпаронова, Е. М. Кашина, А.С. Кадыков // Анналы клинич. и эксперимент. неврологии. — 2010. — Т. 4, № 3. — С. 4–9
111. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт // Журн невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1985. — Т 85, № 9. — С. 1281–1288.
112. Шмонин А. А. Современная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения / А. А. Шмонин, В. С. Краснов, И. А. Шмонина, Е. В. Мельникова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2015. — № 1. — С. 99–106.
113. Шток В. Н. Болезнь Паркинсона // Экстрапирамидные расстройства / В. Н. Шток, Н. В. Федорова / Под ред. В. Н. Штока и др. — Москва: МЕДпресс-информ, 2002. — С. 94–122.
114. Шульгина И. П. Исследование роли гипофиза в фиксации позной асимметрии на сегментарном уровне при гемисекции спинного мозга / И. П. Шульгина, Б. И. Клементьев, Г. А. Варганян // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. — 1984. — Т. 84. — С. 394 — 396.

115. Яхно Н. Н. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (по данным российского мультицентрового исследования «Фуэте») / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров, Е. Я. Страчунская и др. // Неврол. журн. — 2012. — Т. 17, № 4. — С. 4955.
116. Яхно Н. Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения / Н. Н. Яхно, О. С. Левин, И. В. Дамулин // Неврол. журн. — 2001. — № 3. — С. 10–19.
117. Aarts M. M. Novel concepts in excitotoxic neurodegeneration after stroke / M. M. Aarts, M. Arundine, M. Tymianski // *Expert Rev Mol Med*. — 2003. — Vol. 5, № 30. — P. 1–22.
118. Abe Y. Pharmacological characterization of RS-1259, an orally active dual inhibitor of acetylcholinesterase and serotonin transporter, in rodents: possible treatment of Alzheimer's disease / Y. Abe, A. Aoyagi, T. Hara et al. // *J Pharmacological Sciences*. — 2003. — Vol. 93, № 1. — P. 95–105.
119. Abela E. Lesions to primary sensory and posterior parietal cortices impair recovery from hand paresis after stroke / E. Abela, J. Missimer, R. Wiest et al. // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7, № 2. — e31275.
120. Aben I. A comparative study into the one-year cumulative incidence of depression after stroke and myocardial infarction / I. Aben, F. Verhey, J. Strik et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. — 2003. — № 74. — P. 581–585.
121. Aben I. Focal or generalized vascular brain damage and vulnerability to depression after stroke: a 1-year prospective follow-up study / I. Aben, J. Lodder, A. Honig et al. // *International Psychogeriatrics*. — 2006. — Vol. 18, № 1. — P. 19–35.
122. Aben I. Personality and vulnerability to depression in stroke patients: a 1-year prospective follow-up study / I. Aben, J. Denollet, R. Lousberg et al., // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33, № 10. — P. 2391–2395.
123. Abo M. Neuroimaging and neurorehabilitation for aphasia / M. Abo, W. Kakuda // *Brain Nerve*. — 2010. — Vol. 62, № 2. — P. 141–149.

124. Adamaszek M. Neural correlates of impaired emotional face recognition in cerebellar lesions / M. Adamaszek, K.C. Kirkby, F. D'Agata et al. // *Brain Res.* — 2015. — № 1613. — P. 1–12.
125. Aguilera G. The parvocellular vasopressinergic system and responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during chronic stress / G. Aguilera, S. Subburaju, S. Young, J. Chen // *Prog Brain Res.* — 2008. — № 170. — P. 29–39.
126. Aguilera G. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation / G. Aguilera, C. Rabadan-Diehl // *Regul Peptides.* — 2000. — № 96. — P. 23–29.
127. Ahn D. K. Microinjection of arginine vasopressin into the central nucleus of amygdala suppressed nociceptive jaw opening reflex in freely moving rats / D. K. Ahn, K. H. Kim, J. S. Ju et al. // *Brain Res Bull.* — 2001. — Vol. 55, № 1. — P. 117–121.
128. Alescio-Lautier B. Neuromodulation of memory in the hippocampus by vasopressin / B. Alescio-Lautier, V. Paban, B. Soumireu-Mourat // *Eur J Pharmacol.* — 2000. — Vol. 405, № 1–3. — P. 63–72.
129. Alex K. D. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission / K. D. Alex, E. A. Pehek // *Pharmacol Ther.* — 2007. — Vol. 113, № 2. — P. 296–320.
130. Alexopoulos G. S. Vascular depression: a new view of late-onset depression / G. S. Alexopoulos, M. L. Bruce, D. Silbersweig et al. // *Dialogues Clin Neurosci.* — 1999. — Vol. 1, № 2. — P. 68–80.
131. Alexopoulos G. S. Depressive disorders and cerebrovascular disease / G. S. Alexopoulos, B. S. Meyer, H. Lavretsky et al. // *Vascular Disease and affective disorders* / Eds E. Chiu et al. — London: Martin Dunitz, 2002, Ch. 9. — P. 127–143.
132. Allaman-Exertier G. Vasopressin modulates lateral septal network activity via two distinct electrophysiological mechanisms / G. Allaman-Exertier, I. Reymond-Marron, E. Tribollet, M. Raggenbass // *Eur J Neurosci.* — 2007. — № 26. — P. 2633–2642.
133. Alonso G. Vasopressin and angiogenesis / G. Alonso // *J Soc Biol.* — 2009. — Vol. 203, № 1. — P. 39–47.

134. Alonso G. Intrahypothalamic angiogenesis induced by osmotic stimuli correlates with local hypoxia: a potential role of confined vasoconstriction induced by dendritic secretion of vasopressin / G. Alonso, E. Gallibert, C. Lafont, G. Guillon // *Endocrinology*. — 2008. — Vol. 149, № 9. — P. 4279–4288.
135. Alonso R. Blockade of CRF(1) or V(1b) receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression / R. Alonso, G. Griebel, G. Pavone et al. // *Mol Psychiatry*. — 2004. — Vol. 9, № 3. — P. 278–286.
136. Altier N. The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia / N. Altier, J. Stewart // *Life Sci*. — 1999. — № 65. — P. 2269–2287.
137. Andresen J. Endothelial influences on cerebrovascular tone / J. Andresen, N. I. Shafi, R.M. Jr. Bryan // *J Appl Physiol*. — 2006. — Vol. 100, № 1. — P. 318–327.
138. Anisman H. Influence of continuous infusion of interleukin-1 $\beta$  on depression-related processes in mice: corticosterone, circulating cytokines, brain monoamines, and cytokine mRNA expression / H. Anisman, J. Gibb, S. Hayley // *Psychopharmacology*. — 2008. — Vol. 199, № 2. — P. 231–244.
139. Apkarian A. V. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease / A. V. Apkarian, M. C. Bushnell, R. D. Treede, J. K. Zubieta // *Eur J Pain*. — 2005. — № 9. — P. 463–484.
140. Ara J. Hypoxic-preconditioning induces neuroprotection against hypoxia-ischemia in newborn piglet brain / J. Ara, S. Fekete, M. Frank et al. // *Neurobiol Dis*. — 2011. — Vol. 43, № 2. — P. 473–485.
141. Arai K. Cellular mechanisms of neurovascular damage and repair after stroke / K. Arai, J. Lok, Sh. Guo et al. // *J Child Neurol*. — 2011. — Vol. 26, №9. — P. 1193–1198.
142. Armulik A. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises / A. Armulik, G. Genove, C. Betsholtz // *Dev Cell*. — 2011. — № 21. — P. 193–215.
143. Arrigo A. Constrained spherical deconvolution analysis of the limbic network in human, with emphasis on a direct cerebello-limbic pathway / A. Arrigo E. Mormina, G. P. Anastasi et al. // *Front Hum Neurosci*. — 2014. — № 8. — P. 987.



144. Arvidsson A. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke / A. Arvidsson, T. Collin, D. Kirik et al. // *Nat Med.* — 2002. — Vol. 8, № 9. — P. 963–970.
145. Ashtary F. A randomized, double-blind trial of bromocriptine efficacy in nonfluent aphasia after stroke / F. Ashtary, M. Janghorbani, A. Chitsaz et al. // *Neurology.* — 2006. — Vol. 66, № 6. — P. 914–916.
146. Aspé-Sánchez M. Oxytocin and Vasopressin Receptor Gene Polymorphisms: Role in Social and Psychiatric Traits / M. Aspé- Sánchez, M. Moreno, M.I. Rivera et al. // *Front Neurosci.* — 2016. — № 9. — P. 510.
147. Atherton L. A. Memory trace replay: the shaping of memory consolidation by Neuromodulation / L. A. Atherton, D. Dupret, J. R. Mellor // *Trends Neurosci.* — 2015. — Vol. 38, № 9. — P. 560–570.
148. Azuma N. Effects of [Arg8]-vasopressin on regional cerebral blood flow in spontaneously hypertensive rats / N. Azuma, Y. Sugimoto, M. Mio et al. // *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* — 2003. — Vol. 25, № 3. — P. 193–197.
149. Bair M. J. Depression and pain comorbidity: a literature review / M. J. Bair, R. L. Robinson, W. Katon, K. Kroenke // *Arch Intern Med.* — 2003. — Vol. 163, № 20. — P. 2433–2445.
150. Balázsfi D. Restoration of peripheral V2 receptor vasopressin signaling fails to correct behavioral changes in Brattleboro rats / D. Balázsfi, O. Pintér, B. Klausz et al. // *Psychoneuroendocrinology.* — 2015. — № 51. — P. 11–23.
151. Bao L. L. The influence of psychological stress on arginine vasopressin concentration in the human plasma and cerebrospinal fluid / L. L. Bao, W. Q. Jiang, F. J. Sun et al. // *Neuropeptides.* — 2014. — Vol. 48, № 6. — P. 361–369.
152. Barbas H. Frontal-thalamic circuits associated with language / H. Barbas, M. Á. García-Cabezas, B. Zikopoulos // *Brain Lang.* — 2013. — Vol. 126, № 1. — P. 49–61.
153. Bardin L. The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain / L. Bardin // *Behavioural Pharmacology.* — 2011. — Vol. 22, № 5–6. — P. 390–404.

154. Baribeau D. A. Oxytocin and vasopressin: linking pituitary neuropeptides and their receptors to social neurocircuits / D. A. Baribeau, E. Anagnostou // *Front Neurosci.* — 2015. — № 9. — P. 335.
155. Baumann O. Consensus paper: the role of the cerebellum in perceptual processes / O. Baumann, R. J. Borra, J. M. Bower et al. // *Cerebellum.* — 2015. — Vol. 14, № 2. — P. 197–220.
156. Baylis P. H. Plasma vasopressin response to hypertonic saline infusion to assess posterior pituitary function / P. H. Baylis, G. L. Robertson // *J R Soc Med.* — 1980. — № 73. — P. 255–260.
157. Beckwith B. E. Failure of posttrial administration of vasopressin analogue (DDAVP) to influence memory in healthy, young, male volunteers / B. E. Beckwith, T. V. Petros, P. J. Bergloff et al. // *Peptides.* — 1995. — Vol. 16, № 8. — P. 1327–1328.
158. Beckwith B. E. Vasopressin analog (DDAVP) improves memory in human males / B. E. Beckwith, R. E. Till, V. Schneider // *Peptides.* — 1984. — Vol. 5, № 4. — P. 819–822.
159. Beckwith B. E. Vasopressin analogue (DDAVP) facilitates recall of narrative prose / B. E. Beckwith, T. V. Petros, P. J. Bergloff, R. J. Staebler // *Behav Neurosci.* — 1987. — Vol. 101, № 3. — P. 429–432.
160. Benedict R.H.B. Effects of using same- versus alternate-form memory tests during short-interval repeated assessments in multiple sclerosis // *J Int Neuropsychol Soc.* — 2005. — Vol. 11, № 6. — P. 727–736.
161. Ben-Efraim Y. J. Family-based study of AVPR1B association and interaction with stressful life events on depression and anxiety in suicide attempts // Y. J. Ben-Efraim, D. Wasserman, J. Wasserman, M. Sokolowski // *Neuropsychopharmacology.* — 2013. — Vol. 38, № 8. — P. 1504–1511.
162. Berlanga C. Personality and clinical predictors of recurrence of depression / C. Berlanga, G. Heinze, M. Torres et al. // *Psychiatr Serv.* — 1999. — Vol. 50, № 3. — P. 376–380.

163. Berridge C. W. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes / C. W. Berridge, B. D. Waterhouse // *Brain Res Brain Res Rev.* — 2003. — № 42. — P. 33–84.
164. Besson C. Asymmetrical involvement of mesolimbic dopaminergic neurons in affective perception / C. Besson, A. Louilot // *Neuroscience.* — 1995. — Vol. 68, № 4. — P. 963–968.
165. Besson J. M. The neurobiology of pain / J. M. Besson // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353, № 9164. — P. 1610–1615.
166. Bester-Meredith J. K. Vasopressin Proves Es-sense-tial: Vasopressin and the Modulation of Sensory Processing in Mammals / J. K. Bester-Meredith, A. P. Fancher, G. E. Mammarella // *Front Endocrinol (Lausanne).* — 2015. — № 6. — P. 5–35.
167. Bhogal S. K. Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature / S. K. Bhogal, R. Teasell, N. Foley, M. Speechley // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35, № 3. — P. 794–802.
168. Bielsky I. F. Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice / I. F. Bielsky, S. B. Hu, K. L. Szegda et al. // *Neuropsychopharmacology.* — 2004. — Vol. 29, № 3. — P. 483–493.
169. Bielsky I. F. The V1a vasopressin receptor is necessary and sufficient for normal social recognition: a gene replacement study / I. F. Bielsky, S. B. Hu, X. Ren et al. // *Neuron.* — 2005. — Vol. 47, № 4. — P. 503–513.
170. Biller J. Spontaneous improvement after acute ischemic stroke. A pilot study / J. Biller, B. B. Love, E. E. Marsh et al. // *Stroke.* — 1990. — Vol. 21, № 7. — P. 1008–10012.
171. Binshtok A. M. Nociceptors are interleukin-1beta sensors / A. M. Binshtok, H. Wang, K. Zimmermann et al. // *J Neurosci.* — 2008. — № 28. — P. 14062–14073.
172. Blandini F. Peripheral levels of BDNF and NGF in primary headaches / F. Blandini, L. Rinaldi, C. Tassorelli et al. // *Cephalalgia.* — 2006. — Vol. 26, № 2. — P. 136–142.
173. Bleickardt C. J. Characterization of the V1a antagonist, JNJ-17308616, in rodent models of anxiety-like behavior / C. J. Bleickardt, D. E. Mullins, C. P. Macsweeney et al. // *Psychopharmacology (Berl).* — 2009. — Vol. 202, № 4. — P. 711–718.

174. Bodnar R. J. Modulation of nociceptive thresholds by vasopressin in the Brattleboro and normal rat / R. J. Bodnar, M. M. Wallace, J. H. Kordower et al. // *Ann N Y Acad Sci.* — 1982. — № 394. — P. 735–739.
175. Boer G. J. Neuropeptide effects on brain development to be expected from behavioral teratology / G. J. Boer, D. F. Swaab // *Peptides.* — 1985b. — № 6, Suppl 2. — P. 21–28.
176. Boer G. J. Vasopressin and brain development: studies using the Brattleboro rat / G. J. Boer // *Peptides.* — 1985a. — № 6, Suppl 1. — P. 49–62.
177. Bogousslavsky J. William Feinberg lecture 2002: emotion, mood, and behavior after stroke / J. Bogousslavsky // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34, № 4. — P. 1046–1050.
178. Bohannon R. W. Upper extremity strength deficits in hemiplegic stroke patients: relationship between admission and discharge assessment and time since onset / R. W. Bohannon, M. B. Smith // *Arch Phys Med Rehabil.* — 1987. — Vol. 68, № 3. — P. 155–157.
179. Bohnen N. I. Imaging: What can it tell us about parkinsonian gait? / N. I. Bohnen, K. Jahn // *Mov Disord.* — 2013. — Vol. 28, № 11. — P. 1492–1500.
180. Bomholt S. F. Normal hypothalamo-pituitary-adrenal axis function in a rat model of peripheral neuropathic pain / S. F. Bomholt, J. D. Mikkelsen, G. Blackburn-Munro // *Brain Res.* — 2005. — Vol. 1044, № 2. — P. 216–226.
181. Bor-Seng-Shu E. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance / E. Bor-Seng-Shu, W. S. Kita, E. G. Figueiredo et al. // *Arq Neuropsiquiatr.* — 2012. — Vol. 70, № 5. — P. 352–356.
182. Borsook D. A key role of the basal ganglia in pain and analgesia—insights gained through human functional imaging / D. Borsook, J. Upadhyay, E. H. Chudler, L. Becerra // *Mol. Pain.* — 2010. — № 6. — P. 27.
183. Borsook D. Reward deficiency and anti-reward in pain chronification / D. Borsook, C. Linnman, V. Faria et al. // *Neurosci Biobehav Rev.* — 2016. № 68. — P. 282–297.
184. Borta A. Dopamine and adult neurogenesis / A. Borta, G.U. Höglinger // *J Neurochem.* — 2007. — Vol. 100, № 3. — P. 587–595.

185. Boyer E. W. The serotonin syndrome / E. W. Boyer, M. Shannon // *N Engl J Med*. — 2005. — Vol. 352, № 11. — P. 1112–1120.
186. Brefel-Courbon C. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study / C. Brefel-Courbon, P. Payoux, C. Thalamas et al. // *Mov Disord*. — 2005. — Vol. 20, № 12. — P. 1557–1563.
187. Breuer M. E. SSR149415, a non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, has long-lasting antidepressant effects in the olfactory bulbectomy-induced hyperactivity depression model / M. E. Breuer, M. M. van Gaalen, W. Wernet et al. // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. — 2009. — Vol. 379, № 1. — P. 101–106.
188. Brian J. E. Recent insights into the regulation of cerebral circulation / J. E. Brian, F. M. Faraci, D. D. Heistad // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. — 1996. — Vol. 23, № 6–7. — P. 449–457.
189. Brinton R. D. Vasopressin-induced neurotrophism in cultured hippocampal neurons via V1 receptor activation / R. D. Brinton, A. W. Monreal, J. G. Fernandez // *J Neurobiol*. — 1994. — Vol. 25, № 4. — P. 380–394.
190. Brinton R. E. Vasopressin promotes neurite growth in cultured embryonic neurons / R. E. Brinton, R. Gruener // *Synapse*. — 1987. — Vol. 1, № 4. — P. 329–334.
191. Briones A. M. Alterations of the nitric oxide pathway in cerebral arteries from spontaneously hypertensive rats / A. M. Briones, M. J. Alonso, R. Hernanz et al. // *J Cardiovasc Pharmacol*. — 2002. — № 39. — P. 378–388.
192. Broadbear J. H. Oxytocinergic regulation of endogenous as well as drug-induced mood / J. H. Broadbear, D. Kabel, L. Tracy, P. Mak // *Pharmacol Biochem Behav*. — 2014. — № 119. — P. 61–71.
193. Brodaty H. Rates of depression at 3 and 15 months poststroke and their relationship with cognitive decline: the Sydney Stroke study / H. Brodaty, A. Withall, A. Altendorf, P.S. Sachdev // *Am J Geriatr Psychiatry*. — 2007. — Vol. 15, № 6. — P. 477–486.
194. Brott T. Measurement of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / T. Brott, H. P. Adams, C. P. Olinger et al. // *Stroke*. — 1989. — Vol. 20, № 7. — P. 684–870.

