

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА
Биологический факультет

На правах рукописи

СТАХАНОВА АННА АНДРЕЕВНА



**ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОСТНАТАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ АВП
И АС-D-MPRG НА ФОРМИРОВАНИЕ КОГНИТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ
У БЕЛЫХ КРЫС**

Специальность – 1.5.5 – Физиология человека и животных

Научный руководитель:
кандидат биологических наук, с.н.с.
Воскресенская О.Г.

Москва – 2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
Актуальность	6
Научная новизна исследования	9
Теоретическая и практическая значимость работы	9
Методология и методы исследования.	10
Степень достоверности результатов исследований	10
Положения, выносимые на защиту	11
Личный вклад автора	12
Апробация материалов диссертации	12
Публикации.	13
Структура и объем диссертации.....	13
ОБЗОР ЛИТЕРАТУР	14
Аргинин-вазопрессин. Синтез и структура.....	14
Вазопрессинергическая система головного мозга	19
Онтогенез вазопрессинергической системы	21
Половые различия в структурах и онтогенезе вазопрессинергической системы	23
Рецепторы аргинин-вазопрессина.....	25
Рецептор V1a (V1aR, AVPR1a).....	26
Рецептор V1b (V1bR).....	27
Рецептор V2 (V2R).....	28
Другие рецепторы АВП.....	29
Проницаемость гематоэнцефалического барьера для аргинин- вазопрессина	30
Влияние аргинин-вазопрессина на поведение животных	33
Влияние вазопрессина на обучение	33
Влияние АВП на эмоциональный статус	37

Участие вазопрессина и окситоцина в социальном поведении	40
Вазопрессин в регуляции агрессии	42
Влияние вазопрессина на спонтанное поведение.....	43
Поведенческие эффекты неонатального введения вазопрессина и окситоцина	44
Расстройства аутистического спектра	47
Вальпроатные модели РАС.....	48
Ноотропные эффекты фрагментов и аналогов аргинин-вазопрессина	49
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	55
Тест «приподнятый крестообразный лабиринт»	56
Тест «открытое поле»	58
Выработка условной реакции активного избегания болевого раздражителя	59
Выработка условной пищедобывательной реакции на место	61
Тест «социальное поведение»	63
Постнатальная вальпроатная модель РАС	65
Статистическая обработка данных	66
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	67
Глава 1. Влияние хронического введения АВП и Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде развития на уровень тревожности и ориентировочно-исследовательское поведение животных.....	67
<i>Тестирование животных в возрасте 35-39 дней</i>	<i>67</i>
В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»	67
В тесте «светлая-темная камера»	68
Тест «открытое поле»	72
<i>Тестировании животных в возрасте 49-53 дней.....</i>	<i>75</i>
В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»	75
В тесте «светлая-темная камера»	76
Тест «открытое поле»	78
<i>Тестировании животных в возрасте 63-67 дней.....</i>	<i>80</i>
В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»	80

В тесте «светлая-темная камера»	81
Тест «открытое поле»	82
Глава 2. Влияние хронического введения АВП и Ас -D-MPRG в раннем постнатальном периоде развития на обучение с отрицательным и положительным подкреплением.....	85
Тестирование животных в возрасте 35-39 дней	86
Тестирование животных в возрасте 49-53 дней	90
Тестирование животных в возрасте 63-67 дней	93
Глава 3. Влияние хронического введения АВП и Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде введения на депрессивно-подобное поведение животных.....	97
Тестирование животных в возрасте 35-39 дней	97
Тестирование животных в возрасте 49-53 дней	100
Тестирование животных в возрасте 63-67 дней.....	102
Глава 4. Влияние хронического введения АВП и Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде на социальное поведение детенышей белых крыс.	106
Глава 5. Исследование влияния хронического введения Ас-D-MPRG на поведение крыс в постнатальной модели PAC	109
Исследование влияния хронического введения Ас-D-MPRG на степень депрессивности крыс в постнатальной модели PAC	114
Исследование влияния хронического введения Ас-D-MPRG на уровень тревожности крыс в постнатальной модели PAC.....	120
Исследование влияния хронического введения Ас-D-MPRG на выработку реакции активного избегания у крыс в постнатальной модели PAC	124
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	129
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	149
ВЫВОДЫ.....	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	152

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВП – аргинин-вазопрессин

ВП – вазопрессин

ЛВП – лизин-вазопрессин

ОХТ / ОТ – окситоцин

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ОИР – ориентировочно-исследовательская реакция

ГГА-ось – гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось

УРАИ – условная реакция активного избегания

СПЛ – сложный пищевой лабиринт

Ac-D-MPRG – Ac-D-Met⁶-Pro⁷-Arg⁸-Gly⁹-NH₂ – аналог C-концевого фрагмента АВП(6-9)

ВПК – вальпроевая кислота

ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности

ТСЛ – трехкамерный социальный лабиринт

ФС – фетальный синдром

РАС- расстройства аутистического спектра

ОП – открытое поле

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Регуляторные пептиды – это активный класс биологических соединений, они уже долгое время привлекают внимание исследователей. Эндогенные регуляторные пептиды интересны тем, что они способны прямо или опосредованно действовать на физиологические процессы, а любые нарушения в пептидной системе регуляции могут вызвать большой спектр патологических реакций в организме. На сегодняшний день пептидные препараты, созданные на основе эндогенных регуляторных пептидов, активно исследуются, поэтому ожидается появление новых лекарственных препаратов и их спектр клинического применения достаточно широк.

Первые препараты пептидных гормонов и их аналогов были созданы на основе традиционного подхода, включающего выделение пептидов из тканей животных, их очистку до индивидуальных соединений, установление первичной структуры и далее их химический синтез или глубокую очистку, с последующим синтезом фармацевтического агента. Современный подход к созданию препаратов пептидных гормонов и их аналогов, основанный на рассмотрении их как лигандов соответствующих клеточных рецепторов, предполагает использование компьютерного моделирования, эффективных методов синтеза, высокопроизводительного скрининга, что дает возможность создания более активных, чем природные аналоги, соединений, устойчивых к биодegradации, с заданным спектром активности, выходящим за рамки гормональной регуляции.

В механизмах формирования памяти, как и множестве прочих процессов, принимает участие и система регуляторных пептидов. Среди множества пептидов, которые могут влиять на процессы обучения, оказались такой хорошо известный гормон нейрогипофиза, как аргинин-вазопрессин

(АВП), и его фрагменты. АВП продемонстрировал выраженное положительное влияние на выработку условных реакций, которые являются показателями памяти. Будучи введенным в чрезвычайно низких дозах (1 мкг/кг массы тела) он ускоряет выработку и замедляет угашение приобретенных навыков, устраняет ретроградную амнезию, улучшает воспроизведение хранящейся в памяти информации.

Ранее было показано, что аналогичное стимулирующее влияние оказывают такие аналоги АВП, как АВП(4-8), АВП(4-9), АВП(5-9), АВП(6-9) и их аналоги. Подтверждено, что у определенных фрагментов и искусственно созданных аналогов природных пептидов часто обнаруживают более интенсивное влияние, чем у соединений, определенных в организме. Значимое увеличение эффективности выявляется при смене одних аминокислотных остатков на их D-изомеры, что позволяет пептидной молекуле стать менее восприимчивой к метаболической деградации и содействует достижению пептидом клеток-мишеней в небольших концентрациях, усиливая его нейротропное действие. Учитывая данное предположение, на основании конформационного анализа, проведенного в лаборатории прикладной биохимии Института органической химии НАН Беларуси, был синтезирован тетрапептид Ас-D-Met⁶-Pro⁷-Arg⁸-Gly⁹-NH₂ (Ас-D-MPRG).

Ранее в нашей лаборатории были получены данные, обобщая которые можно заключить, что активность тетрапептида Ас-D-MPRG подобна активности пептидов из семейства АВП. В то же время, данный исследованный пептид оказался гораздо более эффективным при обучении животных, чем сам гормон (эффективная доза – 0,01 мкг/кг). Благодаря высокой активности Ас-D-MPRG при использовании интраназального метода введения, этот препарат может быть рассмотрен как перспективное средство с потенциалом для будущего клинического использования.

Однако клиническое применение препарата невозможно без исследования последствий его хронического введения и изучения его отставленных эффектов.

Целью данной работы было исследование отставленных физиологических эффектов на поведение при хроническом интраназальном способе введения АВП и Ас-*D*-MPRG в раннем постнатальном периоде развития крыс.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

- 1) Изучить влияние хронического введения АВП и Ас-*D*-MPRG в раннем постнатальном периоде развития крыс (с 3-го по 7-ой дни жизни) на уровень ориентировочно-исследовательской реакции и тревожности, степень депрессивности, а также на обучение с положительным и отрицательным подкреплением у животных в возрасте 35 – 39 дней (препубертатный период);
- 2) Изучить влияние хронического введения АВП и Ас-*D*-MPRG в раннем постнатальном периоде развития на уровень ориентировочно-исследовательской реакции и тревожности, степень депрессивности, а также на обучение с положительным и отрицательным подкреплением у животных в возрасте 49 – 53 дней (пубертатный период);
- 3) Изучить влияние хронического введения АВП и Ас-*D*-MPRG в раннем постнатальном периоде развития на уровень ориентировочно-исследовательской реакции и тревожности, степень депрессивности, а также на обучение с положительным и отрицательным подкреплением у животных в возрасте 63 – 67 дней (взрослые половозрелые животные);
- 4) Изучить влияние хронического введения АВП и Ас-*D*-MPRG в раннем постнатальном периоде развития на социальное поведение крыс в возрасте 22–32 дней (препубертатный период);

- 5) Изучить влияние хронического введения Ас-D-MPRG (с 14-го по 21-ый день жизни) в постнатальном периоде развития на социальное поведение, уровень тревожности, степень депрессивности и на обучение с отрицательным подкреплением белых крыс в постнатальной вальпроатной модели расстройства аутистического спектра (РАС) в возрасте с 26-46 дни (препубертатный период).

Научная новизна исследования

Впервые показаны эффекты хронического интраназального введения АВП и Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде (с 3-го по 7-ой дни жизни крыс) на изменение ориентировочно-исследовательского поведения, эмоционального состояния, уровня тревожности, депрессивно-подобного поведения и скорость выработки навыка с положительным и отрицательным подкреплением у крыс в препубертатный и пубертатный периоды жизни и у взрослых половозрелых животных. В работе впервые исследовано влияние хронического интраназального введения данных препаратов на социальное поведение животных. Впервые продемонстрирована возможность коррекции негативного влияния вальпроевой кислоты в постнатальной модели расстройства аутистического спектра РАС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данная работа вносит существенный вклад в решение вопроса о анксиолитическом, антидепрессантном и ноотропном действии аналогов фрагментов АВП, не обладающих гормональным эффектом. Показано, что исследованный пептид при хроническом интраназальном введении эффективен в дозах, сравнимых с таковыми при внутримозговом введении.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффекты хронического интраназального введения пептидов в постнатальном периоде сохраняются в течение длительного (до двух месяцев) времени. Имеющиеся результаты позволяют предположить, что на основе тетрапептида Ac-D-MPRG возможно создание лекарственных препаратов ноотропного, антидепрессантного действия, а также препаратов, способных купировать проявления расстройств аутистического спектра.

Методология и методы исследования.

Диссертационное исследование проведено с соблюдением биоэтических норм обращения с экспериментальными животными в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента. Условия содержания животных и использованные экспериментальные процедуры были одобрены Комиссией по биоэтике МГУ (рег. №12.3 от 17.11.2022 г.). Для исследования параметров ориентировочно-исследовательской реакции, эмоционального состояния, социального поведения, уровня тревожности, депрессивно-подобного поведения, способности к обучению животных использованы стандартные методы: «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Светло-темная камера», «Принудительное плавание», обучения с положительным «Сложный пищевой лабиринт» и отрицательным «Условная реакция активного избегания» подкреплением, «Социальное поведение».

Степень достоверности результатов исследований

При выполнении диссертационного исследования использованы адекватные физиологические методы. Достоверность представленных данных подтверждается достаточной величиной выборок животных и использованием адекватных методов статистической обработки. При написании обзора

литературы и обсуждении результатов использована современная литература по теме исследования.

Положения, выносимые на защиту

- В препубертатном периоде хроническое введение **AVP** и **Ac-D-MPRG** с 3 по 7 дни жизни приводит к небольшому снижению ориентировочно-исследовательской реакции (ОИР) только у самок; снижению уровня тревожности и депрессивно-подобного поведения и ускорению выработки реакции с отрицательным подкреплением у самок и самцов крыс.
- В пубертатном периоде хроническое введение **AVP** и **Ac-D-MPRG** с 3 по 7 дни жизни приводит к небольшому увеличению ОИР, снижению уровня тревожности и депрессивно-подобного поведения и ускорению выработки реакции с отрицательным подкреплением как у самок, так и у самцов;
- У взрослых половозрелых крыс хроническое введение **AVP** и **Ac-D-MPRG** с 3 по 7 дни увеличивает ОИР, снижению уровня тревожности и депрессивно-подобного поведения и ускорению выработки реакции с отрицательным подкреплением;
- Хроническое введения **AVP** и **Ac-D-MPRG** с 3 по 7 дни жизни не влияет на выработку навыка с положительным подкреплением ни в одной из исследованных доз во всех трех возрастных периодах;
- При исследовании социального поведения только в модификации «сибс/не сибс» хроническое введения **Ac-D-MPRG** с 3 по 7 дни жизни усиливало стремление к социальной новизне у самцов крыс только в препубертатном периоде.
- В постнатальной вальпроатной модели РАС хроническое введения **Ac-D-MPRG** с 14 по 21 дни жизни купирует негативное влияние

вальпроатной кислоты на социальное поведение крыс, а также приводит к снижению уровня тревожности и депрессивно-подобного поведения и ускорению выработку навыка с отрицательным подкреплением как у самок, так и у самцов.

Личный вклад автора

Автор внесла личный вклад во все этапы проведения исследования и оформления работы. Стаханова А.А. принимала участие в планировании экспериментов, проведении всех исследований, статистической обработке данных, написании статей и тезисов докладов. Результаты исследований были представлены автором на российских и международных конференциях.

Апробация материалов диссертации

Результаты диссертационного исследования были представлены на 29th, 34th ECNP Congress (2016 Вена, 2021 Лиссабон); М XXIII и XXIV съезде Физиологического общества имени И.П. Павлова (2017 Воронеж, 2023 Санкт-Петербург); Международной конференции «Научно-методические проблемы нормальной физиологии и медицинской физики» (2017 Москва); V съезде фармакологов России "Научные основы поиска и создания новых лекарств" (2018 Ярославль); VI и VII international conference «Chemistry, structure and function of biomolecules» (2018, 2021 Минск); Международной научно-практической конференции «Белорусские лекарства» (2016, 2019, Минск), VIII Российском симпозиуме «Белки и пептиды» (2017 Москва); I Национальном конгрессе по когнитивным исследованиям, искусственному интеллекту и нейроинформатике (2020 Москва); VII Съезде физиологов СНГ (2021 Сочи); LXXV-LXX VI Международной научно-практической конференции «Химия, физика, биология, математика: теоретические и прикладные исследования» (2023, Москва).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 3 статьи и 5 тезисов докладов на конференциях в журналах, индексируемых аналитическими базами Web of Science и Scopus и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.015.7 по специальности физиология 1.5.5, а также 18 тезисов докладов в сборниках материалов всероссийских и международных научных конференций.

Исследование проведено в рамках государственного задания Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (№ 121032300071-8), без поддержки государственных или частных фондов в рамках договора о научно-техническом сотрудничестве между Институтом биоорганической химии НАН Беларуси и Биологическим факультетом МГУ им. М. В. Ломоносова «Исследование пептидных соединений – укороченных фрагментов вазопрессина с целью создания лекарственных препаратов нейротропного действия и их последующего внедрения в медицинскую практику Союзного государства». Эксперименты проведены с соблюдением этических норм работы с животными и одобрены комиссией МГУ имени М.В. Ломоносова по биоэтике (рег.№102-ж от 25.11.2019). Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 175 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов и обсуждения полученных данных, заключения и выводов. Список литературы включает 250 источников. Работа проиллюстрирована 2 таблицами и 50 рисунками.

ВП и ОХТ по своей структуре очень похожи и поэтому может происходить пересечение физиологических эффектов: например, ОХТ может оказывать лёгкий антидиуретический эффект, а вазопрессин в больших дозах приводить к сокращению гладкой мускулатуры матки (Li et al., 2017).

Группа ВП гормонов включает в себя аргинин-вазопрессин (АВП) и лизин-вазопрессин (ЛВП), характеризующиеся присутствием фенилаланина в позиции 3 и аргинина (для АВП) или лизина (для ЛВП) в позиции 8. Оба гормона обладают эффектами как у ВП и антидиуретическими свойствами. ВП синтезируются исключительно у млекопитающих, у большинства из них это аргинин-8-вазопрессин. Только у нежвачных парнокопытных присутствует лизин-8-вазопрессин (Розен, 1994). В группу ОХТ нанопептидов входят окситоцин, мезотоцин, изотоцин, аспаротоцин и многие др. (Van et al., 1993; Larry, 2002; Sue Carter, 2018).

В данной таблице представлены разнообразные пептиды, принадлежащие к суперсемействам ВП и ОХТ, включая их аминокислотные последовательности и группы животных, у которых они обнаружены.

Таблица 1. Семейство ВП и ОХТ

Семейство вазопрессина (позвоночные)		
Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH ₂	Аргинин-вазопрессин (AVP, ADH)	Большинство млекопитающих
Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-Gly-NH ₂	Лизин-вазопрессин (LVP)	Свиньи, бегемоты, бородавчники, некоторые сумчатые
Cys-Phe-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH ₂	Фенипрессин	Некоторые сумчатые

Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH ₂	Вазотоцин	Все позвоночные, кроме млекопитающих
Семейство окситоцина (позвоночные)		
Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH ₂	Окситоцин (ОХТ)	Большинство млекопитающих, химеры
Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Pro-Gly-NH ₂	Пролин-окситоцин	Некоторые обезьяны нового света, малайская тупайя
Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Ile-Gly-NH ₂	Мезотоцин	Большинство сумчатых, птицы, рептилии, амфибии, двоякодышащие рыбы, целаканты
Cys-Tyr-Ile-Gln-Ser-Cys-Pro-Ile-Gly-NH ₂	Серинотоцин	Лягушки
Cys-Tyr-Ile-Ser-Asn-Cys-Pro-Ile-Gly-NH ₂	Изотоцин	Костные рыбы
Cys-Tyr-Ile-Ser-Asn-Cys-Pro-Gln-Gly-NH ₂	Глумитоцин	Скаты

Cys-Tyr-Ile-Asn/Gln-Asn-Cys-Pro-Leu/Val-Gly-NH ₂	Вариотоцины	Акулы
Суперсемейство вазопрессин/окситоцин (беспозвоночные)		
Cys-Phe-Val-Arg-Asn-Cys-Pro-Thr-Gly-NH ₂	Аннетоцин	Дождевой червь
Cys-Phe-Ile-Arg-Asn-Cys-Pro-Lys-Gly-NH ₂	Лизин-коннопрессин	Моллюски – географический конус, аплизия, лимнея, а также пиявки
Cys-Ile-Ile-Arg-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH ₂	Аргинин-коннопрессин	Некоторые конусы
Cys-Tyr-Phe-Arg-Asn-Cys-Pro-Ile-Gly-NH ₂	Цефалотоцин	Осьминог
Cys-Phe-Trp-Thr-Ser-Cys-Pro-Ile-Gly-NH ₂	Октопрессин	Осьминог

Молекулярная масса молекулы АВП составляет 1084, изоэлектрическая точка рН – 10,9, период полураспада – около 10-15 мин. ВП – небольшой фрагмент молекулы-предшественника размером 160-170 аминокислотных остатков – препровазопрессина (препроВП), в состав которого входит ВП, сигнальная последовательность, также белок-носитель нейрофизин II и гликопротеин (Кутина и др., 2014; Шахматова. и др., 2018). Ген молекулы препроВП кодирует мРНК, образованную 578 нуклеотидами (Kim et al., 2021). Трансляция мРНК с образованием белка-предшественника происходит на рибосомах гранулярного ЭПР в телах и дендритах нейронов. После чего белок поступает в цистерны гранулярного ЭПР (Lancaster, 1987), где он преобразуется с помощью нескольких последовательных ферментативных

реакций. В таком виде полипептидные молекулы переносятся в комплекс Гольджи, где и происходит их окончательное преобразование в гормон и упаковка в секреторные везикулы. В процессе последующей транспортировки гранул в терминали аксонов в них осуществляется ферментативное расщепление препроВП с образованием самого ВП, который выделяется из аксонов в процессе экзоцитоза гранул со всем остальным их содержимым (Zimmerman, 1977; Alesciolautier, 1990;).

Известно два вазопрессиновых рецептора. Они относятся к метаболитным рецепторам, сопряженным с G-белками: такие как: V2R – гормональный антидиуретический эффект, V1_aR – вазоконстрикция и гликогенолиз и сплайсинговый вариант, V1_bR – секреция АКТГ (Смирнов, 2006). Кроме того, предполагается действие вазопрессина через рецептор-канал кальция VACM-1 (vasopressin-activated calcium-mobilizing receptor – активируемый вазопрессином мобилизующий кальций рецептор) (Burnatowska-Hledin et al., 1999).

ВП – это не только гормон, который регулирует вегетативные функции в организме, такие как водно-солевой обмен и тонус кровеносных сосудов, но он также принимает активное участие в процессах центральной нервной системы (ЦНС), например, в процессах памяти. Ноотропный эффект АВП фрагментов и аналогов АВП на сегодняшний день не вызывает сомнений. Первые упоминания о ноотропной активности гормона АВП на поведение было изложено в ранних работах Де Вида (De Wied, 1971; De Wied, 1983). Было продемонстрировано, что эффект АВП не зависит от гормонального влияния, а представляет собой непосредственное влияние гормона на ЦНС. Существует предположение, что это связано с тем, что существуют две внутримозговые системы синтеза ВП: первая, локализованная в крупноклеточных ядрах гипоталамуса, и вторая (экстрагипоталамическая), локализованная в ядрах основания концевой пластинки (De Wied, 1965).

Вазопрессинергическая система головного мозга

Вазопрессинергическая система гипоталамуса состоит из крупноклеточных и мелкоклеточных ядер (Burbach et al., 1983). К крупноклеточным относятся паравентрикулярное и супраоптическое ядра (Hawthorn et al., 1980), а также так называемые добавочные ядра гипоталамуса (Kozłowski et al., 1983) (Рис. 2). Аксоны этих крупных нейронов заканчиваются, большей частью, в нейрогипофизе (Burnatowska-Hledin et al., 1999), где происходит выделение ВП в кровь (Hyodo et al., 1992), или они направляются в продолговатый и спинной мозг. Здесь они переходят к нейронам ядер тройничного нерва, ядер одиночного пути, желатинозной субстанции, двоякому ядру и дорзальным ядрам блуждающего нерва, активно участвуя в регуляции центральных висцеральных функций (Hawthorn et al., 1980; Morris et al., 1980; Richmond, 2003). Все это указывает на активность крупноклеточной системы, связанной с синтезом ВП и способной оказывать влияние на вегетативную активность гормона.

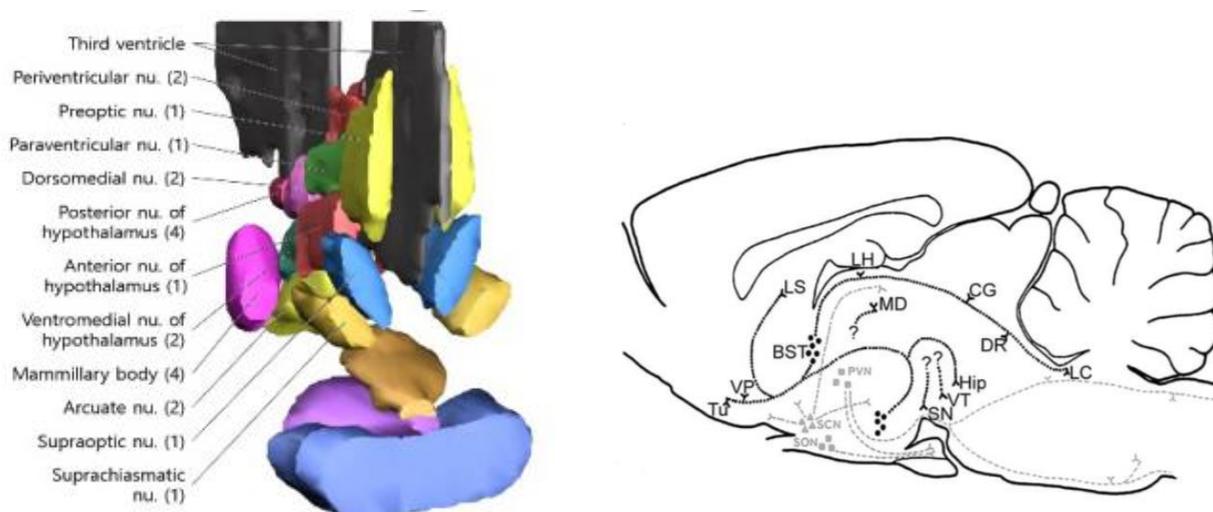


Рисунок 2. Основные крупноклеточные ядра и проводящие пути гипоталамуса (De Vies et al., 2006; You et al., 2022) .

Система вазопрессинергических мелкоклеточных элементов состоит из небольших нейронов, сосредоточенных преимущественно в паравентрикулярном и супрахиазматическом ядрах. Большинство аксонов

этих нейронов завершаются во внешней зоне срединного возвышения, где ВП поступает в сосуды гипофизарной портальной системы циркуляции (Sofroniew, 1982). Часть аксонов мелкоклеточных нейронов в паравентрикулярном ядре дают проекцию в экстрагипоталамические отделы мозга – ствол, включая белое пятно, солитарный парабрахиаальный тракт и дорзальные ядра блуждающего нерва (Pittman et al., 1992), где они участвуют в синаптической иннервации нейронов-мишеней (Sofroniew, 1982). Мелкоклеточные вазопрессинергические нейроны участвуют в регуляции: циркадных ритмов, нейроэндокринной регуляции, терморегуляции, поведения и др. (Ugrumov, 1999). Кроме выше сказанного, ВП в отделах головного мозга, в том числе и в гипоталамусе, выступает в качестве нейротрансмиттера и нейромодулятора, влияет на различные виды поведения и другие важные функции организма (Balaban, 1996).

Таким образом, наблюдается функциональная разнородность двух систем синтеза ВП: гипоталамическая сопряжена с регуляцией вегетативных функций, экстрагипоталамическая – с реализацией эффекта АВП на ЦНС, выражающуюся в его влиянии на различные виды поведения (Treschan et al., 2006).

Вазопрессинергические нейроны подвергаются сложной нервной и гормональной регуляцией, которая происходит на уровне тел нейронов и на уровне терминалей аксонов. Стимулом для выделения ВП может стать повышенная осмоляльность плазмы крови и пониженное артериальное давление вследствие гиповолемии (Pittman et al., 1992). Эти изменения или прямо влияют на вазопрессинергические нейроны, или опосредованно через гормоны, нейротрансмиттеры и нейромодуляторы. Наибольшее значение имеют ацетилхолин, адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин, ГАМК, гистамин, субстанция Р, ангиотензин II и опиоиды. Главную афферентную регуляцию обеспечивают катехоламинергические нейроны ствола мозга, аксоны которых формируют синапсы с крупноклеточными вазопрессинергическими нейронами (Tendis et al., 1987). Стероидные

гормоны, являющиеся сильными нейромодуляторами, синтезируются в глиальных клетках (Чернышева М.П., 1995) и некоторых популяциях нейронов (Goodson et al., 2001). Они, как и выше описанные гормоны, влияют на выброс ВП (Mishima et al., 2003). К примеру, эстрадиол вызывает экзоцитоз ОХТ и ВП из дендритов зрелых гипоталамических нейронов, но в свою очередь не оказывает эффекта на их выброс из нейрогипофизарных аксонов (Peter et al., 1995).

Онтогенез вазопрессинергической системы

У мышей во время нейрогенеза нейроны крупноклеточных ядер (супраоптического и паравентрикулярного) образуются одновременно – в первые дни второй половины внутриутробного развития организма. Первые нейроны, экспрессирующие специфические маркеры – мРНК ВП и сам пептид – появляются в супраоптическом ядре одновременно с окончанием процесса образования вазопрессинергических нейронов, у мышей – на 15-16-й дни развития. У человека данный процесс завершается к 11-й неделе внутриутробного развития, когда в супраоптическом ядре впервые появляются ВП-иммунопозитивные нейроны (Bugnon et al., 1987). Использование общего маркера нейрофизина для ВП и ОХТ нейронов, дало возможность определить, что нейроны начинают появляться в супраоптическом ядре в конце 10-й недели, в добавочных ядрах – на 13-й неделе и в паравентрикулярном ядре – на 14-й неделе внутриутробного развития (Mai J. K. et al., 1997). В процессе выселения из эпителия третьего желудочка вазопрессинергические нейроны вначале мигрируют в каудальную часть супраоптического ядра (Pittman et al., 1992), а после – до конца пренатального периода – распространяются в рострокаудальном направлении вдоль вентральной поверхности мозга (Abramova et al., 2008; Rabhi et al., 1996; Ugrumov, 2002). К концу пренатального периода зона распространения

вазопрессинергических нейронов смещается в каудальном направлении (Bamshad et al., 1997).

Вскоре после начала выхода вазопрессинергических нейронов в область супраоптического ядра, они также появляются и в паравентрикулярном ядре. В последнюю очередь нейроны выселяются в добавочные ядра, располагающиеся между супраоптическим и паравентрикулярным ядрами. У незрелорождающихся млекопитающих к концу внутриутробного развития, а у зрелорождающихся – к началу второй половины этого периода крупноклеточная вазопрессинергическая система принципиально организована таким же образом, как и у взрослых животных. Однако количество нейронов постепенно увеличивается: у незрелорождающихся млекопитающих (крыс, мышей) до препубертатного периода, а у зрелорождающихся – до неонатального периода (Balaban, 1996). Общий уровень транскрибирования гена препроВП в гипоталамусе продолжает расти, в препубертатном периоде развития приближается к 70% от уровня взрослых половозрелых животных (Morris et al., 1980). Значительное увеличение уровня мРНК препроВП и самого пептида в гипоталамусе в постнатальном периоде дает возможность подтвердить гипотезу о возможности появления вазопрессинергических нейронов не только в пренатальном, но и в постнатальном периоде (Busch et al., 2019).

Первые ВП-иммунопозитивные волокна, помимо крупноклеточных ядер, обнаруживаются в срединном возвышении вскоре после начала выселения нейронов (крыса – 18-й день, мышь – 16-й день, человек – 11-12-я неделя внутриутробного развития), т.е. задолго до рождения животных (Lancaster, 1987). Вслед за этим аксоны вазопрессинергических нейронов достигают наружной зоны срединного возвышения и задней доли гипофиза, где со временем формируются аксовазальные контакты с сосудами соответственно гипофизарной портальной и общей систем циркуляции (De Keyzer et al., 1994). К концу пренатального периода формируются все важнейшие эфферентные проекции, хотя количество вазопрессинергических

волокон, прорастающих в заднюю долю гипофиза в составе гипоталамо-заднегофизарного тракта, продолжает постепенно увеличиваться и после рождения – до препубертатного периода (Yamashita et al., 1988).

Половые различия в структурах и онтогенезе вазопрессинэргической системы

Современные исследования половых различий позволяют предположить, что регуляция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГА-ось) может осуществляться через воздействие половых гормонов. Андрогены модулируют, действуя через ВП, эффекты в пределах лимбических структур – bed nucleus концевой полоски (Angus et al., 2001). Это может свидетельствовать о том, что тестостерон и АВП в головном мозге взаимодействуют друг с другом (Toufexis et al., 2005).

Сложно объяснить существование различных периодов чувствительности к стероидным гормонам, которые могут влиять на процессы, происходящие в течение жизни – процесс ветвления дендритов, формирование синапсов и экспрессия определенных генов. Процессы образования стойких эпигенетических маркеров, стабилизирует состояние, вызванное действием половых стероидных гормонов (Coverdill et al., 2012). Примером может служить вазопрессинэргическая иннервация мозга.

ВП вырабатывается в нескольких областях мозга, о которых написано выше, а также в опорном ядре терминальной пластинки и медиальной миндалине. Проекция от опорного ядра терминальной полоски и медиальной миндалины различны (De Vries et al., 1999). У самцов больше клеток, которые экспрессируют ВП, и их плотные проекции от этих клеток наблюдаются в области переднего, среднего и заднего мозга. То, что эти половые различия встречаются чаще всего, подтверждает тот факт, что они были найдены у многих видов всех классов позвоночных, кроме рыб (Steensma et al., 2013; Rigney et al., 2023) В экстрагипоталамической экспрессии АВП также найдены

различия между самцами и самками: у самцов она гораздо более интенсивна, чем у самок (Moore, 1992).

Определить период, когда гормональное воздействие оказалось более эффективным, было более сложной задачей. В ранних работах, в которых искали возможности прямого управления половыми гормонами, дифференцировки определенных проекций в онтогенезе, исследователи кастрировали самцов в разных периодах развития и вводили тестостерон самкам на разных постнатальных сроках созревания (Rigney et al., 2023). Вазопрессинергическая иннервация у кастрированных сразу после рождения самцов напоминает таковую у контрольных самок, в то время как самцы, кастрированные в возрасте 2 недель, получали такую же иннервацию, как и контрольные самцы. Самцы, кастрированные на 7-й день жизни, имели промежуточную плотность волокон по сравнению с контрольными самцами и самками (De Vries et al., 1985). По-видимому, в норме половые гормоны регулируют дифференцировку этой системы как раз на уровне 7-го дня постнатального развития. Введение самкам или неонатально кастрированным самцам тестостерона полностью перестраивало вазопрессинергическую иннервацию по мужскому типу независимо от того, происходило это воздействие на первой, второй или даже третьей неделе жизни. Данная система остается чувствительной к гормональным эффектам в течение всего онтогенеза, а влияние тестостерона на неё также продолжает сохраняться какое-то время после его удаления: BNST и MA перестают выделять мРНК ВП в течение нескольких дней после гонадэктомии, но необходимо несколько недель или даже месяцев, чтобы иммунореактивность к ВП перестала функционировать (Morel et al., 1992).

Было также представлено, что у самцов, кастрированных во взрослом половозрелом возрасте, имеется больше вазопрессин-иммунореактивных клеток в BNST и большая плотность иммунореактивных к АВП волокон в латеральной перегородке, чем у кастрированных самцов в неонатальном периоде развития, даже если обе группы самцов получали равные дозы

тестостерона в течение 4 недель перед умерщвлением. Кастрированные самцы в неонатальном периоде развития не отличались от самок, которым удалили яичники при рождении или во взрослом состоянии. Это позволяет сделать предположение о наличии периода чувствительности, в течение которого в постнатальном периоде, секреция семенников маскулинизирует вазопрессинергическую иннервацию. Введение тестостерон-пропионата на 7-й день после рождения самкам и самцам крыс, подвергнутым удалению гонад в неонатальном возрасте, также маскулинизирует вазопрессинергическую иннервацию (De Vries et al., 1985).

Специфическая мишень, которая программируется эффектами половых гормонов на продуцирующие ВП в клетках не идентифицирована. Влияние стероидов на дифференцированную клеточную смерть также может быть исключено (De Vries, 2008).

Наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе половой дифференцировки, в данном случае выглядит эпигенетическая модификация экспрессии генов. Forbes-Lorman с соавторами (2012) показали, что понижение уровня экспрессии в МА гена белка, связывающегося с метилированной ДНК (MeCP2), приводило к исчезновению половых различий в экспрессии вазопрессина в МА и BNST (Forbes-Lorman et al., 2012).

Рецепторы аргинин-вазопрессина

На периферии в тканях рецепторы, которые чувствительны к АВП, изучены хорошо. Предполагается, что при лиганд-рецепторном взаимодействии адресную функцию в молекуле АВП выполняет кольцевая структура, а эффекторную – боковая цепь и остаток тирозина во 2-м положении (Смирнов, 2006).

Известно два типа рецепторов к АВП, которые соответствуют основным формам активности гормона: V1aR – вазоконстрикция и гликогенолиз, его сплайсинговый вариант V1bR, называемый иногда V3R (Kim et al., 2002) – стимуляция секреции АКТГ, V2R – антидиуретический эффект (Смирнов А.Н.,

2006). Рецепторы обоих типов сопряжены с G-белками. К хорошо известным подтипам рецепторов ВП относят также и рецептор окситоцина (OTR), у которого обнаружена связь к АВП в наномолярных концентрациях. Было выявлено два дополнительных типа рецепторов, которые показывают аффинность и функциональную активность по отношению к АВП. Существует рецептор, чувствительный одновременно к ангиотензину и АВП (AT_{II}/AVP) и активируемый ВП мобилизующий кальций рецептор VACM-1.

Рецептор V1a (V1aR, AVPR1a)

V1aR чаще всего описывают, как рецептор АВП в сосудах на основании того, что он активно экспрессируется в гладкомышечных клетках сердечно-сосудистой системы, но ген данного рецептора масштабно экспрессируется в других тканях: печень, почки, селезенка, а также в структурах ЦНС (Смирнов, 2006). Связывание АВП с V1a-рецептором активирует внутриклеточный каскад, проходящий через Gq-белок к активации фосфолипазы C (Moore, 1992; Ostrowski et al., 1994). Этот фермент катализирует гидролиз фосфатидилинозитол-4,5-фосфата на пару вторичных мессенджеров – диацилглицерол (DAG) и инозитол-1,4,5-трифосфат (IP₃). DAG стимулирует активность протеинкиназы C и вход ионов Ca в клетку, тогда как IP₃, связываясь с рецепторами на эндоплазматической сети, приводит к высвобождению Ca из внутриклеточных депо и к увеличению его концентрации внутри клетки, а также активации ряда киназ (Trembleau et al., 1995). Коммуникация рецепторов (рецептора V1a) с разными типами G-белков может быть связана со стадией клеточного цикла. В покое (на стадии G₀/G₁) показано взаимодействие V1a-рецепторов с βγ-субъединицами Gi₃-белка, дополняющее основное взаимодействие рецепторов данного типа с α-субъединицей Gq₁₁-белка (Zhu et al., 1996; Abel et al., 2000).

In situ гибридизация показывает масштабное распространение V1a-рецепторов в ЦНС. Сайты экспрессии мРНК включали гиппокамп, миндалину,

дорзолатеральную часть септума, латеральный гипоталамус, вентромедиальное, дорзомедиальное и аркуатное ядра гипоталамуса, мозжечок, спинальное ядро трегеминального тракта, ретикулярную формацию, нижнее ядро оливы и хориоидное сплетение. Изучение, производимое с помощью метода радиоактивного мечения с использованием селективного V1a-антагониста [³H]SR-49059 совпадало с представленными результатами и обнаружило интенсивное связывание метки в нижней части стриатума, стигмоидном ядре гипоталамуса и в области заднего ядра комплекса солитарного тракта. Еще было показано наличие колоколизации вазопрессинергических нейронов и самого ВП, запасящегося в цитоплазматических везикулах. Все крупноклеточные нейроны, обладающие иммунореактивностью к ВП, реактивны и к рецепторам гормона (Bayerl et al., 2019; Zeynalov et al., 2020; Rogers Flattery et al., 2022).

Рецептор V1b (V1bR)

V1bR, который известен как рецептор гипофиза ВП, названный так на основании его экспрессии кортикотрофами передней доли гипофиза. В литературе данный рецептор иногда называют – V3R. Различия в обозначениях связаны с близкими внутриклеточными путями сигнализации с V1aR. Это и привело к разделению V1R на два подтипа – V1a (сосудистый) и V1b (гипофизарный). После клонирования рецепторов гипофиза сведения о различиях в строении и внутриклеточных сигнальных путях возросло, что привело к выделению рецептора V1b в отдельный тип (Hodgson et al., 2014; Chaki, 2021).

У V1b, так же как и у V1a, основной путь внутриклеточной передачи, как у V1a проходит через Gq₁₁ и фосфолипазу C. При взаимодействии АВП с рецептором катализируется быстрый гидролиз фосфатидилинозитол-4,5-фосфата на два вторичных мессенджера – диацилглицерол (DAG) и инозитол-

1,4,5-трифосфат (IP₃). Более того, сигналинг от V1bR может проходить через Gi (Базян и др., 2015).

Присутствие мРНК данного рецептора описано в целом ряду органов и тканей: гипофиз, почки, поджелудочная железа, мозговое вещество надпочечников, однако функциональное значение этих сайтов экспрессии рецептора остается неясным (Zhu et al., 1996; Zelena, 2012). Исследования, которые проводились с помощью методов иммуногистохимии, выявили экспрессию рецепторов V1b в ЦНС грызунов (Hernando et al., 2001). V1b-рецепторы в нервной системе имеют два функциональных варианта экспрессии (Zelena, 2016). Для первого характерно наличие иммунореактивности к V1b исключительно в нервных волокнах. Вторым вариантом реализуется в коре головного мозга, обонятельном бугорке, гиппокампе, латеральном септуме, фронтальной коре и мозжечке, где рецептор V1b экспрессирован только в телах нейронов (Wersinger et al., 2002; Hodgson et al., 2014; Katz et al., 2017; Chaki, 2021). Экспрессия V1b была также зарегистрирована в хвостатом ядре, где связывание АВП раньше не демонстрировалось.

Рецептор V2 (V2R)

Основным органом для экспрессии V2-рецепторов, являются почки. В почках V2R экспрессируются селективно на базолатеральной мембране дистальной части прямых почечных канальцев, где АВП играет главную роль, которая заключается в вазоконстрикции и осморегуляции. Основным принципом действия АВП через V2R в почке – перенос аквапорина-2 на люминальную поверхность клеток эпителия почечных собирательных трубочек. Перенос канальных белков помогает увеличивать реабсорбцию воды в почках, что обуславливает антидиуретический эффект периферического выделения АВП. Клонирование V2R полностью подтвердило, что генетические мутации этого рецептора являются причиной наследственного заболевания – почечного

несахарного диабета, X-сцепленного наследственного заболевания, где почки пациентов не реагируют на АВП (Petersen, 2006; Bankir et al., 2010; Valenti et al., 2021).

V2R – единственный рецептор в семействе рецепторов вазопрессина и окситоцина, который действует через Gs и цАМФ. После того, как АВП свяжется с V2R активируется аденилатциклаза с помощью чувствительного к холерному экзотоксину Gs-белка. После активации аденилатциклазы возрастает уровень цАМФ, что в дальнейшем приводит к активации протеинкиназы А (Bankir et al., 2010).

Экспрессия V2R в ЦНС исследована в небольшом количестве работ по его локализации. V2R был обнаружен в гиппокампе взрослых крыс (Hirasawa et al., 1994). Экспрессия V2-рецепторов также найдена в эпителиальных клетках и клетках эндотелия сосудов в хориоидном сплетении. Нужно заметить, что V2-рецепторы не обнаружены в головном мозге с помощью методов автордиографии и иммуноцитохимии (Peter et al., 1995), однако некоторые исследования дают обоснования их участию в регуляции многих функций, таких как проконвульсивное действие ВП, анальгезия, сердечно-сосудистая регуляция и др. Таким образом, можно предположить наличие еще одного типа рецепторов ВП, имеющего сходные с V2-типом фармакологические свойства и также активирующего цАМФ-зависимый каскад (Chen et al., 2000).

Другие рецепторы АВП

Два других варианта рецепторов были обнаружены, как имеющие привлекательность и способность вызвать реакцию внутри клетки на АВП. Среди них можно выделить рецептор AngII/AVP и рецептор VACM-1, активируемый АВП. Рецептор AngII/AVP проявляет сходную привлекательность как к ангиотензину, так и к вазопрессину. Его активация вызывает внутриклеточную каскадную реакцию, начиная с разложения фосфолипазы С (Peter et al., 1995). У крыс его распределение совпадает с таким

же у V1-рецепторов, включая гладкомышечные клетки аорты, надпочечники, сердечно-сосудистую систему, головной мозг, почки, скелетную мускулатуру, легкие и печень. Это послужило основанием для приписывания AngII/AVP-рецептора к типу V1. Его принадлежность к типу V1 подтверждается также высокой аффинностью к антагонисту V1-рецепторов ($K_i = 250$ нМ).

VACM-1 — это относительно новый член семейства рецепторов, которые влияют на регуляцию клеточного цикла. VACM-1 обладает способностью связываться с АВП с высокой аффинностью ($K_d = 2$ нМ) и различает вазопрессин и окситоцин, но не может различать лиганды V1aR и V2R. Функциональное значение этого рецептора в живых организмах еще требует дополнительного изучения (Burnatowska-Hledin et al., 2000).

Проницаемость гематоэнцефалического барьера для аргинин-вазопрессина

Препараты способны проникать в мозг из крови, проходя через ГЭБ, но также могут попасть в кровь из ЦСЖ. Для нас наиболее интересно, что вещества способны также быть абсорбированы из полости носа в ЦСЖ и потом, возможно, в мозговую ткань.

Можно сделать предположение о наличии трех путей, по которым вещества переходят через обонятельный эпителий:

1. вероятнее всего, механизм, связанный с рецептор-зависимого эндоцитоза, пиноцитоза или пассивной диффузии, что наиболее вероятно для липофильных веществ;
2. через плотные контакты между поддерживающими клеткам, либо через просветы между поддерживающими клетками и обонятельными нейронами;
3. через обонятельный нерв (эндоцитозом или пиноцитозом – в нейроны).

Существует несколько предположений о возможных механизмах проникновения пептидных гормонов, в том числе и АВП, в мозг:

1. ГЭБ способен пропускать через себя АВП и сходные, похожие на него соединения. Основа для проникновения нейропептидов в головной мозг – это трансмембранная диффузия, скорость которой в свою очередь определяется их липофильностью.

2. Кроме ГЭБ, есть еще один путь для гормонов для попадания в головной мозг – это возможно через портальную гипоталамо-гипофизарную систему.

3. Пептиды могут оказывать влияние не на прямую, а изменяя проницаемость ГЭБ для других веществ.

4. ГЭБ может пропускать через себя не сами пептиды, а их более мелкие фрагменты.

5. Есть предположение о существовании молекул-переносчиков гормонов через ГЭБ

На текущий момент, имеются сведения о том, что нейрогипофизарные гормоны в достаточных объемах для проявления биологической активности, проникают через ГЭБ, оказывая там воздействие ЦНС. При поступлении АВП на периферии через некоторое время наблюдается его обнаружение в ЦНС. Таким образом, АВП, который подкожно ввели, обнаруживается в ЦНС в количестве 0,002% от введенной дозы уже через 10 минут. В последующем ВП обнаруживается в основном в передней доли гипофиза и малом желудочке (Mens et al., 1983).

Nagaо (1998) высказал предположение о наиболее вероятном механизме, с помощью которого АВП проникает сквозь ГЭБ: это достигается путем взаимодействия с рецептором V1 на луминальной мембране капилляров, а затем транспорт АВП в нейроны. Такое воздействие приводит к изменению пропускной способности ГЭБ для аминокислот, ионов и воды. Увеличение концентрации АВП на периферии приводит к уменьшению проницаемости

для аминокислот и повышению транспорта ионов натрия и калия, а также воды (Nadgao, 1998).

Аккумуляция ВП в ЦСЖ сопровождалась отчетливым повышением его концентрации в плазме крови. Средняя концентрация вазопрессина в ЦСЖ слабо, но недостоверно связана с такой же в плазме (Elman et al., 2003).

Pietrowsky с соавторами (Plihal et al., 1996) провели исследования, в результате которых было показано, что интраназальное введение АВП существенно увеличивало РЗ компонент потенциалов, в то время как после внутривенного введения или после введения плацебо такого эффекта не наблюдалось. По мнению авторов, данные результаты доказывают наличие у АВП облегченного доступа в ЦНС после интраназального введения, по сравнению с внутривенным введением, у человека. Авторы предположили, что АВП попадает в мозг экстрацеллюлярно из-за недостатка рецепторов ВП на обонятельной луковице и быстрого развития эффекта препарата.

Степень проникновения пептидов из ЦСЖ в ткань мозга у человека не известна, исследования на животных показали их значительное накопление даже для глубоких частей мозга, таких как миндалина. Также проницаемость через ГЭБ ВП и его аналогов была изучена *in vitro* и *in vivo* в работах (van Bree et al., 1989). В модели ГЭБ *in vitro* были изучены транспортные характеристики вазопрессина и его фрагментов. Пептиды проникали через монослой цереброваскулярных эндотелиальных клеток в ощутимом количестве и были достаточно стабильны в отношении дегградации клетками эндотелия. Вазопрессин и его фрагменты проникали *in vitro* через модель ГЭБ-системы в основном с помощью трансклеточной диффузии.

Но нельзя не упомянуть, что многие авторы сообщают о транспорте различных пептидов через ГЭБ путем рецептор-зависимого эндоцитоза (Lyutova et al., 2007). Среди таких пептидов, например, инсулин, антитела к рецептору инсулина, трансферрин, антитела к рецептору трансферрина (Lotosh et al., 2013). Кроме того, положительно заряженные пептиды способны перемещаться путем абсорбционно-опосредованного эндоцитоза, например

гистоны и катионизированный альбумин. Предполагают, что катионизированный аналог АВП(4-9) проникает через ГЭБ путем энергетически-зависимого абсорбционно-опосредованного эндоцитоза, независимо от рецепторов вазопрессина. Так же авторы сообщают, что данный аналог транспортируется через ГЭБ лучше, чем сам АВП(4-9) (Zlokovic, 1995).

Влияние аргинин-вазопрессина на поведение животных

Помимо своего периферического влияния на организм, АВП оказывает влияние и на ЦНС - центральные и поведенческие эффекты АВП, в основном, связывают с экстрагипоталамической вазопрессинергической системой (Poop, 1978; Wimersma Greidanus et al., 1983; Sahgal, 1984; Reijmers et al., 1999; Leng et al., 2019). В рамках ЦНС АВП воздействует на разнообразные аспекты поведения, в том числе такие, как процессы обучения, память, реакции на стрессогенные факторы и социальное поведение (Bielsky et al., 2004).

Влияние вазопрессина на обучение

Первые исследования, которые проводились лаборатории Де Вида в конце 1960-х годах (De Wied et al., 1966), демонстрировали активность гормонов нейрогипофиза. Сначала исследования фокусировались на изучении влияния ВП на формирование условно-рефлекторных реакций, связанных с активным и пассивным избеганием, а также на его стимулирующий эффект на память. В дальнейшем исследования воздействия АВП на память были расширены в нескольких направлениях: анализ влияния синтетического вазопрессина на обучение животных, исследование влияния введения антисыворотки на АВП, демонстрация выброса АВП в определенных формах поведения, изучение эффектов АВП после внутриматочного введения. Фармакологические исследования выявили участие этого гормона в формировании родительского, аффилиативного и социального поведения, а также его роль в регулировании уровня агрессии и тревожности животных.

Выяснилось, что периферическое введение, а также внутримозговое введение АВП вызывает положительное воздействие на обучение и память с отрицательным подкреплением (Engelmann et al., 1996).

Выяснилось, что и периферическое, и внутримозговое введение АВП оказывает положительное влияние на обучение с отрицательным подкреплением (De Wied, 1976; Baranowska et al., 1983).

АВП в маленьких дозах (до 5 мкг/кг), инъецируемый либо после сеанса обучения, либо перед его началом, замедлял угашение УРАИ (De Wied, 1965; De Wied, 1976).

При исследовании воздействия ВП, инъецированного в разные участки мозга, на процессы обучения и памяти, выяснилось, что внутримозговое введение АВП в заднеталамическую область головного мозга или в гиппокамп провоцировало более эффективное сохранение полученных условно-рефлекторных активных реакций избегания (УРАИ) (Engelmann et al., 1996).

Кроме того, вдобавок стоит отметить, что инъекции АВП на некоторых этапах в процессе обучения приводили к улучшению формирования другого вида условных реакций – конкретно, пассивного избегания (УРПИ). Инъекция ВП в зубчатую извилину, дорзальные ядра прозрачной перегородки или ядра шва ускоряет выработку УРПИ, когда он вводится после обучения (Kovács et al., 1979; van Wimersma Greidanus et al., 1985) .

Однако по факту действия ВП на процессы обучения и формирование памятного следа остаются вопросы: есть утверждения, что изменения в поведении животных, связанные с АВП, могут быть вызваны воздействием на активность и степень эмоциональности (Белякова и др., 2017). Оба типа взаимодействий, УРАИ и УРПИ, связаны с негативным подкреплением, их различие представляется сложным (Белокоскова С. Г. и др., 2014). В последствии было выявлено, что ВП стимулирует процессы обучения не только у здоровых животных, но и у животных с патологиями. После введения ВП наблюдается восстановление нарушенных процессов обучения, вызванных интенсивными амнезирующими факторами, такими как

электрические удары тока. Исследования также указывают на то, что гормон ВП и аналог его С-концевого фрагмента, способны предотвратить связанные, тем или иным способом, с ним нейропептиды способны предотвратить или устранить ретроградную амнезию у крыс, мышей и других грызунов (Скребицкий и др., 2008).

Данные, касающиеся воздействия АВП на обучение с положительным подкреплением, представляют смешанную картину. Различные сведения указывают на противоречивое влияние АВП на сохранение и воспроизведение условных реакций, связанных с пищевым, питьевым и половым удовлетворением. Это может свидетельствовать о том, что действие АВП на процессы обучения и памяти может быть независимым от эмоционального контекста, в котором эти процессы происходят (Packard et al., 1985; Popomareva et al., 2000). Несмотря на это, механизмы, лежащие в основе этого влияния остаются недостаточно изучены, хотя показаны положительные эффекты на память, обучение, внимание, концентрацию. Под воздействием АВП увеличивается работоспособность людей в период повышенной физической активности (Török et al., 2022).

Исследования влияния ВП и родственных ему пептидов на людях продемонстрировали положительный эффект на обучение, память, внимание и концентрацию (De Wied, 1997). При исследовании влияния ВП на когнитивные процессы, у пожилых людей с нарушением сна интраназальное введение ВП в дозе 20 мкг/кг приводит к нормализации (Perras et al., 1999). При повышенной физической нагрузке АВП улучшает работоспособность людей (Бахарева и др., 2015). Введение АВП в дозе 30 мкг оказывает положительное действие на мнестические способности человека в процессе адаптации (Бахарев, 1981). Интраназальное введение АВП в дозе 15 мкг вызывает значительное улучшение кратковременной памяти у людей (Медведев и др., 1981). Показано улучшение состояния пациентов с посттравматической амнезией после введения вазопрессина.

Среди трех основных типов рецепторов ВП роль рецепторов типа V1a, предположительно наиболее значима для активации поведенческих эффектов этого гормона. Прежде считалось, что эти рецепторы широко распространены по всему головному мозгу, в то время как рецепторы типа V1b в основном присутствуют в гипофизе. Влияние антагонистов рецепторов типа V1a оказывает заметное воздействие на процессы обучения, память и распознавание социального статуса. Например, инъекции этих антагонистов в желудочек или в септальное ядро у крыс линии Brattleboro (характеризующиеся генетическим дефицитом АВП) приводили к нарушению распознавания социального статуса, в то время как введение АВП уменьшало эффективность этих антагонистов. Антагонисты рецепторов V1a также оказывают влияние на уровень тревожности у животных. Согласно данным некоторых исследований, они обладают анксиолитическим эффектом, хотя исследования других ученых указывают на анксиогенный эффект (Крупина и др., 2010).

Следует отметить, что вещества, используемые в большинстве исследований, не обладают абсолютной специфичностью, и они могут также взаимодействовать с рецепторами типа V1b. Поэтому возможность участия V1b-рецепторов в поведенческих эффектах АВП остается открытой. Недавние иммуногистохимические исследования и данные гибридизации *in situ* показали, что область локализации V1b-рецепторов не ограничивается гипофизом и они широко представлены по всему мозгу (Hernando et al., 2001). По этой причине относительная роль V1a- и V1b-типов рецепторов теперь менее очевидна, чем раньше. Данные, подтверждающие участие V1b-рецепторов в регуляции уровня тревожности и социального поведения, противоречивы. Применение недавно синтезированного перорального V1b-антагониста приводит к снижению уровня тревожности животных, тогда как нокаутирование мышей по гену, кодирующему данный тип рецепторов, не влияет на данный показатель (Griebel et al., 2002; Wersinger et al., 2002).

Центральные и поведенческие эффекты АВП связывают, как правило, с экстрагипоталамической вазопрессинергической системой, в пределах которой синтез гормона осуществляется в медиальной области миндалины и bed nucleus концевой полоски.

Влияние АВП на эмоциональный статус

Проекции от нейронов, синтезирующих АВП, направлены в передний мозг и латеральную область септума. В этой области существует плотная сеть волокон, содержащих ВП (Крупина Н.А. и др., 2010; Brunnieb et al., 2013). Нарушения функций в данной области мозга сказываются на снижении уровня тревожности животных. АВП, выделяемый в септуме, играет роль в формировании эмоционального состояния, регулируя уровень тревожности, страха и социального поведения. Использование антагонистов рецепторов V1a имеет анксиолитический эффект (Bleickardt et al., 2009). Данные, подтверждающие влияние рецепторов V1b на регуляцию тревожности и социального поведения, противоречивы. Использование недавно синтезированных пероральных антагонистов рецепторов V1b вызывает снижение уровня тревожности у животных, но нокаутирование гена, кодирующего данный тип рецепторов у мышей, не оказывает влияния на этот параметр (Harper et al., 2019).