195. Bruins J. Minor disturbances in central nervous system function in familial neurohypophysial diabetes insipidus / J. Bruins, G. L. Kovács, A. P. Abbes et al. // *Psychoneuroendocrinology*. — 2006. — Vol. 31, № 1. — P. 80–91.
196. Brunner J. Vasopressin in CSF and plasma in depressed suicide attempters: preliminary results / J. Brunner, M. E. Keck, R. Landgraf et al. // *Eur Neuropsychopharmacol*. — 2002. — Vol. 12, № 5. — P. 489–494.
197. Brunnlieb C. Vasopressin modulates neural responses related to emotional stimuli in the right amygdala / C. Brunnlieb, T. F. Münte, C. Tempelmann, M. Heldmann // *Brain Res*. — 2013. — № 1499. — P. 29–42.
198. Buchanan T. W. Retrieval of emotional memories / T. W. Buchanan // *Psychol Bull*. — 2007. — Vol. 133, № 5. — P. 761–779.
199. Buhot M. C. Spatial learning in the 5-HT1B receptor knockout mouse: selective facilitation/impairment depending on the cognitive demand / M. C. Buhot, M. Wolff, N. Benhassine et al. // *Learn Mem*. — 2003. — Vol. 10, № 6. — P. 466–477.
200. Buscher H. C. Increased sympathetic activity in chronic pancreatitis patients is associated with hyperalgesia / H. C. Buscher, H. van Goor, C. G. Sweep et al. // *J. Pain Palliat. Care Pharmacother*. — 2010. — № 24. — P. 362–366.
201. Bushell T. J. An impairment of hippocampal synaptic plasticity in mice lacking mGlu7 receptors / T. J. Bushell, G. Sansig, R. Shigemoto et al. // *Neuropharmacology*. — 1996. — Vol. 35, № 6. — A6.
202. Bushnell M. C. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain / M. C. Bushnell, M. Čeko, L. A. Low // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2013. — Vol. 14, № 7. — P. 502–511.
203. Caffé A. R. Vasopressin and oxytocin systems in the brain and upper spinal cord of *Macaca fascicularis* / A. R. Caffé, P. C. Van Ryen, T. P. Van der Woude, F. W. Van Leeuwen // *J Comp Neurol*. — 1989. — Vol. 287, № 3. — P. 302–325.
204. Caldwell H. K. Vasopressin: Behavioral Roles of an “Original” Neuropeptide / H.K. Caldwell, H. Lee, A. H. Macbeth, S. W. Young // *Prog Neurobiol*. — 2008. — Vol. 84, № 1. — P. 1–24.

205. Camargo C. H. Abnormal Cerebrovascular Reactivity in Patients with Parkinson's Disease / C. H. Camargo, E. A. Martins, M. C. Lange et al. // *Parkinsons Dis.* — 2015. — № 2015. — P. 523041.
206. Campbell P. Central vasopressin and oxytocin receptor distributions in two species of singing mice / P. Campbell, A. G. Ophir, S. M. Phelps // *J Comp Neurol.* — 2009. — Vol. 16, № 4. — P. 321–333.
207. Carey L. M. Reemergence of activation with poststroke somatosensory recovery: a serial fMRI case study / L. M. Carey, D. F. Abbott, A. Puce et al. // *Neurology.* — 2002. — Vol. 59, № 5. — P. 749–752.
208. Carey L. M. Sensory loss in stroke patients: effective training of tactile and proprioceptive discrimination / L. M. Carey, T. A. Matyas, L. E. Oke // *Arch Phys Med Rehabil.* — 1993. — Vol. 74, № 6. — P. 602–611.
209. Carlsson M. Interaction between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson's disease / M. Carlsson, A. Carlsson // *Trends Neurosci.* — 1990. — Vol. 13, № 7. — P. 272–276.
210. Carmichael S. T. Brain excitability in stroke: the yin and yang of stroke progression / S. T. Carmichael // *Arch Neurol.* — 2012. — Vol. 69, № 2. — P. 161–167.
211. Carmichael S. T. Plasticity of cortical projections after stroke / S. T. Carmichael // *Neuroscientist.* — 2003. — Vol. 9, № 1. — P. 64–75.
212. Carod-Artal F. J. Post-stroke depression (II): its differential diagnosis, complications and treatment / F. J. Carod-Artal // *Rev. Neurol.* — 2006. — Vol. 42, № 4. — P. 238–244.
213. Carota A. Catastrophic reaction in acute stroke: a reflex behavior in aphasic patients / A. Carota, A. O. Rossetti, T. Karapanayiotides, J. Bogousslavsky // *Neurology.* — 2001. — Vol. 57, № 10. — P. 1902–1905.
214. Carson A. J. Depression after stroke and lesion location: a systematic review / A. J. Carson, S. MacHale, K. Allen et al. // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356, № 9224. — P. 122–126.
215. Chandrasekharan N. V. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression /

- N. V. Chandrasekharan, H. Dai, K. L. Roos et al. // Proc Natl Acad Sci U S A. — 2002. — Vol. 99, № 21. — P. 13926–13931.
216. Chang W. H. rTMS with motor training modulates cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits in stroke patients / W. H. Chang, Y. H. Kim, W. K. Yoo et al. // Restor Neurol Neurosci. — 2012. — Vol. 30, № 3. — P. 179–189.
217. Chapman C. R. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions / C. R. Chapman, R. P. Tuckett, C. W. Song // J Pain. — 2008. — № 9. — P. 122–145.
218. Chapouthier G. GABAA receptor complex and memory processes / G. Chapouthier, P. Venault // Medicinal Chemistry Reviews. — 2004. — Vol. 1, № 1. — P. 91–99.
219. Chauhan N. B. Depletion of glial cell line-derived neurotrophic factor in substantia nigra neurons of Parkinson's disease brain / N. B. Chauhan, G. J. Siegel, J. M. Lee // J Chem Neuroanat. — 2001. — № 21. — P. 277–288.
220. Chelko S. P. Vasopressin-induced constriction of the isolated rat occipital artery is segment dependent / S. P. Chelko, C. W. Schmiedt, T. H. Lewis et al. // J Vasc Res. — 2013. — Vol. 50, № 6. — P. 478–485.
221. Chen J. Anti-apoptotic actions of vasopressin in H32 neurons involve MAP kinase transactivation and Bad phosphorylation / J. Chen, S. Volpi, G. Aguilera // Exp Neurol. — 2008. — Vol. 211, № 2. — P. 529–538
222. Chen J. Antiapoptotic effects of vasopressin in the neuronal cell line H32 involve protein kinase C alpha and beta / J. Chen, Y. Liu, J. W. Soh, G. Aguilera // J Neurochem. — 2009. — Vol. 110, № 4. — P. 1310–1320.
223. Chen J. Neurorestorative therapy for stroke / J. Chen, P. Venkat, A. Zacharek, M. Chopp // Front Hum Neurosci. — 2014. — № 8. — P. 382.
224. Chen J. Vasopressin protects hippocampal neurones in culture against nutrient deprivation or glutamate-induced apoptosis / J. Chen, G. Aguilera // J Neuroendocrinol. — 2010. — Vol. 22, № 10. — P. 1072–1081.
225. Chen Q. Vasopressin and oxytocin receptor mRNA expression during rat telencephalon development / Q. Chen, S. S. Schreiber, R. D. Brinton // Neuropeptides. — 2000a. — Vol. 34, № 3–4. — P. 173–180.



226. Chen Q. Vasopressin-induced neurotrophism in cultured neurons of the cerebral cortex: dependency on calcium signaling and protein kinase C activity / Q. Chen, R. Patel, A. Sales et al. // *Neuroscience*. — 2000b. — Vol. 101. № 1. — P. 19–26.
227. Chen X. Q. Delivery of nerve growth factor to the brain via the olfactory pathway / X. Q. Chen, J. R. Fawcett, Y. E. Rahman et al. // *J. Alzheimers Disease*. — 1998. — Vol. 1, № 1. — P. 35–44.
228. Chen Y. The role of paraventricular nucleus of hypothalamus in acupuncture analgesia in rats / Y. Chen, Y. Wang, Q. Yin // *Zhen Ci Yan Jiu*. — 1991. — Vol. 16, № 1. — P. 32–38.
229. Ciranna L. Serotonin as a modulator of glutamate- and GABA-mediated neurotransmission: implications in physiological functions and in pathology / L. Ciranna // *Curr Neuropharmacol*. — 2006. — Vol. 4, № 2. — P. 101–14.
230. Conte A. Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease / A. Conte, N. Khan, G. Defazio et al. // *Nature Reviews Neurology*. — 2013. — Vol. 9, № 12. — P. 687–697.
231. Cools R. Serotonin and dopamine: unifying affective, activational, and decision function / R. Cools, K. Nakamura, N. D. Daw // *Neuropsychopharmacology*. — 2011. — Vol. 36. № 1. — P. 98–113.
232. Corbett D. Dynamic changes in CA1 dendritic spines associated with ischemic tolerance / D. Corbett, T. Giles, S. Evans et al. // *Exp Neurol*. — 2006. — Vol. 202, № 1. — P. 133–138.
233. D'Sa C. Antidepressant and neuroplasticity / C. D'Sa, R. S. Dumam // *Bipolar Disord*. — 2002. — Vol. 4, № 3. — P. 183–194.
234. Dantzer R. Vasopressin involvement in antipyraxis, social communication, and social recognition: a synthesis / R. Dantzer, R. M. Bluthé // *Crit. Rev. Neurobiol*. — 1992. — Vol. 6, № 4. — P. 243–255.
235. Dantzer R. Vasopressin, gonadal steroids and social recognition / R. Dantzer // *Prog Brain Res*. — 1998. — № 119. — P. 409–414.
236. Daubert D. L. Elevated corticosterone in the dorsal hindbrain increases plasma norepinephrine and neuropeptide Y, and recruits a vasopressin response to stress / D. L.

Daubert, B. M. Looney, R. R. Clifton et al. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. — 2014. — Vol. 307, № 2. — P. 212–224.

237. de Aguilera E. M. Endothelium-independent contractions of human cerebral arteries in response to vasopressin / E. M. de Aguilera, J. M. Vila, A. Irurzun et al. // *Stroke*. — 1990. — Vol. 21, № 12. — P. 1689–1693.

238. De Bellis M. D. Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression / M. D. De Bellis, P. W. Gold, T. D. Geraciotti et al. // *Am J Psychiatry*. — 1993. — Vol. 150, № 4. — P. 656–657.

239. De Goeij D. Chronic psychosocial stress enhances vasopressin but not corticotropin-releasing factor, in the external zone of the median eminence of male rats: relationship to subordinate status / D. De Goeij, H. Dijkstra, F. Tilders // *Endocrinology*. — 1992. — № 131. — P. 847–853.

240. De Ryck A. Poststroke depression and its multifactorial nature: results from a prospective longitudinal study / A. De Ryck, E. Fransen, R. Brouns et al. // *J Neurol Sci*. — 2014. — Vol. 347, № 1–2. — P. 159–166.

241. De Vito L. M. Vasopressin 1b receptor knock-out impairs memory for temporal order / L. M. De Vito, R. Konigsberg, C. Lykken et al. // *J Neurosci*. — 2009. — Vol. 29, № 9. — P. 2676–2683.

242. De Wied D. Central nervous system effects of the neurohypo-physal hormones and related peptides / D. De Wied, M. Diamant, M. Fodor // *Front Neuroendocrinol*. — 1993. — Vol. 14, № 4. — P. 251–302.

243. de Wied D. Vasopressin in affective illness / D. De Wied // *Lancet*. — 1978. — Vol. 2, № 8083. — P. 273.

244. de Winter R. F. Anxious-retarded depression: relation with plasma vasopressin and cortisol / R. F. de Winter, A. M. van Hemert, R. H. DeRijk et al. // *Neuropsychopharmacology*. — 2003. — Vol. 28, № 1. — P. 140–147.

245. Dejean C. Evolution of the dynamic properties of the cortex-basal ganglia network after dopaminergic depletion in rats. / C. Dejean, A. Nadjar, C. Le Moine et al. // *Neurobiol. Dis.* — 2012. — № 46. — P. 402–413.

246. del Zoppo G. J. Microglial activation and matrix protease generation during focal cerebral ischemia / G.J. del Zoppo, R. Milner, T. Mabuchi et al. // *Stroke*. — 2007. — № 38 — P. 646–651.
247. Delanoy R. L. ACTH1-24 and lysine vasopressin selectively activate dopamine synthesis in frontal cortex / R. L. Delanoy, N. R. Kramarcy, A. J. Dunn // *Brain Research*. — 1982. — № 231. — P. 117–129.
248. Delis D. C. California Verbal Learning Test Second edition: Adult version manual / D. C. Delis, J. H. Kramer, E. Kaplan, B. A. Ober. — San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2000.
249. Delwaide P. J. Acute effect of drugs upon memory of patients with senile dementia / P. J. Delwaide, J. M. Devoitille, M. Ylieff // *Acta Psychiatr Belg*. — 1980. — Vol. 80, № 5. — P. 748–754.
250. Di Giovanni G. Effects of scopolamine on dopamine neurons in the substantia nigra: role of the pedunculopontine tegmental nucleus / G. Di Giovanni, W. X. Shi // *Synapse*. — 2009. — Vol. 63, № 8. — P. 673–680.
251. Di Michele S. Desmopressin and vasopressin increase locomotor activity in the rat via a central mechanism: implications for nocturnal enuresis / S. Di Michele, U. Sillen, J. A. Engel et al. // *J Urol*. — 1996. — Vol. 156, № 3. — P. 1164–1168.
252. Di Michele S. The role of catecholamines in desmopressin induced locomotor stimulation / S. Di Michele, M. Ericson, U. Sillen et al. // *J Neural. Transm*. — 1998. — Vol. 105, № 10–12. — P. 1103–1115.
253. Di Piero V. Chronic pain: a PET study of the central effects of percutaneous high cervical cordotomy / V. Di Piero, A. K. Jones, F. Iannotti, et al. // *Pain*. — 1991. — Vol. 46, № 1. — P. 9–12.
254. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DRAFT Criteria: 3/1/93. DSM-IV. 1993. Copyright, American Psychiatric Association.
255. Diamant M. Barrel rotation induced by central arginine<sup>8</sup>-vasopressin treatment: involvement of neurohypophyseal peptide receptors / M. Diamant, A. M. Baars, G. L., Kovács, D. De Wied // *Pharmacol Biochem Behav*. — 1994. — Vol. 47, № 1. — P. 27–32.

256. Diatchenko L. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition / L. Diatchenko, G. D. Slade, A. G. Nackley et al. // *Hum Mol Genet.* — 2005. — № 14. — P. 135–143.
257. Dinan T. G. Anatomy of melancholia: focus on hypothalamic-pituitary-adrenal axis overactivity and the role of vasopressin / T. G. Dinan, L. V. Scott // *J. Anat.* — 2005. — Vol. 207, № 3. — P. 259–264.
258. Dinan T. G. Desmopressin normalizes the blunted adrenocorticotropin response to corticotropin-releasing hormone in melancholic depression: evidence of enhanced vasopressinergic responsivity / T. G. Dinan, E. Lavelle, L. V. Scott et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1999. — Vol. 84, № 6. — P. 2238–2240.
259. Ding G. Angiogenesis detected after embolic stroke in rat brain using magnetic resonance T2\*WI / G. Ding, Q. Jiang, L. Li et al. // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39, № 5. — P. 1563–1568.
260. Ditzen B. Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict / B. Ditzen, M. Schaer, B. Gabriel et al. // *Biological psychiatry.* — 2009. — № 65. — P. 728–731.
261. Doan L. Neuroplasticity Underlying the Comorbidity of Pain and Depression / L. Doan, T. Manders, J. Wang // *Neural Plast.* — 2015. — № 2015. — P. 504691.
262. Domes G. Intranasal oxytocin increases covert attention to positive social cues / G. Domes, M. Sibold, L. Schulze et al. // *Psychological medicine.* — 2013. — № 43. — P. 1747–1775.
263. Draper N. R. Applied regression analysis / N. R. Draper, H. Smith — New York: John Wiley and Sons, Inc., 1981.
264. Drevets W. C. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression / W. C. Drevets // *Prog Brain Res.* — 2000. — № 126. — P. 413–431.
265. Duman R. S. A neurotrophic model for stress-related mood disorders / R. S. Duman, L. M. Monteggia // *Biol Psychiatry.* — 2006. — Vol. 59, № 12. — P. 1116–11127.

266. Duric V. Persistent pain produces stress-like alterations in hippocampal neurogenesis and gene expression / V. Duric, K. E. McCarron // *J Pain*. — 2006. — Vol. 7, № 8. — P. 544–555.
267. Egashira N. Impaired social interaction and reduced anxiety-related behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice / N. Egashira, A. Tanoue, T. Matsuda et al. // *Behav Brain Res*. — 2007. — Vol. 178, № 1. — P. 123–127.
268. Egashira N. New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: role of the vasopressin receptor in psychological and cognitive functions. / N. Egashira, K. Mishima, K. Iwasaki et al. // *J Pharmacol. Sci*. — 2009. — Vol. 109, №1. — P. 44–49.
269. Egashira N. V1a receptor knockout mice exhibit impairment of spatial memory in an eight-arm radial maze / N. Egashira, A. Tanoue, F. Higashihara et al. // *Neurosci. Lett*. — 2004. — № 356. — P. 195–198.
270. Eisenberg J. The effect of vasopressin treatment on learning in Down's syndrome / J. Eisenberg, R. Hamburger-Bar, R. H. Belmaker // *J. Neural. Transm*. — 1984. — Vol. 60, № 2. — P. 143–147.
271. Elhusseiny A. Muscarinic — but not nicotinic — acetylcholine receptors mediate a nitric oxide-dependent dilation in brain cortical arterioles: a possible role for the M5 receptor subtype / A. Elhusseiny, E. Hamel // *J Cereb Blood Flow Metab*. — 2000. — № 20. — P. 298–305.
272. Engelmann M. Swim stress triggers the release of vasopressin within the suprachiasmatic nucleus of male rats / M. Engelmann, K. Ebner, R. Landgraf, C. T. Wotjak // *Brain Res*. — 1998. — Vol. 792, № 2. — P. 343–347.
273. Engelmann M. Microdialysis administration of vasopressin into the septum improves social recognition in Brattleboro rats / M. Engelmann, R. Landgraf // *Physiol Behav*. — 1994. — № 55. — P. 145–149.
274. Ernst C. The Zurich Study. XII. Sex differences in depression. Evidence from longitudinal epidemiological data / C. Ernst, I. Angst // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. — 1992. — Vol. 241, № 4. — P. 222–230.