Выброс эндогенного АВП из области латерального септума у крыс во время проведения теста «принудительного плавания» приводит к снижению длительности иммобилизации, тогда как аппликация антагониста V1-рецепторов с помощью метода обратного микродиализа приводит к противоположному результату. Это свидетельствует о том, что АВП, выделяющийся в данной зоне мозга, участвует в купирующих стресс реакциях организма. Значимо участие АВП в формировании эмоциональных проявлений у грызунов (крыс и мышей) (Белокоскова и др., 2018).

Все эти данные говорят в пользу того, что АВП принимает активное участие в регуляции эмоциональных реакций у грызунов, таких как крысы и мыши.

На основании результатов, полученных группой немецких исследователей в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» на крысах линии Wistar, было выведено 2 группы животных: с повышенным (НАВ) и пониженным (ЛАВ) уровнем тревожности (Landgraf et al., 2002). Различные поведенческие тесты свидетельствуют о том, что для крыс линии НАВ характерна повышенная эмоциональность, гиперреактивность и пассивная реакция на действие стрессогенных факторов, свидетельствующая об увеличении степени депрессивности. ЛАВ-крысы реагируют на стрессор активно и обладают меньшей эмоциональностью. Различия между этими двумя линиями крыс воспроизводились другими исследовательскими группами (Salomé et al., 2004).

Одним из регуляторов уровня тревожности и степени депрессивности является гипоталамо-гипофизарно-адреналовая (ГГА-) ось, активирующаяся при действии психологических и физических факторов (Graeff et al., 2010). Выброс кортиколиберина и АВП из нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса в гипофизарную портальную систему кровеносных сосудов приводит к секреции аденокортикотропного гормона из передней доли гипофиза. Кортикостерон, секретирующийся в коре надпочечников, выбрасывается в кровь и, помимо метаболических эффектов, оказывает негативное регуляторное действие на активность ГГА-оси в области самого гипофиза, а также гипоталамуса, лимбических структур и коры больших полушарий (Song et al., 2021).

У крыс линии НАВ наблюдается повышенная реактивность ГГА-оси при предъявлении эмоционального стрессора умеренной интенсивности (Landgraf, 2006; Landgraf et al., 2007). Как до, так и после воздействия стрессогенного фактора уровень экспрессии мРНК АВП в паравентрикулярном ядре выше у животных группы НАВ по сравнению с ЛАВ-крысами. Более того, у первых

наблюдается увеличение выброса АВП из паравентрикулярного ядра в бесстрессорных условиях, а также после проведения теста «принудительного плавания». Введение этим животных антагониста V1a-рецепторов приводит к снижению у них уровня тревожности и значительным изменениям в выборе стратегии избавления от стрессора – наблюдается переход от пассивной к активной реакции. Это говорит об антидепрессантном действии антагониста. Таким образом, АВП участвует в модуляции поведенческих и нейроэндокринных показателей, связанных с регуляцией уровня тревожности и депрессивности животных (Wigger et al., 2004).

Интересно отметить, что стресс-индуцированный ответ ГГА-оси зависит от типа стрессогенных факторов. Так, АВП оказывает на нее активирующее влияние при воздействии на организм психологических стимулов, а выброс кортиколиберина происходит, в основном, при воздействии физических стимулов (Paradimitriou et al., 2009).

Было также показано, что активность ГГА-оси снижается при нокауте гена V1b-рецепторов (Tanoue et al., 2004). Кроме того, имеются данные о том, что использование селективных V1b-антагонистов оказывает анксиолитический и антидепрессантный эффекты (Egashira et al., 2017).

Ряд авторов утверждает, что функционирование ГГА-оси нарушается при различных формах депрессии. Нарушения могут заключаться в амплификации вазопрессином эффектов кортиколиберина (Scott et al., 1998). Было показано, что в условиях хронического физиологического стресса происходит пятикратное увеличение АВП-содержащих кортиколиберинергических нейронов. Число иммунореактивных к АВП нейронов в супрахиазматическом ядре при депрессии также увеличивается, однако уровень экспрессии мРНК АВП снижается. Это свидетельствует об уменьшении интенсивности синтеза и выброса гормона, что приводит к снижению его функциональной активности. При меланхолической форме депрессии корреляция между уровнем АВП и кортиколиберина в плазме невелика, однако при меланхолической депрессии с выраженной тревогой и

моторной заторможенностью она статистически значима и сопровождается повышением уровнем ВП (Landgraf, 2001; Sue Carter, 2018; Herbeck et al., 2019).

Участие вазопрессина и окситоцина в социальном поведении

Социальное поведение также зависит от содержания в головном мозге АВП и родственного ему гормона окситоцина (Goodson, 2001; Young, 2004). Так, при проведении теста *startle* с использованием акустического стимула было показано, что у крыс, которые на протяжении 3-х недель, содержащихся поодиночке, реакция была выражена значительно сильнее, чем у животных, живших в группе. Это сопровождалось снижением уровня экспрессии V1a-рецепторов ВП в латеральной области *bed nucleus* концевой полоски (Nair et al., 2005).

АВП и ОХТ в головном мозге оказывает влияние на социальное поведение, зависящее от них дозы вводимого вещества.

ОХТ и АВП имеют очень консервативные функции в регуляции социального и полового поведения у позвоночных и беспозвоночных животных, а также у человека. У млекопитающих нейроанатомическая организация окситоцин- и вазопрессин-продуцирующих нейронов и их аксональных проекций в мозге чрезвычайно консервативна, в то время как распределение их мишеней (рецепторов окситоцина OTR и рецепторов АВП AVPR1a, он же V1aR) очень изменчиво на внутри- и межвидовом уровне. Эволюционная пластичность этих систем предположительно вносит вклад в разнообразие социального поведения в природе (Caldwell-Heather, 2017).

Значительная часть наших представлений о физиологических аспектах образования парных связей проистекает из изучения прерийных полёвок *Microtus ochrogaster*. К роду *Microtus* относится множество видов с различным социальным поведением. Для прерийных полёвок характерна моногамия и равное участие обоих родителей в заботе о потомстве, избирательная агрессия

по отношению к чужакам противоположного пола и депрессивное поведение при утрате партнёра. У этого вида также наблюдается значительная внутривидовая изменчивость такого поведения. Например, и самцы, и самки могут проявлять полигамное поведение (Webster et al., 1981). Лабораторное изучение образования пар началось с экспериментов по исследованию предпочтений партнёра. В этих экспериментах особь могла свободно выбирать между привычным партнёром, новым готовым к спариванию партнёром и изоляцией в нейтральной зоне. Эти эксперименты показали, что через 24 ч совместного пребывания с партнёром прерийные полёвки (в отличие от полигамных горных и луговых полёвок) преимущественно выбирали привычного партнёра. Такое поведение стало критерием в последующих нейробиологических манипуляциях, направленных на установление молекулярных аспектов социального поведения (Rigney et al., 2023).

Распределение ОХТ и АВП рецепторов в мозге прерийных полёвок значительно отличается от картины, наблюдаемой у родственных полигамных видов. Различия связаны со специфическими мезолимбическими областями положительного подкрепления, к которым относятся префронтальная кора, прилежащее ядро, вентральный паллидум, латеральная перегородка. У прерийных полёвок блокада OTR в прилежащем ядре или префронтальной коре и AVPR1a в латеральной перегородке и вентральном паллидуме нарушает процесс образования пар (Wanget et al., 1994).

ОХТ и АВП регулируют социальное поведение в различных эволюционных линиях (Johnson et al., 2017). Блокада OTR и AVPR1a у моногамных циклид приводила к снижению прочности парных связей. Экзогенное введение ОХТ усиливало дружественное поведение по отношению друг к другу и к человеку у собак. Гомолог OTR участвует в регуляции социального поведения у моногамных зебровых амадин. Полиморфизм генов OTR и AVPR1A ассоциирован с особенностями поведения в отношениях у человека; уровень окситоцина в плазме крови

коррелирует с успешностью и длительностью романтических отношений. Интраназальное введение окситоцина вовлечённым в романтические отношения мужчинам повышает активность прилежащего ядра при виде лица партнёра и снижает уровень заинтересованности в незнакомых женщинах (Johnson et al., 2015).

АВП принимает участие в формировании материнской памяти. Изучено участие АВП в формировании материнской памяти у самок крыс (Nephew et al., 2008).

В исследованиях последних лет было продемонстрировано, что вазопрессинергическая система может играть роль в происхождении различных заболеваний центральной нервной системы человека (Rigney et al., 2022; Rigney et al., 2023). Так, развитие аутизма, сопровождающееся многочисленными нарушениями социального поведения, связывают с полиморфизмом гена V1a-рецепторов. Нарушения реакций на стресс, обусловленные изменением активности ГГА-оси, наблюдаются у больных шизофренией. Для людей с этим заболеванием, кроме того, характерно снижение уровня АВП в плазме. Таким образом, этот гормон может быть задействован в генезе шизофрении (Keverne et al., 2004; Neumann et al., 2012; Wacker et al., 2012; Luet et al., 2021) .

Вазопрессин в регуляции агрессии

АВП участвует в регуляции агрессивности у животных различных таксономических групп (рыб, млекопитающих). Мыши с нокаутом гена, кодирующего V1b-рецепторы, обладают пониженным уровнем агрессии. Этот эффект наблюдается у половозрелых самцов различного возраста, на протяжении двух поколений, а также у самцов, полученных при гетерозиготном скрещивании (Wersinger et al., 2002). При этом выраженность

социальных взаимодействий у таких животных снижается в меньшей степени, чем у нокаутированных по гену V1a-рецепторов.

На луговых полевках было показано, что неонатальное хроническое введение АВП увеличивает агрессивность взрослых особей (Stribley et al., 1999). Механизм действия гормона точно не известен. Предполагается, что он запускает каскад внутриклеточных реакций через V1b-рецепторы, а в реализации эффекта принимают участие другие нейротрансмиттеры, такие как серотонин, ГАМК и оксид азота (Nelson et al., 2001). Так, взаимодействие серотонинергической и вазопрессинергической систем было показано у хомяков (Ferris, 2000).

Влияние вазопрессина на спонтанное поведение

Сведения о влиянии АВП на спонтанное поведение немногочисленны и противоречивы. Так, системная инъекция вазопрессина вызывает подавление двигательной активности (Meisenberg et al., 1982). Внутривентрикулярное и подкожное введение АВП в дозе 5 – 10 мкг/кг веса вызывает подобный эффект (Титов и др., 1982; Шамакина и др., 1987). Изменение двигательной активности в данном случае, видимо, является следствием периферического действия гормона. Сходные изменения двигательной активности возникают и при внутримозговом введении АВП (Millan et al, 1984).

С другой стороны, в большинстве исследований было показано активирующее влияние АВП при различных способах введения (1 мкг/кг веса подкожно, 1 мкг/крысу при внутримозговом введении) на ориентировочно-исследовательскую реакцию и двигательную активность (Winnicka, 1999).

Данные о влиянии DG на груминг также неоднозначны. Было показано, что подкожное введение АВП в дозе 1 мкг/крысу приводит к снижению груминга в тесте «открытое поле» (Gaffori, 1985). Однако по некоторым данным пептид в той же дозе и при том же способе введения не влияет на уровень груминга (Tendis et al, 1987). Ряд авторов подтверждает данные о том,

что внутримозговое введение АВП в дозе 3 мкг/крысу приводит к повышению груминга в новой обстановке. Это влияние опосредовано через V1-рецепторы, т.к. предварительное введение селективного антагониста к рецепторам данного типа устраняет эффекты гормона на груминг (Drago et al., 1997).

Основные же сведения о повышении уровня груминга после введения АВП получены в тестах на социальное поведение животных (Bamshad et al., 1997). Однако следует учитывать, что в этом случае природа груминга отличается от груминга, возникающего у животных, помещенных в незнакомую обстановку.

Поведенческие эффекты неонатального введения вазопрессина и окситоцина

Существуют многочисленные доказательства наличия долго- и краткосрочных поведенческих эффектов неонатального введения вазопрессина. Введение АВП в неонатальный период у полёвок приводит к повышению уровня агрессии у взрослых животных. В то же время использование антагониста ведёт к уменьшению агрессии, не влияя на поведение в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) и тесте на выбор предпочтительного партнёра (Stribley et al., 1999).

Известно, что новорожденные мыши и крысы используют ультразвуковую вокализацию для привлечения внимания матери. Большие дозы АВП (100 нг) при внутрижелудочковом введении уменьшают уровень ультразвуковой вокализации у новорожденных крыс, но также приводят к понижению температуры тела и угнетению двигательной активности (например, в тесте на удерживание на наклонной плоскости) (Winslow et al., 1993). У новорожденных крысят линии Brattleboro отмечается гиперактивность, а социальные контакты не приводят к уменьшению вокализации (Schank, 2009). У хомячков активация мечения границ

происходит на 19-22-й день после рождения и ассоциирована со значительным повышением уровня АВП в гипоталамусе (Ferris et al., 1996).

Ориентирование по обонянию вносит значительный вклад в видоспецифичное социальное поведение млекопитающих и его развитие (Blass, 1986). В отличие от визуального или звукового импринтинга, характерного для птиц, обонятельный импринтинг у грызунов помогает находить источник пищи (Price et al., 2017) (мать) и позволяет детёнышу формировать представление о мире социальных взаимодействий на основании социально значимых запахов (мать, сибсы, пища, материал гнезда) (Galef et al., 1997). Чрезвычайно важно понять физиологические механизмы, лежащие в основе этого раннего процесса ориентирования. Наммок с соавторами (2012) изучили роль вазопрессина в раннем обонятельном обучении новорожденных мышат (Nammoek et al., 2012). Вазопрессин, действуя через рецепторы V1a в мозге, играет роль селективного фактора при формировании обонятельных предпочтений у новорожденных мышат-самок. У нокаутных по гену этого рецептора восьмидневных самок не формировалась связь между предъявляемым новым запахом и одновременным присутствием матери в клетке. Можно предположить, что вазопрессин, действуя через рецепторы V1aR, усиливает значимость социального окружения для формирования обонятельной памяти.

Так как окситоцин часто применяется для стимуляции родовой деятельности, Bales и Carter (2003) изучили долговременные поведенческие эффекты однократного перинатального введения вазопрессина прерийным полёвкам (Bales et al., 2003). Обнаруженный эффект у самцов был более значительным: снижался уровень тревожности у взрослых животных. При хроническом интраназальном введении окситоцина прерийным полёвкам (Bales et al., 2013) сразу после инъекции у самцов наблюдали увеличение продолжительности контактов с соседями по клетке и снижение груминга во всех использованных дозах (0,08 – 8,0 МЕ/кг). У самок подобных изменений отмечено не было. Во взрослом состоянии самцы,

получавшие в детстве препарат в малой и средней дозах, были менее склонны формировать устойчивые пары.

При подкожном введении окситоцина самкам на 2-10 день после рождения у взрослых животных повышалось время вылизывания детёнышей (маркер материнского поведения). Напротив, при введении антагониста окситоцина данный параметр значительно снижался (Pedersen et al., 2002).

Показано также влияние окситоцина на родительско-детское взаимодействие у человека. При интраназальном введении пептид увеличивал уровень вовлеченности отцов во взаимодействие с собственными детьми. При этом у таких детей повышалась концентрация окситоцина в слюне (Weissmann-Brenner et al., 2012).

Перинатальное введение окситоцина оказывает влияние на распределение рецепторов окситоцина, вазопрессина (V1aR) и альфа-рецепторов эстрогена (Yamato et al., 2006). Это явление носит название «гормонального импринтинга». Феномен подобного импринтинга даже при однократном введении заставляет серьезно отнестись к использованию окситоцина, например, при стимуляции родовой деятельности или в качестве препарата для терапии аутизма и шизофрении.

Неонатальное (с 3-го по 7-й дни жизни) подкожное введение АВП в дозах 10 мкг/100 г и 1 мкг/100 г веса вызывало увеличение исследовательского активности в сложном лабиринте с пищевым подкреплением в период половозрелости у крыс. Низкая доза АВП ослабляла сохранение навыка УРПИ. Системное неонатальное введение АВП в течение 9 дней не приводило к ослаблению сохранения навыка в УРПИ у молодых половозрелых животных. В тесте «открытое поле» у этих животных наблюдалось увеличение эмоциональности и уровня груминга, причем аналогичные изменения были зарегистрированы и при введении АВП в септальную область мозга (Boer et al., 1994). Хроническое неонатальное введение (с 3-го по 21-й дни жизни) АВП и аналога его С-концевого фрагмента — Ac-D-Met-Pro-Arg-Gly-NH₂ (10 мкг/кг, интраназально) приводило к усилению ОИР и снижению уровня тревожности

у крыс через 15-20 дней после окончания инъекций (Воскресенская и др., 2002, 2004).

Таким образом, можно сказать, что данные пептиды при неонатальном введении оказывают отставленное антистрессорное действие. На этом фоне происходит улучшение восприятия окружающей обстановки, что, в свою очередь, способствует улучшению обучения животных. Эффекты пептидов не ослабевают в течение длительного (до 3 месяцев) периода наблюдения, что может служить доказательством влияния данных пептидов на процессы созревания различных нейроэндокринных систем в онтогенезе.

Расстройства аутистического спектра.

Расстройства аутистического спектра (РАС) – это спектр заболеваний, которые имеют множество гетерогенных изменений в генезе. Причины появления расстройств можно подразделить на генетические, экологические и факторы окружающей среды (Genovese et al., 2020).

Факторы внешней среды оказывают непосредственное влияние на развивающийся организм. Они способны необратимо повлиять на формирование многих систем, в том числе привести к РАС. К таким факторам относятся: тяжелые металлы – ртуть, свинец, медь и др.; загрязняющие воздух и воду химические вещества. Отдельное внимание уделяется вакцинам и лекарственным препаратам (антидепрессанты и антибиотики во время беременности) (Новосёлова и др., 2014).

К генетическим причинам можно отнести синдром ломкой X хромосомы, туберозный склероз, мутации гена PTEN (кодирует фосфатазу, регулирующую PI3K/AKT/mTOR-сигнальный путь) и хромосомные делеции и дупликации. В настоящий момент известно примерно 800 генов, которые связывают с аутистической патологией. Включены семейства генов нейролигина, кадгерина, SHANK (скаффолд белки), а также гены, кодирующие вальпроатные модели РАС.

Из литературных данных известно, что вальпроевая кислота (ВПК) вызывает симптоматику аутистической патологии как у человека, так и у грызунов. При этом действие ВПК обусловлено несколькими механизмами. Вальпроевая кислота способна ингибировать гистондеацетилазу, которая участвует в изменении структуры хроматина, и, таким образом, регулирует экспрессию различных генов (Phiel et al., 2001). Ингибирование этого фермента во время критического периода развития нервной системы способно привести к аутистической патологии. Кроме того, ВПК стимулирует сигнальный путь Wnt, который участвует в регуляции дифференцировки нейронов коры больших полушарий (Nicolini et al., 2018). Также вальпроевая кислота способна влиять на баланс процессов возбуждения/торможения в нервной системе за счет снижения уровня экспрессии глутаматдекарбоксилазы (фермента, катализирующего синтез ГАМК из глутамата) (Fukuchi et al., 2009).

Вальпроатные модели РАС

ВПК используют для моделирования РАС. Известно две модификации – пренатальной и постнатальной.

Пренатальная модель – внутрибрюшинное введение ВПК проводится на 12,5 день беременности в дозе 350-800 мг/кг, потому что в это время беременности завершается скручивание нервной трубки у эмбрионов крысят, и в том числе формируются моторные ядра спинного мозга (Nicolini et al., 2018).

Постнатальная модель РАС – ВПК вводили крысам в течении 7 дней в раннем постнатальном периоде развития в небольшой дозе (Wagner et al., 2006). В это время развития происходит активный рост и развитие мозга, идет активация синаптогенеза и уточнение нейронных сетей. Важную роль играет прямое влияние ВПК на баланс возбуждения/торможения в головном мозге. Показано также, что при введении ВПК в этот период происходят изменения структур головного мозга. Например, было показано с помощью метода магниторезонансной томографии (МРТ), что гиппокамп, гипоталамус и другие

структуры уменьшают в своем объеме (Малышев и др., 2015).

Ноотропные эффекты фрагментов и аналогов аргинин-вазопрессина

Литературные данные свидетельствуют, что функционально важным участком в молекуле ВП в проявлении поведенческих эффектов является его С-концевая последовательность. Теоретическое исследование возможности образования метаболических фрагментов ВП в результате ферментативной деградации позволило выявить 8 цистеин-содержащих С-концевых фрагментов: F₃₋₉, F₄₋₉, F₅₋₉, F₆₋₉, F₃₋₈, F₄₋₈, F₅₋₈, F₆₋₈. При этом фрагменты F₃₋₉, F₄₋₉, F₅₋₉, F₆₋₉ образуются в крови с большей вероятностью, чем остальные (Тонкович и др., 1998).

Фрагменты, включающие аминокислотные остатки с 4-го по 9-й, лишены периферической активности, характерной для гормона-предшественника. Вне зависимости от способа введения, данные фрагменты оказывают положительное воздействие на процессы обучения и формирование памяти (De Wied, 1983). Интересно, что эти фрагменты проявляют более избирательное влияние на поведение в меньших дозах, чем гормон-предшественник. В рамках исследования было обнаружено, что введение **АВП(4-9)** сразу после сеанса обучения в тесте УРАИ сопровождается улучшением сохранения выработанных навыков. Особенно эффективным в этом контексте оказался фрагмент **АВП(4-8)** (De Wied, 1987). Была выявлена зависимость между улучшением обучения, наблюдающимся при введении **АВП(4-9)** после сеанса обучения, и степенью обучаемости крыс (Strupp et al., 1990). Основной мишенью действия **АВП(4-9)** являются рецепторы типа V1 (Tanabe et al., 1999)

Ноотропным действием на животных обладают и аналоги **АВП(4-9)**. Так, катионизированный аналог К-АВП(4-9) улучшает процесс формирования навыка при подкожном введении за 1,5 часа до повторного тестирования и выработки УРПИ (Tanabe et al., 1997).

Другой аналог **АВП(4-9)** – [pGlu(\$),Cyt(6)]AVP – оказывает разнонаправленное влияние на воспроизведение УРПИ, нарушенное агонистами и антагонистами метаботропного глутаматного рецептора (Sato et al., 2005).

По данным японских исследователей еще один аналог **АВП(4-9)** - pGlu-Asn-Ser-Pro-Arg-Gly-NH₂ (NC-1900) обладает в 5 раз большим временем полужизни; при подкожном введении в дозе 1 нг/кг оказывает такой же эффект на процессы обучения и памяти, что и введение **АВП(4-9)** в дозе 1 мг. Они также показали, что NC-1900 нормализует процессы обучения и памяти при нарушениях, вызванных введением животным скополамина, перензепина, глутаминовой кислоты, блокатора мускариновых рецепторов KN-62, блокатора вазопрессиновых рецепторов V2 (OPC-313260) (Sato et al., 1999; Sato et al., 2002; Sato et al., 2004).

Введение фрагмента вазопрессина **АВП(5-8)** влияет на процессы консолидации. Инъекция этого фрагмента в малых дозах приводила к облегчению выработки УРПИ. При введении сразу после обучения действие **АВП(5-8)** оказалось более эффективным, чем действие самого вазопрессина. Считается, что фрагмент **АВП(5-8)** является минимальной эффективной аминокислотной последовательностью, обладающей ноотропным действием (Kovacs et al., 1994).

Синтетический аналог **АВП(5-8)** - pGlu-Asn-Ser-Pro-Arg-NH₂ (No 302)- в 5 раз эффективнее улучшает обучение у крыс после амнезии, вызванной введением циклогексимида. No 302 оказался менее подвержен разрушению пептидазами. Этот пептид при подкожном введении в 20 раз более стабилен в крови, чем **АВП(5-8)**, что делает его перспективным для использования в фармакологии (Fujiwara et al., 1997; De Wied, 1997).

De Wied с соавторами показали, что **АВП(5-9)**, введенный перед повторным тестированием, оказывает влияние на процессы воспроизведения, так как приводит к облегчению воспроизведения УРПИ (De Wied et al., 1987).

АВП(5-9) при внутрибрюшинном введении в дозе 0,01 мг/кг вызывает достоверное ускорение выработки УРАИ, подобно тому, как это наблюдается при действии целого гормона (Gaffori et al., 1986). При интраназальном введении такой же дозы пептид не оказывал влияния на выработку УРАИ (Мартинович и др., 1988).

Синтетический аналог этого фрагмента – **pGlu4АВП(5-9)** – в дозе 0,01 мг/кг при внутрибрюшинном введении изменения динамики выработки УРАИ не вызывает, а при интраназальном – замедляет ее (Мартинович В.П. и др., 1988). Авторы предполагают, что данный гексапептид при интраназальном способе введения является функциональным антагонистом АВП в отношении формирования поведенческих признаков.

Согласно данным, полученным в нашей лаборатории, наиболее выраженный нейротропный эффект проявляет **фрагмент АВП(6-9) - Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂**.

В ходе последующего поиска наименьших функциональных фрагментов АВП, связанных с ноотропным эффектом, был синтезирован ряд аналогов пептида АВП(6-9) и проведены исследования для определения их воздействия на процессы обучения и памяти (Голубович и др., 1988).

Тетрапептид CPRGa не оказывал влияния на формирование условных реакций активного избегания (УРАИ) у неповрежденных животных, однако он проявил эффективность в условиях искусственно созданного нарушения данного процесса, вызванного введением галоперидола сразу после сеанса обучения. Результаты исследования показывают, что фрагмент CPRGa лишь частично сохраняет физиологическую активность, свойственную вазопрессину, более того, выработка УРАИ у интактных животных не стимулировалась даже высокой дозой тетрапептида. Для выявления эффекта потребовалось экспериментальное нарушение процесса обучения. Известно, что в этом случае эффективность различных аналогов вазопрессина повышается.

В ходе предварительных исследований было обнаружено, что удаление аминокислотного остатка Gly из последовательности АВП(6-9) приводит к утрате физиологической активности. Замена аминокислоты Arg на Leu приводит к

появлению у пептида эффектов, противоположных по сравнению с прототипом. Удаление аминокислотных остатков Cys-Pro или замена аминокислоты Pro на другой остаток также приводит к утрате физиологических эффектов. Таким образом, для поддержания поведенческой активности аналога необходима следующая структура: Z-Pro-Arg-Gly-NH₂, где Z представляет собой аминокислотный остаток. В связи с этим, для создания нового аналога с ярко выраженными ноотропными эффектами при интраназальном введении в небольших дозах, было целесообразно провести синтез пептида с заменой аминокислотного остатка Cys на другую аминокислоту, способствующую повышению устойчивости к действию пептидаз.

На основании конформационного анализа профессором В.П. Голубовичем было высказано предположение о том, что замена Cys на D-Met приведет к увеличению энзиматической стабильности нового пептида.

В исследовании, проведенном в нашей лаборатории (Пономарева и др., 1998; Воскресенская и др., 1998, Воскресенская и др., 2004) было показано, что синтезированный аналог С-концевого фрагмента АВП **Ac-D-Met-Pro-Arg-Gly-NH₂** обладает ярко выраженным ноотропным действием. Эксперименты показали, что данный пептид при его интраназальном введении проявляет наибольшую эффективность при формировании навыка с использованием отрицательного подкрепления (УРАИ). В результате этих исследований была выявлена зависимость доза-эффект, которая имеет характерную для ноотропных пептидов форму колокола. Особенно эффективной дозой пептида оказалась доза 0,01 мг/кг.

При интраназальном введении тетрапептида во всех дозах, которые исследовались в работе (0,001–10 мг/кг) как до проведения тестирования (за 5, 30 и 60 мин.), так и после обучения животных, пептид оказывал однонаправленное действие в сторону стимуляции процессов обучения. Это позволяет высказать предположение о том, что Ac-D-MPRG совершает воздействие с одной стороны на процессы консолидации, а с другой - на процессы восприятия и изучения ареала обстановки. Следует отметить, что

тетрапептид в данном диапазоне доз оказывает слабое действие на выработку реакции с положительным подкреплением, но снижает тревожность, эмоциональность и степень депрессивности животных (Воскресенская и др., 2002). Как и все пептиды вазопрессинового ряда, так и сам Ас-D-MPRG оказывает свое влияние через рецепторы вазопрессина. На (Рис.3) показано взаимодействие Ас-D-MPRG с V1a рецептором.