275. Ertas M. Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy / M. Ertas, A. Sagduyu, N. Arac et al. // *Pain*. — 1998 — Vol. 75, № 2–3. — P. 257–259.
276. Eysenck H. J. Biological basis of personality / H. J. Eysenck. // *Nature*. — 1963. — № 199. — P. 1031–1034.
277. Fahn S. Unified Parkinson's disease rating scale. Recent developments in Parkinson's disease. Macmillan Health-care Information / Eds S. Fahn et al. — 1987. — № 5. — P. 153–163.
278. Fang J. Etiological mechanisms of post-stroke depression: a review / J. Fang, Q. Cheng // *Neurol Res*. — 2009. — Vol. 31, № 9. — P. 904–909.
279. Fanselow M. S. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? / M. S. Fanselow, H. W. Dong // *Neuron*. — 2010. — Vol. 65, № 1. — P. 7–19.
280. Faraci F. M. Humoral regulation of blood flow to choroid plexus: role of arginine vasopressin / F. M. Faraci, W. G. Mayhan, W. J. Farrell, D. D. Heistad // *Circ Res*. — 1988. — Vol. 63, № 2. — P. 373–379.
281. Faraci F. M. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels / F. M. Faraci, D. D. Heistad // *Physiol Rev*. — 1998. — № 78. — P. 53–97.
282. Farmer A. Neuroticism, extraversion, life events and depression. The Cardiff Depression Study. / A. Farmer, K. Redman, T. Harris et al. // *Br J Psychiatry*. — 2002. — № 181. — P. 118–122.
283. Feger G. I. Endothelin-induced contraction and relaxation of rat isolated basilar artery: effect of BQ-123 / G. I. Feger, L. Schilling, H. Ehrenreich, M. Wahl // *J Cereb Blood Flow Metab*. — 1994. — Vol. 14, № 5. — P. 845–852.
284. Fehm-Wolfsdorf G. Vasopressin but not oxytocin enhances cortical arousal: an integrative hypothesis on behavioral effects of neurohypophyseal hormones / G. Fehm-Wolfsdorf, G. Bachholz, J. Born et al. // *Psychopharmacology (Berl)*. — 1988. — Vol. 94, № 4. — P. 496–500.

285. Felger J. C. Effects of interferon-alpha on rhesus monkeys: a nonhuman primate model of cytokine-induced depression / J. C. Felger, O. Alagbe, F. Hu et al. // *Biol. Psychiatry*. — 2007. — Vol. 62, № 11. — P. 1324–1333.
286. Feng C. Neuroticism modulates the effects of intranasal vasopressin treatment on the neural response to positive and negative social interactions / C. Feng, A. C. DeMarco, E. Haroon, J. K. Rilling // *Neuropsychologia*. — 2015. — № 73. — P. 108–115.
287. Feng C. The neurobiological pathogenesis of poststroke depression / C. Feng, M. Fang, X. Y. Liu // *Scientific World Journal*. — 2014. — № 2014. — P. 521349.
288. Fernandes S. Chronic V2 vasopressin receptor stimulation increases basal blood pressure and exacerbates deoxycorticosterone acetate-salt hypertension / S. Fernandes, P. Bruneval, A. Hagege et al. // *Endocrinology*. — 2002. — Vol. 143, № 7. — P. 2759–2766.
289. Finan P. H. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: dopamine as a putative mechanism / P. H. Finan, M. T. Smith // *Sleep Medicine Reviews*. — 2013. — Vol. 17, № 3. — P. 173–183.
290. Fishbain D. A. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review / D. A. Fishbain, R. Cutler, H. L. Rosomoff, R. S. Rosomoff // *Clin. J. Pain*. — 1997. — № 13. — P. 116–137.
291. Fliers E. The vasopressin and oxytocin neurons in the human supraoptic and paraventricular nucleus; changes with aging and in senile dementia / E. Fliers, D. F. Swaab, C. W. Pool, R. W. Verver // *Brain Res*. — 1985. — Vol. 342, № 1. — P. 45–53.
292. Flores J. A. Opiate anti-nociception is attenuated following lesion of large dopamine neurons of the periaqueductal grey: critical role for D1 (not D2) dopamine receptors / J. A. Flores, F. Banoua, B. Galán-Rodríguez, E. Fernandez-Espejo // *Pain*. — 2004. — Vol. 110, № 1–2. — P. 205–214.
293. Folstein M. F. 'Mini Mental State': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // *J. Psychiatr. Res*. — 1975. — № 12. — P. 189–198.

294. Frank M. J. Neurogenetics and pharmacology of learning, motivation, and cognition / M. J. Frank, J. A. Fossella // *Neuropsychopharmacology*. — 2011. — Vol. 36, № 1. — P. 133–152.
295. Freitas R. L. Intrinsic neural circuits between dorsal midbrain neurons that control fear-induced responses and seizure activity and nuclei of the pain inhibitory system elaborating postictal antinociceptive processes: a functional neuroanatomical and neuropharmacological study / R. L. Freitas, C. M. Ferreira, S. J. Ribeiro // *Exp Neurol*. — 2005. — Vol. 191, № 2. — P. 225–242.
296. Fuchsl A. M. Mechanisms underlying the increased plasma ACTH levels in chronic psychosocially stressed male mice / A. M. Fuchsl, D. Langgartner, S. O. Reber // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 12. — e84161.
297. Furuta H. Expression of mRNA encoding vasopressin V1a, vasopressin V2, and ANP-B receptors in the rat cochlea / H. Furuta, L. Luo, A. F. Ryan, N. Mori // *Hear Res*. — 1998. — Vol. 117, № 1–2. — P. 140–148.
298. Galoyan A. A. Effect of hypothalamic proline-rich peptide (PRP-1) on neuronal and bone marrow cell apoptosis / A. A. Galoyan, J. Krieglstein, S. Klumpp et al. // *Neurochem Res*. — 2007. — Vol. 32, № 11. — P. 1898–1905.
299. Gao H. Q. Reduction of cerebrospinal fluid and plasma serotonin in patients with post-stroke depression: A preliminary report / H. Q. Gao, H. Y. Zhu, Y. Q. Zhang, L. X. Wang // *Clin Invest Med*. — 2008. — Vol. 31, № 6. — E351–356.
300. Gatchel R. J. Pain and stress: a new perspective. / R. J. Gatchel, D. C. Turk // *Psychological Factors in Pain*. — New York, NY, USA: Guildford Press. — 1999. — P. 89–106.
301. Gear R. W. Pain-induced analgesia mediated by mesolimbic reward circuits / R. W. Gear, K. O. Aley, J. D. Levine // *J Neurosci*. — 1999. — Vol. 19, № 16. — P. 7175–7181.
302. Geng C. H. Arginine vasopressin improves the memory deficits in Han Chinese patients with first-episode schizophrenia / C. H. Geng, C. Wang, J. Yang et al. // *Peptides*. — 2017. — № 97. — P. 8–15.



303. Gierthmühlen J. Dynamic cerebral autoregulation in stroke patients with a central sympathetic deficit / J. Gierthmühlen, A. Allardt, M. Sawade et al. // *Acta Neurol Scand.* — 2011. — Vol. 123, № 5. — P. 332–338.
304. Gimpl G. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation / G. Gimpl, F. Fahrenholz // *Physiol Rev.* — 2001. — Vol. 81, № 2. — P. 629–683.
305. Giordano J. The neurobiology of nociceptive and anti-nociceptive systems / J. Giordano // *Pain Physician.* — 2005. — Vol. 8, № 3. — P. 277–290.
306. Giulietti M. How much do we know about the coupling of G-proteins to serotonin receptors? / M. Giulietti, V. Vivenzio, F. Piva, et al. // *Mol Brain.* — 2014. — № 7. — P. 49.
307. Glickstein M. What does the cerebellum really do? / M. Glickstein // *Curr. Biol.* — 2007. — № 17. — R824–R827.
308. Glodzik-Sobanska L. Single voxel proton magnetic resonance spectroscopy in post-stroke depression / L. Glodzik-Sobanska, A. Slowik, P. McHugh et al. // *Psychiatry Research.* — 2006. — Vol. 148, № 2–3. — P. 111–120.
309. Gold P. W. Vasopressin in affective illness / P. W. Gold, F. K. Goodwin, V. I. Reus // *Lancet.* — 1978. — Vol. 1, № 8076. — P. 1233–1236.
310. Goncharova N. D. Stress responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: age-related features of the vasopressinergic regulation / N. D. Goncharova // *Front Endocrinol (Lausanne).* — 2013, № 4. — P. 1–15.
311. Goncharuk V. D. Vasopressin (VP) and neuropeptide FF (NPFF) systems in the normal and hypertensive human brainstem / V. D. Goncharuk, R. M. Buijs, J. H. Jhamandas, D. F. Swaab // *J Comp Neurol.* — 2011. — Vol. 519, № 1. — P. 93–124.
312. Gong S. Involvement of vasopressinergic neurons of paraventricular nucleus in the electroacupuncture-induced inhibition of experimental visceral pain in rats / S. Gong, W. P. Yin, Q. Z. Yin // *Sheng Li Xue Bao.* — 1992. — Vol. 44, № 5. — P. 434–441.
313. Goodson J. L. Vasotocin neurons in the bed nucleus of the stria terminalis preferentially process social information and exhibit properties that dichotomize courting and non-courting phenotypes / J. L. Goodson, J. Rinaldi, A. M. Kelly // *Horm Behav.* — 2009. — Vol. 55, № 1. — P. 197–202.

314. Granit R. The control of movement and posture / R. Granit, R. E. Burke // *Brain Res.* — 1973. — Vol. 53, № 1. — P. 1–28.
315. Granot R. Y. Effects of arginine vasopressin on musical working memory / R. Y. Granot, F. Uzefovsky, H. Bogopolsky, R. P. Ebstein // *Front Psychol.* — 2013. — № 4. — 712.
316. Grasso M. G. Mesial temporal cortex hypoperfusion is associated with depression in subcortical stroke / M. G. Grasso, P. Pantano, M. Ricci et al. // *Stroke.* — 1994. — Vol. 25, № 5. — P. 980–985.
317. Gray J. The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system / J. Gray, N. McNaughton. — 2nd ed. — Oxford: Oxford University Press, 2000.
318. Greener J. Pharmacological treatment for aphasia following stroke / J. Greener, P., Enderby, R. Whurr // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2001. — № 4. — CD000424.
319. Griebel G. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders / G. Griebel, J. Simiand, Gal C. Serradeil-Le et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 2002. — Vol. 99, № 9. — P. 6370–6375.
320. Griebel G. The vasopressin V1b receptor as a therapeutic target in stress-related disorders / G. Griebel, J. Simiand, J. Stemmelin et al. // *Curr Drug Target CNS Neurol Disord.* — 2003. — № 2. — P. 191–200.
321. Guard O. Effects of vasopressin and desmopressin on memory. A double-blind study in 40 healthy volunteers / O. Guard, G. Marchal, A. Graule et al. // *Neuropsychobiology.* — 1986. — Vol. 15, № 2. — P. 80–83.
322. Guastella A. J. Intranasal arginine vasopressin enhances the encoding of happy and angry faces in humans / A. J. Guastella, A. R. Kenyon, G. A. Alvares et al. // *Biol Psychiatry.* — 2010. — № 67. — P. 1220–1222.
323. Guastella A. J. Oxytocin enhances the encoding of positive social memories in humans / A. J. Guastella, P. B. Mitchell, F. Mathews // *Biol Psychiatry.* — 2008. — № 64. — P. 256–258.

324. Gupta V. K. A clinical review of the adaptive role of vasopressin in migraine / V. K. Gupta // *Cephalalgia*. — 1997. — Vol. 17, № 5. — P. 561–569.
325. Gutiérrez-Fernández M. Trophic factors and cell therapy to stimulate brain repair after ischaemic stroke / M. Gutiérrez-Fernández, B. Fuentes, B. Rodríguez-Frutos et al. // *J Cell Mol Med*. — 2012. — Vol. 16, № 10. — P. 2280–2290.
326. Haddad J. J. N-methyl-D-aspartate (NMDA) and the regulation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways: a revolving neurochemical axis for therapeutic intervention? / J. J. Haddad // *Prog Neurobiol*. — 2005. — Vol. 77, № 4. — P. 252–282.
327. Hagelberg N. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review / N. Hagelberg, S. K. Jääskeläinen, I. K. Martikainen et al. // *Eur J Pharmacol*. — 2004. — Vol. 500, № 1–3. — P. 187–192.
328. Hallbeck M. Distribution of preprovasopressin mRNA in the rat central nervous system / M. Hallbeck, O. Hermanson, A. Blomqvist // *J Comp Neurol*. — 1999. — Vol. 411, № 2. — P. 181–200.
329. Hama S. Neuroanatomic pathways associated with monoaminergic dysregulation after stroke / S. Hama, T. Murakami, H. Yamashita et al. // *Int J Geriatr Psychiatry*. — 2017. — Vol. 32, № 6. — P. 633–642.
330. Hamburger-Bar R. Animal and clinical studies of vasopressin effects on learning and memory / R. Hamburger-Bar, J. Eisenberg, R.H. Belmaker // *Isr. J. Med. Sci*. — 1987. — Vol. 23, № 1–2. — P. 12–18.
331. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone / E. Hamel // *J Appl Physiol*. — 2006. — № 100. — P. 1059–1064.
332. Hamilton M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1960. — Vol. 23, № 1. — P. 56–62.
333. Han R. T. Brief Isolation Changes Nociceptive Behaviors and Compromises Drug Tests in Mice / R. T. Han, H. Lee, J. Lee et al. // *Pain Pract*. — 2016. — Vol. 16, № 6. — P. 749–757.
334. Hart S. L. Vasopressin and stress-induced antinociception in mouse / S. L. Hart, A. O. Oluyomi // *Br J Pharmacol*. — 1990. — Vol. 99, № 2. — P. 234–236.

335. Hazell A. S. Excitotoxic mechanisms in stroke: an update of concepts and treatment strategies / A. S. Hazell // *Neurochem Int.* — 2007. — Vol. 50, № 7–8. — P. 941–953.
336. Hazra A. Biostatistics Series Module 3: Comparing Groups: Numerical Variables / A. Hazra, N. Gogtay // *Indian J Dermatol.* — 2016. — Vol. 61, № 3. — P. 251–260.
337. Hernando F. 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 / F. Hernando, O. Schoots, S. J. Lolait, J. P. Burbach // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142, № 4. — P. 1659–1668.
338. Herrmann M. Depression in acute and chronic aphasia: symptoms, pathoanatomical-clinical correlations and functional implications / M. Herrmann, C. Bartels, C. W. Wallesch // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 1993. — Vol. 56, № 6. — P. 672–678.
339. Higley M. J. Neuromodulation by acetylcholine: examples from schizophrenia and depression / M. J. Higley, M. R. Picciotto // *Curr Opin Neurobiol.* — 2014. — № 29. — P. 88–95.
340. Hilz M. J. Mechanisms of cerebral autoregulation, assessment and interpretation by means of transcranial doppler sonography / M. J. Hilz, B. Stemper, J. G. Heckmann, B. Neundörfer // *Fortschr Neurol Psychiatr.* — 2000. — Vol. 68, № 9. — P. 398–412.
341. Himmelblau D. M. Process analysis by statistical methods / D. M. Himmelblau. — New York: John Wiley and Sons. Inc., 1970.
342. Hagiwara D. Arginine vasopressin neuronal loss results from autophagy-associated cell death in a mouse model for familial neurohypophysial diabetes insipidus. / D. Hagiwara, H. Arima, Y. Morishita et al. // *Cell Death Dis.* — 2014. — № 5. — e1148.
343. Hirasawa A. Evidence for the existence of vasopressin V2 receptor mRNA in rat hippocampus / A. Hirasawa, Y. Nakayama, N. Ishiharada et al. // *Biochem Biophys Res Commun.* — 1994. — Vol. 205, № 3. — P. 1702–1706.
344. Hodgson R. A. Characterization of a novel vasopressin V1b receptor antagonist, V1B-30N, in animal models of anxiety-like and depression-like behavior / R. A. Hodgson, D. Mullins, S. X. Lu et al. // *Eur J Pharmacol.* — 2014. — № 730. — P. 157–163.

345. Hoffmann M. The spectrum of aphasia subtypes and etiology in subacute stroke / M. Hoffmann, R. Chen // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* — 2013. — Vol. 22, № 8. — P. 1385–1392.
346. Hollis J. H. Integration of systemic and visceral sensory information by medullary catecholaminergic systems during peripheral inflammation / J. H. Hollis S. L. Lightman, C. A. Lowry // *Ann N Y Acad Sci.* — 2004. — №1018. — P. 71–75.
347. Honda K. New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: involvement of vasopressin V1a and V1b receptors in nociceptive responses and morphine-induced effects / K. Honda, Y. Takano // *J Pharmacol Sci.* — 2009. — Vol. 109, № 1. — P. 38–43.
348. Hong J. M. Galantamine administration in chronic post-stroke aphasia / J. M. Hong, D. H. Shin, T. S. Lim et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2012. — Vol. 83, № 7. — P. 675–680.
349. Horváth G. Antinociception by endogenous ligands at peripheral level / G. Horváth, L. Mécs // *Ideggyogy Sz.* — 2011. — Vol. 64, № 5–6. — P. 193–207.
350. Hwang S. I. Correlations between Pre-morbid Personality and Depression Scales in Stroke Patients / S. I. Hwang, K. Choi, O. T., Park et al. // *Ann Rehabil Med.* — 2011. — Vol. 35, № 3. — P. 328–336.
351. Iadecola C. Glial regulation of the cerebral microvasculature / C. Iadecola, M. Nedergaard // *Nat Neurosci.* — 2007. — Vol. 10, № 11. — P. 1369–1376.
352. Iadecola C. Hypertension and Cerebrovascular Dysfunction / C. Iadecola, R.L. Davisson // *Cell Metab.* — 2008. — Vol. 7, № 6. — P. 476–484.
353. Iadecola C. The immunology of stroke: from mechanisms to translation / C. Iadecola, J. Anrather // *Nature Medicine.* — 2011. — Vol. 17, № 7. — P. 796–808.
354. Iijima M. Antidepressant and anxiolytic profiles of newly synthesized arginine vasopressin V1B receptor antagonists: TASP0233278 and TASP0390325 / M. Iijima, T. Yoshimizu, T. Shimazaki et al. // *Br J Pharmacol.* — 2014. — Vol. 171, № 14. — P. 3511–3525.

355. Iijima M., Separation-induced ultrasonic vocalization in rat pups: further pharmacological characterization / M. Iijima, S. Chaki // *Pharmacol Biochem Behav.* — 2005. — Vol. 82, № 4. — P. 652–657.
356. Illum L. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system / L. Illum // *Eur J Pharmacol Sci.* — 2000. — Vol. 11, № 1. — P. 1–18.
357. Imbe H. Stress-induced hyperalgesia: animal models and putative mechanisms / H. Imbe, Y. Iwai-Liao, E. Senba // *Front Biosci.* — 2006. — № 11. — P. 2179–2192.
358. Insel T. R. The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior / T. R. Insel // *Neuron.* — 2010. — Vol. 65, № 6. — P. 768–779.
359. Ishizawa H. Reduction of arginine vasopressin binding sites in mouse lateral septum by treatment with 6-hydroxydopamine / H. Ishizawa, B. Tabakoff, I. N., Mefford, P. L. Hoffman // *Brain Res.* — 1990. — Vol. 507, № 2. — P. 189–194.
360. Israel S. Molecular genetic studies of the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) and the oxytocin receptor (OXTR) in human behaviour: from autism to altruism with some notes in between / S. Israel, E. Lerer, I. Shalev et al. // *Prog Brain Res.* — 2008. — № 170. — P. 435–449.
361. Itoh S. Attenuated stress-induced catecholamine release in mice lacking the vasopressin V1b receptor / S. Itoh, S. Yamada, T. Mori et al. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* — 2006. — Vol. 291, № 1. — E147–151.
362. Itoi K. Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus / K. Itoi, Y. Q. Jiang, Y. Iwasaki, S.J. Watson // *J Neuroendocrinol.* — 2004. — № 16. — P. 348–355.
363. Izquierdo L. A. 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 / L. A. Izquierdo, N. Schröder, P. Ardenghi et al. // *Neurobiol. Learn. Mem.* — 1997. — Vol. 68, № 2. — P. 197–202.
364. Jang S. H. Motor outcome and motor recovery mechanisms in pontine infarct: a review / S. H. Jang // *Neuro Rehabilitation.* — 2012. — Vol. 30, № 2. — P. 147–152.

365. Jenkins J. S. Effect of desmopressin on normal and impaired memory / J. S. Jenkins, H. M. Mather, A. K. Coughlan // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1982. — Vol. 45, № 9. — P. 830–831.
366. Jiang X. H. Involvement of solitary tract nucleus in analgesic effect produced by paraventricular nucleus stimulation / X. H. Jiang, G. D. Yu, Q. Z. Yin // *Sheng Li Xue Bao*. — 1991. — Vol. 43, № 2. — P. 120–127.
367. Jin K. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain / K. Jin X. Wang, L. Xie et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2006. — № 103. — P. 13198–13202.
368. Jin K. Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat / K. Jin, M. Minami, J. Q. Lan et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 2001. — Vol. 98, № 8. — P. 4710–4715.
369. Jing W. Arginine vasopressin prevents amyloid beta protein-induced impairment of long-term potentiation in rat hippocampus in vivo / W. Jing, F. Guo, L. Cheng et al. // *Neurosci Lett*. — 2009. — Vol. 50, № 3. — P. 306–310.
370. Johansson B. B. Acupuncture and transcutaneous nerve stimulation in stroke rehabilitation. A randomized, controlled trial / B. B. Johansson, E. Haker, M. Von Arbin et al. // *Stroke*. — 2001. — № 32. — P. 707–713.
371. Johns R. A. Desmopressin is a potent vasorelaxant of aorta and pulmonary artery isolated from rabbit and rat / R. A. Johns // *Anesthesiology*. — 1990. — Vol. 72, № 5. — P. 858–864.
372. Jójárt I. Acute effects of peripheral histamine administration on arginine-8-vasopressin and oxytocin levels in rat spinal cord / I. Jójárt, M. Vecsernyés, J. Jójárt et al. // *Endocrinol Exp*. — 1989. — Vol. 23, № 3. — P. 229–233.
373. Jones A. K. Cerebral decreases in opioid receptor binding in patients with central neuropathic pain measured by [<sup>11</sup>C]diprenorphine binding and PET / A. K. Jones, H. Watabe, V. J. Cunningham, T. Jones // *Eur J Pain*. — 2004. — Vol. 8, № 5. — P. 479–485.
374. Jordaan B. Cerebral blood flow effects of piracetam, pentifylline, and nicotinic acid in the baboon model compared with the known effect of acetazolamide / B. Jordaan, D.

W. Oliver, I. C. Dormehl et al. // *Arzneimittel Forschung*. — 1996. — Vol. 46, № 9. — P. 844–847.

375. Juif P. E. Neurohormonal effects of oxytocin and vasopressin receptor agonists on spinal pain processing in male rats / P. E. Juif, P. Poisbeau // *Pain*. — 2013. — Vol. 154, № 8. — P. 1449–1456.

376. Juul K. V. The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors / K. V. Juul, D. G. Bichet, S. Nielsen, J. P. Nørgaard // *Am J Physiol Renal Physiol*. — 2014. — Vol. 306, № 9. — F931–940.

377. Kajdaniuk D. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - part 1: in physiology and pathophysiology // D. Kajdaniuk, B. Marek, W. Foltyn et al. // *Endokrynol Pol*. — 2011. — Vol. 62, № 5. — P. 444–455.

378. Kalra L. Stroke rehabilitation 2009: old chestnuts and new insights / L. Kalra // *Stroke*. — 2010. — Vol. 41, № 2. — P. e88–90.

379. Kalsbeek A. Vasopressin and the output of the hypothalamic biological clock / A. Kalsbeek, E. Fliers, M. A. Hofman et al. // *J Neuroendocrinol*. — 2010. — Vol. 22, № 5. — P. 362–372.

380. Kamel H. Brain-immune interactions and ischemic stroke: clinical implications / H. Kamel, C. Iadecola // *Arch Neurol*. — 2012. — Vol. 69, № 5. — P. 576–581.

381. Karlsson L. Intramuscular pain modulatory substances before and after exercise in women with chronic neck pain / L. Karlsson, B. Gerdle, B. Ghafouri et al. // *Eur J Pain*. — 2015. — Vol. 19, № 8. — P. 1075–1085.

382. Kato Y. Distribution and developmental changes in vasopressin V2 receptor mRNA in rat brain / Y. Kato, N. Igarashi, A. Hirasawa et al. // *Differentiation*. — 1995. — Vol. 59, № 3. — P. 163–169.

383. Katusić Z. S. Endothelial L-arginine pathway and regional cerebral arterial reactivity to vasopressin / Z. S. Katusić // *Am J Physiol*. — 1992a. — Vol. 262, 5 Pt 2. — H. 1557–1562.

384. Katusić Z. S. Role of nitric oxide signal transduction pathway in regulation of vascular tone / Z. S. Katusić // *Int Angiol*. — 1992b. — Vol. 11, № 1. — P. 14–19.



385. Kaufmann J. E. Desmopressin (DDAVP) induces NO production in human endothelial cells via V2 receptor- and cAMP-mediated signaling / J. E. Kaufmann, M. Iezzi, U. M. Vischer // *J Thromb Haemost.* — 2003a. — Vol. 1, № 4. — P. 821–828.
386. Kaufmann J. E. Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP) / J. E. Kaufmann, U. M. Vischer // *J Thromb Haemost.* — 2003b. — Vol. 1, № 4. — P. 682–689.
387. Kauhanen M. L. Aphasia, depression, and non-verbal cognitive impairment in ischaemic stroke / M. L. Kauhanen, J. T. Korpelainen, P. Hiltunen et al. // *Cerebrovasc Dis.* — 2000. — Vol. 10, № 6. — P. 455–461.
388. Kelly A. M. Functional significance of a phylogenetically widespread sexual dimorphism in vasotocin/vasopressin production / A. M. Kelly, J. L. Goodson // *Horm Behav.* — 2013. — Vol. 64, № 5. — P. 840–846.
389. Kernie S. G. Forebrain neurogenesis after focal ischemic and traumatic brain injury / S. G. Kernie, J. M. Parent // *Neurobiol Dis.* — 2010. — Vol. 37, № 2. — P. 267–274.
390. Kessler J. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients / J. Kessler, A. Thiel, H. Karbe, W. D. Heiss // *Stroke.* — 2000. — Vol. 31, № 9. — P. 2112–2116.
391. Khanna S. Dorsal hippocampus field CA1 pyramidal cell responses to a persistent versus an acute nociceptive stimulus and their septal modulation. / S. Khanna // *Neuroscience.* — 1997. — Vol. 77, № 3. — P. 713–721.
392. Kim H. Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament / H. Kim, J. K. Neubert, A. San Miguel et al. // *Pain.* — 2004. — Vol. 109, № 3. — P. 488–496.
393. Kimura M. Regional cerebral blood flow in vascular depression assessed by 123I-IMP SPECT / M. Kimura, K. Shimoda, S. Mizumura et al. // *J Nippon Med Sch.* — 2003. — Vol. 70, № 4. — P. 321–326.
394. Kirsch P. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans / P. Kirsch, C. Esslinger, Q. Chen et al. // *J neuroscience.* — 2005. — № 25. — P. 11489–11493.

395. Kishore A. Cerebellum in levodopa-induced dyskinesias: the unusual suspect in the motor network / A. Kishore, T. Popa // *Front Neurol.* — 2014. — № 5. — P. 157–169.
396. Kjaer A. Permissive, mediating and potentiating effects of vasopressin in the ACTH and beta-endorphin response to histamine and restraint stress / A. Kjaer, U. Knigge, F.W. Bach, J. Warberg // *Neuroendocrinology.* — 1993. — Vol. 58, № 5. — P. 588–596.
397. Kjelstrup K. G. Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus / K. G. Kjelstrup, F. A. Tuvnes, H. A. Steffenach et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 2002. — № 99. — P. 10825–10830.
398. Klimkiewicz T. Memory effects of arginine vasopressin (AVP) and [7-9] fragment of its peptide chain in rats / T. Klimkiewicz // *Acta Neurobiol Exp (Wars).* — 2001. — Vol. 61, № 4. — P. 267–276.
399. Klingner C. M. Sensory syndromes / C. M. Klingner, O. W. Witte, A. Günther // *Front Neurol Neurosci.* — 2012. — № 30. — P. 4–8.
400. Kohen R. Association of serotonin transporter gene polymorphisms with poststroke depression / R. Kohen, K. C. Cain, P. H. Mitchell et al. // *Arch Gen Psychiatry.* — 2008. — Vol. 65, № 11. — P. 1296–1302.
401. Kokotilo K. J. Reorganization and preservation of motor control of the brain in spinal cord injury: a systematic review / K. J. Kokotilo, J. J. Eng, A. Curt // *J Neurotrauma.* — 2009. — Vol. 26, № 11. — P. 2113–2126.
402. Koller A. Contribution of flow-dependent vasomotor mechanisms to the autoregulation of cerebral blood flow / A. Koller, P. Toth // *J Vasc Res.* — 2012. — Vol. 49, № 5. — P. 375–389.
403. Koob G. F. Arginine vasopressin and a vasopressin antagonist peptide: opposite effects on extinction of active avoidance in rats / G. F. Koob, M. Le Moal, O. Gaffori et al. // *Regul. Pept.* — 1981. — Vol. 2, № 3. — P. 153–163.
404. Koshimizu T. A. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems / T. A. Koshimizu, K. Nakamura, N. Egashira, et al. // *Physiol Rev.* — 2012. — Vol. 92, № 4. — P. 1813–1864.

405. Kovacs G. L. Antipyretic effect of central arginine<sup>8</sup>-vasopressin treatment: V1 receptors specifically involved? / G. L. Kovacs, A. M. Baars, D. De Wied // *Life Sci.* — 1992. — Vol. 50, № 21. — P. 1625–1630.
406. Kovács G. L. Effect of oxytocin and vasopressin on memory consolidation: sites of action and catecholaminergic correlates after local microinjection into limbic-midbrain structures / G. L. Kovács, B. Bohus, D. H. Versteeg, et al. // *Brain Res.* — 1979. — Vol. 175, № 2. — P. 303–314.
407. Kovács G. L. Effect on memory processes of antivasopressin serum microinjected into the dorsal raphe nucleus: the role of catecholaminergic neurotransmission / G. L. Kovács, L. Vécsei, L. Medve et al. // *Exp Brain Res.* — 1980a. — Vol. 38, № 3. — P. 357–361.
408. Kovács G. L. Hereditary diabetes insipidus in rats. Altered cerebral indolamine and catecholamine metabolism / G. L. Kovács, G. Szabó, L. Szontágh et al. // *Neuroendocrinology.* — 1980b. — Vol. 31, № 3. — P. 189–193.
409. Kovács G. L. Neurohypophysial peptides and brain neurochemistry / G. L. Kovács, D. H. G. Versteed // *Ann N Y Acad Sci.* — 1993. — № 689. — P. 309–319.
410. Kovács G. L. Peptidergic modulation of learning and memory processes / G. L. Kovács, D. De Wied // *Pharmacol. Rev.* — 1994. — Vol. 46, № 3. — P. 269–291.
411. Kovács G. L. The involvement of catecholaminergic mechanisms in the behavioural action of vasopressin / G. L. Kovács, L. Vécsei, G. Szabó, G. Telegdy // *Neurosci Lett.* — 1977. — Vol. 5, № 6. — P. 337–344.
412. Koźniewska E. Evidence against participation of V2 receptors in the increase of cerebral blood flow during hypoxemia in the rat / E. Koźniewska, M. Oseka // *Prog Brain Res.* — 1992. — № 91. — P. 59–62.
413. Koźniewska E. V2-like receptors mediate cerebral blood flow increase following vasopressin administration in rats / E. Koźniewska, E. Szczepańska-Sadowska // *J Cardiovasc Pharmacol.* — 1990. — Vol. 15, № 4. — P. 579–585.
414. Kozniewska E. Vasopressin in vascular regulation and water homeostasis in the brain / E. Kozniewska, K. Romaniuk // *J Physiol Pharmacol.* — 2008. — № 59 Suppl 8. — P. 109–116.

415. Kozorovitskiy Y. Fatherhood affects dendritic spines and vasopressin V1a receptors in the primate prefrontal cortex / Y. Kozorovitskiy, M. Hughes, K. Lee, E. Gould // *Nat Neurosci.* — 2006. — Vol. 9, № 9. — P. 1094–1095.
416. Krimer L. S. Dopaminergic regulation of cerebral cortical microcirculation / L. S. Krimer, E. C. Muly 3rd, G. V. Williams, P. S. Goldman-Rakic // *Nat Neurosci.* — 1998. — Vol. 1, № 4. — P. 286–289.
417. Kumar S. A comparative assessment of the clinical efficacy of intranasal desmopressin spray and diclofenac in the treatment of renal colic / S. Kumar, N. C. Behera, D. Sarkar et al. // *Urol Res.* — 2011. — Vol. 39, № 5. — P. 397–400.
418. Kuric E. Dopamine receptor activation increases glial cell line-derived neurotrophic factor in experimental stroke / E. Kuric, T. Wieloch, K. Ruscher // *Exp Neurol.* — 2013. — № 247. — P. 202–208.
419. Kvetnanský R. Vasopressin and 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin (DDAVP) reduce elevated plasma catecholamine levels in rats with hypothalamic deafferentation / R. Kvetnanský, B. Lichardus, D. Jezová et al. // *Cell Mol Neurobiol.* — 1988. — Vol. 8, № 2. — P. 225–233.
420. Labuschagne I. Medial frontal hyperactivity to sad faces in generalized social anxiety disorder and modulation by oxytocin / I. Labuschagne, K. L. Phan, A. Wood et al. // *Int J Neuropsychopharmacol.* — 2012. — № 15. — P. 883–896.
421. Labuschagne I. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder / I. Labuschagne, K. L. Phan, A. Wood et al. // *Neuropsychopharmacology.* — 2010. — № 35. — P. 2403–2413.
422. Laczi F. Differential effect of desglycinamide<sup>9</sup>-(Arg<sup>8</sup>)-vasopressin on cognitive functions of diabetes insipidus and alcoholic patients / F. Laczi, F. A. László, G. L. Kovács et al. // *Acta Endocrinol (Copenh).* — 1987. — Vol. 115, № 3. — P. 392–398.
423. Lakhan S. E. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches / S. E. Lakhan, A. Kirchgessner, M. Hofer // *J Transl Med.* — 2009. — № 7. — P. 97.
424. Lambert G. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of

mood disorders / G. Lambert, M. Johansson, H. Agren, P. Friberg // *Arch Gen Psychiatry*. — 2000. — Vol. 57, № 8. — P. 787–793.

425. Lamprecht R. Structural plasticity and memory. *Nature reviews* / R. Lamprecht, J. LeDoux // *Neuroscience*. — 2004. — № 5. — P. 45–54.

426. Landgraf R. Hyper-reactive hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in rats bred for high anxiety-related behaviour / R. Landgraf, A. Wigger, F. Holsboer, I. D. Neumann // *J Neuroendocrinol*. — 1999. — Vol. 11, № 6. — P. 405–407.

427. Landgraf R. V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behavior in rats / R. Landgraf, R. Gerstberger, A. Montkowski et al. // *J Neurosci*. — 1995. — Vol. 15, № 6. — P. 4250–4258.

428. Landgraf R. Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication / R. Landgraf, I. D. Neumann // *Front Neuroendocrinol*. — 2004. — Vol. 25, № 3–4. — P. 150–176.

429. Landgraf R. Viral vector-mediated gene transfer of the vole V1a vasopressin receptor in the rat septum: improved social discrimination and active social behavior / R. Landgraf, E. Frank, J. M. Aldag et al. // *Eur J Neurosci*. — 2003. — № 18. — P. 403–411.

430. Lang U. E. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies / U. E. Lang, S. Borgwardt // *Cell Physiol Biochem*. — 2013. — Vol. 31, № 6. — P. 761–777.

431. Larisch R. Left-right asymmetry of striatal dopamine D2 receptors / R. Larisch, W. Meyer, A. Klimke et al. // *Nucl Med Commun*. — 1998. — Vol. 19, № 8. — P. 781–787.

432. Laske C. Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants / C. Laske, E. Stransky, G. W. Eschweiler et al. // *J Psychiatric Research*. — 2007. — Vol. 41, № 7. — P. 600–605.

433. Latremoliere A. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity / A. Latremoliere, C. J. Woolf // *J Pain*. — 2009. — Vol. 10, № 9. — P. 895–926.

434. Laviolette S. R. Dopamine modulation of emotional processing in cortical and subcortical neural circuits: evidence for a final common pathway in schizophrenia? / S. R. Laviolette // *Schizophr Bull.* — 2007. — Vol. 33, № 4. — P. 971–981.
435. Laycock J. F. Perspectives on Vasopressin / J. F. Laycock. — Singapore: World Scientific, 2010.
436. Le Boef A. Vasopressin and memory in Korsakoff's syndrome / A. Le Boef, J. Lodge, P. G. Eames // *Lancet.* — 1978. — № 11. — P. 1370.
437. Lechner S. G. The molecular and cellular identity of peripheral osmoreceptors / S. G. Lechner, S. Markworth, K. Poole et al. // *Neuron.* — 2011. — Vol. 69, № 2. — P. 332–344.
438. Lee R. J. A novel V1a receptor antagonist blocks vasopressin-induced changes in the CNS response to emotional stimuli: an fMRI study / R. J. Lee, E. F. Coccaro, H. Cremers et al. // *Front Syst Neurosci.* — 2013. — № 7. — P. 100.
439. Leech N. L. SPSS for intermediate statistics: use and interpretation. Chapter 9. 3rd ed. / N. L. Leech, K. C. Barrett, G. A. Morgan. — New-York: Psychology Press, 2008.
440. Leffler C. W. Carbon monoxide and hydrogen sulfide: gaseous messengers in cerebrovascular circulation / C. W. Leffler, H. Parfenova, J. H. Jaggar, R. Wang // *J Appl Physiol.* — 2006. — Vol. 100, № 3. — P. 1065–1076.
441. Leiser S. C. Serotonergic regulation of prefrontal cortical circuitries involved in cognitive processing: a review of individual 5-HT receptor mechanisms and concerted effects of 5-HT receptors exemplified by the multimodal antidepressant vortioxetine / S. C. Leiser, Y. Li, A. L. Pehrson et al. // *ACS Chem. Neurosci.* — 2015. — № 6. — P. 970–986.
442. Leker R. R. Long-lasting regeneration after ischemia in the cerebral cortex / R. R. Leker, F. Soldner, I. Velasco et al. // *Stroke.* — 2007. — № 38. — P. 153–161.
443. Leng G. Stimulus-induced depletion of pro-enkephalins, oxytocin and vasopressin and pro-enkephalin interaction with posterior pituitary hormone release in vitro / G. Leng, R. J. Bicknell, D. Brown et al. // *Neuroendocrinology.* — 1994. — Vol. 60, № 6. — P. 559–566.