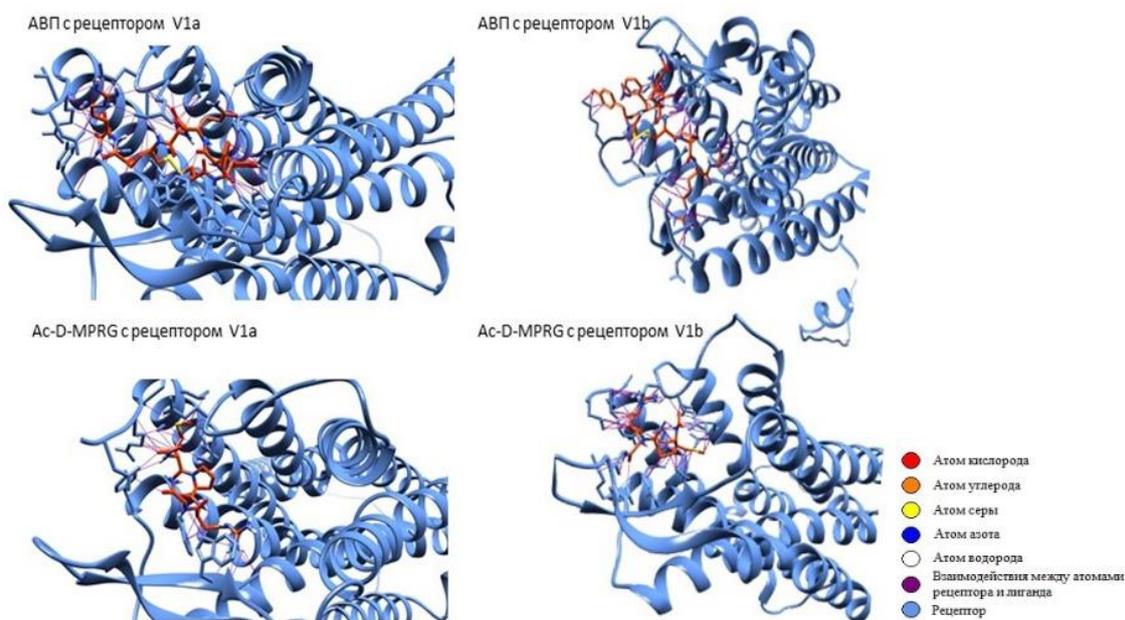


Рисунок 3. Взаимодействие АВП и Ас-D-MPRG с V1a и V1b рецепторами (программа UCSF Chimera 1.16).

На основании полученных данных можно сделать заключение, что изучение влияния аналогов С-концевого фрагмента вазопрессина необходимо для понимания их роли в обеспечении физиологических и мнестических функций. Большой интерес вызывает возможное клиническое использование этих пептидов при таких заболеваниях как аутизм, шизофрения, болезнь Альцгеймера, так и в качестве стимуляторов памяти. Хроническое постнатальное введение таких тетрапептидов способно оказывать влияние на развитие вазопрессинергической системы, которое происходит в постнатальный период, а также на формирование поведенческих реакций в онтогенезе. Исследование нейротропных эффектов такого введения синтетических аналогов и анализ зависимости активности пептидов от их

структуры позволят синтезировать пептиды, активность которых выше активности природных фрагментов, и создавать на их основе новые лекарственные препараты.

В связи с актуальностью данной проблемы целью данного исследования стало изучение отставленных эффектов АВП и Ас-D-MPRG при их интраназальном хроническом введении в раннем постнатальном периоде и определение зависимости этих эффектов от возраста животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнялась на самцах и самках белых нелинейных крыс. Всех крыс содержали в обычных условиях вивария. У всех крыс был свободный доступ к воде и корму. С помощью искусственного освещения в помещении соблюдался 12-ти часовой световой день (9-21 часов дня). Эксперименты на крысах проводились только с 10 до 20 часов. В исследовательской работе было задействовано 1812 крыс, которые родились в 177 выводках. Выводки, которые шли в работу, содержали от 8 до 12 животных.

Крысята и мать каждого выводка содержались в одной клетке, спустя 30 дней после рождения самку отсаживали. Самцов и самок рассаживали на две клетки спустя 45 дней после рождения. Это необходимо сделать, чтобы избежать близкородственного спаривания по причине достижения ими половозрелого возраста.

В эксперименте использовали АВП, произведенный фирмой «Сигма», и структурный аналог С-концевого фрагмента АВП – тетрапептид N-Ас-D-Met-Pro-Arg-Gly-NH₂, который был синтезирован в Институте биоорганической химии НАН Беларуси.

Все исследуемые выводки делили надвое: опытную и контрольную группы. Крысятам опытной группы интраназально вводили вещества с 3-их по 7-ые сутки жизни в объеме инъекции 1 мкл/10 г массы крысенка в исследуемых дозах: АВП – 1,0 и 10,0 мкг/кг, Ас-D-MPRG – 0,01; 1,0 и 10,0 мкг/кг. Животным из контрольной половины вводили эквивалентный объем растворителя (дистиллированной воды).

Исследования таких показателей, как ориентировочно-исследовательское поведение, уровень тревожности, степень депрессивности, а также обучение с положительным и отрицательным подкреплением проводились на животных 3-х возрастных групп (Таб. 2).

Таблица 2. Возрастные группы крыс.

Возрастная группа	Дни жизни
препубертатный период	35 – 39
период полового созревания	49 – 53
взрослые половозрелые животные	63 – 69

Оценка ориентировочно-исследовательской активности производилась в тесте «открытое поле».

Для осуществления контроля уровня тревожности проводилось тестирование животных в «приподнятом крестообразном лабиринте» и «светло-темной» камере.

Влияние пептидов на обучение крысят изучали с использованием методик с положительным («сложный пищевой лабиринт») и отрицательным подкреплением (выработка УРАИ).

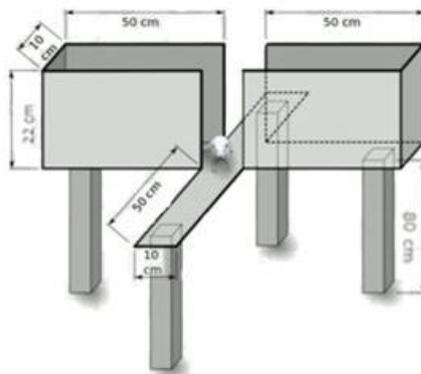
Для оценки степени депрессивности у крыс использовали тест «принудительного плавания».

Тест «приподнятый крестообразный лабиринт»

Камера для эксперимента представлена на рисунке 4. Параметры поведения:

- первое покидание светлой части установки – латентный период;
- суммарное время, проведенное в светлой части лабиринта;
- количество выходов на первый и второй участки светлых рукавов;
- количество переходов из темного отсека в темный;
- количество переходов из светлого отсека в светлый;
- суммарное количество всех возможных переходов;
- количество свешиваний с открытых частей лабиринта;
- количество выглядываний из темных частей лабиринта;

- стойки – вертикальная двигательная активность;
- груминг – это количество умываний – касаний морды крысы лапками.



Длительность тестирования $t=180$ с

Рисунок 4. Схема установки для теста «Приподнятый крестообразный лабиринт»

Тест «Светлая – темная камера»

Экспериментальная установка (Рис 5).

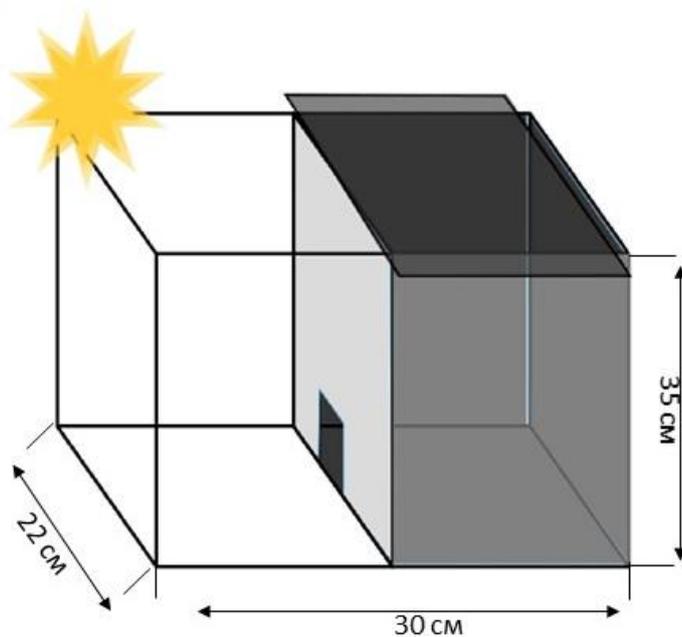


Рисунок 5. Схема установки для теста «Светло-темная камера»

Животное помещали в светлый отсек и в течение трех минут визуально регистрировали следующие показатели:

- латентный период перехода в темный отсек, с;
- суммарное время, проведенное в светлом отсеке, с;
- количество стоек в светлом и темном отсеках;
- количество выглядываний из темного отсека;
- количество переходов между светлым и темным отсеками;
- груминг – это количество умываний – касаний морды крысы лапами

Тест «открытое поле»

«Открытое поле» – это круглая арена (Рис. 6). Животных тестировали 120 с, где каждые 30 с, фиксировали следующие показатели:

- выход из центра арены впервые – латентный период;
- пробег – количество секторов, которые прошла крыса (горизонтальная двигательная активность);
- стойки – количество отрывание передних лап от арены и поднятие передней части тела (вертикальная двигательная активность);
- отходы от стенки арены – число пересечений внешней окружности;
- выходы в центр арены – число пересечений внутренней окружности и выход в центр (место посадки);
- груминг – это количество умываний – касаний морды крысы лапками.

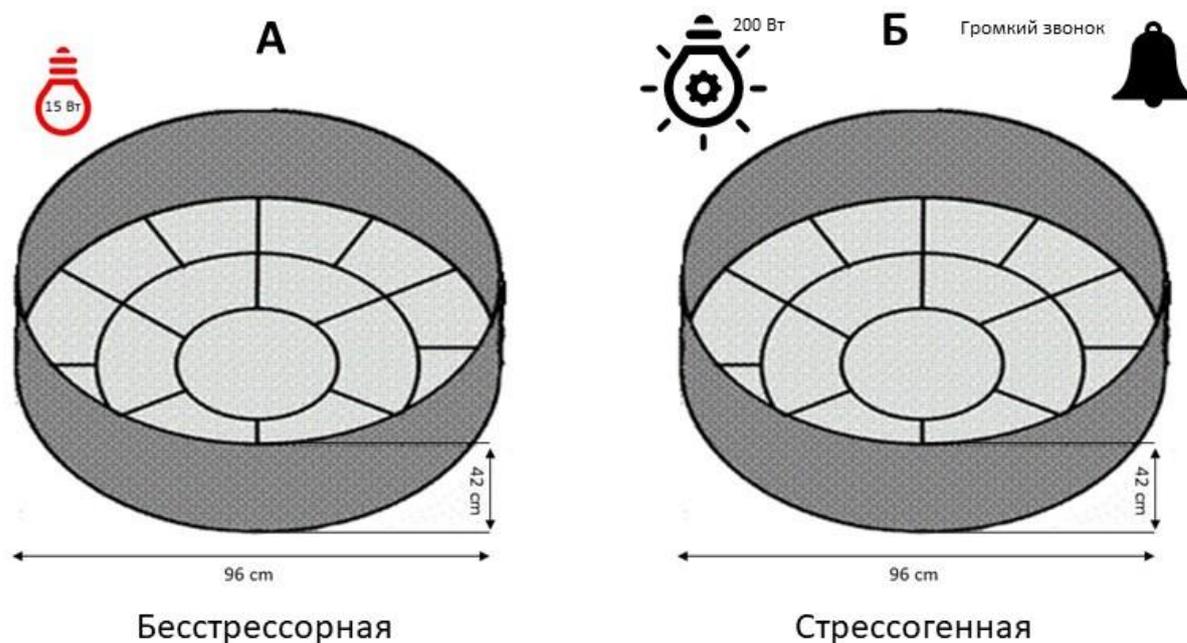


Рисунок 6. Схема установки для теста «Открытое поле»: «бесстрессорная модификация» (А) и «стрессогенная модификация» (Б).

Выработка условной реакции активного избегания болевого раздражителя

Выработку условной реакции активного избегания болевого раздражителя (УРАИ) проводили в установке (Рис. 7), на пол которой подаётся ток от стимулятора ЭСЛ-1.

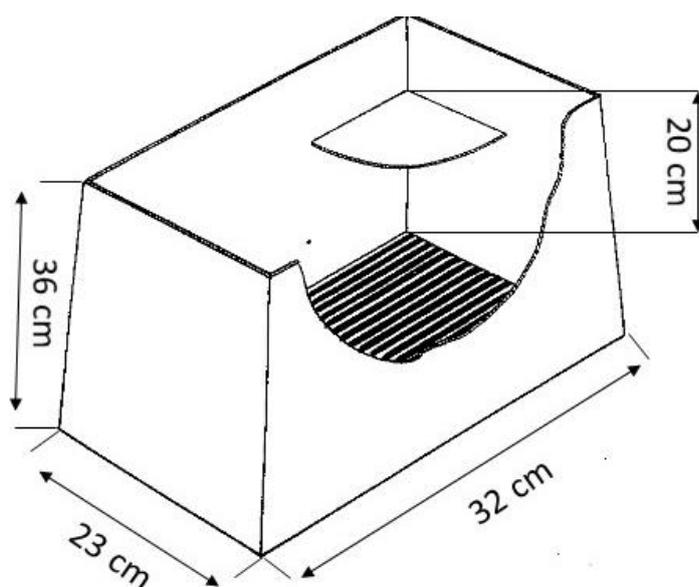


Рисунок 7. Схема установки для теста «УРАИ».

Схема эксперимента:

25 с (адаптация в камере) → звонок 3 с → пауза 2 с → подача тока (40-80 В max 30 с) → пауза 15-25 с → звонок 3 с → пауза 2 с → подача тока и т.д.)

Каждое животное получало по 10 сочетаний условного и безусловного раздражителей в течение 4 дней обучения. Через неделю после последнего сеанса обучения животных тестировали для проверки сохранения выработанного навыка.

В опыте фиксировали:

- количество выполненных реакций (КВР) - число прыжков на полку в ответ на условный сигнал;
- количество коротколатентных избавлений (КЛИ) - число прыжков на полку через 1-2 с после включения тока;
- количество межсигнальных реакций (МСР) - число прыжков на полку в период между предъявлениями безусловного и условного раздражителей).
- динамический показатель Δ (дельта), который рассчитывали по формуле:

$$\Delta_t = \frac{x_t - x_1}{x_0 - x_1} \cdot 100\%,$$

- где x_t и x_1 – значения 1-ого дня и t- дня периода регистрации параметров;
- x_0 – предельные значения показателя, которого может достичь крыса в данном тесте;
- $x_0 - x_1$ – константа для каждого животного, которая отражает возможный в предельном случае «сдвиг» значения признака;
- дельту сохранения сформированного навыка считали не от первого дня обучения, а от четвертого (Воскресенская О.Г. и др., 1998).

Выработка условной пищедобывательной реакции на место

«Сложный пищевой лабиринт» (Рис. 8). Перед началом тестирования крыс 24-часа содержали без пищи. На следующий день крыс адаптировали к условиям эксперимента в течение 45 мин (по всему лабиринту равномерно раскиданы маленькие кусочки хлеба). Пока проходил эксперимент крыс кормили один раз в день после эксперимента. Проверку, сохранился ли навык, проводили спустя неделю после проведения последнего сеанса обучения.

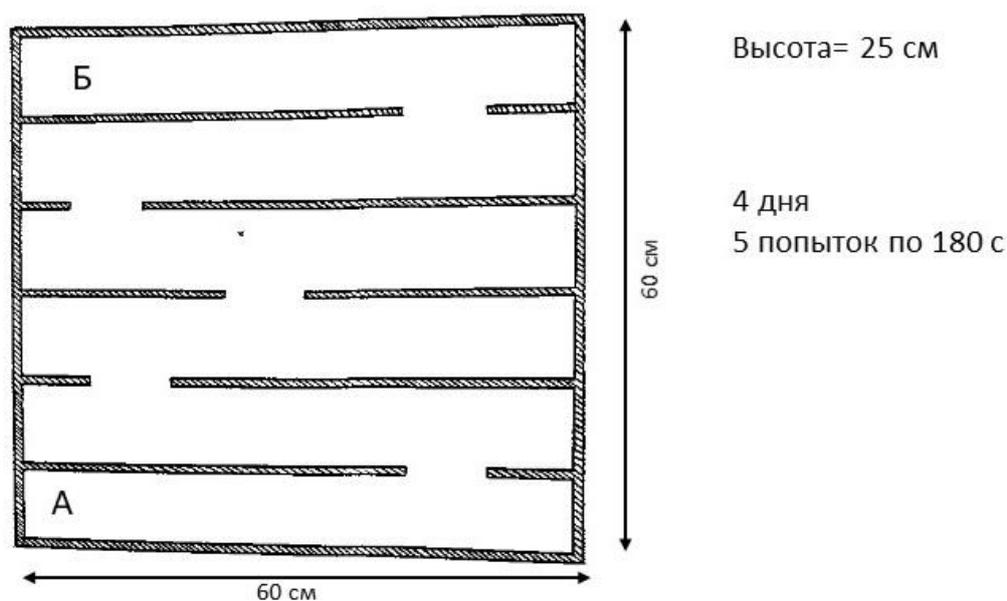


Рисунок 8. Схема установки «Сложный пищевой лабиринт»

При обучении каждую крысу сажали в ближайший к экспериментатору отсек, после чего регистрировали следующие показатели:

- время выхода крысы из начального коридора – латентный период;
- время выполнения реакции – взятия подкрепления;

- количество ошибок – число отклонений от оптимальной правильной траектории движения, когда крыса после прохода очередного отверстия в перегородке сворачивает в "неверную" сторону, а также количество возвратов.
- стойки – вертикальная двигательная активность;
- груминг – число касаний морды животного передними лапами.

Тест «принудительное плавание»

Оценку выраженности депрессивных составляющих поведения проводили в тесте «принудительного плавания» (Рис. 9), основанного на классической методике Порсолта (Porsolt et al., 1978) в более поздней модификации Щетинина с соавторами (Щетинин и др., 1989)(применившими биоритмологический подход к анализу плавательного поведения крыс.

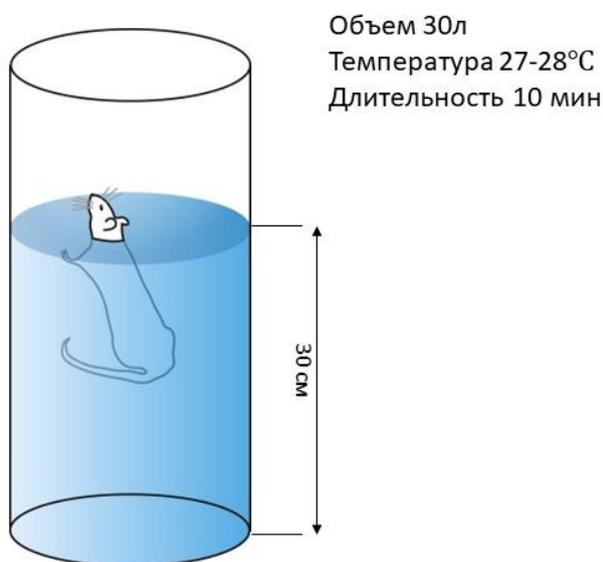


Рисунок 9. Схема теста «Принудительное плавание»

Регистрировали следующие параметры:

- латентный период и длительность первого акта активного плавания;

- количество и длительность периодов активного плавания;
- суммарную длительность активного плавания – крыса совершает энергичные движения всеми лапами, активно перемещаясь внутри емкости;
- количество и длительность периодов пассивного плавания;
- суммарную длительность пассивного плавания – крыса совершает слабые гребки лапами, необходимые для поддержания тела на плаву;
- латентный период и длительность первого акта иммобилизации;
- количество и длительность периодов иммобилизации;
- суммарную длительность иммобилизации – отсутствие плавательных движений.

Тест «социальное поведение»

«Социальное поведение» — это тест, который проводили в установке Т-образного лабиринта, у которого самые дальние отсеки правого (П) и левого (Л) рукавов, отделены решетчатыми перегородками. Лабиринт состоял из квадратов: 6 в основной части и 2 в стартовом отсеке, каждый квадрат имеет размер 14x14 см, высота стенок равна 30 см (Рис. 10). Исследование проходило при красном свете лампы. Перед началом тестирования в боковые части, за решеткой, помещали крыс, которые становились объектами социального взаимодействия. Крысенка сажали в стартовый отсек лабиринта, и отделяли его перегородкой на 60 с – период адаптации. После перегородку убирали, затем проходило тестирование в течение 5 минут и регистрировали следующие показатели:

- выход из стартового отсека – латентный период;
- латентный период подхода к отсекам Л и П;
- количество контактов – акты обнюхивания исследуемым животным животного, находящегося за перегородками в отсеках Л и П;

- пробег – это общее число квадратов, которое крыса прошла за 5 мин;
- время взаимодействия – время в квадрате около отсеков Л или П;
- стойки – вертикальная двигательная активность;
- количество подъемы на решетку в отсеках Л и П;
- груминг – количество касаний морды животного передними лапами;
- коэффициент новизны (отношение времени)

$$\text{Коэффициент новизны} = \frac{T_{\text{не сибс}}}{T_{\text{сибс}} + T_{\text{не сибс}}}$$

Проводили две модификации данного теста:

- «Социальное поведение с мамой» (на 22-ой день жизни) – в отсеке Л сидела родная мать, а в отсеке П – нелактирующая самка;
- «Социальное поведение с сибсом» (на 32-ой день жизни) – в отсеке Л сидел сибс (детеныш родственный испытуемому), а в отсеке П – не сибс (просто детеныш сверстник).

Самцов и самок тестировали отдельно.

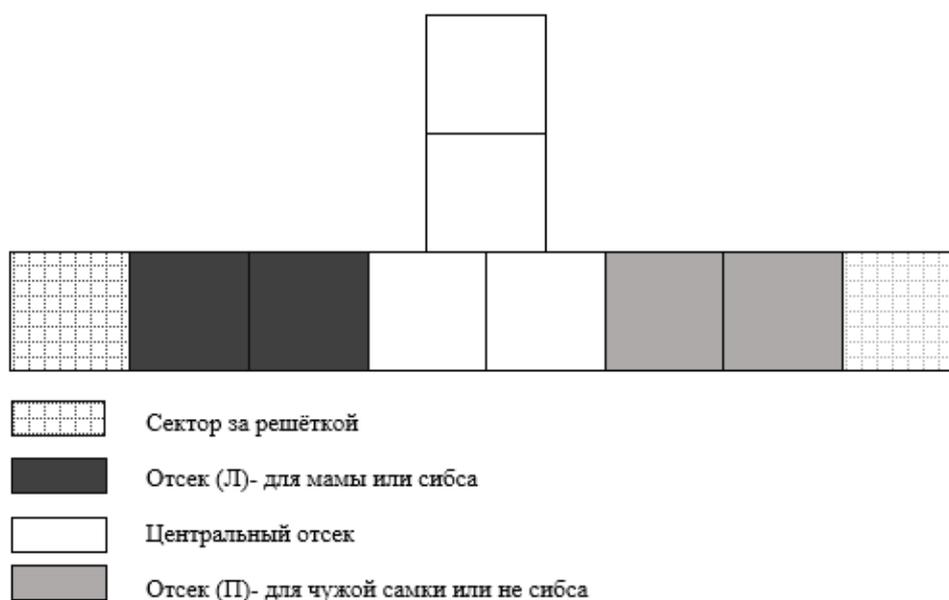


Рисунок 10. Схема установки для теста: «Социальное поведение»

Постнатальная вальпроатная модель РАС

Для моделирования аутистической симптоматики использовалась постнатальная вальпроатная модель РАС. В эксперименте участвовало параллельно сразу два выводка. Потомство каждого выводка было разделено на две группы. В первом выводке половине детенышей проводили в/б введение дистиллированной воды в объеме 10 мкл на 10 г веса с 6 по 12 постнатальные дни и и/н введение дистиллированной воды в том же объеме с 14 по 21 дни жизни. Вторая половина выводка получала в/б вальпроат натрия в дозе 150 мг/кг с 6 по 12 дни жизни и и/н введение дистиллированной воды в объеме 10 мкл на 10 г веса с 14 по 21 дни жизни. Во втором выводке половине детенышей проводили в/б введение дистиллированной воды в объеме 10 мкл на 10 г веса с 6 по 12 дни жизни и и/н введение Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг с 14 по 21 дни жизни. Вторая половина выводка получала в/б вальпроат натрия в дозе 150 мг/кг с 6 по 12 дни жизни и и/н введение Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг с 14 по 21 дни жизни.

В каждой серии было сформировано 4 экспериментальные группы:

«КОНТРОЛЬ» - получали в/б и и/н дистиллированную воду;

«ВПК» - получали в/б вальпроат натрия и и/н дистиллированную воду;

«Ас-D-MPRG» - получали в/б дистиллированную воду и и/н Ас-D-MPRG;

«ВПК + Ас-D-MPRG» - получали в/б вальпроат натрия и и/н Ас-D-MPRG.

Поведение животных данных групп исследовали в следующих тестах:

- «социальное поведение» – (24 и 29 дни жизни);
- тест «принудительное плавание» (39 дни жизни);
- тест «светлая-темная камера» (42 дни жизни);

- тест «УРАИ» (43-46 дни жизни).

Статистическая обработка данных

Обработку результатов тестирования проводили с помощью стандартных методы статистического анализа. Первым этапом анализа была проверка данных на нормальность распределения с помощью критерия Шопиро-Уилка. Далее нормально распределённые данные сравнивали с использованием параметрического критерия (t-test Стьюдента), а в свою очередь распределения, отличные от нормального, анализировали непараметрическим критерием Манна-Уитни. Множественные сравнения осуществляли критерием one-way ANOVA (с поправкой Данна). Обработку массива данных производили с помощью статистических программ "Statistica 10.0", Microsoft Excel, «GraphPadPrism 8,0». На рисунках представлены данные в виде медианы и доверительного интервала медианы, так же минимум и максимум; (Mediana (lower – Upper quartiles)).

На рисунках представлены данные в виде медианы и доверительного интервала медианы, так же минимум и максимум; (Mediana (lower – Upper quartiles)). Различия между группами считали достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Глава 1. Влияние хронического введения АВП и Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде развития на уровень тревожности и ориентировочно-исследовательское поведение животных

Исследование уровня тревожности выполняли в двух тестах: «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «светлая-темная» камера в возрастах: 35 день (препубертатный период развития), 49 день (пубертатный период развития) и 63 день (взрослые животные) жизни животных.

Исследование ориентировочно-исследовательского поведения проводили в тесте «открытое поле» (36, 50, 64 день – «бесстрессорная модификация»; 39, 53 и 67 дни жизни – «стрессогенная модификация»).

Тестирование животных в возрасте 35-39 дней

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (35 день жизни животных) после введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в раннем постнатальном периоде значимых отличий в поведении самок и самцов контрольной и опытной групп не обнаружено.

После введения тетрапептида в дозе 1 мкг/кг наблюдалось значимое снижение актов груминга в опытной группе самок по сравнению с контрольной группой самок (медиана 4,0 интерквартильный размах (2,0-6,0) и медиана 3 (1,0-5,0) соответственно, $p=0,0057$). Самцы опытной группы статистически не отличались от самцов контрольной группы.

После введения тетрапептида в дозе 10 мкг/кг наблюдалось значимое снижение груминга в опытной группе самок по сравнению с контрольной группой (медиана 4 (2,0-5,0), медиана 2 (0,0-3,0) соответственно, $p=0,030$).

Самцы опытной группы делали больше свешиваний со светлого рукава, чем самцы из контрольной группы (медиана 2,0 (1,0-2,0) и медиана 4,0 (2,0-5,0) соответственно, $p=0,042$).

После введения АВП в дозе 1 мкг/кг значимых отличий в поведении самок и самцов контрольной и опытной групп не обнаружено.

После введения АВП в дозе 10 мкг/кг наблюдалось значимое уменьшение латентного периода первого захода в темный рукав лабиринта в опытной группе самок по сравнению с контрольной группой (медиана 10,0 (3,0-26,0) и медиана 2,0 (1,0-27,0) соответственно, $p=0,025$). Самцы опытной группы делали больше свешиваний со светлого рукава, чем контрольные животные (медиана 0,0 (0,0-1,0) и медиана 2,0 (0,0-4,0) соответственно, $p=0,044$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что хроническое введение АВП и Ас-D-MPRG во всех использованных дозах слабо влияет на уровень тревожности и эмоциональности животных данной возрастной группы в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

В тесте «светлая-темная камера» (35 день жизни животных) после введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг самки опытной группы больше времени проводили в светлом отсеке камеры (Рис. 11А), делали меньше выглядывали из темного отсека (медиана 3,0 (2,0-4,0); медиана 2,0 (1,0-2,0), $p=0,0097$ соответственно контрольной и опытной группам) и делали больше стоек в светлом отсеке (Рис. 11Б), чем самки контрольной группы. В группе самцов значимых различий не наблюдалось.