444. Leonard B. E. Changes in the immune system in depression and dementia: causal or coincidental effects? / B. E. Leonard, A. Myint // *Dialogues Clin Neurosci.* — 2006. — Vol. 8, № 2. — P. 163–174.
445. Leonard B. E. The concept of depression as a dysfunction of the immune system / B. E. Leonard // *Current Immunology Reviews.* — 2010. — Vol. 6, № 3. — P. 205–212.
446. Lesch K. P. Linking emotion to the social brain. The role of the serotonin transporter in human social behaviour / K. P. Lesch // *EMBO Rep.* — 2007. — 8 Spec No. — S24–29.
447. Lewin G. R. Nerve growth factor and nociception / G. R. Lewin, L. M. Mendell // *Trends Neurosci.* — 1993. — Vol. 16, № 9. — P. 353–359.
448. Li J. D. Vasopressin receptor V1a regulates circadian rhythms of locomotor activity and expression of clock-controlled genes in the suprachiasmatic nuclei / J. D. Li, K. J. Burton, C. Zhang et al. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* — 2009. — Vol. 296, № 3. — R824–830.
449. Li X. The Role of Stress Regulation on Neural Plasticity in Pain Chronification / X. Li, L. Hu // *Neural Plast.* — 2016. — № 2016. — P. 6402942.
450. Liebsch G. Septal vasopressin modulates anxiety-related behaviour in rats / G. Liebsch, C. T. Wotjak, R. Landgraf, M. Engelmann // *Neurosci Lett.* — 1996. — Vol. 217, № 2–3. — P. 101–104.
451. Likhtik E. Prefrontal control of the amygdala / E. Likhtik, J. G. Pelletier, R. Paz, D. Pare Prefrontal control of the amygdala // *J Neurosci.* — 2005. — № 25. — P. 7429–7437.
452. Liman T. G. New Vessels after Stroke: Postischemic Neovascularization and Regeneration / T. G. Liman, M. Endres // *Cerebrovasc Dis.* — 2012. — Vol. 33, № 5. — P. 492–499.
453. Lin C. Gray Matter Atrophy within the Default Mode Network of Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies / C. Lin, S. H. Lee, H. H. Weng // *Biomed Res Int.* — 2016. — № 2016. — P. 7296125.

454. Linnen A. M. Intranasal oxytocin and salivary cortisol concentrations during social rejection in university students / A. M. Linnen, M. A. Ellenbogen, C. Cardoso, R. Joobler // *Stress*. — 2012. — № 15. — P. 393–402.
455. Linnman C. Neuroimaging of the periaqueductal gray: state of the field / C. Linnman, E. A. Moulton, G. Barmettler et al. // *Neuroimage*. — 2012. — Vol. 60, № 1. — P. 505–522.
456. Liu X. Presence of functional vasopressin receptors in spinal ventral horn neurons of young rats: a morphological and electrophysiological study / X. Liu, E. Tribollet, R. Ogier et al. // *Eur J Neurosci*. — 2003. — № 17. — P. 1833–1846.
457. Lo E. H. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke / E. H. Lo // *Nat. Med*. — 2008. — Vol. 14, № 5. — P. 497–500.
458. Lok J. Cell-cell signaling in the neurovascular unit / J. Lok, P. Gupta, S. Guo et al. // *Neurochemical Research*. — 2007. — Vol. 32, № 12. — P. 2032–2045.
459. Lolait S. J. Extrapituitary expression of the rat V1b vasopressin receptor gene / S. J. Lolait, A. M. O'Carroll, L. C. Mahan et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 1995. — Vol. 92, №15. — P. 6783–6787.
460. Lolait S. L. The hypothalamic-pituitary adrenal axis response to stress in mice lacking functional vasopressin V1b receptors / S. L. Lolait, L. Q. Stewart, D. S. Jessop // *Endocrinology*. — 2007. — № 148. — P. 849–856.
461. Long H. Current advances in orthodontic pain / H. Long, Y. Wang, F. Jian et al. // *Int J Oral Sci*. — 2016. — Vol. 8, № 2. — P. 67–75.
462. Lopes T. An assessment of the clinical efficacy of intranasal desmopressin spray in the treatment of renal colic / T. Lopes, J. S. Dias, J. Marcelino et al. // *BJU Int*. — 2001. — Vol. 87, № 4. — P. 322–325.
463. Loubinoux I. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy / I. Loubinoux, G. Kronenberg, M. Endres et al. // *J Cell Mol Med*. — 2012. — Vol.16, № 9. — P. 1961–1969.
464. Lowrey E. M. The formation and maintenance of social relationships increases nonapeptide mRNA in zebra finches of both sexes / E. M. Lowrey, M. L. Tomaszycki // *Behav Neurosci*. — 2014. — Vol. 128, № 1. — P. 61–70.



465. Ludwig M. Dendritic Release of Neurotransmitters / M. Ludwig, D. Apps, J. Menzies et al. // *Compr Physiol.* — 2016. — Vol. 7, № 1. — P. 235–252.
466. Lyons D. Impaired nitric oxide-mediated vasodilatation and total body nitric oxide production in healthy old age / D. Lyons, S. Roy, M. Patel et al. // *Clin Sci (Lond).* — 1997. — Vol. 93, № 6. — P. 519–525.
467. Ma X. M. Differential regulation of corticotropin-releasing hormone and vasopressin transcription by glucocorticoids / X. M. Ma, G. Aguilera // *Endocrinology.* — 1999. — Vol. 140, № 12. — P. 5642–5650.
468. Madrazo I. Intraventricular somatostatin-14, arginine vasopressin, and oxytocin: analgesic effect in a patient with intractable cancer pain / I. Madrazo, R. E. Franco-Bourland, V. M. León-Meza, I. Mena // *Appl Neurophysiol.* — 1987. — Vol. 50, № 1–6. — P. 427–431.
469. Mahoney F. I. Functional evaluation: the Barthel Index / F. I. Mahoney, D. W. Bartel // *State Med. J.* — 1965. — № 14. — P. 61.
470. Makara G. B. The vasopressin-deficient Brattleboro rat: lessons for the hypothalamo-pituitary-adrenal axis regulation / G. B. Makara, J. Varga, I. Barna et al. // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 2012. — № 32. — P. 759–766.
471. Malberg J. E. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment / J. E. Malberg, R. S. Duman // *Neuropsychopharmacology.* — 2003. — Vol. 28, № 9. — P. 1562–1571.
472. Maleki N. Common hippocampal structural and functional changes in migraine / N. Maleki, L. Becerra, J. Brawn et al. // *Brain Structure and Function.* — 2013. — Vol. 218, № 4. — P. 903–912.
473. Manning M. Oxytocin and vasopressin agonists and antagonists as research tools and potential therapeutics / M. Manning, A. Misicka, A. Olma et al. // *J Neuroendocrinol.* — 2012. — Vol. 24, № 4. — P. 609–628.
474. Manto M. Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control—the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement / M. Manto, J.M. Bower, A.B. Conforto et al. // *Cerebellum.* — 2012. — № 11. — P.457–487.

475. Marlier Q. Mechanisms and Functional Significance of Stroke-Induced Neurogenesis / Q. Marlier, S. Verteneuil, R. Vandenbosch, B. Malgrange // *Front Neurosci.* — 2015. — № 9. — P. 458.
476. Martinez M. C. Responses to vasopressin and desmopressin of human cerebral arteries / M. C. Martinez, M. Aldasoro, J. M. Vila et al. // *J Pharmacol Exp Ther.* — 1994. — Vol. 270, № 2. — P. 622–627.
477. Martinowich K. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders / K. Martinowich, B. Lu // *Neuropsychopharmacology.* — 2008. — № 33. — P. 73–83.
478. Marvel C. L. Functional topography of the cerebellum in verbal working memory / C. L. Marvel, J. E. Desmond // *Neuropsychol Rev.* — 2010. — Vol. 20, № 3. — P. 271–279.
479. Masuki S. Voluntary locomotion linked with cerebral activation is mediated by vasopressin V1a receptors in free-moving mice / S. Masuki, E. Sumiyoshi, T. A. Koshimizu et al. // *J Physiol.* — 2013. — № 591(Pt 14). — P. 3651–3665.
480. Mavani G. P. A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin / G. P. Mavani, M. V. DeVita, M. F. Michelis // *Front Med (Lausanne).* — 2015. — Vol. 24, № 2. — P. 19–34.
481. Mckeith I. G. Spectrum of Parkinson's Disease, Parkinson's Dementia, and Lewy Body Dementia / I. G. Mckeith, D. Burn // *Neurologic Clinics.* — 2000. — № 18. — P. 865–883.
482. Melzack R. The challenge of pain / R. Melzack, P. D. Wall. — London: Penguin books, 1982.
483. Meneses A. Serotonin, neural markers, and memory / A. Meneses // *Front Pharmacol.* — 2015. — № 6. — P. 143.
484. Merali Z. Corticotropin-releasing hormone, arginine vasopressin, gastrin-releasing peptide, and neuromedin B alterations in stress-relevant brain regions of suicides and control subjects / Z. Merali, P. Kent, L. Du, P. Hrdina et al. // *Biol Psychiatry.* — 2006. — № 59. — P. 594–602.
485. Merskey H. Classification of Chronic Pain / H. Merskey, N. Bogduk. — Seattle: IASP Press, 1994.

486. Metea M. R. Signalling within the neurovascular unit in the mammalian retina / M. R. Metea, E. A. Newman // *Exp Physiol.* — 2007. — Vol. 92, № 4. — P. 635–640.
487. Meynen G. Increased arginine vasopressin mRNA expression in the human hypothalamus in depression: A preliminary report / G. Meynen, U. A. Unmehopa, J. J. van Heerikhuizen et al. // *Biol Psychiatry.* — 2006. — Vol. 60, № 8. — P. 892–895.
488. Millan M. J. Descending control of pain / M. J. Millan // *Prog Neurobiol.* — 2002. — Vol. 66, № 6. — P. 355–474.
489. Millan M. J. Vasopressin and oxytocin in the rat spinal cord: analysis of their role in the control of nociception / M. J. Millan, C. Schmauss, M. H. Millan, A. Herz // *Brain Res.* — 1984. — Vol. 309, № 2. — P. 384–388.
490. Millar K. Vasopressin and memory: improvement in normal short-term recall and reduction of alcohol-induced amnesia / K. Millar, W. J. Jeffcoate, C. P. Walder // *Psychol. Med.* — 1987. — Vol. 17, № 2. — P. 335–341.
491. Miller G. A. The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information / G. A. Miller // *Psychological Review.* — 1956. — Vol. 63. — № 2. — P. 81–97.
492. Mishima K. 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 / K. Mishima, H. Tsukikawa, I. Miura et al. // *Neuropharmacology.* — 2003. — Vol. 44, № 4. — P. 541–552.
493. Missale C. Dopamine receptors: from structure to function / C. Missale, S. R. Nash, S. W. Robinson et al. // *Physiol Rev.* — 1998. — Vol. 78, № 1. — P. 189–225.
494. Mitchell A. J. Clinical implications of poststroke hypothalamo-pituitary adrenal axis dysfunction: a critical literature review / A. J. Mitchell // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* — 1997. — Vol. 6, № 6. — P. 377–388.
495. Mitchell J. A. Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium / J. A. Mitchell, F. Ali, L. Bailey et al. // *Exp Physiol.* — 2008. — Vol. 93, № 1. — P. 141–147.

496. Mogil J. S. Pain sensitivity and vasopressin analgesia are mediated by a gene-sex-environment interaction / J. S. Mogil, R. E. Sorge, M. L. LaCroix-Fralish et al. // *Nat. Neurosci.* — 2011. — № 14. — P. 1569–1573.
497. Mogil J. S. Sex and gender differences in pain and analgesia / J. S. Mogil, A. L. Bailey // *Prog Brain Res.* — 2010. — № 186. — P. 141–157.
498. Morales I. The degeneration of dopaminergic synapses in Parkinson's disease: A selective animal model / I. Morales, A. Sanchez, C. Rodriguez-Sabate, M. Rodriguez // *Behav Brain Res.* — 2015. — № 289. — P. 19–28.
499. Morel A. Molecular cloning and expression of a rat V1a arginine vasopressin receptor / A. Morel, A. M. O'Carroll, M.J. Brownstein, S.J. Lolait // *Nature.* — 1992. — № 356. — P. 523–526.
500. Morilak D. A. Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress / D. A. Morilak, G. Barrera, D. J. Echevarria et al. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* — 2005. — Vol. 29, № 8. — P. 1214–1224.
501. Moskowitz M. A. The science of stroke: mechanisms in search of treatments / M. A. Moskowitz, E. H. Lo, C. Iadecola // *Neuron.* — 2010. — № 67. — P. 181–198.
502. Moulton E. A. The cerebellum and pain: passive integrator or active participator? / E. A. Moulton, J. D. Schmahmann, L. Becerra, D. Borsook // *Brain Res Rev.* — 2010. — № 65. — P. 14–27.
503. Muller M. B. Selective activation of the hypothalamic vasopressinergic system in mice deficient for the corticotropin-releasing hormone receptor 1 is dependent on glucocorticoids / M. B. Muller, R. Landgraf, J. Preil et al. // *Endocrinology.* — 2000. — №141. — P. 4262–4269.
504. Muramoto K. Accessory olfactory bulb neurons are required for maintenance but not induction of V2R vomeronasal receptor gene expression in vitro / K. Muramoto, K. Hagino-Yamagishi, K. Tonosaki, H. Kaba // *Neurosci Lett.* — 2011. — Vol. 500, № 1. — P. 6–9.
505. Murphy K. Cerebral areas associated with motor control of speech in humans / K. Murphy, D. R. Corfield, A. Guz et al. // *J. Appl. Physiol.* — 1997. — Vol. 83, № 5. — P. 1438–1447.

506. Mutso A. A. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain / A. A. Mutso, D. Radzicki, M. N. Baliki et al. // *J Neuroscience*. — 2012. — Vol. 32, № 17. — P. 5747–5756.
507. Mylius V. Stroke rehabilitation using noninvasive cortical stimulation: aphasia / V. Mylius, H. G. Zouari, S. S. Ayache et al. // *Expert Rev Neurother*. — 2012. — Vol. 12, № 8. — P. 973–982.
508. Nakase S. Increased expression of magnocellular arginine vasopressin mRNA in paraventricular nucleus of stress-induced depression-model rats / S. Nakase, I. Kitayama, H. Soya et al. // *Life Sci*. — 1998. — Vol. 63, № 1. — P. 23–31.
509. Namiki A. Endothelin-1- and endothelin-3-induced vasorelaxation via common generation of endothelium-derived nitric oxide / A. Namiki, Y. Hirata, M. Ishikawa et al. // *Life Sciences*. — 1992. — Vol. 50, № 10. — P. 677–682.
510. Nephew B. C. Arginine vasopressin V1a receptor antagonist impairs maternal memory in rats / B. C. Nephew, R. S. Bridges // *Physiol Behav*. — 2008. — Vol. 95, № 1–2. — P. 182–186.
511. Neugebauer V. Differential sensitization of amygdala neurons to afferent inputs in a model of arthritic pain / V. Neugebauer, W. Li // *J Neurophysiology*. — 2003. — Vol. 89, № 2. — P. 716–727.
512. Neumann I. D. Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors / I. D. Neumann, R. Landgraf // *Trends Neurosci*. — 2012. — № 356. — P. 49–59.
513. Nielsen N. A. Coupling and uncoupling of activity-dependent increases of neuronal activity and blood flow in rat somatosensory cortex / N. A. Nielsen, M. Lauritzen // *J Physiol*. — 2001. — Vol. 533, Pt 3. — P. 773–785.
514. Noonan K. Meta-analyses indicate associations between neuroendocrine activation, deactivation in neurotrophic and neuroimaging markers in depression after stroke / K. Noonan, L. M. Carey, S. G. Crewther // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. — 2013. — Vol. 22, № 7. — e124–135.

515. Ogren S. O. The role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in learning and memory / S. O. Ogren, T. M. Eriksson, E. Elvander-Tottie et al. // *Behav. Brain Res.* — 2008. — № 195. — P. 54–77.
516. Ohkita M. Nitric oxide inhibits endothelin-1 production through the suppression of nuclear factor kappa B / M. Ohkita, M. Takaoka, Y. Shiota et al. // *Clin Sci.* — 2002. — № 103 (suppl 48). — P. 568–571.
517. Okada S. Vasopressin V(1) receptor-mediated activation of central sympatho-adrenomedullary outflow in rats / S. Okada, Y. Murakami, K. Nakamura et al. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 457, № 1. — P. 29–35.
518. O'Keefe G. C. Dopamine stimulates epidermal growth factor release from adult neural precursor cells derived from the subventricular zone by a disintegrin and metalloprotease / G. C. O'Keefe, R. A. Barker // *Neuroreport.* — 2011. — Vol. 22, № 18. — P. 956–958.
519. Omura T. Intracellular pathways of V(1) and V(2) receptors activated by arginine vasopressin in rat hippocampal neurons / T. Omura, J. Nabekura, N. Akaike // *J Biol Chem.* — 1999. — Vol. 274, № 46. — P. 32762–32770.
520. Oquendo M. A. Toward a biosignature for suicide // M. A. Oquendo, G. M. Sullivan, K. Sudol et al. // *Am J Psychiatry.* — 2014. — Vol. 171, № 12. — P. 1259–1277.
521. Ostrowski N. L. Cellular localization of vasopressin V<sub>1a</sub> receptor messenger ribonucleic acid in adult male rat brain, pineal, and brain vasculature / N. L. Ostrowski, Lolait S. J., Young W. S. 3rd. // *Endocrinology.* — 1994. — Vol. 135, № 4. — P. 1511–1528.
522. Ostrowski N. L. Distribution of V<sub>1a</sub> and V<sub>2</sub> vasopressin receptor messenger ribonucleic acids in rat liver, kidney, pituitary and brain / N.L. Ostrowski, S. J. Lolait, D. J. Bradley et al. // *Endocrinology.* — 1992. — Vol. 131, № 1. — P. 533–535.
523. Otero-Garcia M. Extending the socio-sexual brain: arginine-vasopressin immunoreactive circuits in the telencephalon of mice / M. Otero-Garcia, A. Martin-Sanchez, L. Fortes-Marco et al. // *Brain Struct Funct.* — 2014. — Vol. 219, № 3. — P. 1055–1081.

524. Ouimet M. A. Psychosocial risk factors in poststroke depression: a systematic review / M. A. Ouimet, F. Primeau, M. G. Cole // *Can J Psychiatry*. — 2001. — Vol. 46, № 9. — P. 819–828.
525. Oujamaa L. Rehabilitation of arm function after stroke. Literature review / L. Oujamaa, I. Relave, J. Froger et al. // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* — 2009. — Vol. 52, № 3. — P. 269–293.
526. Padgett D. A. How stress influences the immune response / D. A. Padgett, R. Glaser // *Trends Immunol.* — 2003. — № 24. — P. 444–448.
527. Panzica G. C. Steroid-induced plasticity in the sexually dimorphic vasotocinergic innervation of the avian brain: behavioral implications / G. C. Panzica, N. Aste, C. Castagna, et al. // *Brain Res Brain Res Rev.* — 2001. — Vol. 37, № 1–3. — P. 178–200.
528. Paradiso S. Emotional blunting following left basal ganglia stroke: the role of depression and fronto-limbic functional alterations / S. Paradiso, K. Ostedgaard, J. Vaidya et al. // *Psychiatry Res.* — 2013. — Vol. 211, № 2. — P. 148–159.
529. Parent J. M. Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke / J. M. Parent, Z. S. Vexler, C. Gong // *Ann Neurol.* — 2002. — № 52. — P. 802–813.
530. Pascoe J. E. Effects of mu, kappa, and delta opioid receptor agonists on the function of hypothalamic–pituitary–adrenal axis in monkeys / J. E. Pascoe, K. L. Williams, P. Mukhopadhyay et al. // *Psychoneuroendocrinology.* — 2008. — Vol. 33, № 4. — P. 478–486.
531. Paul J. Dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptor subtypes functional regulation in corpus striatum of unilateral rotenone lesioned Parkinson's rat model: effect of serotonin, dopamine and norepinephrine / J. Paul, M. S. Nandhu, K. P. Kuruvilla, C. S. Paulose // *Neurol Res.* — 2010. — Vol. 32, № 9. — P. 918–924.
532. Pearson-Fuhrhop K. M. Dopamine genetic risk score predicts depressive symptoms in healthy adults and adults with depression / K. M. Pearson-Fuhrhop, E. C. Dunn, S. Mortero et al. // *PLoS ONE.* — 2014. — Vol. 9, № 5. — e93772.
533. Pedersen L. H. Amygdala GABA-A receptor involvement in mediating sensory-discriminative and affective-motivational pain responses in a rat model of peripheral

nerve injury / L. H. Pedersen, J. Scheel-Krüger, G. Blackburn-Munro // *Pain*. — 2007. — Vol. 127, № 1–2. — P. 17–26.

534. Peng F. Spinal vasopressin alleviates formalin-induced nociception by enhancing GABAA receptor function in mice / F. Peng, Z. W. Qu, C. Y. Qiu et al. // *Neurosci Lett*. — 2015. — № 593. — P. 61–65.

535. Peppiatt C. M. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes / C. M. Peppiatt, C. Howarth, P. Mobbs, D. Attwell // *Nature*. — 2006. — № 443. — P. 700–704.

536. Perras B. Verbal memory after three months of intranasal vasopressin in healthy old humans / B. Perras, C. Droste, J. Born et al. // *Psychoneuroendocrinology*. — 1997. — Vol. 22, № 6. — P. 387–396.

537. Perraudin V. Vasopressin stimulates cortisol secretion from human adrenocortical tissue through activation of V1 receptors / V. Perraudin, C. Delarue, H. Lefebvre et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. — 1993. — № 76. — P. 1522–1528.

538. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation / A. Pertovaara // *Progress in Neurobiology*. — 2006. — Vol. 80, № 2. — P. 53–83.

539. Pertovaara A. Striatal dopamine D2/D3 receptor availability correlates with individual response characteristics to pain / A. Pertovaara, I. K. Martikainen, N. Hagelberg et al. // *Eur. J. Neurosci*. — 2004. — № 20. — P. 1587–1592.

540. Petrovic P. Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity / P. Petrovic, R. Kalisch, T. Singer, R. J. Dolan // *J Neuroscience*. — 2008. — № 28. — P. 6607–6615.

541. Phillips P. A. Vasopressin receptors in rat brain and kidney: studies using a radioiodinated V1 receptor antagonist / P. A. Phillips, J. M. Kelly, J. M. Abrahams et al. // *J Hypertens Suppl*. — 1988. — Vol. 6, № 4. — S 550–553.

542. Pierre L. N. Blockade and reversal of endothelin-induced constriction in pial arteries from human brain / L. N. Pierre // *Stroke*. — 1999. — Vol. 30, № 3. — P. 638–643.

543. Pietrowsky R. Vasopressin and oxytocin do not influence early sensory processing but affect mood and activation in man / R. Pietrowsky, D. Braun, H. L. Fehm et al. // *Peptides*. — 1991. — Vol. 12, № 6. — P. 1385–1391.



544. Pohl J. Modulation of pain perception in man by a vasopressin analogue / J. Pohl, H. Arnold, A. Schulz et al. // *Peptides*. — 1996. — Vol. 17, № 4. — P. 641–617.
545. Ponomareva N. S. The effects of a novel analog of the C-terminal fragment of vasopressin on the behavior of white rats / N. S. Ponomareva, O. G. Voskresenskaya, A. A. Kamenskii et al. // *Neurosci Behav Physiol*. — 1999. — Vol. 29, № 4. — P. 365–369.
546. Popović D. B. Electrical stimulation as a means for achieving recovery of function in stroke patients / D. B. Popović, T. Sinkaer, M. B. Popović // *NeuroRehabilitation*. — 2009. — Vol. 25, № 1. — P. 45–58.
547. Prasad K. Intravenous autologous bone marrow mononuclear stem cell therapy for ischemic stroke: a multicentric, randomized trial / K. Prasad, A. Sharma, A. Garg et al. // *Stroke*. — 2014. — № 45. — P. 3618–3624.
548. Purba J. S. Increased number of vasopressin- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression / J. S. Purba, W. J. Hoogendijk, M. A. Hofman, D. F. Swaab // *Arch Gen Psychiatry*. — 1996. — Vol. 53, № 2. — P. 137–143.
549. Qiu F. Oxytocin inhibits the activity of acid-sensing ion channels through the vasopressin, V1A receptor in primary sensory neurons / F. Qiu, C. Y. Qiu, H. Cai, et al. // *Br J Pharmacol*. — 2014. — Vol. 171, № 12. — P. 3065–3076.
550. Raadsheer F. C. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients / F. C. Raadsheer, W. J. Hoogendijk, F. C. Stam et al. // *Neuroendocrinology*. — 1994. — Vol. 60, № 4. — P. 436–444.
551. Rabadan-Diehl C. Regulation of the pituitary V1b receptor mRNA during stress in the rat / C. Rabadan-Diehl, S. Lolait, G. Aguilera // *J. Neuroendocrinol*. — 1995. — № 7. — P. 903–910.
552. Raghanti M. A. Cortical dopaminergic innervation among humans, chimpanzees, and macaque monkeys: a comparative study / M. A. Raghanti, C. D. Stimpson, J. L. Marcinkiewicz et al. // *Neuroscience*. — 2008. — Vol. 155, № 1. — P. 203–220.

553. Ramanathan G. Vasopressin facilitates GABAergic transmission in rat hippocampus via activation of V(1A) receptors / G. Ramanathan, N. I. Cilz, L. Kurada et al. // *Neuropharmacology*. — 2012. — Vol. 63, № 7. — P. 1218–1226.
554. Ramasubbu R. Relationship between depression and cerebrovascular disease: conceptual issues / R. Ramasubbu // *J Affect Dis*. — 2000. — Vol. 57, № 13. — P. 1–11.
555. Ramos-Murguialday A. Decoding upper limb residual muscle activity in severe chronic stroke / A. Ramos-Murguialday, E. García-Cossio, A. Walter et al. // *Ann Clin Transl Neurol*. — 2015. — Vol. 2, № 1. — P. 1–11
556. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis / J. Rankin // *Scott. Med. J*. — 1957. — Vol. 2, № 5. — P. 200–215.
557. Reddy S. Y. Sleep quality, BDNF genotype and gene expression in individuals with chronic abdominal pain / S. Y. Reddy, N. A. Rasmussen, N. H. Fourie et al. // *BMC Medical Genomics*. — 2014. — Vol. 7, № 1, article 61.
558. Reimold M. Central serotonin transporter levels are associated with stress hormone response and anxiety / M. Reimold, A. Knobel, M. A. Rapp et al. // *Psychopharmacology*. — 2011. — Vol. 213, № 2–3. — P. 563–572.
559. Riekkinen P. Penetration of DGAVP (Org 5667) across the blood-brain barrier in human subjects / P. Riekkinen, J. J. Legros, C. Sennef et al. // *Peptides*. — 1987. — Vol. 8, № 2. — P. 261–265.
560. Rilling J. K. Effects of intranasal oxytocin and vasopressin on cooperative behavior and associated brain activity in men / J. K. Rilling, A. C. DeMarco, P. D. Hackett et al. // *Psychoneuroendocrinology*. — 2012. — № 37. — P. 447–461.
561. Ring R. H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development / R. H. Ring // *Curr Pharm Des*. — 2005. — Vol. 11, № 2. — P. 205–225.
562. Robbins T. W. Cognitive deficits in Parkinson's disease: a cognitive neuroscience perspective / T. W. Robbins, R. Cools // *Mov Disord*. — 2014. — № 29. — P. 597–607.
563. Robinson R. G. Effect of experimental cerebral infarction in rat brain on catecholamines and behavior / R. G. Robinson, W. J. Shoemaker, M. Schlumpf // *Nature*. — 1975. — Vol. 255, № 5506. — P. 332–334.

564. Robinson R. G. Pharmacological treatment following experimental cerebral infarction: implications for understanding psychological symptoms of human stroke / R. G. Robinson, F. E. Bloom // *Biol Psychiatry*. — 1977. — Vol. 12, № 5. — P. 669–680.
565. Rood B. D. Vasopressin indirectly excites dorsal raphe serotonin neurons through activation of the vasopressin1A receptor / B. D. Rood, S. G. Beck // *Neuroscience*. — 2014. — № 260. — P. 205–216.
566. Rood B. D. Vasopressin innervation of the mouse (*Mus musculus*) brain and spinal cord / B. D. Rood, G. J. De Vries // *J Comp Neurol*. — 2011. — № 519. — P. 2434–2474.
567. Roper J. The vasopressin *Avpr1b* receptor: molecular and pharmacological studies / J. Roper, A. M. O'Carroll, W. 3rd Young, S. Lolait // *Stress*. — 2011. — Vol. 14, № 1. — P. 98–115.
568. Ross S. A. Phenotypic characterization of an  $\alpha 4$  neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit knock-out mouse / S. A. Ross, J. Y. F. Wong, J. J. Clifford et al. // *J Neuroscience*. — 2000. — Vol. 20, № 17. — P. 6431–6441.
569. Roth B. L. Serotonin receptors represent highly favorable molecular targets for cognitive enhancement in schizophrenia and other disorders / B. L. Roth, S. M. Hanizavareh, A. E. Blum // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2004. — Vol. 174, № 1. — P. 17–24.
570. Roy R. Cholinergic imaging in dementia spectrum disorders / R. Roy, F. Niccolini, G. Pagano, M. Politis // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. — 2016. — Vol. 43, № 7. — P. 1376–1386.
571. Rudolph U. GABA-based therapeutic approaches: GABAA receptor subtype functions / U. Rudolph, H. Möhler // *Current Opinion in Pharmacology*. — 2006. — Vol. 6, № 1. — P. 18–23.
572. Saab C. Y. The cerebellum: organization, functions and its role in nociception / C. Y. Saab, W. D. Willis // *Brain Res Rev*. — 2003. — № 42. — P. 85–95.
573. Sahgal A. A critique of the vasopressin-memory hypothesis / A. Sahgal // *Psychopharmacology (Berl)*. — 1984. — Vol. 83, № 3. — P. 215–228.

574. Saito M. Molecular cloning and characterization of rat V1b vasopressin receptor: evidence for its expression in extra-pituitary tissues / M. Saito, T. Sugimoto, A. Tahara, H. Kawashima // *Biochem Biophys Res Commun.* — 1995. — № 212. — P. 751–757.
575. Salamone J. D. Complex motor and sensorimotor function of striatal and accumbens dopamine: involvement in instrumental behavior processed / J. D. Salamone // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 1992. — № 107. — P. 160.
576. Sanacora G. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders / G. Sanacora, C. A. Zarate, J. H. Krystal et al. // *Nat Rev Drug Discov.* — 2008. — № 7. — P. 426–437.
577. Santor D. A. Evaluating stability and change in personality and depression / D. A. Santor, R. M. Bagby, R. T. Joffe // *J Pers Soc Psychol.* — 1997. — Vol. 73, № 6. — P. 1354–1362.
578. Savitz J. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide / J. Savitz, W. C. Drevets // *Neurosci Biobehav Rev.* — 2009. — Vol. 33, № 5. — P. 699–771.
579. Scattoni M. L. Reduced ultrasonic vocalizations in vasopressin 1b knockout mice / M. L. Scattoni, H. G. McFarlane, V. Zhodzishsky et al. // *Behav Brain Res.* — 2008. — Vol. 87, № 2. — P. 371–378.
580. Schapira A. H. V. Aetiopathogenesis of Parkinson's disease / A. H. V. Schapira // *J Neurology.* — 2011. — № 258 (supplement 2). — S307–S310.
581. Scheele D. Oxytocin enhances brain reward system responses in men viewing the face of their female partner / D. Scheele, A. Wille, K. M. Kendrick et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 2013. — № 110. — P. 20308–20313.
582. Schorscher-Petcu A. Oxytocin-induced analgesia and scratching are mediated by the vasopressin-1A receptor in the mouse / A. Schorscher-Petcu, S. Sotocinal, S. Ciura et al. // *J Neurosci.* — 2010. — Vol. 30, № 24. — P. 8274–8284.
583. Schulz H. Action of posterior pituitary neuropeptides on the nigrostriatal dopaminergic system / H. Schulz, G. L. Kovács, G. Telegdy // *Eur J Pharmacol.* — 1979. — Vol. 57, № 2–3. — P. 185–190.

584. Schwarzberg H. Intraventricular administration of vasopressin and oxytocin effects the steady-state levels of serotonin, dopamine and norepinephrine in rat brain / H. Schwarzberg, G. L. Kovács, G. Szabó, G. Telegdy // *Endocrinol Exp.* — 1981. — Vol. 15, № 2. — P. 75–80.
585. Schweinhardt P. Neuroimaging of pain: insights into normal and pathological pain mechanisms / P. Schweinhardt, M. C. Bushnell // *Neuroscience Letters.* — 2012. — Vol. 520, № 2. — P. 129–130.
586. Scott D. J. Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity / D. J. Scott, M. M. Heitzeg, R. A. Koeppe et al. // *J Neurosci.* — 2006. — Vol. 26, № 42. — P. 10789–10795.
587. Scott L. V. Vasopressin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: implications for the pathophysiology of depression / L. V. Scott, T. G. Dinan // *Life Sci.* — 1998. — Vol. 62, № 22. — P. 1985–1998.
588. Seguin J. A. Proinflammatory cytokines differentially influence adult hippocampal cell proliferation depending upon the route and chronicity of administration / J. A. Seguin, J. Brennan, E. Mangano, S. Hayley // *Neuropsychiatr Dis Treat.* — 2009. — Vol. 5, № 1. — P. 5–14.
589. Sen S. Serotonin transporter and GABAA alpha 6 receptor variants are associated with neuroticism / S. Sen, S. Villafuerte, R. Nesse et al. // *Biol Psychiatry.* — 2004. — Vol. 55, № 3. — P. 244–249.
590. Seniów J. New approach to the rehabilitation of post-stroke focal cognitive syndrome: effect of levodopa combined with speech and language therapy on functional recovery from aphasia / J. Seniów, M. Litwin, T. Litwin et al. // *J Neurol Sci.* — 2009. — Vol. 283, №1–2. — P. 214–218.
591. Serradeil-Le Gal C. An overview of SSR149415, a selective nonpeptide vasopressin V(1b) receptor antagonist for the treatment of stress-related disorders / C. Serradeil-Le Gal, J. Wagnon, B. Tonnerre et al. // *CNS Drug Rev.* — 2005. — Vol. 11, № 1. — P. 53–68.
592. Shin T. K. Fluoxetine and sertraline attenuate postischemic brain injury in mice / T. K. Shin, M. S. Kang, H. Y. Lee et al. // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* — 2009. — № 13. — p. 257–263.

593. Simard M. Signaling at the gliovascular interface / M. Simard, G. Arcuino, T. Takano et al. // *J Neurosci.* — 2003. — Vol. 23, № 27. — P. 9254–9262.
594. Simon J. S. Arginine vasopressin stimulates protein synthesis but not proliferation of cultured vascular endothelial cells / J. S. Simon, J. S. Baum, S. A. Moore, B. G. Kasson // *J Cardiovasc Pharmacol.* — 1995. — Vol. 25, № 3. — P. 368–375.
595. Simons L. E. Psychological processing in chronic pain: a neural systems approach / L. E. Simons, I. Elman, D. Borsook // *Neurosci Biobehav Rev.* — 2014. — № 39. — P. 61–78.
596. Simonyan K. Speech-induced striatal dopamine release is left lateralized and coupled to functional striatal circuits in healthy humans: a combined PET, fMRI and DTI study / K. Simonyan, P., Herscovitch, B. Horwitz // *Neuroimage.* — 2013. — № 70. — P. 21–32.
597. Skopkova J. Differential effects of DGAVP on acquisition and extinction of active avoidance behavior / J. Skopkova, G. Croiset, D. De Wied // *Peptides.* — 1991. — Vol. 12, № 3. — P. 471–475.
598. Small S. L. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke / S. L. Small, P. Hlustik, D. C. Noll et al. // *Brain.* — 2002. — Vol. 125, № 7. — P. 1544–1557.
599. Sohur U. S. Adult neurogenesis and cellular brain repair with neural progenitors, precursors and stem cells / U. S. Sohur, J. G. Emsley, B. D. Mitchell, J. D. Macklis // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* — 2006. — Vol. 361, № 1473. — P. 1477–1497.
600. Song I. U. The value of brain perfusion SPECT for differentiation between mildly symptomatic idiopathic Parkinson's disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy / I. U. Song, I. Yoo, Y. A. Chung, J. Jeong // *Nucl Med Commun.* — 2015. — Vol. 36, № 10. — P. 1049–1054.
601. Staley J. K. Imaging of the serotonergic system: interactions of neuroanatomical and functional abnormalities of depression / J. K. Staley, R. T. Malison, R. B. Innis // *Biol Psychiatry.* — 1998. — Vol. 44, № 7. — P. 534–549.