После введения тетрапептида в дозе 1 мкг/кг наблюдалось значимое увеличение времени нахождения в светлом отсеке камеры у самок и самцов (Рис. 12А), увеличение количества стоек в светлом отсеке и снижение груминга у самцов опытной группы по сравнению с контрольной группой (Рис. 12Б).

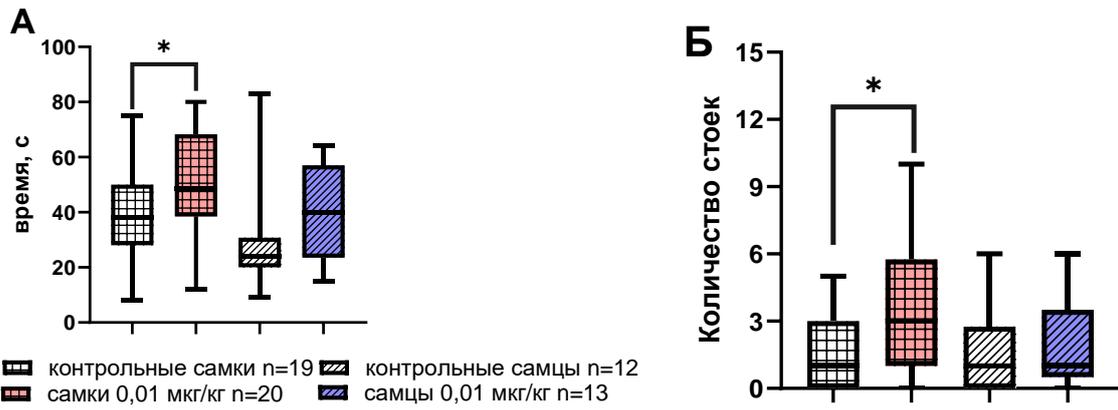


Рисунок 11. Изменение параметров тестирования у самок и самцов, получавших Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «светло-темная камера».

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$.

А – Время, проведенное в светлом отсеке камеры;

Б – Количество стоек в светлом отсеке камеры.

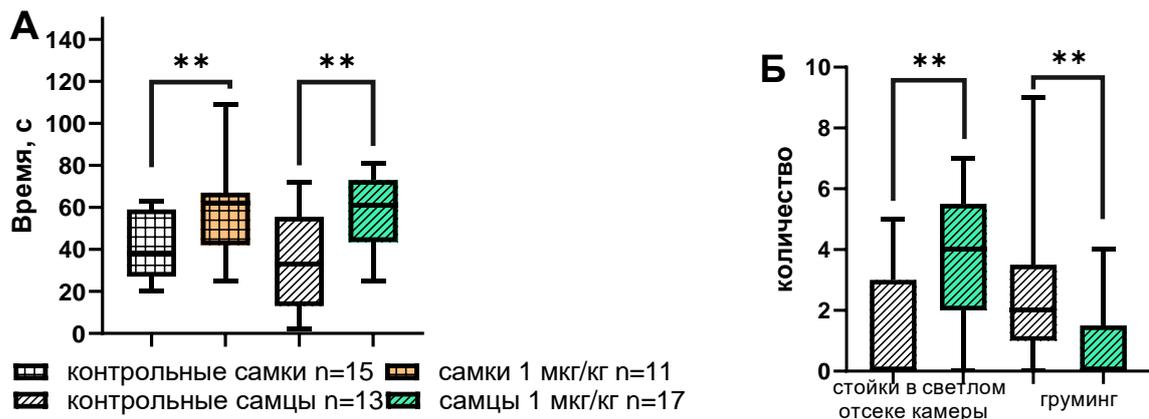


Рисунок 12. Изменение параметров тестирования у самок и самцов, получавших Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «светло-темная камера».

Значимые отличия от контроля: ** - $p < 0,01$.

А – Время, проведенное в светлом отсеке камеры;

Б – Изменение вертикальной двигательной активности и актов груминга у самцов.

После введения тетрапептида в дозе 10 мкг/кг в раннем постнатальном периоде развития самки опытной группы показали увеличение переходов из одного отсека в другой отсек установки, количества стоек в светлом отсеке, снижение количества выглядываний из темного отсека по сравнению с контрольной группой (Рис. 13).

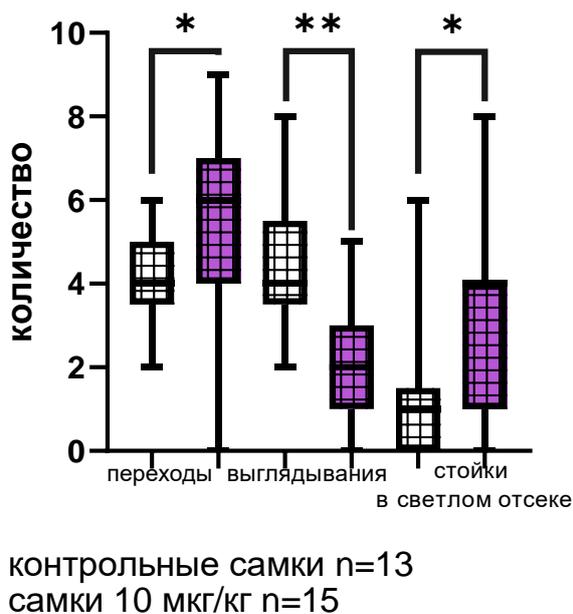


Рисунок 13. Изменение параметров тестирования у самок, получавших Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «светло-темная камера».

Значимые отличия от контроля: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

У самцов опытной группы наблюдалось только увеличение количества стоек в светлом отсеке по сравнению с контрольной группой (медиана 0 (0,0-1,0) и медиана 1,5 (0,5-2,5) соответственно, $p=0,048$).

После введения АВП в дозе 1 мкг/кг у самок опытной группы наблюдалось значимое увеличение длительности латентного периода (Рис. 14Б), уменьшено количества выглядываний из темного отсека и меньше

груминга (Рис. 14А). У самцов опытной группы увеличено количество переходов из отсека в отсек и снижался груминг (Рис. 14В).

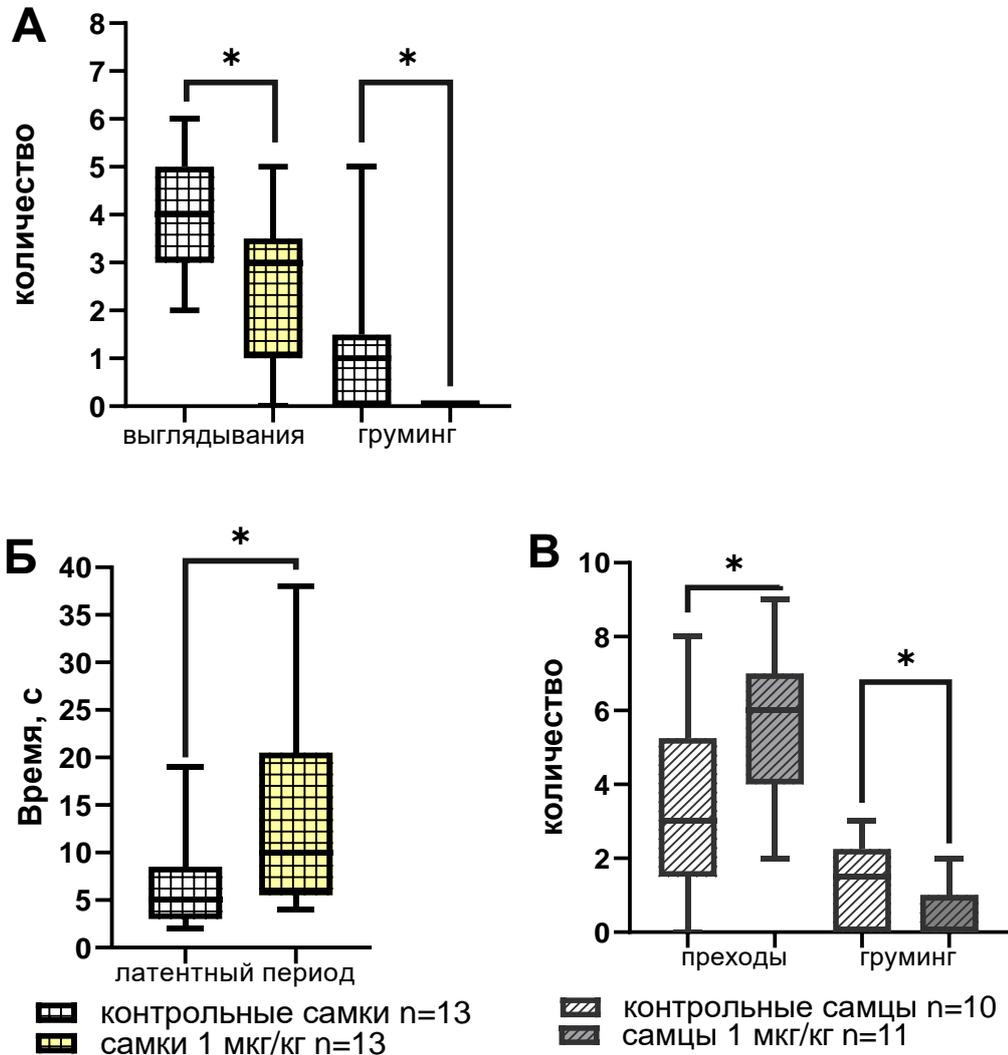


Рисунок 14. Изменение параметров тестирования у самок, получавших АВП в дозе 1 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «светло-темная камера».

Значимые отличия от контроля: *- $p < 0,05$.

А – Количество выглядываний и актов груминга у самок;

Б – Время латентного периода у самок;

В – Количество переходов из отсека в отсек и актов груминга у самцов.

После введения АВП в дозе 10 мкг/кг не наблюдалось значимых различий в поведении самок и самцов контрольной и опытной групп.

Полученные данные свидетельствуют о том, что хроническое введение Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде во всех трех дозах и АВП в дозе 1 мкг/кг снижает уровень тревожности и эмоциональности животных в препубертатном периоде развития в тесте «светлая-темная камера».

Тест «открытое поле»

В тесте «открытое поле» (бесстрессорная модификация) (36 день жизни животных) не было значимых отличий в поведении крыс контрольной и опытной группы после введения АВП и Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде во всех исследуемых дозах.

В тесте «открытое поле» (стрессогенная модификация) (39 день жизни животных) после введения Ас-D-MPRG в дозе 0.01 мкг/кг наблюдалось значимое уменьшение двигательной активности у опытных самок по сравнению с контрольными самками (Рис. 15). Так же у опытных самок по сравнению с контрольными самками значимо больше суммарное количество стоек (медиана 6,0 (5,0-7,5) и медиана 2,5 (2,0-4,0) соответственно контрольной и опытной группы $p=0,019$). В группе самцов значимые отличия наблюдались только в количестве пройденных секторов спустя 60 с тестирования (медиана 5,0 (2,0-7,0) и медиана 10,5 (8,0-11,0) соответственно контрольной и опытной группы $p=0,013$).

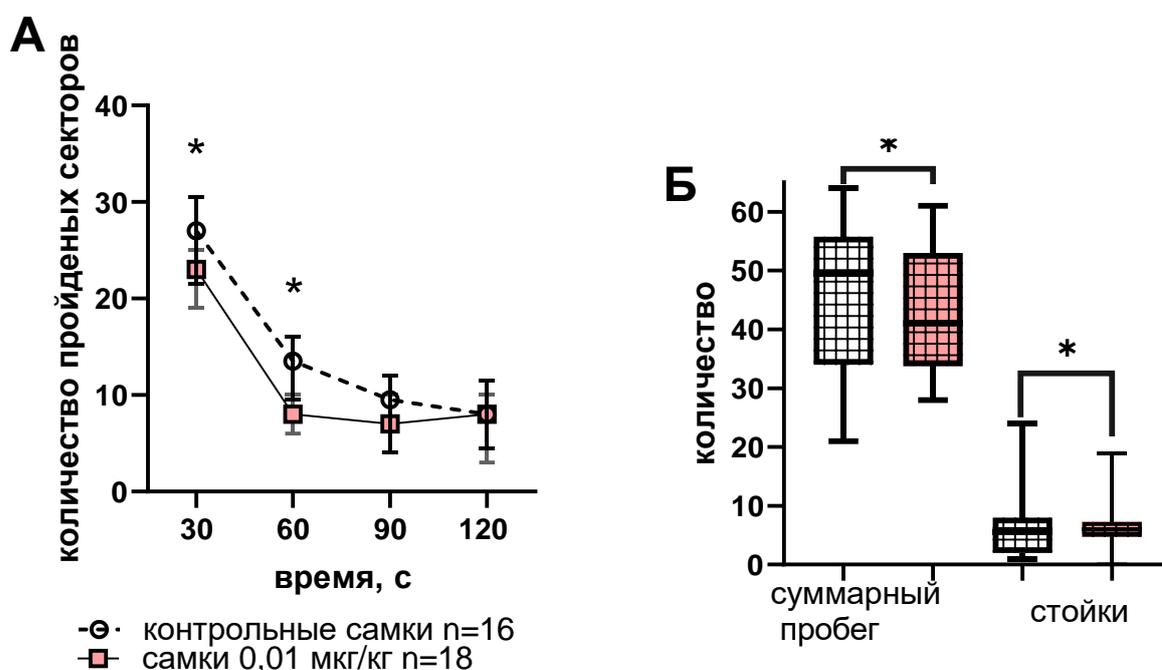


Рисунок 15. Изменение горизонтальной двигательной активности у самок, которые получали Ас-D-MPRG в дозе 0.01 мг/кг в раннем постнатальном периоде развития, в тесте «открытое поле» (стрессогенная модификация) -39-й день.

Значимые отличия от контроля: *- $p < 0,05$.

А – Пробег-количество пройденных секторов;

Б – Суммарный пробег и общее количество стоек за время тестирования.

Введение Ас-D-MPRG в дозе 1 мг/кг в раннем постнатальном периоде развития приводило к значимому уменьшению пробега у самок опытной группы (Рис.16А): у них проявляется реакция застывания. У самцов опытной группы по сравнению с контрольной различий не выявлено (Рис. 16Б).

После введения Ас-D-MPRG в дозе 10 мг/кг у самцов опытной группы в данной модификации ОП латентный период меньше, чем у самцов контрольной группы (медиана 3,0 (3,0-4,0) и медиана 2,0 (1,0-2,0) соответственно контрольной и опытной группы $p=0,00025$). В группе самок значимых изменений поведения не наблюдалось.

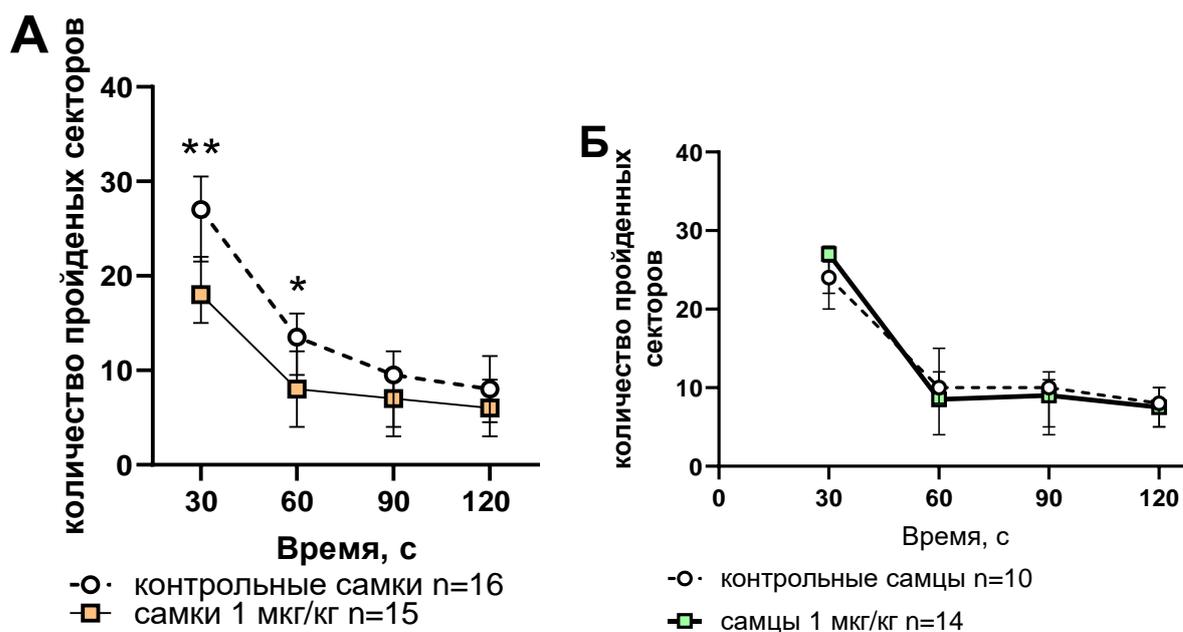


Рисунок 16. Изменение горизонтальной двигательной активности в группе самок, получавших Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «открытое поле» (стрессогенная модификация) -39-й день. Значимые отличия от контроля: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

А- Пробег самок

Б- Пробег самцов

После введения АВП в дозе 1 мкг/кг значимых различий в поведении животных не выявлено, только лишь при использовании дозы 10 мкг/кг наблюдалось уменьшение латентного периода у опытных самок по сравнению с контрольной группой (медиана 3,0 (2,0-4,0) и медиана 2,0 (2,0-3,0) соответственно контрольной и опытной группы $p=0,026$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что хроническое введение Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг у самок данной возрастной группы в стрессогенных условиях приводит к уменьшению ориентировочно-исследовательского активности. А введение тетрапептида в меньшей дозе 0.01 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, наоборот, увеличивает ориентировочно-исследовательскую активность самок. В группе самцов таких

изменений не наблюдалось. В свою очередь хроническое введение АВП в обеих дозах не влияет на поведение животных данной возрастной группы в стрессогенных условиях.

Тестировании животных в возрасте 49-53 дней

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (49 день жизни животных) после введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в раннем постнатальном периоде значимых отличий в поведении самок контрольной и опытной групп не обнаружено. Однако в опытной группе самцов наблюдалось значимое уменьшение количества актов груминга (медиана 7,0 (6,0-11,0) и медиана 4,0 (3,0-6,0) соответственно контрольной и опытной группы $p=0,014$).

После введения тетрапептида в дозе 1 и 10 мкг/кг не наблюдалось значимых различий в поведении самок и самцов контрольной и опытной групп.

После введения АВП в дозе 1 мкг/кг значимых отличий в поведении самок и самцов контрольной и опытной групп не обнаружено. Следует отметить, что в опытной группе самок наблюдалось снижение актов груминга по сравнению с контрольными самками (медиана 1,5 (1,0-3,0) и медиана 0,0 (0,0-1,0) соответственно контрольной и опытной группы $p=0,022$).

После введения АВП в дозе 10 мкг/кг в опытной группе самок наблюдалось значимое увеличение латентного периода первого захода в темный отсек, времени нахождения на свету, количества переходов из темного отсека в светлый и суммарного количества переходов с одного рукава на другой по сравнению с контрольными животными (Рис. 17). В группе самцов значимых различий не наблюдалось.

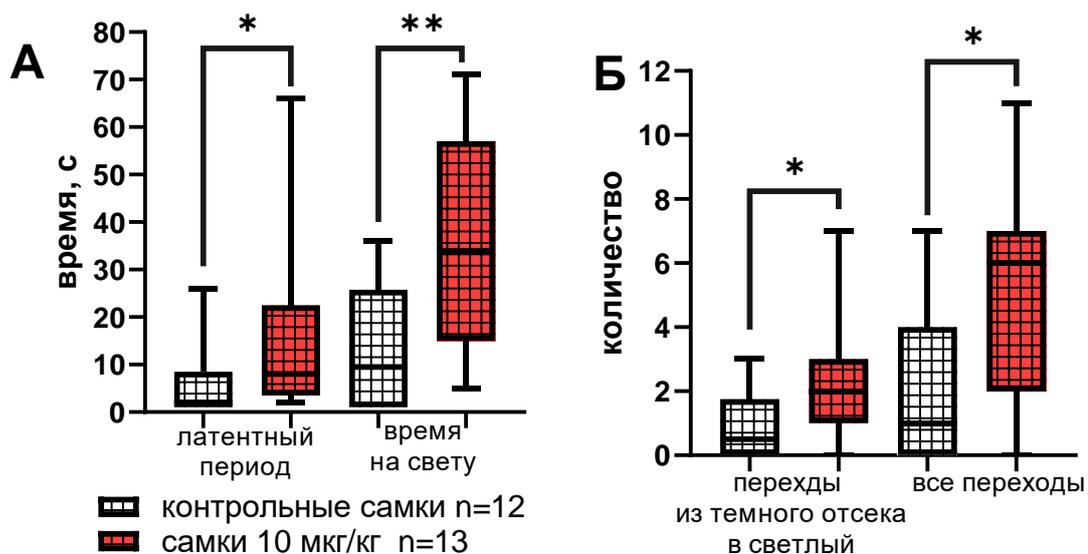


Рисунок 17. Изменение параметров двигательной активности в группе самок, получавших АВП в дозе 10 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт) -49-й день.

Значимые отличия от контроля: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

А – Латентный период и время нахождения в светлом отсеке камеры;

Б – Переходы самок из темного отсека в светлый и суммарное количество переходов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что хроническое введение АВП и Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде во всех исследованных дозах слабо влияет на уровень тревожности животных данной возрастной группы в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Однако, введение АВП в дозе 10 мкг/кг вызывает достоверное снижение уровня тревожности у опытной группы самок.

В тесте «светлая-темная камера» (49 день жизни животных) после введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг наблюдалось значимое уменьшение выглядываний из темного отсека у опытных самок по сравнению с контрольными (медиана 2,0 (1,0-2,5); медиана 1,0 (0,0-2,0) $p=0,049$ соответственно контрольной и опытной группам).

После введения Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг самки опытной группы, по сравнению с самками контрольной группы, значимо больше времени проводили в светлом отсеке камеры (медиана 44,0 (22,0-60,0); медиана 57,0 (40,0-70,0), $p=0,044$ соответственно контрольной и опытной группам). Также, у опытных самок увеличилось время латентного периода первого захода в темный отсек (медиана 8,0 (5,0-9,0); медиана 11,0 (7,0-17,0), $p=0,042$ соответственно контрольной и опытной группам). В группе самцов значимых различий не наблюдалось.

После введения Ас-D-MPRG в дозе 10,0 мкг/кг в группе опытных самок наблюдалось значимое уменьшение количества выглядываний из темного отсека (медиана 2,0 (1,0-4,0) и медиана 2,0 (0,5-2,0) $p=0,017$ соответственно контрольной и опытной группам). Также наблюдалось увеличение количества стоек в каждом отсеке по отдельности и их суммарного значения по сравнению с контрольными животными (Рис. 18). В группе самцов значимых различий не наблюдалось.

После введения АВП в дозе 1 мкг/кг в группе самок не наблюдалось значимых различий между контрольными и опытными животными. В группе самцов опытные животные делали больше переходов между отсеками (медиана 0,0 (0,0-1,5); медиана 2,0 (1,0-3,0) $p=0,032$ соответственно контрольной и опытной группам), у них больше стоек в светлом отсеке (медиана 0,0 (0,0-4,0) и медиана 2,0 (2,0-4,0) $p=0,0142$ соответственно контрольной и опытной группам).

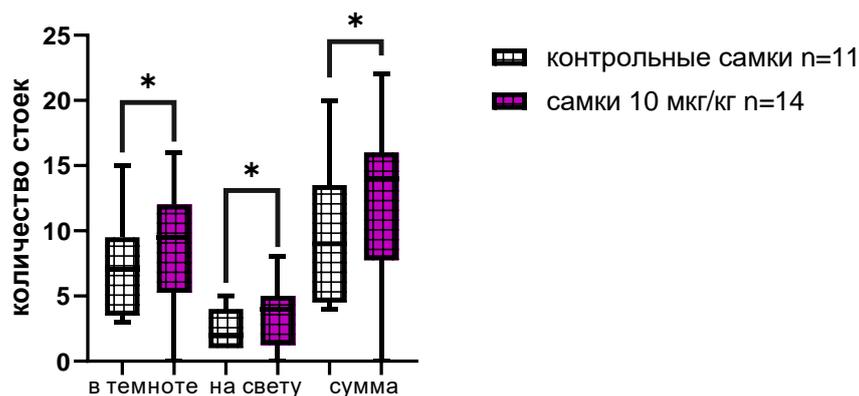


Рисунок 18. Изменение вертикальной двигательной активности в группе самок, получавших Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «светло-темная камера») – 49-й день.

Значимые отличия от контроля: *- $p < 0,05$.

После введения АВП в дозе 10 мкг/кг в группе самок не наблюдалось значимых различий между контрольными и опытными животными. В опытной группе самцов наблюдалось меньшее количество выглядываний из темного отсека (медиана 4,5 (3,5-6,5); медиана 3,0 (2,0-4,0) $p=0,042$ соответственно контрольной и опытной группам) и увеличение суммарного количества стоек (медиана 11,0 (7,5-13,5); медиана 15,0 (11,0-17,0) $p=0,046$ соответственно контрольной и опытной группам) по сравнению с контрольными животными.

Полученные данные свидетельствуют о том, что хроническое введение Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг в раннем постнатальном периоде в более стрессогенных условиях данного теста приводит к небольшому снижению уровня тревожности животных данной возрастной группы, что наиболее выражено в группе самок. Наоборот, хроническое введение АВП в обеих дозах приводит к небольшому снижению уровня тревожности в группе самцов.

Тест «открытое поле»

В тесте «открытое поле» (бесстрессорная модификация) (50 день жизни) при введении Ас-D-MPRG в дозе 0,01 и 1 мкг/кг наблюдалось только

значимое снижение латентного периода у самцов опытной группы (медиана 5,0 (4,0-6,0); медиана 3,0 (2,0-4,0) $p=0,010$ и медиана 2,0 (2,0-4,0); медиана 4,0 (3,0-7,0) $p=0,044$ соответственно контрольной и опытной группам и доз 0,01 и 1 мкг/кг). Введение Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг и АВП в обеих дозах не оказывало влияния на поведение как самок, так и в самцов данного возраста.

В тесте «открытое поле» (стрессогенная модификация) (53 день жизни животных) введение Ас-D-MPRG в дозах 0.01 и 10 мкг/кг не выявило изменений поведения у крыс, причем, как у самцов, так и у самок.

Введение Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг значительно увеличило количество стоек у самок опытной группы по сравнению с самками контрольной спустя 60 с (Рис. 19).

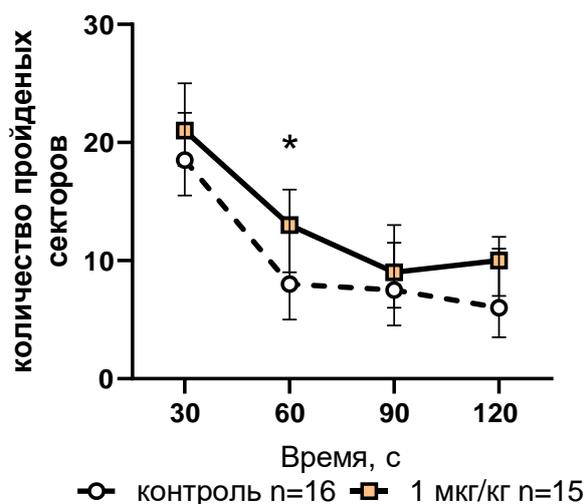


Рисунок 19. Изменение горизонтальной двигательной активности в группе самок, получавших Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «открытое поле» (стрессогенная модификация) -50-й день. Значимые отличия от контроля: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Введение АВП в дозе 1 мкг/кг приводило к значимому увеличению пробега за первые 60 с в опытной группе самцов по сравнению с

контрольными самцами (медиана 7,0 (4,0-9,0) и медиана 5,0 (3,0-11,0) $p=0,032$ соответственно контрольной и опытной группам). Введение АВП в дозе 10 мкг/кг не оказывало влияния на поведение как самцов, так и самок.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что хроническое введение Ас-D-MPRG и АВП в раннем постнатальном периоде развития во всех исследованных дозах не влияет на ОИР в стрессогенных условиях тестирования животных данной возрастной группы.