602. Stankevicius E. Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors / E. Stankevicius, E. Kevelaitis, E. Vainorius, U. Simonsen // *Medicina (Kaunas)*. — 2003. — Vol. 39, № 4. — P. 333–341.
603. Stegen S. Validity of the California Verbal Learning Test-II in multiple sclerosis / S. Stegen, I.I. Stepanov, D. Cookfair, E. Schwartz et al. // *Clin Neuropsychol*. — 2010. — Vol. 24, № 2. — P. 189–202.
604. Stein C. M. Association between AVPR1A, DRD2, and ASPM and endophenotypes of communication disorders / C.M. Stein, B. Truitt, F. Deng et al. // *Psychiatr Genet*. — 2014. — Vol. 24, № 5. — P. 191–200.
605. Stemmelin J. Evidence that the lateral septum is involved in the antidepressant-like effects of the vasopressin V-1b receptor antagonist, SSR149415 / J. Stemmelin, L. Lukovic, N. Salome, G. Griebel // *Neuropsychopharmacology*. — 2005. — № 30. — P. 35–42.
606. Stepanov I. I. Overall Memory Impairment Identification with Mathematical Modeling of the CVLT-II Learning Curve in Multiple Sclerosis / I. I. Stepanov, Ch. I. Abramson, M. Hoogs, R. H. B. Benedict // *Mult Scler Int*. — 2012. — Vol. 2012. — P. 312503.
607. Stepanov I. I. The application of a mathematical model to the CVLT learning curve for patients with type 2 diabetes mellitus / I. I. Stepanov, Ch. I. Abramson, K. F. Yates, A. Convit / In L. V. Berjardt (Ed.), *Advances in Medicine and Biology* (Vol. 31, P. 1–53). — New York: Nova Science Publishers, Inc., 2011.
608. Stepanov I. I. The application of the first order system transfer function for fitting the California Verbal Learning Test learning curve / I. I. Stepanov, Ch. I. Abramson, O. T. Wolf, A. Convit // *J Int Neuropsychol Soc*. — 2010. — Vol. 16, № 3. — P. 443–452.
609. Stepanov I. I. The application of the first order system transfer function for fitting the 3-arm radial maze learning curve / I. I. Stepanov, Ch. I. Abramson // *J Math Psychol*. — 2008. — Vol. 52, № 5. — P. 309–319.
610. Stern S. A. Mechanisms of memory enhancement / S. A. Stern, C. M. Alberini // *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. — 2013. — Vol. 5, № 1. — P. 37–53.

611. Stewart L. Q. Pituitary-adrenal response to acute and repeated mild restraint, forced swim and change in environment stress in arginine vasopressin receptor 1b knockout mice / L. Q. Stewart, J. A. Roper, W. S. Young et al. // *J. Neuroendocrinol.* — 2008. — № 20. — P. 597–605.
612. Stoodley C. J. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing / C. J. Stoodley, J. D. Schmahmann // *Cortex.* — 2010. — Vol. 46, № 7. — P. 831–844.
613. Stoop R. Neuromodulation by oxytocin and vasopressin / R. Stoop // *Neuron.* — 2012. — № 76. — P. 142–159.
614. Straub R. H. Involvement of the hypothalamic--pituitary--adrenal/gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: viewpoint based on a systemic pathogenetic role / R. H. Straub, M. Cutolo // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44, № 3. — P. 493–507.
615. Sullivan J. E. Sensory dysfunction following stroke: incidence, significance, examination, and intervention / J. E. Sullivan, L. D. Hedman // *Top Stroke Rehabil.* — 2008. — Vol. 15, № 3. — P. 200–217.
616. Suzuki H. Exaggerated response of a vasopressin-enhanced green fluorescent protein transgene to nociceptive stimulation in the rat / H. Suzuki, M. Kawasaki, H. Ohnishi et al. // *J Neurosci.* — 2009. — Vol. 29, № 42. — P. 13182–13189.
617. Szot P. Distribution of messenger RNA for the vasopressin V1a receptor in the CNS of male and female rats / P. Szot, T. L. Bale, D. M. Dorsa // *Brain Res Mol Brain Res.* — 1994. — Vol. 24, № 1–4. — P. 1–10.
618. Tabak B. A. Vasopressin, but not oxytocin, increases empathic concern among individuals who received higher levels of paternal warmth: A randomized controlled trial / B. A. Tabak, M. L. Meyer, E. Castle et al. // *Psychoneuroendocrinology.* — 2015. — № 51. — P. 253–261.
619. Taghzouti K. Behavioral study after local injection of 6-hydroxydopamine into the nucleus accumbens in the rat / K. Taghzouti, H. Simon, A. Louilot et al. // *Brain Res.* — 1985. — Vol. 344, № 1. — P. 9–20.



620. Takatsuru Y. Neuronal circuit remodeling in the contralateral cortical hemisphere during functional recovery from cerebral infarction / Y. Takatsuru, D. Fukumoto, M. Yoshitomo et al. // *J Neurosci.* — 2009. — Vol. 29, № 32. — P. 10081–10086.
621. Takayasu M. Triphasic response of rat intracerebral arterioles to increasing concentrations of vasopressin in vitro / M. Takayasu, Y. Kajita, Y. Suzuki et al. // *J Cereb Blood Flow Metab.* — 1993. — Vol. 13, № 2. — P. 304–309.
622. Tanabe S. Effects of arginine-vasopressin fragment 4-9 on rodent cholinergic systems / S. Tanabe, Y. Shishido, Y. Nakayama et al. // *Pharmacol Biochem Behav.* — 1999. — Vol. 63, № 4. — P. 549–553.
623. Tanaka M. Arginine<sup>8</sup>-vasopressin affects catecholamine metabolism in specific brain nuclei / M. Tanaka, E. R. de Kloet, D. de Wied, D.H. Versteeg // *Life Sci.* — 1977a. — Vol. 20, № 11. — P. 1799–1808.
624. Tanaka M. Regional effect of vasopressin on rat brain catecholamine metabolism / M. Tanaka, D. H. G. Versteed, D. De Wied // *Neuroscience Lett.* — 1977b. — № 4. — P. 321– 325.
625. Tanaka Y. Pharmacotherapy for aphasia / Y. Tanaka // *Rinsho Shinkeigaku.* — 2007. — Vol. 47, № 11. — P. 859–861.
626. Tanoue A. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions / A. Tanoue, S. Ito, K. Honda et al. // *J Clin Invest.* — 2004. — Vol. 113, № 2. — P. 302–309.
627. Taylor J. A. Cerebellar and prefrontal cortex contributions to adaptation, strategies, and reinforcement learning / J. A. Taylor, R. B. Ivry // *Prog. Brain Res.* 2014. — № 210. — P. 217–253.
628. ter Laan M. Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans: a review / M. ter Laan, J. M. van Dijk, J. W. Elting et al. // *Br J Anaesth.* — 2013. — Vol. 111, № 3. — P. 361–367.
629. Tershner S. A. Antinociception produced by mu opioid receptor activation in the amygdala is partly dependent on activation of mu opioid and neurotensin receptors in the ventral periaqueductal gray / S. A. Tershner, F. J. Helmstetter // *Brain Res.* — 2000. — Vol. 865, № 1. — P. 17–26.

630. Thibonnier M. Molecular pharmacology and modeling of vasopressin receptors / M. Thibonnier, P. Coles, A. Thibonnier, M. Shoham // *Prog Brain Res.* — 2002. — № 139. — P. 179–196.
631. Thibonnier M. The basic and clinical pharmacology of nonpeptide vasopressin receptor antagonists / M. Thibonnier, P. Coles, A. Thibonnier, M. Shoham // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* — 2001. — № 41. — P. 175–202.
632. Thiel C. M. Dopaminergic lateralisation in the forebrain: relations to behavioural asymmetries and anxiety in male Wistar rats / C. M. Thiel, R. K. Schwarting // *Neuropsychobiology.* — 2001. — Vol. 43, № 3. — P. 192–199.
633. Thored P. Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke / P. Thored, A. Arvidsson, E. Cacci et al. // *Stem Cells.* — 2006. — №24. — P. 739–747.
634. Thored P. Long-term neuroblast migration along blood vessels in an area with transient angiogenesis and increased vascularization after stroke / P. Thored, J. Wood, A. Arvidsson et al. // *Stroke.* — 2007. — Vol. 38, № 11. — P. 3032–3039.
635. Thurston C. L. Characterization of intrathecal vasopressin-induced antinociception, scratching behavior, and motor suppression / C. L. Thurston, I. G. Campbell, E. S. Culhane et al. // *Peptides.* — 1992. — № 13. — P. 17–25.
636. Tiemann L. Dopamine precursor depletion influences pain affect rather than pain sensation / L. Tiemann, H. Heitmann, E. Schulz et al. // *PLoS One.* — 2014 — № 9. — P. e96167.
637. Tobin V. A. An intrinsic vasopressin system in the olfactory bulb is involved in social recognition / V. A. Tobin, H. Hashimoto, D. W. Wacker et al. // *Nature.* — 2010. — Vol. 464, № 7287. — P. 413–417.
638. Torper O. In vivo reprogramming of striatal NG2 glia into functional neurons that integrate into local host circuitry / O. Torper, D. R. Ottosson, M. Pereira et al. // *Cell Rep.* — 2015. — № 12. — P. 474–481.
639. Torterolo P. New concepts in relation to generating and maintaining arousal / P. Torterolo, G. Vanini // *Rev Neurol.* — 2010. — Vol. 50, № 12. — P. 747–758.

640. Toyoda H. Interplay of amygdala and cingulate plasticity in emotional fear / H. Toyoda, X. Y. Li, L. J. Wu et al. // *Neural Plast.* — 2011. — № 2011. — P. 813749.
641. Tracey I. The cerebral signature for pain perception and its modulation / I. Tracey, P. W. Mantyh // *Neuron.* — 2007. — № 55. — P. 377–391.
642. Treister R. Associations between polymorphisms in dopamine neurotransmitter pathway genes and pain response in healthy humans / R. Treister, D. Pud, R. P. Ebstein et al. // *Pain.* — 2009. — № 147. — P. 187–193.
643. Tribollet E. Binding of the non-peptide vasopressin V1a receptor antagonist SR-49059 in the rat brain: an in vitro and in vivo autoradiographic study / E. Tribollet, D. Raufaste, J. Maffrand, Gal C. Serradeil-Le // *Neuroendocrinology.* — 1999. — Vol. 69, № 2. — P. 113–120.
644. Tsigos C. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress / C. Tsigos, G. P. Chrousos // *J Psychosom Res.* — 2002. — № 53. — P. 865–871.
645. Tsunematsu T. Vasopressin increases locomotion through a V1a receptor in orexin/hypocretin neurons: implications for water homeostasis / T. Tsunematsu, L. Y. Fu, A. Yamanaka et al. // *J Neurosci.* — 2008. — Vol. 28, № 1. — P. 228–238.
646. Tully K. Emotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity / K. Tully, V. Y. Bolshakov // *Mol Brain.* — 2010. — № 3. — P. 15–22.
647. Tyagi M. G. Vasopressin induces dopamine release and cyclic AMP efflux from the brain of water-deprived rats: inhibitory effect of vasopressin V2 receptor-mediated phosphorylation / M. G. Tyagi, R. K. Handa, P. M. Stephen, J. S. Bapna // *Biol Signals Recept.* — 1998. — Vol. 7, № 6. — P. 328–336.
648. Ungerstedt U. Striatal dopamine release after amphetamine or nerve degeneration revealed by rotational behaviour / U. Ungerstedt // *Acta Physiol Scand Suppl.* — 1971. — № 367. — P. 49–68.
649. Vaccari C. Comparative distribution of vasopressin V1b and oxytocin receptor messenger ribonucleic acids in brain / C. Vaccari, S. J. Lolait, N. L. Ostrowski // *Endocrinology.* — 1998. — Vol. 139, № 12. — P. 5015–5033.

650. Vachon-Preseau E. The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans / E. Vachon-Preseau, M. Roy, M.-O. Martel et al. // *Brain*. — 2013. — Vol. 136, № 3. — P. 815–827.
651. van Enkhuizen J. The catecholaminergic-cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited / J. van Enkhuizen, D. S. Janowsky, B. Olivier et al. // *Eur J Pharmacol*. — 2015. — № 753. — P. 114–126.
652. van Heuven-Nolsen D. Interaction of vasopressin with the nigro-striatal dopamine system: site and mechanism of action / D. van Heuven-Nolsen, D. H. G. Versteeg // *Brain Res*. — 1985. — № 337. — P. 269–276.
653. van Heuven-Nolsen D. Microinjection of vasopressin and two related peptides into the amygdala: enhancing effect on local dopamine neurotransmission / D. van Heuven-Nolsen, E. R. De Kloet, D. De Wied, D. H. Versteeg // *Brain Res*. — 1984. — Vol. 293, № 1. — P. 191–195.
654. van Lieburg A. F. Effects of arginine vasopressin and 1-desamino-8-D arginine vasopressin on forearm vasculature of healthy subjects and patients with a V2 receptor defect / A. F. van Lieburg, N. V. Knoers, L. A. Monnens, P. Smits // *J Hypertens*. — 1995. — Vol. 13, № 12, Pt 2. — P. 1695–1700.
655. van Londen L. Plasma arginine vasopressin and motor activity in major depression / L. van Londen, G. A. Kerkhof, F. van den Berg et al. // *Biol Psychiatry*. — 1998. — Vol. 43, № 3. — P. 196–204.
656. van Meer M. P. Recovery of sensorimotor function after experimental stroke correlates with restoration of resting-state interhemispheric functional connectivity / M. P. van Meer, K. van der Marel, K. Wang et al. // *J Neurosci*. — 2010. — Vol. 30, № 11. — P. 3964–3972.
657. van West D. A major SNP haplotype of the arginine vasopressin 1B receptor protects against recurrent major depression / D. van West, J. Del-Favero, Y. Aulchenko et al. // *Mol Psychiatry*. — 2004. — Vol. 9, № 3. — P. 287–292.
658. van Wimersma Greidanus T. B. Physiological role of endogenous vasopressin and oxytocin in learning behavior / T. B. van Wimersma Greidanus, A. Baars // *J. Endocrinol. Invest*. — 1991. — № 14 (suppl. 4). — P. 161.

659. Vantaa R. Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke / R. Vantaa, T. Pohjasvaara, A. Leppävuori et al. // *Arch Gen Psychiatry*. — 2001. — Vol. 58, № 10. — P. 925–931.
660. Varga J. Anxiogenic role of vasopressin during the early postnatal period: maternal separation-induced ultrasound vocalization in vasopressin-deficient Brattleboro rats / J. Varga, A. Fodor, B. Klausz, D. Zelena // *Amino Acids*. — 2015. — Vol. 47, № 11. — P. 2409–2418.
661. Vargas K. J. Postnatal expression of V2 vasopressin receptor splice variants in the rat cerebellum / K. J. Vargas, J. M. Sarmiento, P. Ehrenfeld et al. // *Differentiation*. — 2009. — Vol. 77, № 4. — P. 377–385.
662. Vataja R. Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke / R. Vataja, T. Pohjasvaara, A. Leppävuori et al. // *Arch Gen Psychiatry*. — 2001. — Vol. 58, № 10. — P. 925–931.
663. Vatter H. Endothelin related pathophysiology in cerebral vasospasm: what happens to the cerebral vessels? / H. Vatter, J. Konczalla, V. Seifert // *Acta Neurochir Suppl*. — 2011. — № 110. — P. 177–180.
664. Veena J. Regulation of adult neurogenesis in the hippocampus by stress, acetylcholine and dopamine / J. Veena, B. S. Rao, B. N. Srikumar // *J Nat Sci Biol Med*. — 2011. — Vol. 2, № 1. — P. 26–37.
665. Veldema J. Motor Recovery of the Affected Hand in Subacute Stroke Correlates with Changes of Contralesional Cortical Hand Motor Representation / J. Veldema, K. Bösl, D. A. Nowak // *Neural Plast*. — 2017. — № 2017. — P. 6171903.
666. Venkat P. New insights into coupling and uncoupling of cerebral blood flow and metabolism in the brain / P. Venkat, M. Chopp, J. Chen // *Croat Med J*. — 2016. — Vol. 57, № 3. — P. 223–228.
667. Versteed D. H. G. Effect of ACTH1-24 on the rate of synthesis of [3H]catecholamines in the brain of intact, hypophysectomized, and adrenalectomized rats / D. H. G. Versteed, R. J. Wurtman // *Brain Reseach*. — 1975. — № 93. — P. 552–557.

668. Verstraeten A. Progress in unraveling the genetic etiology of Parkinson disease in a genomic era / A. Verstraeten, J. Theuns, C. Van Broeckhoven // *Trends Genet.* — 2015. — Vol. 31, № 3. — P. 140–149.
669. Vidoni E. D. Preserved motor learning after stroke is related to the degree of proprioceptive deficit / E. D. Vidoni, L. A. Boyd // *Behav Brain Funct.* — 2009. — № 5. — P. 36–46.
670. Vitrac C. Dopamine control of pyramidal neuron activity in the primary motor cortex via D2 receptors / C. Vitrac, S. Péron, I. Frappé et al. // *Front Neural Circuits.* — 2014. — № 8. — P. 13–21.
671. Voorhuis T. A. Ontogenetic and seasonal changes in immunoreactive vasotocin in the canary brain / T. A. Voorhuis, E. R. De Kloet, D. De Wied // *Brain Res Dev Brain Res.* — 1991. — Vol. 61, № 1. — P. 23–31.
672. Voorhuis T. A. The distribution and plasticity of [3H]vasopressin-labelled specific binding sites in the canary brain / T. A. Voorhuis, E. R. de Kloet, D. de Wied // *Brain Res.* — 1988. — Vol. 457, № 1. — P. 148–153.
673. Wacker D. W. Expression of early growth response protein 1 in vasopressin neurones of the rat anterior olfactory nucleus following social odour exposure / D. W. Wacker, V. A. Tobin, J. Noack et al. // *J. Physiol.* — 2010. — № 588 (Pt. 23). — P. 4705–4717.
674. Wacker D. W. Vasopressin and social odor processing in the olfactory bulb and anterior olfactory nucleus / D. W. Wacker, M. Engelmann, V. A. Tobin et al. // *Ann N Y Acad Sci.* — 2011. — № 1220. — P. 106–116.
675. Walker-Batson D. A double-blind, placebo-controlled study of the use of amphetamine in the treatment of aphasia / D. Walker-Batson, S. Curtis, R. Natarajan // *Stroke.* — 2001. — Vol. 32, № 9. — P. 2093–2098.
676. Wang B. New learning and memory related pathways among the hippocampus, the amygdala and the ventromedial region of the striatum in rats / B. Wang, Y. C. Chen, G. Jiang et al. // *J Chem Neuroanat.* — 2016. — № 71. — P. 13–19.