Тестировании животных возрасте 63-67 дней

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (63 день жизни животных) после введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в раннем постнатальном периоде значимых отличий в поведении самок не наблюдалось. В опытной группе самцов наблюдалось значимое увеличение латентного периода первого захода в темный отсек (медиана 2,0 (1,0-9,0) и медиана 11,0 (4,0-20,0) $p=0,031$ соответственно контрольной и опытной группам) по сравнению с контрольными животными.

После введения Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг в группах самок не наблюдалось значимых различий между контрольными и опытными животными. В опытной группе самцов значимо снижен груминг (медиана 2,5 (0,5-4,5) и медиана 1,0 (1,0-4,0) $p=0,030$ соответственно контрольной и опытной группам).

После введения Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг самки опытной группы делают меньше выглядываний из темного отсека (медиана 3,0 (2,0-3,5) и медиана 1,0 (0,0-2,0) $p=0,007$ соответственно контрольной и опытной группам), а у самцов опытной группы снижен груминг (медиана 7,5 (4,0-10,0) и медиана 4,0 (1,0-6,0) $p=0,030$ соответственно контрольной и опытной группам).

После введения АВП в дозе 1 мкг/кг в опытной группе самок снижен груминг (медиана 1,5 (1,0-3,0) и медиана 0,0 (0,0-1,0) $p=0,031$ соответственно контрольной и опытной группам) по сравнению с контрольной группой. В опытной группе самцов значимо увеличено время пребывания на свету (медиана 11,0 (3,0-27,0) и медиана 29,5 (13,0-39,0) $p=0,043$), количество стоек (медиана 9,0 (4,0-11,0) и медиана 10,0 (8,0-12,0) $p=0,044$), суммарное количество переходов между рукавами (медиана 2,0 (0,0-3,0) и медиана 3,0 (0,0-6,0) $p=0,031$ соответственно контрольной и опытной группам).

После введения АВП в дозе 10 мкг/кг значимых отличий в поведении самок и самцов контрольной и опытной групп не обнаружено.

Полученные данные свидетельствуют о том, что введение АВП и Ас-D-MPRG во всех исследуемых дозах в раннем постнатальном периоде незначительно влияет на уровень тревожности и эмоциональности животных данной возрастной группы в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт».

В тесте «светлая-темная камера» (63 день жизни животных) после введения Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде во всех трех дозах значимых отличий в поведении самок и самцов контрольных и опытных групп не наблюдалось.

После введения АВП в дозе 1 мкг/кг в опытной группе самок значимо отличий в поведении не выявлено, а в группе самцов увеличено время пребывания на свету (медиана 42,5 (14,5-60,0) и медиана 48,5 (23,0-63,0) $p=0,042$) и снижен груминг (медиана 3,0 (2,5-5,0) и медиана 2,0 (0,0-4,0) $p=0,013$) по сравнению с контрольной группой).

После введения АВП в дозе 10 мкг/кг в опытной группе самок снижен груминг по сравнению с контрольной группой (медиана 0,5 (0,0-2,0) и медиана 0,0 (0,0-2,0) $p=0,022$). В поведении самцов контрольной и опытной групп различий не наблюдалось.

Полученные данные свидетельствуют о том, что раннее введение АВП и Ас-D-MPRG во всех исследуемых дозах незначительно влияет на уровень тревожности и эмоциональности животных данной возрастной группы в тесте «светлая-темная камера»».

Тест «открытое поле»

В тесте «открытое поле» (бесстрессорная модификация) (64 день жизни) введение Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг приводило к снижению латентного периода (медиана 4,5 (3,0-7,0) и медиана 3,0 (2,0-4,0) $p=0,037$) и увеличению горизонтальной двигательной активности спустя 60 с (медиана 4,0 (2,0-6,0) и медиана 11,0 (6,0-13,0) $p=0,015$) и суммарно за все время исследования у самцов опытной группы по сравнению с контрольной группой (медиана 23,0 (13,0-31,0) и медиана 39,0 (29,0-47,0) $p=0,048$). В группе самок значимых различий не наблюдалось.

Введение Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг не оказывало влияния на поведение как самцов, так и самок.

Введение Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг приводило к значимому снижению груминга у самцов опытной группы (медиана 4,5 (3,0-7,0) и медиана 2,0 (1,0-4,0) $p=0,032$).

Введение АВП в дозе 1 мкг/кг приводило к значимому снижению груминга в группе самок (медиана 2,0 (1,0-3,0) и медиана 1,0 (0,0-4,0) $p=0,017$) и увеличению суммарного количества стоек в группе самцов (медиана 3,5 (2,5-4,5) и медиана 7,0 (5,0-11,0) $p=0,043$).

Введение АВП в дозе 10 мкг/кг не оказывало влияния на поведение животных.

В тесте «открытое поле» (стрессогенная модификация) (67 день жизни) введение Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг приводило к значимому

увеличению горизонтальной двигательной активности на 2-й мин тестирования (медиана 8,0 (4,0-9,0) и медиана 10,0 (8,0-12,0) $p=0,009$) и вертикальной двигательной активности у самок опытной группы (Рис 20). У самцов опытной группы наблюдалось только снижение латентного периода (медиана 3,0 (2,0-10,0) и медиана 3,0 (2,0-4,0) $p=0,033$).

Введение Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг приводило к достоверному увеличению горизонтальной (Рис. 21) и вертикальной двигательной активности у самцов опытной группы спустя 60 с (медиана 1,0 (0,0-2,0) и медиана 2,0 (1,0-2,0) $p=0,019$).

Введение Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг приводило к достоверному увеличению горизонтальной двигательной активности спустя 30 с (медиана 14,5 (12,0-17,0) и медиана 19,5 (16,0-22,0) $p=0,026$) и количество выходов в центр арен у самцов опытной группы (медиана 0,0 (0,0-0,0) и медиана 0,0 (0,0-1,0) $p=0,049$).

Введение АВП в дозе 1 мкг/кг вызвало увеличение вертикальной активности у самок опытной группы спустя 60 с (медиана 1,0 (1,0-3,0) и медиана 2,0 (1,0-4,0) $p=0,022$). У самцов опытной группы наблюдалось достоверное увеличение горизонтальной двигательной активности (Рис. 22), а также увеличение количества отходов от стенки арены (медиана 0,0 (0,0-1,0) и медиана 3,0 (1,0-5,0) $p=0,013$).

Введение АВП в дозе 10 мкг/кг на поведение животных не повлияло.

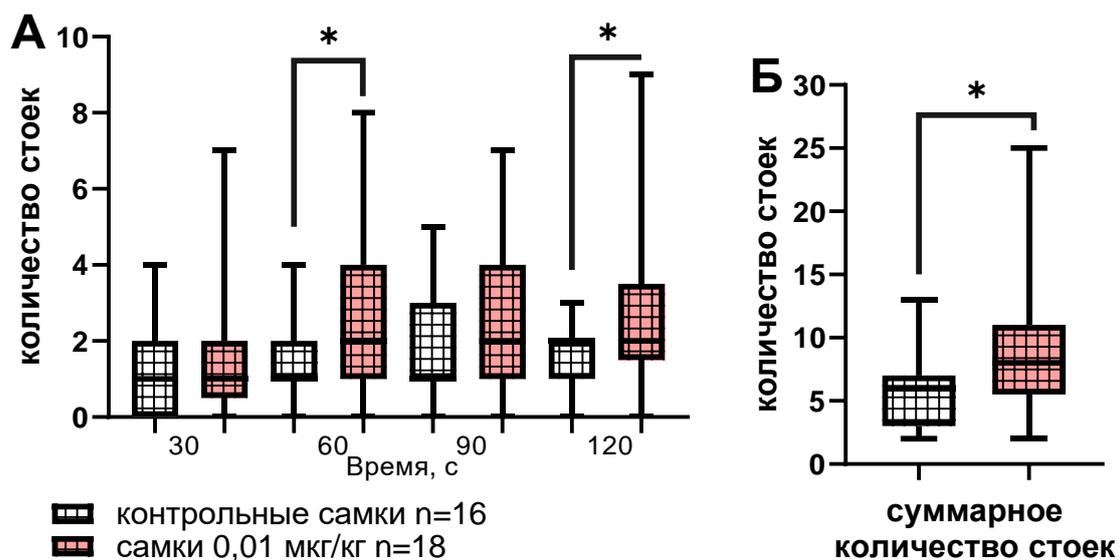


Рисунок 20. Изменение вертикальной двигательной активности в группе самок, получавших Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «открытое поле (стрессогенная модификация)» -67-й день. Значимые отличия от контроля: *- p < 0,05.

А – Количество стоек во время тестирования;

Б – Суммарное количество стоек.

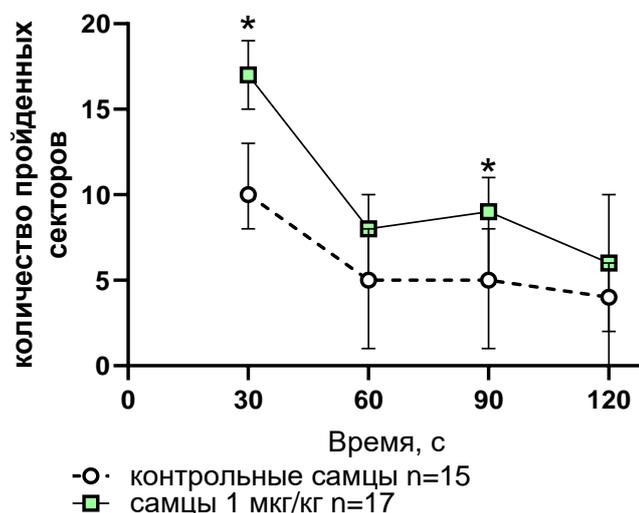


Рисунок 21. Изменение горизонтальной двигательной активности в группе самцов, получавших Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «открытое поле (стрессогенная модификация)» -67-й день. Значимые отличия от контроля: *- p < 0,05.

Полученные результаты показали, что хроническое введение Ас-D-MPRG в дозе 0.01 мкг/кг в раннем постнатальном периоде влияет на поведение самок, а введение в дозе 1 и 10 мкг/на кг – на активность самцов опытной группы в стрессогенных условиях теста «открытое поле». Хроническое введение АВП в дозе 1 мкг/кг приводило к значимым изменениям поведения как в группе самцов, так и в группе самок.

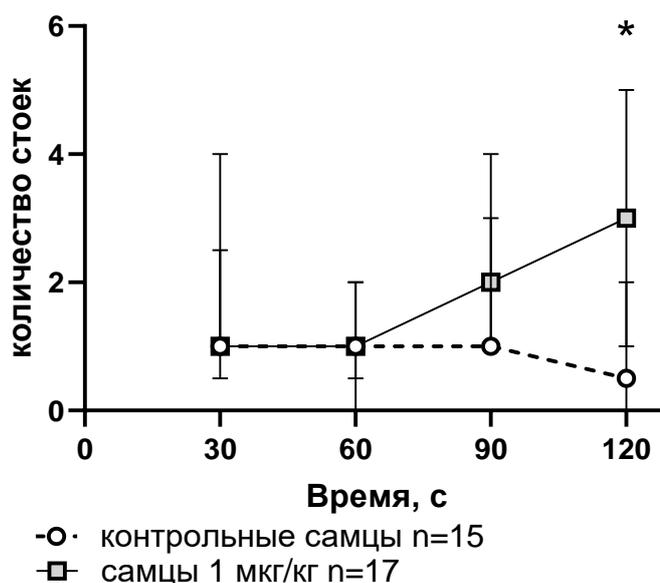


Рисунок 22. Изменение вертикальной двигательной активности в группе самцов, получавших АВП в дозе 1 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «открытое поле (стрессогенная модификация)» -67-й день. Значимые отличия от контроля: *- $p < 0,05$.

Глава 2. Влияние хронического введения АВП и Ас -D-MPRG в раннем постнатальном периоде развития на обучение с отрицательным и положительным подкреплением

Выработку навыка с положительным подкреплением проводили в «сложном пищевом лабиринте» у самцов и самок трех возрастов: 35-39 день жизни (препубертатный период), 49-53 день жизни (пубертатный период) и

63-67 день жизни (взрослые животные) животных. Проверку выработки навыка проверяли через неделю после окончания обучения.

Выработку навыка с отрицательным подкреплением проводили у самцов и самок трех возрастов: 35-38 день жизни (препубертатный период), 49-52 день жизни (пубертатный период) и 63-66 день жизни (взрослые животные) животных. Проверку выработки навыка проверяли через неделю после окончания обучения.

Тестирование животных в возрасте 35-39 дней

При выработке навыка с положительным подкреплением (в тесте СПЛ) после введения Ас-D-MPRG в дозах 0,01, 1 и 10 мкг/кг и АВП в дозах 1 и 10 мкг/кг значимых различий в поведении самцов и самок не наблюдалось.

При выработке навыка с отрицательным подкреплением (УРАИ) после введения Ас-D-MPRG в дозе 0.01 мкг/кг наблюдалось значимое увеличение количества выполненных реакций (ВР) в опытной группе как самок (Рис. 23А), так и самцов (Рис. 23Б), по сравнению с контрольной группой, начиная с 4-ого дня обучения. Выработанный навык сохранялся. Скорость обучения у самок опытной группы также была выше (Рис. 23В).

При выработке навыка с отрицательным подкреплением (УРАИ) после введения Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг наблюдалось значимое увеличение количества ВР в день проверки сохранения ВР (Рис. 24А). Скорость обучения у самок опытной группы выше только в день проверки сохранения навыка (медиана -0,18 (-0,5-0,0) и медиана 0,0 (-0,115-0,33) $p=0,027$). В опытной группе самцов наблюдалось увеличение количества ВР, начиная с 4-го дня обучения. Выполненный навык сохранялся (Рис. 24Б). Суммарное количество ВР за 4 дня обучения также больше (медиана 10,5 (8,0-19,0) и медиана 21,0 (17,5-24,0) $p=0,027$). Скорость обучения у самцов опытной группы отличается

от контрольной на 4-й день обучения (медиана 0,142 (-0,4-0,5) и медиана 0,724 (0,67-0,8) $p=0,006$).

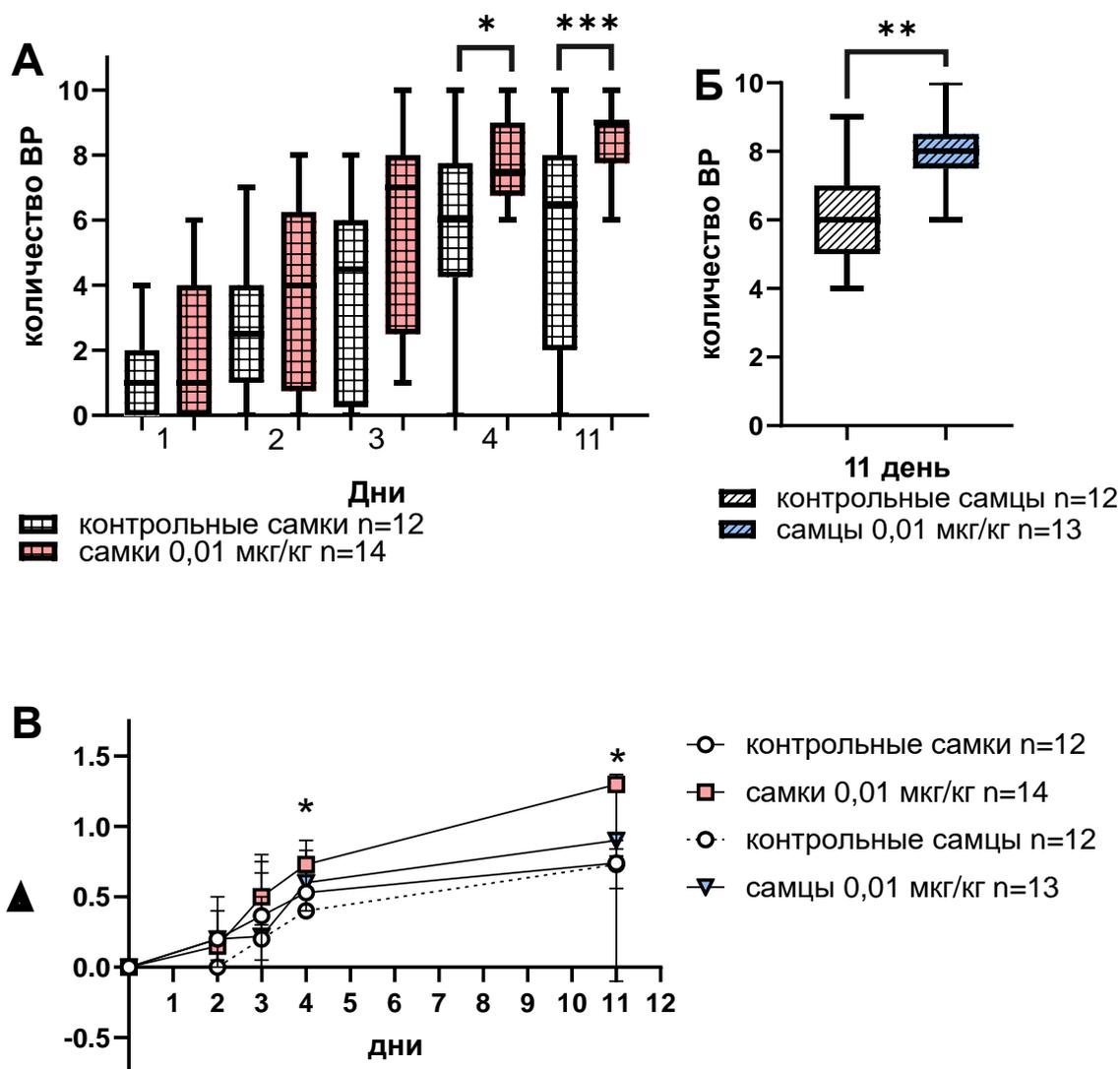


Рисунок 24. Количество выработанных реакций (ВР) у самцов и самок, получавших Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «УРАИ» на 35-й-38-й дни.

Значимые отличия от контроля: * - $p<0,05$; **- $p<0,01$; ***- $p<0,005$.

А – Количество выполненных реакций (ВР) у самок;

Б – Количество ВР в день проверки сохранения навыка у самцов;

В – Динамический показатель Δ (дельта); отличия контрольных самцов от самок, получавших Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг.

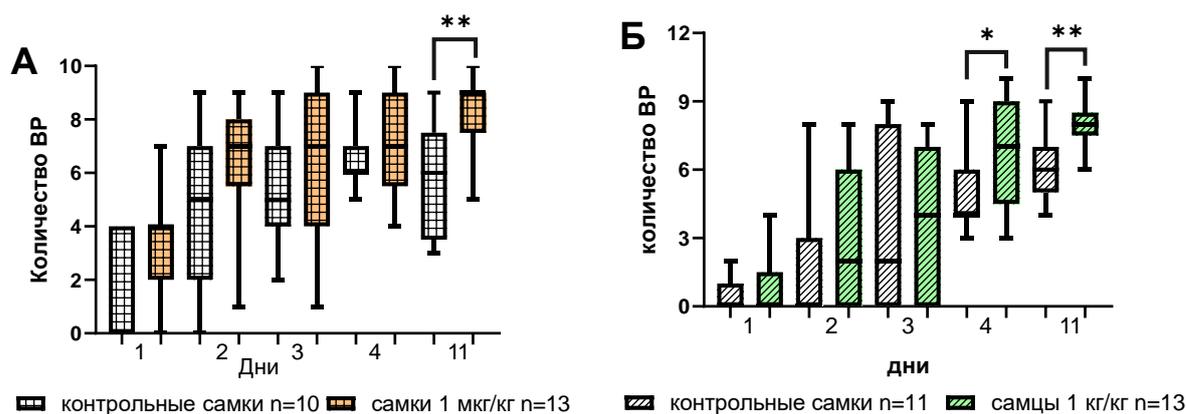


Рисунок 24. Количество выработанных реакций (BP) у самцов, получавших Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «УРАИ» на 35-й-38-й дни.

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

А – Количество BP у самок;

Б – Количество BP у самцов

При выработке навыка с отрицательным подкреплением (УРАИ) после введения Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг у самцов опытной группы количество BP значительно больше, чем у контрольной группы, начиная со 2-го дня обучения. Выработанный навык сохраняется (Рис. 25А). Суммарное количество BP за 4 дня обучения у самцов опытной группы значительно больше, чем в контрольной (медиана -0,18 (-0,5-0,0) и медиана 0,0 (-0,115-0,33) $p = 0,0006$). Скорость обучения у самцов опытной группы представлена на (Рис. 25Б).

При выработке навыка с отрицательным подкреплением (УРАИ) после введения АВП в дозе 1 мкг/кг не наблюдалось различий между опытными и контрольными самками. У самцов опытной группы количество BP значительно больше, чем у самцов контрольной группы, начиная со 2-го дня обучения (медиана 2,0 (0,0-3,0) и медиана 6,0 (4,0-7,) $p = 0,022$). Выработанный навык сохраняется.

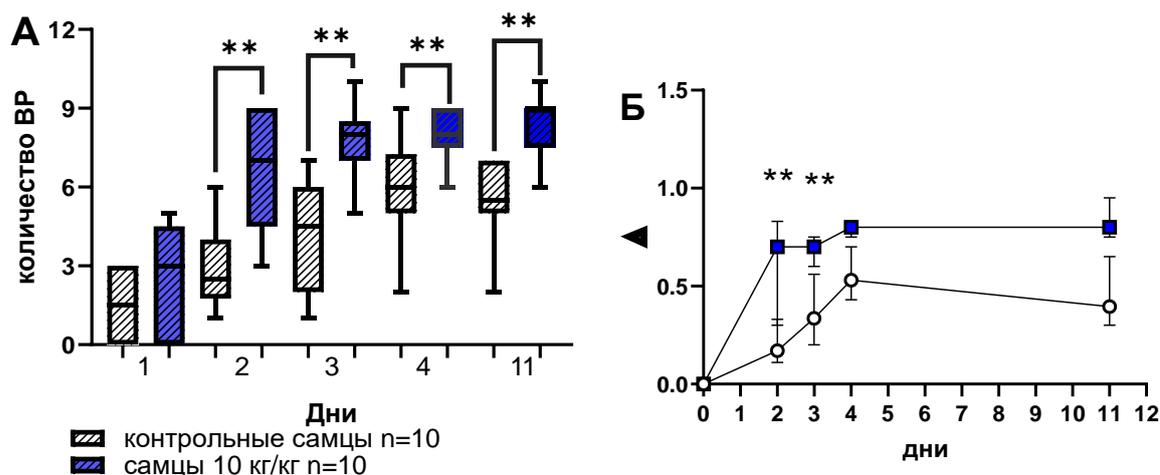


Рисунок 25. Количество выработанных реакций (ВР) у самцов, получавших Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «УРАИ» на 35-й-38-й дни.

Значимые отличия от контроля: **- $p < 0,01$.

А – Количество выполненных реакций (ВР);

Б – Динамический показатель скорости обучения Δ (дельта).

При выработке навыка с отрицательным подкреплением (УРАИ) после введения АВП в дозе 10 мкг/кг наблюдалось значимое увеличение количества выполненных реакций (ВР) в опытной группе самок, по сравнению с контрольной группой, начиная с 4-ого дня обучения (медиана 7,5 (3,0-8,0) и медиана 7,0 (6,0-9,0) $p = 0,024$). В опытной группе самцов значимых различий не выявлено.

Полученные нами результаты позволяют сделать заключение о том, что раннее постнатальное введение Ас-D-MPRG и АВП во всех исследованных дозах улучшает выработку реакции с отрицательным подкреплением у животных обоих полов в пубертатный период. Наибольший эффект наблюдался при хроническом введении Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг.

Тестирование животных в возрасте 49-53 дней

При выработке навыка с положительным подкреплением (в тесте СПЛ) после введения Ас-D-MPRG в дозах 0,01, 1 и 10 мкг/кг и АВП в дозах 1 и 10 мкг/кг значимых различий в поведении самцов и самок не наблюдалось.

При выработке навыка с отрицательным подкреплением (УРАИ) после введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг наблюдалось значимое увеличение количества ВР в опытной группе самок, по сравнению с контрольной, начиная с 3-го дня обучения (медиана 6,0 (4,0-7,0) и медиана 7,5 (6,0-9,0) $p=0,028$). В опытной группе самцов наблюдалось увеличение количества ВР, начиная со 2-го дня обучения (Рис. 26). Суммарное количество ВР за 4 дня обучения также больше (медиана 19,0 (16,0-27,0) и медиана 28,0 (25,0-31,0) $p=0,009$).

После введения Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг при выработке навыка с отрицательным подкреплением (УРАИ) у самок опытной группы количество ВР было значимо больше, чем у самок контрольной группы, начиная с 3-го дня обучения (Рис. 27А). Суммарное количество ВР на 4 дня у самок опытной группы больше, чем у контрольных самок (медиана 20,0 (19,0-22,0) и медиана 24,0 (21,0-28,0) $p=0,032$).

У самцов опытной группы количество ВР больше, чем у самцов контрольной группы, только на 3-ий день обучения (Рис 27Б), суммарное количество ВР также больше медиана 21,5 (17,0-24,0) и медиана 25,0 (22,0-27,0) $p=0,007$). Сохранение навыка у самцов обеих групп одинаково.

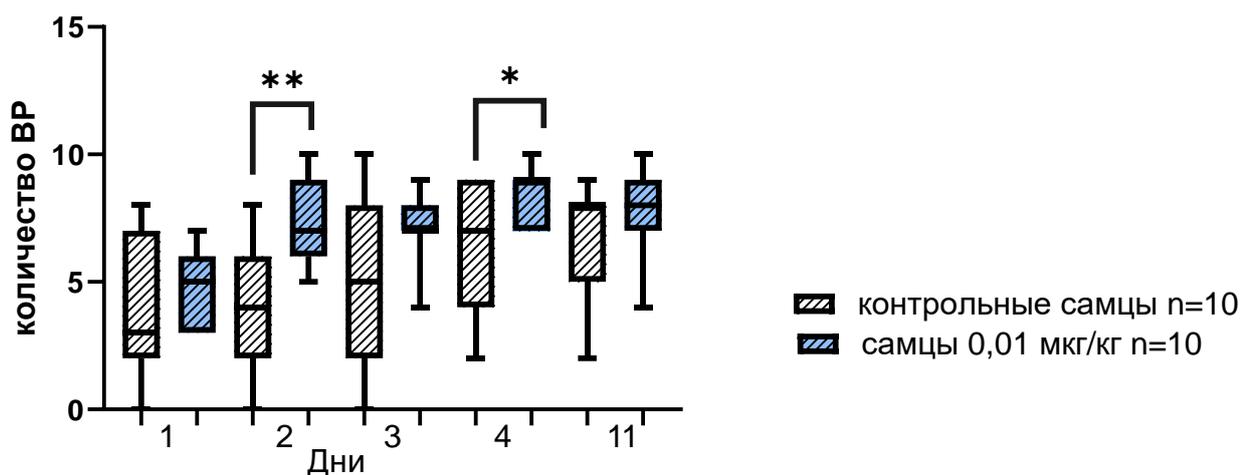


Рисунок 26. Количество выполненных реакций (ВР) у самцов, получавших Ас-
D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «УРАИ»
на 49-й-52-й дни.

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

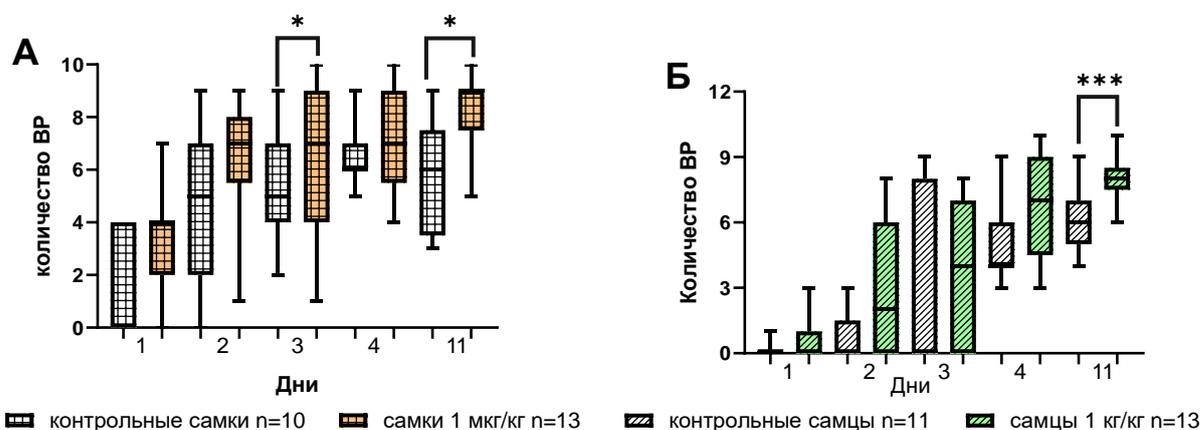


Рисунок 27. Количество выполненных реакций (ВР) у самок, получавших Ас-
D-MPRG в дозе 1,0 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «УРАИ»
49-52-й дни.

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$.

А – Количество ВР у самок;

Б – Количество ВР у самцов

После введения Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг при выработке навыка с отрицательным подкреплением (УРАИ) у самок опытной и контрольной групп различий не наблюдалось. В опытной группе самцов наблюдалось увеличение количества ВР, начиная со 1-го дня обучения. Выполненный навык сохранялся. Суммарное количество ВР за 4 дня обучения также больше (Рис. 28).

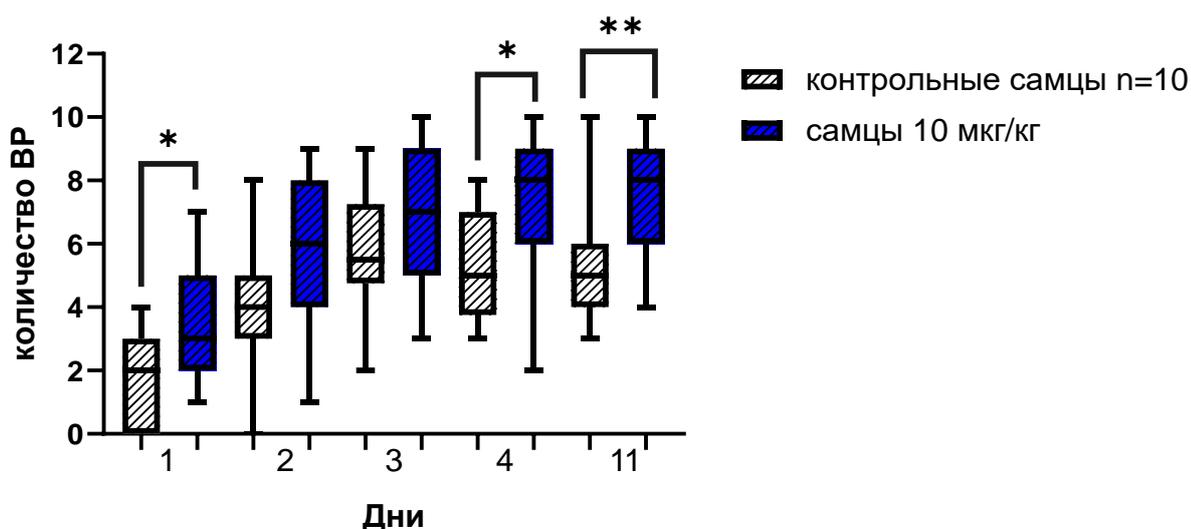


Рисунок 28. Количество выполненных реакций (ВР) у самцов, получавших Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «УРАИ» 49-52- дни.

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

После введения АВП в дозе 1 мкг/кг при выработке навыка с отрицательным подкреплением (УРАИ) у самок опытной группы количество ВР было значимо больше, чем у самок контрольной группы, только на 3-й день обучения (медиана 6,0 (5,0-8,0) и медиана 7,5 (6,0-8,5) $p = 0,028$). В группе самцов значимых различий между опытной и контрольной группой не наблюдалось.

После введения АВП в дозе 10 мкг/кг при выработке навыка с отрицательным подкреплением (УРАИ) у самок опытной и контрольной групп

различий не наблюдалось. У самцов опытной группы количество ВР было значимо больше, чем у самцов контрольной группы, только на 4-й день обучения (медиана 5,5 (3,0-7,0) и медиана 8,0 (7,0-8,0) $p=0,028$).

Полученные нами результаты позволяют сделать заключение о том, что хроническое введение Ас-D-MPRG в всех трех дозах улучшает выработку реакции с отрицательным подкреплением у животных в пубертатный период. Наиболее эффективным оказалось хроническое введение Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг. Введение АВП в обеих дозах оказалось менее эффективным.

Тестирование животных в возрасте 63-67 дней

При выработке навыка с положительным подкреплением (в тесте СПЛ) после введения Ас-D-MPRG в дозах 0,01, 1 и 10 мкг/кг и АВП в дозах 1 и 10 мкг/кг в раннем постнатальном периоде развития значимых различий в поведении как самцов, так самок не было.

При выработке навыка с отрицательным подкреплением (УРАИ) после введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в раннем постнатальном периоде не наблюдалось значимых различий между опытной и контрольной группой самок. У самцов опытной группы значимое увеличение количества ВР наблюдалось, начиная с 3-го дня обучения. Выполненный навык сохранялся (Рис. 29). Суммарное количество ВР за 4 дня обучения также больше (медиана 18,0 (12,0-22,0) и медиана 27,5 (21,0-31,0) $p=0,010$).

После введения Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг при выработке навыка с отрицательным подкреплением (УРАИ) у самок опытной группы наблюдалось значимое увеличение количества ВР, начиная со 2-го дня обучения. Выработанный навык сохранялся (Рис. 30А). Суммарное количество ВР за 4 дня обучения также больше, чем в контрольной группе (медиана 17,0 (11,0-

23,0) и медиана 27,0 (20,0-31,0) $p=0,005$). Динамика скорости обучения данной группы представлена на (Рис. 30Б). У самцов опытной группы не наблюдалось отличий по сравнению с контрольными животными. После введения Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг при выработке навыка с отрицательным подкреплением (УРАИ) у самок и самцов опытной группы количество ВР значительно не отличалось от контрольной группы.

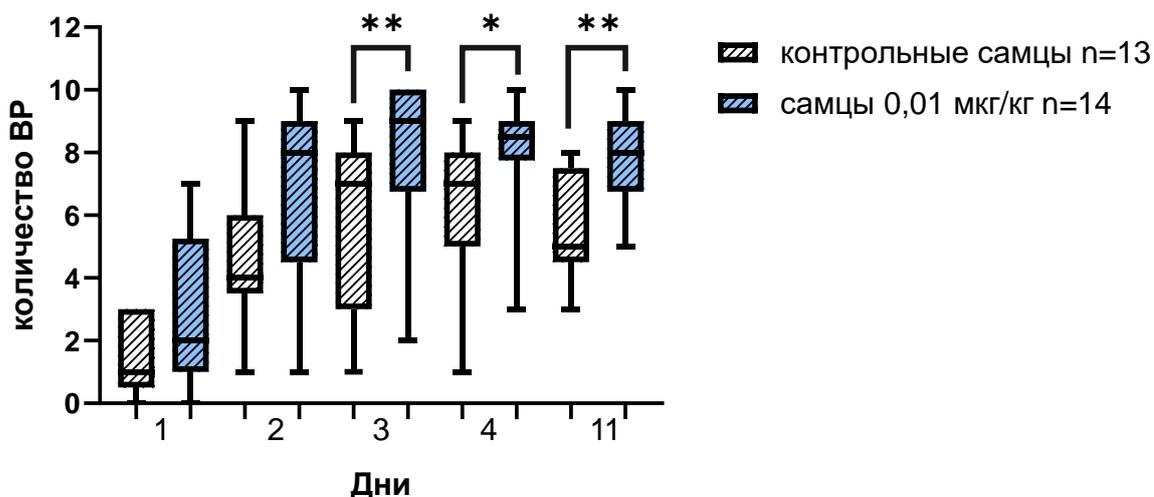


Рисунок 29. Количество выработанных реакций (ВР) у самцов, получавших Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «УРАИ» 63-67-й дни.

Значимые отличия от контроля: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$.

После введения АВП в дозе 1 мкг/кг при выработке навыка с отрицательным подкреплением (УРАИ) у самок опытной группы не выявлено различий. У самцов опытной группы количество ВР значительно больше, начиная с 1-го дня обучения. Суммарное количество ВР за 4 дня обучения также больше, чем в контрольной группе (Рис. 31).

После введения АВП в дозе 10 мкг/кг при выработке навыка с отрицательным подкреплением (УРАИ) у самок отличий не выявлено. В

самцов опытной группы количество ВР значительно больше на 2-ой день (медиана 4,0 (3,0-5,0) и медиана 6,0 (5,0-8,0) $p=0,03$) и в день проверки выработанного навыка (медиана 6,0 (5,0-6,0) и медиана 8,0 (6,0-9,0) $p=0,02$).

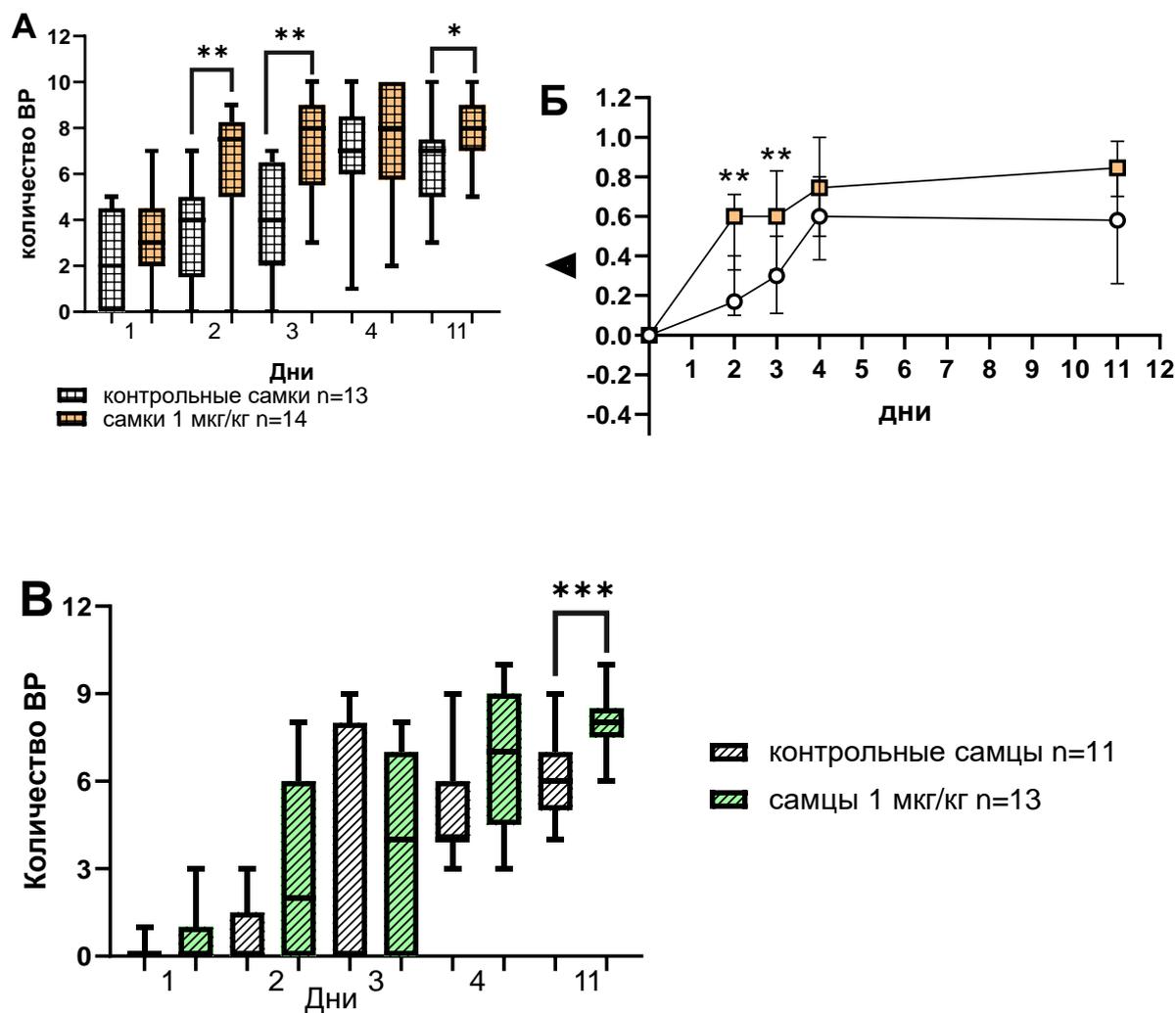


Рисунок 30. Количество выполненных реакций у самок, получавших Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «УРАИ» 63-67-й дни.

Значимые отличия от контроля: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$.

А – Количество ВР у самок;

Б – Скорость выработки навыка Δ (дельта);

В – Количество ВР у самцов.

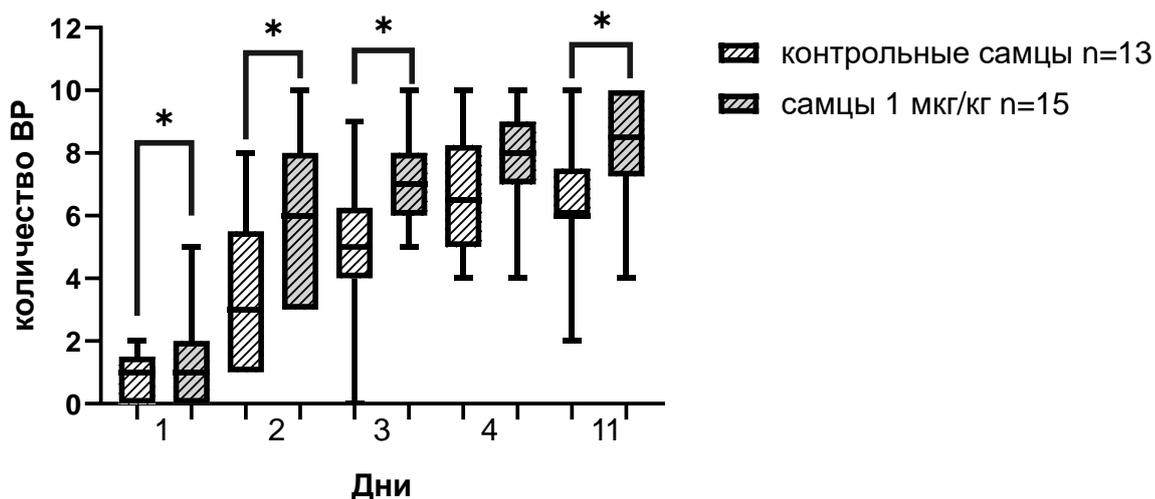


Рисунок 31. Количество выполненных реакций (ВР) у самцов, получавших АВП в дозе 1 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «УРАИ» 63-67-й дни.

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$.

Полученные нами результаты позволяют сделать заключение о том, что раннее постнатальное введение Ас-D-MPRG во всех трех дозах и АВП в дозе 1 и 10 мкг/кг улучшает выработку реакции с отрицательным подкреплением у взрослых животных. Следует отметить, что введение Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде животным данного возраста по-разному влияет на поведение самцов и самок в зависимости от вводимой дозы.

Глава 3. Влияние хронического введения АВП и Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде введения на депрессивно-подобное поведение животных

Тестирование животных в возрасте 35-39 дней

После введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в тесте «принудительное плавание» (35 день жизни) у самок опытной группы, по сравнению с контрольной группой, значимо увеличилось суммарное время пассивного плавания (медиана 111,5 (71,0-127,0) и медиана 156,0 (122,0-240,0) $p=0,030$). Имобилизация наступает позднее и суммарно имобилизация длится меньше (Рис. 32). У самцов опытной группы значимо меньше периодов имобилизации, чем у контрольных животных (медиана 7,0 (5,0-9,0) и медиана 6,0 (2,5-6,0) $p=0,039$).

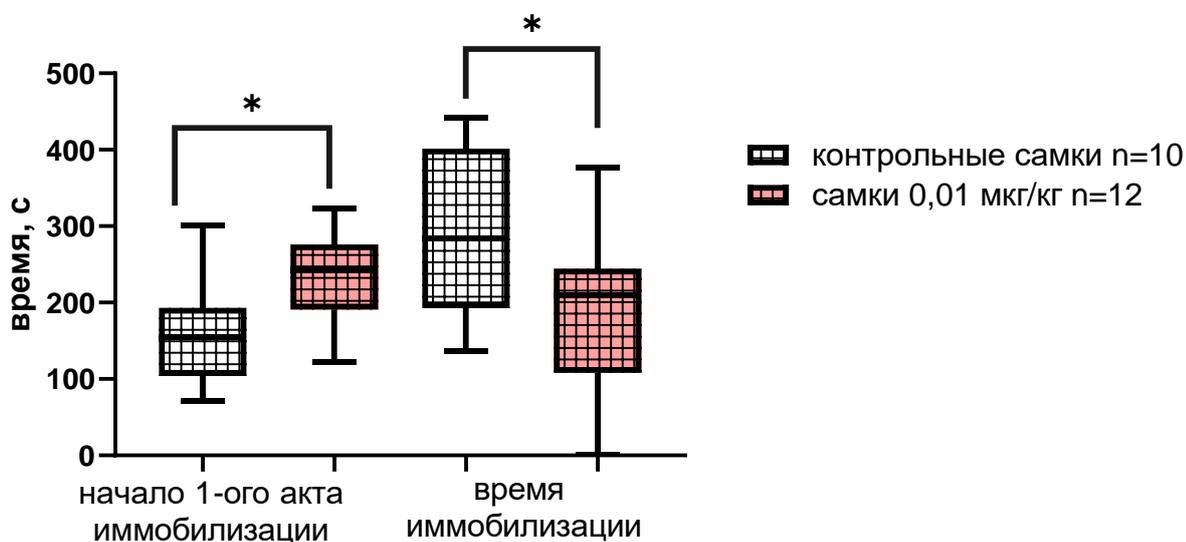


Рисунок 32. Оценка периода имобилизации самок, получавших Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг раннем постнатальном периоде, в тесте «Принудительное плавание» на 35-й день жизни. Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$.

После введения Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг у самок опытной группы, по сравнению с самками контрольной группы имобилизация длится меньше,

количество актов иммобилизации так же меньше (медиана 10,0 (7,0-10,0); медиана 5,0 (4,0-7,0) $p < 0,04$ соответственно контрольной и опытной группам). Длительность пассивного плавания у опытных самок больше, чем контрольных (Рис. 33А).

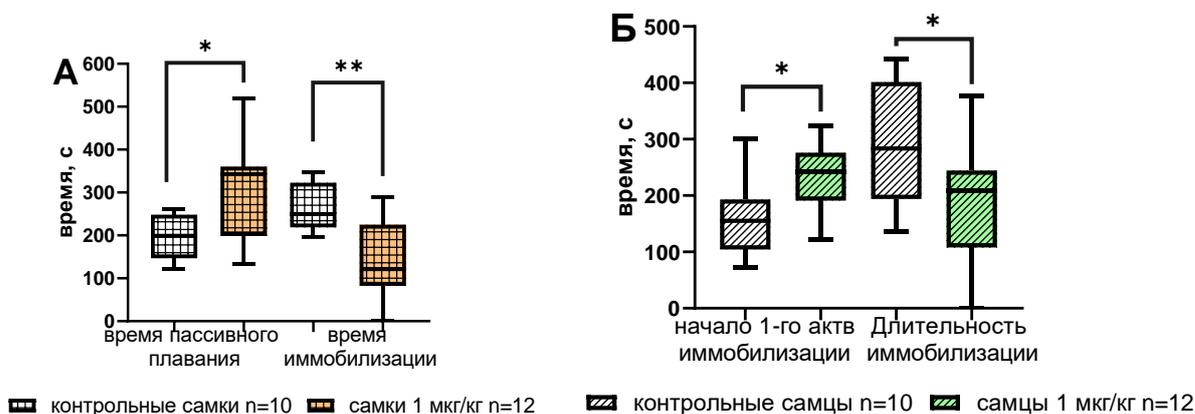


Рисунок 33. Оценка выраженности параметров поведения самок, получавших Ас-D-MPRG в дозе 1,0 мг/кг раннем постнатальном периоде, в тесте «Принудительное плавание» на 35-й день жизни.

Значимые отличия от контроля: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$.

А – Суммарное время пассивного плавания и иммобилизации у самок

Б – Начало первого акта и суммарное время иммобилизации у самцов

У самцов опытной группы иммобилизация наступает позднее, чем у самцов контрольной группы и длится меньше (Рис. 33Б).

После введения Ас-D-MPRG в дозе 10 мг/кг в тесте «принудительное плавание» у самок опытной группы, по сравнению с контрольной, длительность пассивного плавания больше, (медиана 2117,0 (78,0-220,0); медиана 184,0 (161,0-223,0) $p = 0,02$ соответственно), иммобилизация наступает позже (медиана 165,5 (139,0-220,5); медиана 217,0 (171,0-309,0) $p = 0,04$ соответственно). У самцов опытной группы, по сравнению с контрольной не наблюдается изменений в поведении.

После введения АВП в дозе 1 мкг/кг в тесте «принудительное плавание» у самок опытной группы, по сравнению с контрольной, длительность первого периода активного плавания больше (медиана 59,0 (30,0-70,0) и медиана 74,0 (68,5-109,0) $p=0,005$ соответственно), а иммобилизация наступает позднее (медиана 89,0 (65,0-142,0) медиана 178,0 (105,0-275,0) $p=0,04$ соответственно). В группе самцов различий между опытными и контрольными животными не наблюдалось.

После введения АВП в дозе 10 мкг/кг в тесте «принудительное плавание» в группе самок не было различий между контрольными и опытными животными. У самцов опытной группы иммобилизация наступает позднее (медиана 149,0 (140,0-158,0) медиана 196,0 (161,0-254,0) $p=0,023$ соответственно) и длится меньше (медиана 251,0 (130,0-290,0) медиана 178,0 (105,0-275,0) $p=0,036$ соответственно).

Увеличение длительности иммобилизации у животных контрольной группы в данном тесте свидетельствует о развитии у крыс психофизиологического состояния «поведенческого отчаяния», которое с точки зрения Крыжановского с соавторами (1995) можно рассматривать как экспериментальный аналог отчаяния, состояния безнадежности, неактивности и пессимизма в клинических проявлениях депрессивного синдрома.

Полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что введение Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде оказывает на животных данной возрастной группы отставленное антидепрессантное действие, наиболее выраженное при использовании дозы 1 мкг/кг. Введение АВП в раннем постнатальном периоде оказалось менее эффективным.

Тестирование животных в возрасте 49-53 дней

После введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в тесте «принудительное плавание» на 49 день жизни у самок опытной группы, по сравнению с контрольными самками, гораздо быстрее начинался первый акт активного плавания, длительность этого акта была больше (Рис. 34). Иммобилизация у опытных животных наступала значительно позднее, чем у контрольных (медиана 126,0 (66,5-161,0) медиана 180,0 (132,0-211,0) $p=0,033$ соответственно). Количество актов иммобилизации тоже меньше (медиана 7,5 (6,0-9,0) медиана 5,0 (4,0-6,0) $p=0,014$ соответственно). В группе самцов различий между опытной и контрольной группами не обнаружено.

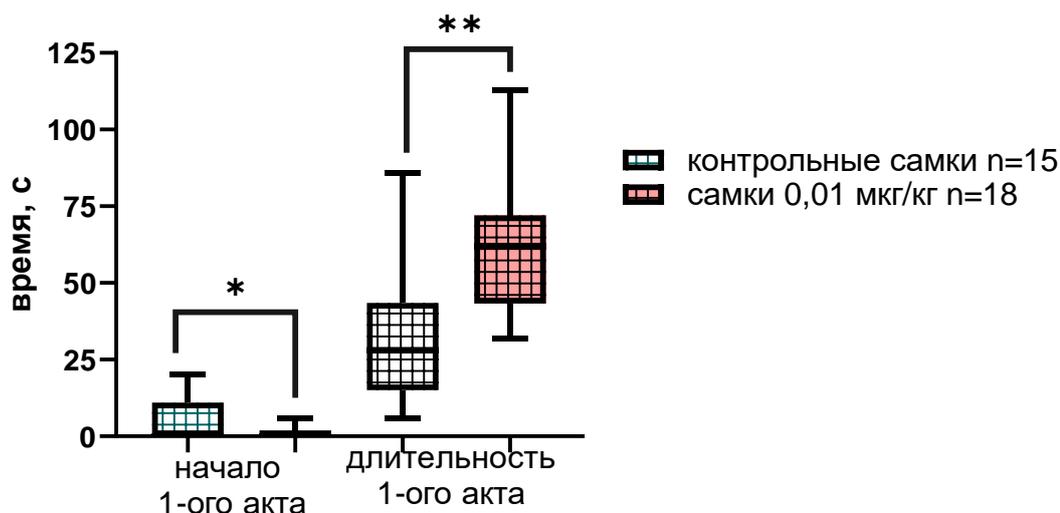


Рисунок 34. Оценка выраженности периодов активного плавания поведения самок, получавших Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг раннем постнатальном периоде, в тесте «Принудительное плавание» - на 49 день.

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

После введения Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг у самок опытной группы, по сравнению с самками контрольной группы, длительность первого акта

активного плавания (медиана 0,0 (0,0-5,0), медиана 0,0 (0,0-0,0); $p=0,045$ соответственно контрольной и опытной группам), суммарное время иммобилизации значительно меньше (Рис. 35А), а начало первого акта иммобилизации начинается позднее и у самок и у самцов (Рис.35Б).

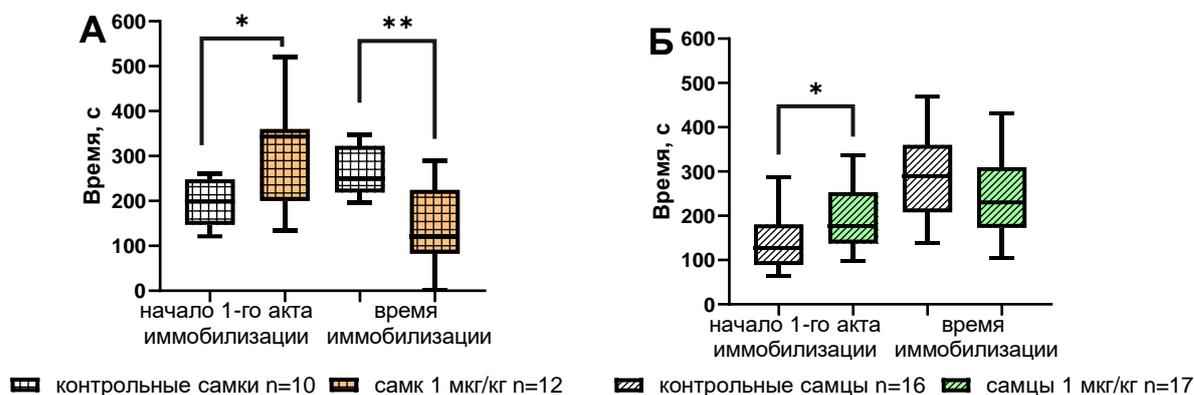


Рисунок 35. Оценка выраженности иммобилизации, получавших Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг раннем постнатальном периоде, в тесте «Принудительное плавание» на 49 день.

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

А – Начало 1-го акта и суммарное время иммобилизации у самок;

Б – Начало 1-го акта и суммарное время иммобилизации у самцов.

После введения Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг в тесте «Принудительное плавание» у опытных самок и самцов, по сравнению с контрольными особями, различий в поведении не выявлено.

После введения АВП в дозе 1 мкг/кг у самок опытной группы, по сравнению с самками контрольной группы, различий не наблюдалось. В опытной группе самцов, по сравнению с контрольной группой, наблюдалось уменьшение периодов пассивного плавания (медиана 12,0 (11,0-14,0), медиана 10,0 (9,0-11,0); $p=0,037$ соответственно контрольной и опытной группам) и периодов иммобилизации (медиана 11,0 (7,0-12,0), медиана 6,5 (5,0-8,0); $p=0,024$ соответственно контрольной и опытной группам).

После введения АВП в дозе 10 мкг/кг у самок опытной группы, по сравнению с самками контрольной группы, наблюдалось увеличение длительности первого периода иммобилизации (медиана 13,0 (10,0-23,0), медиана 44,0 (15,0-87,5); $p=0,014$ соответственно контрольной и опытной группам). У самцов опытной группы снижено время иммобилизации (медиана 308,0 (108,0-314,0), медиана 199,0 (128,0-253,0); $p=0,011$ соответственно контрольной и опытной группам).

Полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что введение Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде оказывает на животных данной возрастной группы отставленное антидепрессантное действие, наиболее выраженное при использовании дозы 1 мкг/кг. Введение АВП оказалось менее эффективным.

Тестирование животных в возрасте 63-67 дней

После введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в тесте «принудительное плавание» (63 день жизни) у самок опытной группы, по сравнению с контрольной, первый период активного плавания наступает раньше (медиана 8,0 (0,0-12,0), медиана 0,0 (0,0-5,0); $p=0,043$ соответственно контрольной и опытной группам). Иммобилизация наступала позднее и длилась меньше (Рис. 36). В опытной группе самцов различий не выявлено.