677. Wang D. X. Arginine vasopressin induces rat caudate nucleus releasing acetylcholine to participate in pain modulation / D. X. Wang, J. Yang, C. Y. Song et al. // *Peptides*. — 2010. — Vol. 31, № 4. — P. 701–705.
678. Wang S. Decreased expression of serotonin 1A receptor in the dentate gyrus in association with chronic mild stress: a rat model of post-stroke depression / S. Wang, Z. Zhang, Y. Guo et al. // *Psychiatry Research*. — 2009. — Vol. 170, № 2–3. — P. 245–251.
679. Ward P. Functional neuroanatomy and behavioural correlates of the basal ganglia: evidence from lesion studies / P. Ward, And S. Seri, A. E. Cavanna // *Behav Neurol*. — 2013. — Vol. 26, № 4. — P. 219–223.
680. Wechsler D. Wechsler Memory Scale – Third Edition: Administration and scoring manual. — San Antonio, TX: The Psychological Corporation. 1997.
681. Wei F. Molecular depletion of descending serotonin unmasks its novel facilitatory role in the development of persistent pain / F. Wei, R. Dubner, S. Zou et al. // *J Neuroscience*. — 2010. — Vol. 30, № 25. — P. 8624–8636.
682. Weiller C. Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study / C. Weiller, C. Isensee, M. Rijntjes et al. // *Ann. Neurol*. — 1995. — Vol. 37, № 6. — P. 723–732.
683. Wersinger S. R. Vasopressin V1b receptor knockout reduces aggressive behavior in male mice / S. R. Wersinger, E. I. Ginns, A. M. O'Carrol et al. // *Mol. Psychiatry*. — 2002. — № 7. — P. 975–984.
684. White H. D. A novel use for testosterone to treat central sensitization of chronic pain in fibromyalgia patients / H. D. White, T. D. Robinson // *Int Immunopharmacol*. — 2015. — Vol. 27, № 2. — P. 244–248.
685. Wigger A. Alterations in central neuropeptide expression, release, and receptor binding in rats bred for high anxiety: critical role of vasopressin / A. Wigger, M. M. Sanchez, K. C. Mathys et al. // *Neuropsychopharmacology*. — 2004. — № 29. — P. 1–14.

686. Wildgruber D. Identification of emotional intonation evaluated by fMRI / D. Wildgruber, A. Riecker, I. Hertrich et al. // *Neuroimage*. — 2005. — Vol. 24, № 4. — P. 1233–1241.
687. Winner B. Dopaminergic lesion enhances growth factor-induced striatal neuroblast migration / B. Winner, S. Couillard-Despres, M. Geyer et al. // *J Neuropathol Exp Neurol*. — 2008. — Vol. 67, № 2. — P. 105–116.
688. Winnicka K. Piracetam - an old drug with novel properties? / K. Winnicka, M. Tomasiak, A. Bielawska // *Acta Pol Pharm*. — 2005. — Vol. 62, № 5. — P. 405–409.
689. Winter C. Lesions of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and in the ventral tegmental area enhance depressive-like behavior in rats / C. Winter, A. von Rumohr, A. Mundt et al // *Behav Brain Res*. — 2007. — Vol. 184, № 2. — P. 133–141.
690. Wise R. A. Dopamine, learning and motivation / R. A. Wise // *Nat Rev Neurosci*. — 2004. — № 5. — P. 483–494.
691. Wong P. C. Linking neurogenetics and individual differences in language learning: the dopamine hypothesis / P. C. Wong, K. Morgan-Short, M. Ettliger, J. Zheng // *Cortex*. — 2012. — Vol. 48, № 9. — P. 1091–1102.
692. Woodruff T. M. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke / T. M. Woodruff, J. Thundyil, S. C. Tang et al. // *Mol Neurodegener*. — 2011. — № 6. — P. 11.
693. Wrobel L. J. Oxytocin and vasopressin enhance synaptic transmission in the hypoglossal motor nucleus of young rats by acting on distinct receptor types / L. J. Wrobel, I. Reymond-Marron, A. Dupré, M. Raggenbass // *Neuroscience*. — 2010. — Vol. 165, № 3. — P. 723–735.
694. Wu P. Peripheral injection of arginin-8-vasopressin increases Fos in specific brain areas / P. Wu, A. Lanca, J. Liu, et al. // *Eur. J. Pharmacol*. — 1995. — № 81. — P. 263–269.
695. Xu Y. The central amygdala modulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to systemic interleukin-1beta administration / Y. Xu, T. A. Day, K. M. Buller // *Neuroscience*. — 1999. — № 94. — P. 175–183.



696. Yamada K. Endothelium-dependent vasorelaxation evoked by desmopressin and involvement of nitric oxide in rat aorta / K. Yamada, M. Nakayama, H. Nakano et al. // *Am J Physiol.* — 1993. — Vol. 264, № 2 Pt 1. — E 203–207.
697. Yamada N. Atomoxetine administration combined with intensive speech therapy for post-stroke aphasia: evaluation by a novel SPECT method / N. Yamada, W. Kakuda, K. Yamamoto et al. // *Int J Neurosci.* — 2016. — Vol. 126, № 9. — P. 829–838.
698. Yamamoto Y. Diminished nocturnal blood pressure decline and lesion site in cerebrovascular disease / Y. Yamamoto, I. Akiguchi, K. Oiwa et al. // *Stroke.* — 1995. — Vol. 26, № 5. — P. 829–833.
699. Yamashita T. M. Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum / T. M. Yamashita, P. Ninomiya, J. M. Hernandez Acosta et al. // *J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 26, № 24. — P. 6627–6636.
700. Yamazaki R. S. Localization of V1a vasopressin receptor mRNA expression in cultured neurons, astroglia, and oligodendroglia of rat cerebral cortex / R. S. Yamazaki, Q. Chen, S. S. Schreiber, R. D. Brinton // *Brain Res Mol Brain Res.* — 1997. — Vol. 45, № 1. — P. 138–140.
701. Yang J. Arginine vasopressin antinociception in the rat nucleus raphe magnus is involved in the endogenous opiate peptide and serotonin system / J. Yang, H. Yuan, J. Chu et al. // *Peptides.* — 2009a. — Vol. 30, № 7. — P. 1355–1361.
702. Yang J. Arginine vasopressin enhances periaqueductal gray synthesis and secretion of enkephalin and endorphin in the rat / J. Yang, Y. Yang, H. T. Xu et al. // *Brain Res Bull.* — 2006a. — Vol. 71, № 1–3. — P. 193–199.
703. Yang J. Arginine vasopressin in hypothalamic paraventricular nucleus is transferred to the caudate nucleus to participate in pain modulation / J. Yang, P. Li, X. Y. Zhang, J. Zhang et al. // *Peptides.* — 2011. — Vol. 32, № 1. — P. 71–74.
704. Yang J. Arginine vasopressin in hypothalamic paraventricular nucleus is transferred to the nucleus raphe magnus to participate in pain modulation / J. Yang, H. Yuan, W. Liu et al. // *Peptides.* — 2009b. — Vol. 30, № 9. — P. 1679–1682.

705. Yang J. Arginine vasopressin in periaqueductal gray, which relates to antinociception, comes from hypothalamic paraventricular nucleus in the rat / J. Yang, Y. Yang, J. M. Chen et al. // *Neurosci Lett.* — 2007a. — Vol. 412, № 2. — P. 154–158.
706. Yang J. Arginine vasopressin in the caudate nucleus plays an antinociceptive role in the rat / J. Yang, J. M. Chen, W. Y. Liu et al. // *Life Sci.* — 2006b. — Vol. 79, № 22. — P. 2086–2090.
707. Yang J. Arginine vasopressin induces periaqueductal gray release of enkephalin and endorphin relating to pain modulation in the rat / J. Yang, Y. Yang, H. T. Xu et al. // *Regul Pept.* — 2007b. — Vol. 142, № 1–2. — P. 29–36.
708. Yang J. Arginine vasopressin is an important regulator in antinociceptive modulation of hypothalamic paraventricular nucleus in the rat / J. Yang, Y. Yang, J. M. Chen et al., // *Neuropeptides.* — 2007c. — Vol. 41, № 3. — P. 165–176.
709. Yang J. Effect of arginine vasopressin in the nucleus raphe magnus on antinociception in the rat / J. Yang, J. M. Chen, W. Y. Liu et al. // *Peptides.* — 2006c. — Vol. 27, № 9. — P. 2224–2229.
710. Yang J. Effect of arginine vasopressin on acupuncture analgesia in the rat / J. Yang, Y., Yang, C. H. Wang et al. // *Peptides.* — 2009c. — Vol. 30, № 2. — P. 241–247.
711. Yang J. Effect of arginine vasopressin on the behavioral activity in the behavior despair depression rat model / J. Yang, Y. J. Pan, Z. K. Yin et al. // *Neuropeptides.* — 2012a. — Vol. 46, № 3. — P. 141–149.
712. Yang J. Effect of intranasal arginine vasopressin on human headache / J. Yang, L. Lu, H. C. Wang et al. // *Peptides.* — 2012b. — Vol. 38, № 1. — P. 100–104.
713. Yang J. Investigating the role of the hypothalamic supraoptic nucleus in nociception in the rat / J. Yang, Yang Y., J. M. Chen et al. // *Life Sci.* — 2008. — Vol. 82, № 3–4. — P. 166–173.
714. Yang J. Norepinephrine regulates arginine vasopressin secretion in hypothalamic paraventricular nucleus relating with pain modulation / J. Yang, H. F. Yuan, W. Y. Liu et al. // *Neuropeptides.* — 2009d. — Vol. 43, № 4. — P. 259–265.
715. Yang J. Only arginine vasopressin, not oxytocin and endogenous opiate peptides, in hypothalamic paraventricular nucleus play a role in acupuncture analgesia in the rat / J.

Yang, W. Y. Liu, C. Y. Song, B. C. Lin // *Brain Res Bull.* — 2006d. — Vol. 68, № 6. — P. 453–458.

716. Yang J. Only through the brain nuclei, arginine vasopressin regulates antinociception in the rat / J. Yang, C. Y. Song, W. Y. Liu, B. C. Lin // *Peptides.* — 2006e. — Vol. 27, 12. — P. 3341–3346.

717. Yang J. Periaqueductal gray knockdown of V2, not V1a and V1b receptor influences nociception in the rat / J. Yang, Y. Yang, J. M. Chen et al. // *Neurosci Res.* — 2007d. — Vol. 57, № 1. — P. 104–111.

718. Yang J. Through central arginine vasopressin, not oxytocin and endogenous opiate peptides, glutamate sodium induces hypothalamic paraventricular nucleus enhancing acupuncture analgesia in the rat / J. Yang, W. Y. Liu, C. Y. Song, B. C. Lin // *Neurosci Res.* — 2006f. — Vol. 54, № 1. — P. 49–56.

719. Yang J. Through the central V2, not V1 receptors influencing the endogenous opiate peptide system, arginine vasopressin, not oxytocin in hypothalamic paraventricular nucleus involves in antinociception in the rat / J. Yang, J. M. Chen, C. Y. Song et al. // *Brain Res.* — 2006g. — № 1069. — P. 127–138.

720. Yang J. Through V2, not V1 receptor relating to endogenous opiate peptides, arginine vasopressin in periaqueductal gray regulates antinociception in the rat / J. Yang, J. M. Chen, W. Y. Liu, et al. // *Regul Pept.* — 2006h. — Vol. 137, № 3. — P. 156–161.

721. Yang L. Low serum BDNF may indicate the development of PSD in patients with acute ischemic stroke / L. Yang, Z. Zhang, D. Sun et al. // *Int J Geriatr Psychiatry.* — 2011. — Vol. 26, № 5. — P. 495–502.

722. Yoon S. Y. Effect of Donepezil on Wernicke Aphasia After Bilateral Middle Cerebral Artery Infarction: Subtraction Analysis of Brain F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomographic Images / S. Y. Yoon, J. K. Kim, Y. S. An, Y. W. Kim // *Clin Neuropharmacol.* — 2015. — Vol. 38, № 4. — P. 147–150.

723. Yoshimi K. Possibility for neurogenesis in substantia nigra of parkinsonian brain / K. Yoshimi, Y. R. Ren, T. Seki et al. // *Ann Neurol.* — 2005. — Vol. 58, № 1. — P. 31–40.

724. You J. P(2u) receptor-mediated release of endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor from cerebrovascular endothelium in rats / J. You, T. D. Johnson, S. P. Marrelli et al. // *Stroke*. — 1999. — Vol. 30, № 5. — P. 1125–1133.
725. You Z. D. Role of locus coeruleus in analgesia caused by stimulation of supraoptic nucleus / Z. D. You, C. Y. Song, C. H. Wang, et al. // *Sheng Li Xue Bao*. — 1995. — Vol. 47, № 4. — P. 320–326.
726. You Z. Pro- and anti-inflammatory cytokines expression in rat's brain and spleen exposed to chronic mild stress: involvement in depression / Z. You, C. Luo, W. Zhang et al. // *Behav Brain Res*. — 2011. — Vol. 225, № 1. — P. 135–141.
727. Young L. J. Anatomy and neurochemistry of the pair bond / L. J. Young, A. Z., Murphy, E. A. Hammock // *J. Comp. Neurol*. — 2005. — № 493. — P. 51–57.
728. Young L. J. Localization of vasopressin (V1a) receptor binding and mRNA in the rhesus monkey brain / L. J. Young, D. Toloczko, T. R. Insel // *J Neuroendocrinol*. — 1999. — Vol. 11, № 4. — P. 291–297.
729. Young W. S., 3<sup>rd</sup>. The vasopressin 1b receptor is prominent in the hippocampal area CA2 where it is unaffected by restraint stress or adrenalectomy / W. S. Young 3<sup>rd</sup>, J. Li, S. R. Wersinger, M. Palkovits // *Neuroscience*. — 2006. — № 143. — P. 1031–1039.
730. Yu W. Cognitive Collaborations: Bidirectional Functional Connectivity Between the Cerebellum and the Hippocampus / W. Yu, E. Krook-Magnuson // *Front Syst Neurosci*. — 2015. — № 9. — P. 177.
731. Zelena D. Congenital absence of vasopressin and age-related changes in ACTH and corticosterone stress responses in rats / D. Zelena, I. Barna, O. Pinter et al. // *Stress*. — 2011. — №14. — P. 420–430.
732. Zelena D. Control of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the neonatal period: adrenocorticotropin and corticosterone stress responses dissociate in vasopressin-deficient Brattleboro rats / D. Zelena, A. Domokos, I. Barna et al. // *Endocrinology*. — 2008. — № 149. — P. 2576–2583.

733. Zelena D. The role of vasopressin in diabetes mellitus-induced hypothalamo-pituitary-adrenal axis activation: studies in Brattleboro rats / D. Zelena, Z. Mergl, G. B. Makara // *Brain Res Bull.* — 2006. — Vol. 69, № 1. — P. 48–46.
734. Zelena D. The stimuli-specific role of vasopressin in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis response to stress // D. Zelena, A. Domokos, S. K. Jain et al. // *J. Endocrinol.* — 2009. — № 202. — P. 263–278.
735. Zenina T. A. Neuroprotective effect of dipeptide AVP(4-5)-NH<sub>2</sub> is associated with nerve growth factor and heat shock protein HSP70 / T. A. Zenina, T. A. Gudasheva, Y. S. Bukreyev, S. B. Seredenin // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2007. — Vol. 144, № 4. — P. 543–545.
736. Zhang R. L. Neuroblast division during migration toward the ischemic striatum: a study of dynamic migratory and proliferative characteristics of neuroblasts from the subventricular zone / R. L. Zhang, Y. LeTourneau, S. R. Gregg et al. // *J Neurosci.* — 2007. — Vol. 27, № 12. — P. 3157–3162.
737. Zhao L. Necrosis Factor- $\alpha$  in Astrocytes by a V1 Vasopressin Receptor Agonist: A cAMP Response Element-Binding Protein-Dependent Mechanism / Zhao L., Brinton R. D. // *J Neuroscience.* — 2004. — Vol. 24, № 9. — P. 2226–2235.
738. Zhao X. Y. The role of arginine vasopressin in electroacupuncture treatment of primary sciatica in human / X. Y. Zhao, Q. S. Zhang, J. Yang et al. // *Neuropeptides.* — 2015. — № 52. — P. 61–65.
739. Zhou A. W. Enhancement of NGF gene expression in rat brain by the memory-enhancing peptide AVP(4-8) / A. W. Zhou, J. Guo, H. Y. Wang et al. // *Peptides.* — 1995. — Vol. 16, № 4. — P. 581–586.
740. Zhou A. W. Facilitation of AVP(4-8) on gene expression of BDNF and NGF in rat brain / A. W. Zhou, W. X. Li, J. Guo, Y. C. Du // *Peptides.* — 1997. — Vol. 18, № 8. — P. 1179–1187.
741. Zhou J. N. Alterations in arginine vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus in depression / J. N. Zhou, R. F. Riemersma, U. A. Unmehopa et al. // *Arch Gen Psychiatry.* — 2001. — Vol. 58, № 7. — P. 655–662.

742. Zigmund A. S. The Hospital Anxiety and Depression scale / A. S. Zigmund, R.P. Snaith // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1983. — № 67. — P. 361–370.
743. Zilles K. Water maze and radial maze learning and the density of binding sites of glutamate, GABA, and serotonin receptors in the hippocampus of inbred mouse strains / K. Zilles, J. Wu, W. E. Crusio, H. Schwegler // *Hippocampus.* — 2000. — Vol. 10, № 3. — P. 213–225.
744. Zink C. F. Vasopressin modulates medial prefrontal cortex-amygdala circuitry during emotion processing in humans / C. F. Zink, J. L. Stein, L. Kempf et al. // *J Neurosci.* — 2010. — Vol. 30, № 20. — P. 7017–7022.
745. Zink C. F. Vasopressin modulates social recognition-related activity in the left temporoparietal junction in humans / C. F. Zink, L. Kempf, S. Hakimi et al. // *Transl Psychiatry.* — 2011. — № 1. — e3.
746. Zouikr I. Early life programming of pain: focus on neuroimmune to endocrine communication / I. Zouikr, M. D. Bartholomeusz, D. M. Hodgson // *J Transl Med.* — 2016. — Vol. 14, № 1. — P. 123.
747. Zubrzycka Mr. Effects of centrally administered vasopressin on orofacial pain perception in rats / M. Zubrzycka, A. Janecka // *Brain Res.* — 2005. — Vol. 1051, № 1–2. — P. 112–116.
748. Zunszain P. A. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression / P. A. Zunszain, C. Anacker, A. Cattaneo et al. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* — 2011. — Vol. 35, № 3. — P. 722–729.
749. Zurek A. A.  $\alpha$  5GABA A receptor deficiency causes autism-like behaviors / A. A. Zurek, S. W. Kemp, Z. Aga et al. // *Ann Clin Transl Neurol.* — 2016. — Vol. 3, № 5. — P. 392–398.
750. Zverev Y. Some physiological and psychophysiological signs of neuroticism level in healthy persons / Y. Zverev, M. Mipando // *Cent Afr J Med.* — 1999. — Vol. 45, № 12. — P. 312–316.