После введения Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг у самок опытной группы, по сравнению с контрольной, иммобилизация наступает позднее и длится меньше (Рис. 37).

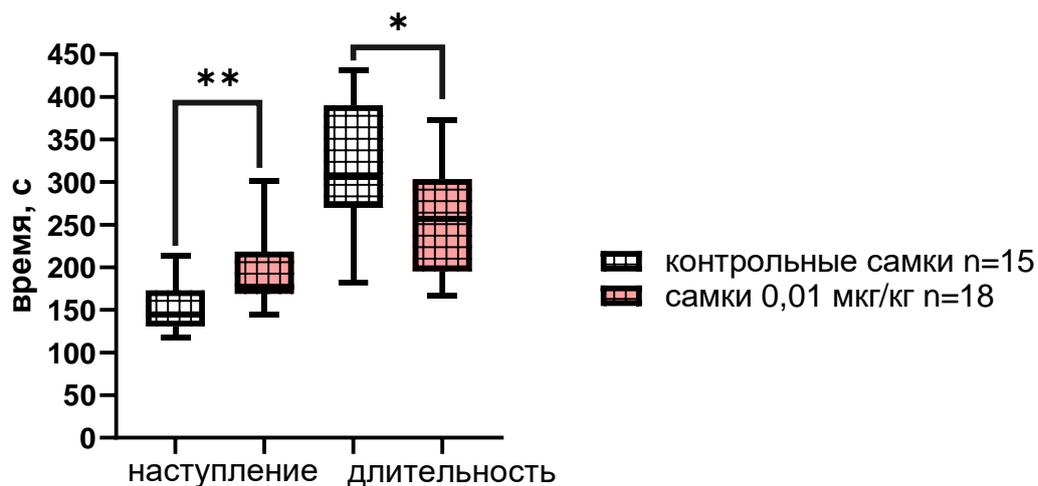


Рисунок 36. Оценка выраженности периодов иммобилизации у самок, получавших Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг раннем постнатальном периоде, в тесте «Принудительное плавание» на 63 день.

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

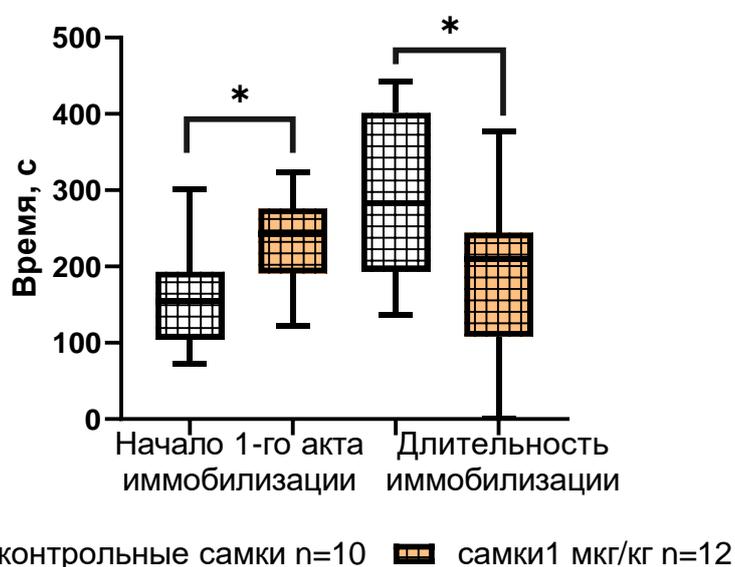


Рисунок 37. Оценка выраженности периодов иммобилизации у самок, получавших Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг раннем постнатальном периоде, в тесте «Принудительное плавание» на 63 день.

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

После введения Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг у самок опытной группы значимо увеличена длительность периода пассивного плавания (медиана 0,0 (0,0-12,0), медиана 0,0 (0,0-4,5); $p=0,015$ соответственно контрольной и опытной группам).

После введения АВП в дозе 1 мкг/кг у самок опытной группы активное плавание начинается раньше (медиана 8,0 (7,0-10,0), медиана 0,0 (0,0-9,0); $p=0,037$ соответственно контрольной и опытной группам). У самцов опытной группы нет отличий от контрольной группы.

После введения АВП в дозе 10 мкг/кг у самок опытной группы больше длительность активного плавания (медиана 8,0 (0,0-12,0), медиана 0,0 (0,0-5,0); $p=0,006$ соответственно контрольной и опытной группам). Иммобилизация наступает позднее, длится меньше, количество периодов иммобилизации тоже меньше (Рис. 38). У самцов опытной группы больше длительность активного плавания (медиана 138,5 (123,0-152,0), медиана 218,0 (183,0-240,0); $p=0,002$ соответственно контрольной и опытной группам), а иммобилизация наступает позднее (медиана 132,0 (114,0-161,0), медиана 198,0 (170,0-225,0); $p=0,004$ соответственно контрольной и опытной группам).

Полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что введение Ас-D-MPRG и АВП в раннем постнатальном периоде оказывает на животных данной возрастной группы отставленное антидепрессантное действие, наиболее выраженное при введении АВП в дозе 10 мкг/кг в ранний постнатальный период.

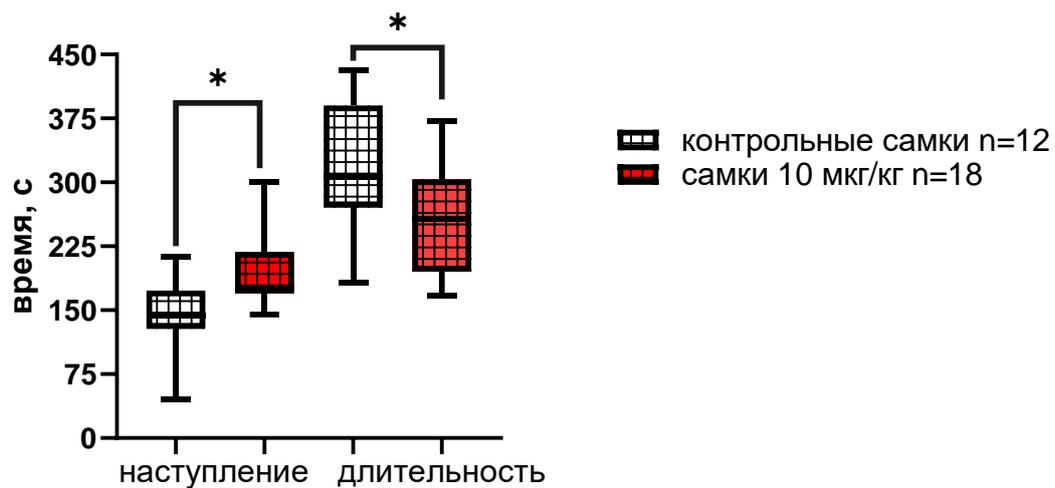


Рисунок 38. Оценка выраженности периодов иммобилизации у самок, получавших АВП в дозе 10 мкг/кг раннем постнатальном периоде, в тесте «Принудительное плавание» - на 63 день.

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$.

Глава 4. Влияние хронического введения АВП и Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде на социальное поведение детенышей белых крыс

Исследование зоосоциального взаимодействия проводили в тесте «социальное поведение с мамой» (22 день жизни) и тесте «социальное поведение с сибсом» (32 день жизни).

В ситуации выбора между матерью и чужой не кормящей самкой после раннего постнатального введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг у самок опытной группы, по сравнению с контрольной, значимо снижен пробег (медиана 55,0 (50,0-60,0), медиана 44,5 (40,5-50,5); $p=0,00051$ соответственно контрольной и опытной группам), наблюдается уменьшение времени взаимодействия с чужаком (медиана 116,0 (101,0-143,0), медиана 80,0 (62,5-110,5); $p=0,023$), количество подходов к маме и чужой самке тоже снижен (Рис. 39). В опытной группе самцов, по сравнению с контрольной группой, снижен только латентный период выхода из стартового отсека (медиана 10,0 (6,0-22,0), медиана 3,0 (1,0-8,0); $p=0,020$).

После введения Ас-D-MPRG в дозах 1 и 10 мкг/кг значимых изменений в данном тесте не наблюдалось как в группе самок, так и в группе самцов.

После введения АВП в дозе 1 мкг/кг значимых изменений в данном тесте не наблюдалось как в группе самок, так и в группе самцов.

После введения АВП в дозе 10 мкг/кг у самок опытной группы, по сравнению с контрольной, увеличено суммарное взаимодействие с чужой самкой (количество подходов + количество контактов + количество подъемов на решетчатую перегородку) (медиана 8,0 (5,0-11,0), медиана 11,5 (9,5-13,0); $p=0,029$), увеличен пробег (медиана 47,0 (37,0-53,0), медиана 53,5 (50,0-59,5); $p=0,031$). У самцов различий между опытной и контрольной группами не наблюдалось.

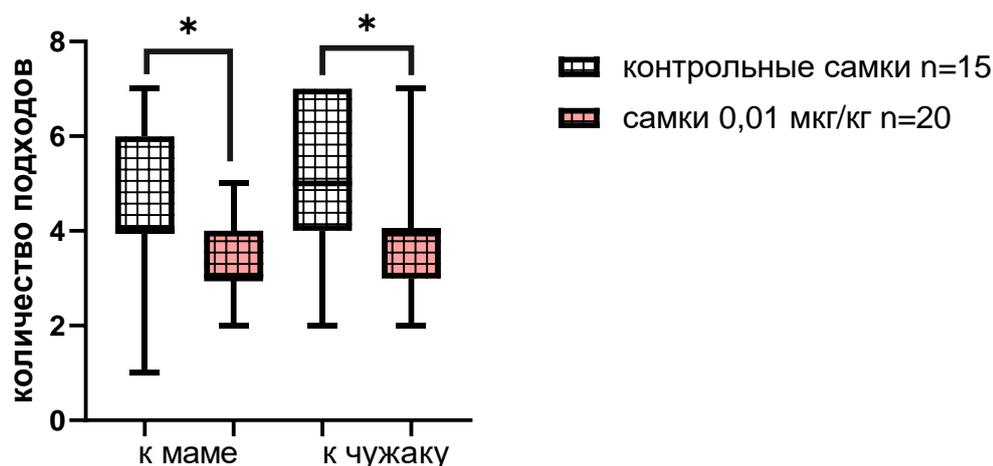


Рисунок 39. Оценка зоосоциального взаимодействия у самок, получавших Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «Социальное поведение» (модификация «мама/чужак») - на 22 день.

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$.

Полученные нами данные свидетельствуют о положительном влиянии раннего постнатального введения пептидов на социальное поведение в данном тесте. Наиболее это влияние выражено при постнатальном введении Ас-D-MPRG в дозах 0,01 мкг/кг и АВП в дозе 10 мкг/кг.

В ситуации выбора сибс — чужак после раннего постнатального введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг у самок опытной и контрольной групп различий не наблюдалось. В опытной группе самцов, по сравнению с контрольной группой, снижен только латентный период выхода из стартового отсека (медиана 6,0 (5,0-11,0), медиана 5,0 (3,0-9,0); $p=0,026$).

После введения Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг у самок опытной группы, по сравнению с контрольной, увеличено суммарное взаимодействие с сибсом (количество подходов + количество контактов + количество подъемов на решетчатую перегородку) (медиана 8,0 (5,5-11,5), медиана 12,0 (11,0-13,0); $p=0,019$). У самцов различий между опытной и контрольной группами не наблюдалось.

После введения Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг у самок опытной и контрольной групп различий не наблюдалось. В опытной группе самцов, по сравнению с контрольной группой, увеличен пробег (медиана 64,5 (50,0-72,0), медиана 76,0 (66,0-86,0); $p=0,030$) и увеличено суммарное взаимодействие с чужаком (количество подходов + количество контактов + количество подъемов на решетчатую перегородку) (медиана 11,5 (10,0-16,0), медиана 17,0 (14,0-19,0); $p=0,005$). Коэффициент взаимодействия у опытных самцов сдвинут в сторону изучения нового объекта (Рис. 40А), что проявляется в снижении времени взаимодействия с сибсом и увеличении времени взаимодействия с не сибсом (Рис. 40Б).

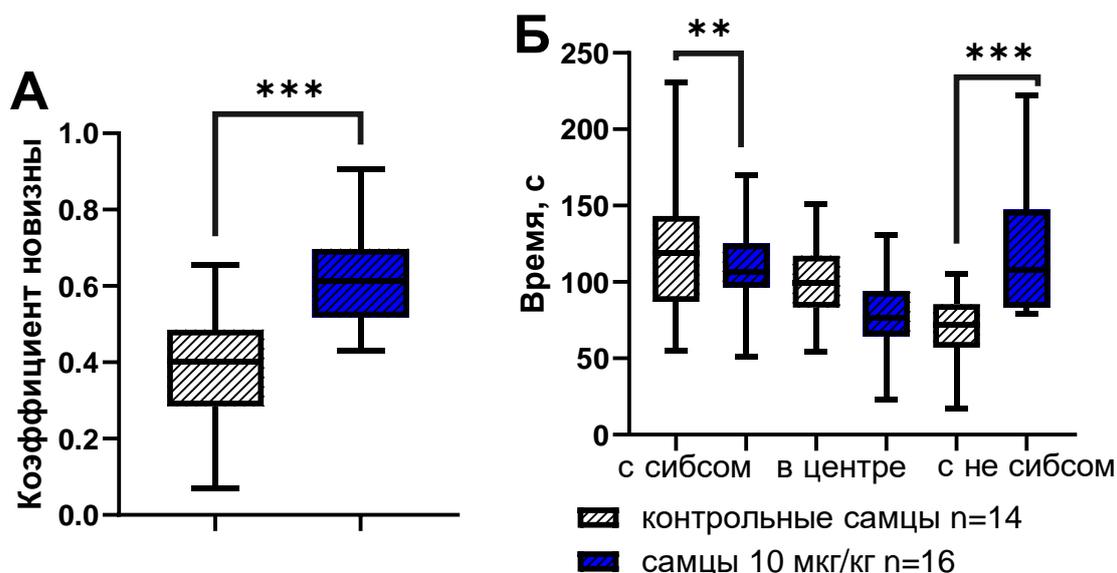


Рисунок 40. Оценка зоосоциального взаимодействия у самцов, получавших Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг в раннем постнатальном периоде, в тесте «Социальное поведение» модификация «мама/чужак» на 32 день.

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$.

А – Коэффициент взаимодействия;

Б – Время взаимодействия.

После введения АВП в дозе 1 мкг/кг значимых изменений в данном тесте не наблюдалось как в группе самок, так и в группе самцов.

После введения АВП в дозе 10 мкг/кг у самок опытной и контрольной групп различий не наблюдалось. В опытной группе самцов, по сравнению с контрольной, значимо увеличено время нахождения с рядом с сибсом (медиана 71,0 (63,0-99,0), медиана 109,0 (97,0-125,5); $p=0,027$) и уменьшено время нахождения с в центре арены (медиана 151,0 (125,0-171,0), медиана 118,5 (92,0-125,0); $p=0,027$) и увеличено суммарное взаимодействие с сибсом (количество подходов + количество контактов + количество подъемов на решетчатую перегородку) - медиана 10,0 (9,0-14,0), медиана 15,0 (11,0-16,5); $p=0,038$.

Полученные нами данные свидетельствуют о разнонаправленном влиянии раннего постнатального введения пептидов на социальное поведение в данном тесте. Так, наблюдалось увеличение суммарного взаимодействия с сибсом (количество подходов + количество контактов + количество подъемов на решетчатую перегородку в секторе рядом с сибсом) после введения Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг у самок и после введения АВП в дозе 10 мкг/кг у самцов. Напротив, введения Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг у самцов наблюдалось увеличение суммарного взаимодействия с чужаком (количество подходов + количество контактов + количество подъемов на решетчатую перегородку).

Глава 5. Исследование влияния хронического введения Ас-D-MPRG на поведение крыс в постнатальной модели PAC

В этой серии было сформировано 4 экспериментальные группы: «КОНТРОЛЬ» - получали в/б (с 6-го по 12-ый дни жизни) и и/н (с 14-го по 21 дни жизни) дистиллированную воду;

«ВПК» - получали в/б вальпроат натрия (с 6-го по 12-ый дни жизни) и и/н (с 14-го по 21-ый дни жизни) дистиллированную воду;

«Ac-D-MPRG» - получали в/б (с 6-го по 12-ый дни жизни) дистиллированную воду и и/н (с 14-го по 21-ый дни жизни) Ac-D-MPRG;

«ВПК + Ac-D-MPRG» - получали в/б (с 6-го по 12-ый дни жизни) вальпроат натрия и и/н (с 14-го по 21-ый дни жизни) Ac-D-MPRG.

Тетрапептид вводили в дозах 0,01; 1 и 10 мкг/кг.

Исследование зоосоциального взаимодействия в постнатальной одеи РАС проводили в тесте «социальное поведение с мамой» (24 день жизни) и тесте «социальное поведение с сибсом» (29 день жизни). Проверки нормальности распределения данных использовали критерий Шапиро-Уилка W., а статистическую значимость различий с помощью однофакторного дисперсионного анализа – one-way ANOVA.

В ситуации выбора между матерью и чужой не кормящей самкой после постнатального введения Ac-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг у самок не выявлено статистически значимых различий. В группе самцов ВПК наблюдали уменьшение времени взаимодействия с чужаком; самцы, получавшие «ВПК+Ac-D-MPRG» по сравнению с группой самцов «ВПК» больше времени проводили с чужаком (Рис. 41А). Самцы получавшие «ВПК+Ac-D-MPRG» больше контактировали с чужаком (количество подходов + количество контактов) по сравнению с группой самцов «ВПК» (Рис. 41Б), также у самцов «ВПК» значимо выше пробег, ем у контрольных особей (медиана 50,0 (44,0-71,0), медиана 53,0 (47,0-61,0); $p=0,031$ соответственно группам «КОНТРОЛЬ» и «ВПК»). Коэффициент взаимодействия с новым объектом снижен у самцов ВПК по сравнению с контролем, но самцы, получавшие «ВПК+Ac-D-MPRG» по сравнению с группой «ВПК» продемонстрировали больший коэффициент взаимодействия с новым незнакомым животным (Рис. 41В).

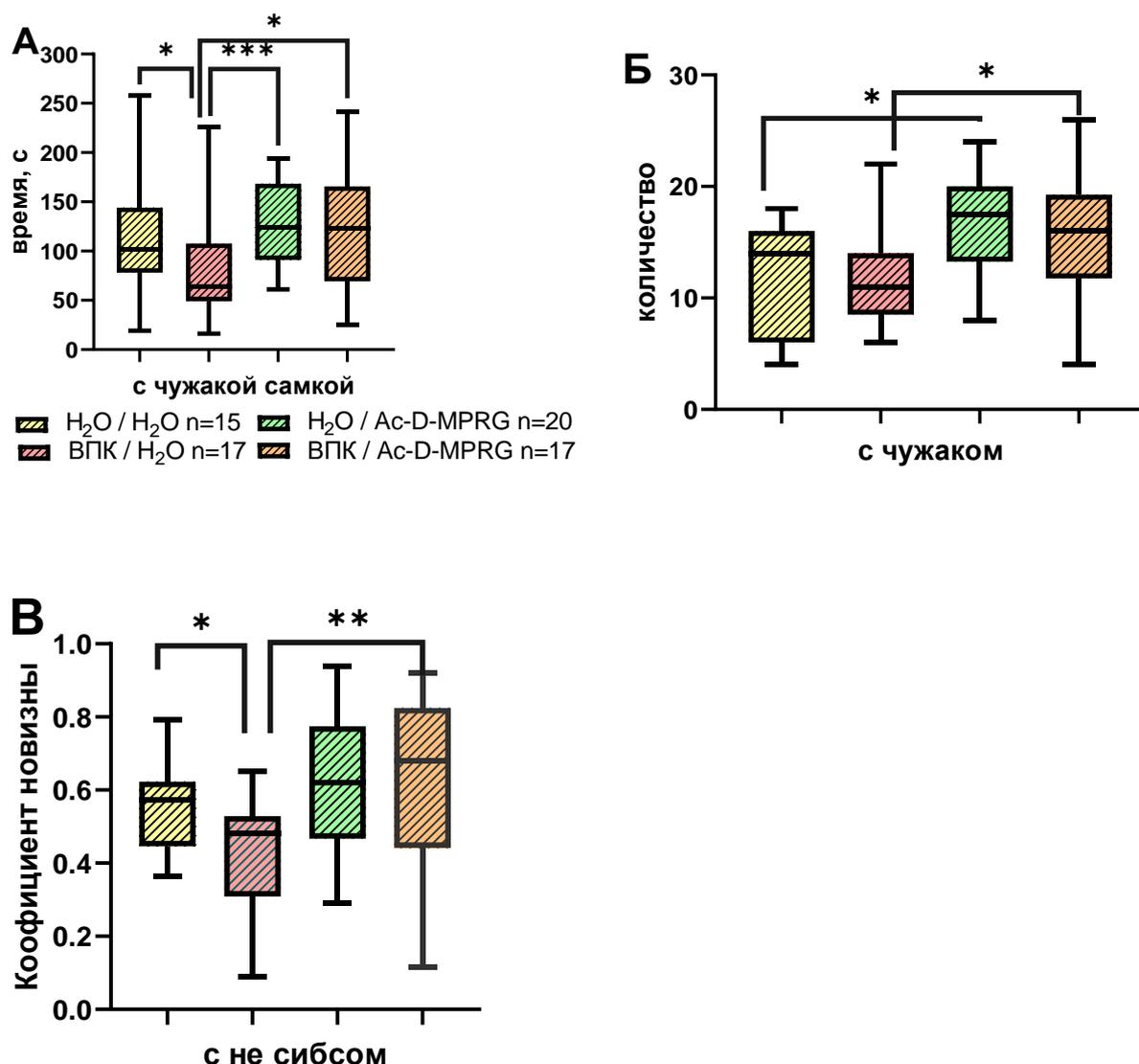


Рисунок 41. Оценка зоосоциального взаимодействия у самцов, получавших Ac-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг, в тесте «Социальное поведение» (модификация «мама/чужак») в вальпроатной модели РАС на 24 день.

А – Время взаимодействия самцов с чужой самкой;

Б – Суммарное количество взаимодействий с чужой самкой;

В – Коэффициент взаимодействия.

Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии постнатального введения пептида на зоосоциальное поведение в данной модификации теста. Наиболее это влияние выражено у самцов при

постнатальном введении Ac-D-MPRG в дозах 10 мкг/ кг в вальпроатной модели PAC.

В модификации сибс/не сибс после постнатального введения Ac-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг у самок из группы «ВПК» латентный период выхода из стартового отсека (медиана 5,0 (5,0-9,0), медиана 10,0 (7,0-14,0); $p=0,047$ соответственно группам «КОНТРОЛЬ и ВПК»). Самцы из группы «ВПК+Ac-D-MPRG» проявляли больше актов взаимодействия (количество подходов + количество контактов + количество подъемов на решетчатую перегородку) как с сибсом (Рис. 42А), так и с чужаком (Рис. 42Б) по сравнению с самцами «ВПК». Коэффициент взаимодействия с новым объектом снижен у самцов «ВПК» по сравнению с «КОНТРОЛЕМ», но самцы, получавшие «ВПК+Ac-D-MPRG» по сравнению с группой «ВПК» продемонстрировали больший коэффициент взаимодействия с новым незнакомым животным (Рис. 42В).

Полученные нами данные свидетельствуют, что постнатальное введение пептида на социальное поведение в вальпроатной модели PAC в данном тесте уменьшает негативное влияние ВПК. Так, наблюдалось увеличение суммарного взаимодействия с сибсом и с ужаком (количество подходов + количество контактов + количество подъемов на решетчатую перегородку) после введения Ac-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг в группе самцов.

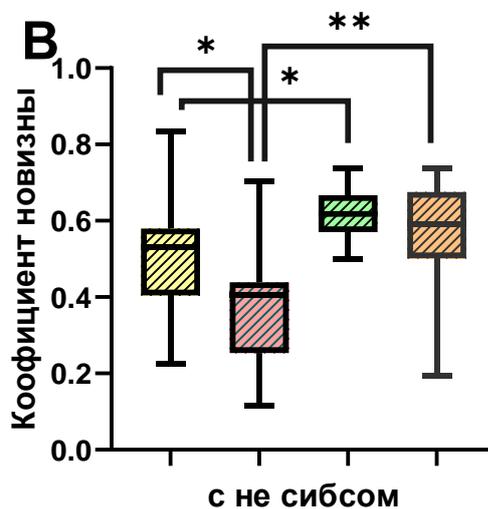
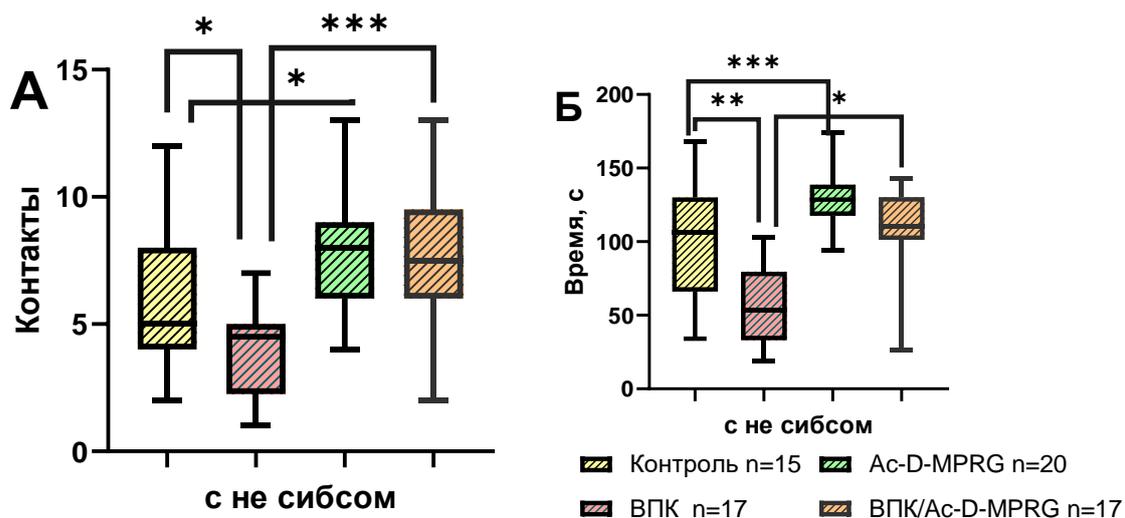


Рисунок 42. Оценка зоосоциального взаимодействия у самцов, получавших Ac-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг, в тесте «Социальное поведение» (модификация «сибс/не сибс») в вальпроатной модели РАС на 29 день.

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$; ***- $p < 0,001$.

А – Суммарное количество взаимодействий с сибсом;

Б – Суммарное количество взаимодействий с чужаком;

В – Коэффициент взаимодействия.

Исследование влияния хронического введения Ас-D-MPRG на степень депрессивности крыс в постнатальной модели PAC

В тесте «принудительное плавание» на 39 день жизни животного было проведено сравнение групп «КОНТРОЛЬ» (H_2O+H_2O) и «ВПК» (ВПК+ H_2O), чтобы определить степень влияния постнатального введения ВПК на степень депрессивности животных. Было показано, что в группе «ВПК» у самок снижена длительность первого акта активного плавания (Рис. 43А) и суммарная длительность активного плавания (Рис. 43Б). У самок также увеличено количество актов пассивного плавания (Рис. 43В), иммобилизация начинается раньше (медиана 163,5 (119,0-202,0), медиана 131,0 (91,0-163,0); $p=0,012$ соответственно группам «КОНТРОЛЬ» и «ВПК»). В группе самцов никаких различий не наблюдалось. Подобные поведенческие изменения свидетельствуют о повышении степени депрессивности под воздействием ВПК.

При сравнении групп «КОНТРОЛЬ» и «Ас-D-MPRG» ($H_2O+Ас-D-MPRG$), необходимо чтобы определить влияние постнатального введения тетрапептида в сроки с 14 по 21 дни жизни. После введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в группе самок наблюдалось снижение длительности 1-ого акта активного плавания (Рис. 43А) по сравнению с группой «КОНТРОЛЬ». В группе самцов наблюдалось увеличение количества актов пассивного плавания (медиана 8,0 (7,0-11,0), медиана 12,0 (10,0-13,0); $p=0,032$) и актов иммобилизации (медиана 7,0 (5,0-8,0), медиана 9,0 (7,0-12,0); $p=0,042$).

После введения Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг в группе самок, по сравнению с группой «КОНТРОЛЬ», наблюдалось увеличение длительности пассивного плавания (Рис. 44А), иммобилизация начинается позже (Рис. 44Б), суммарное время иммобилизации меньше (Рис. 44В). В группе самцов иммобилизация начинается также позже (медиана 149,5 (120,0-185,0), медиана 204,0 (187,0-288,0); $p=0,034$).

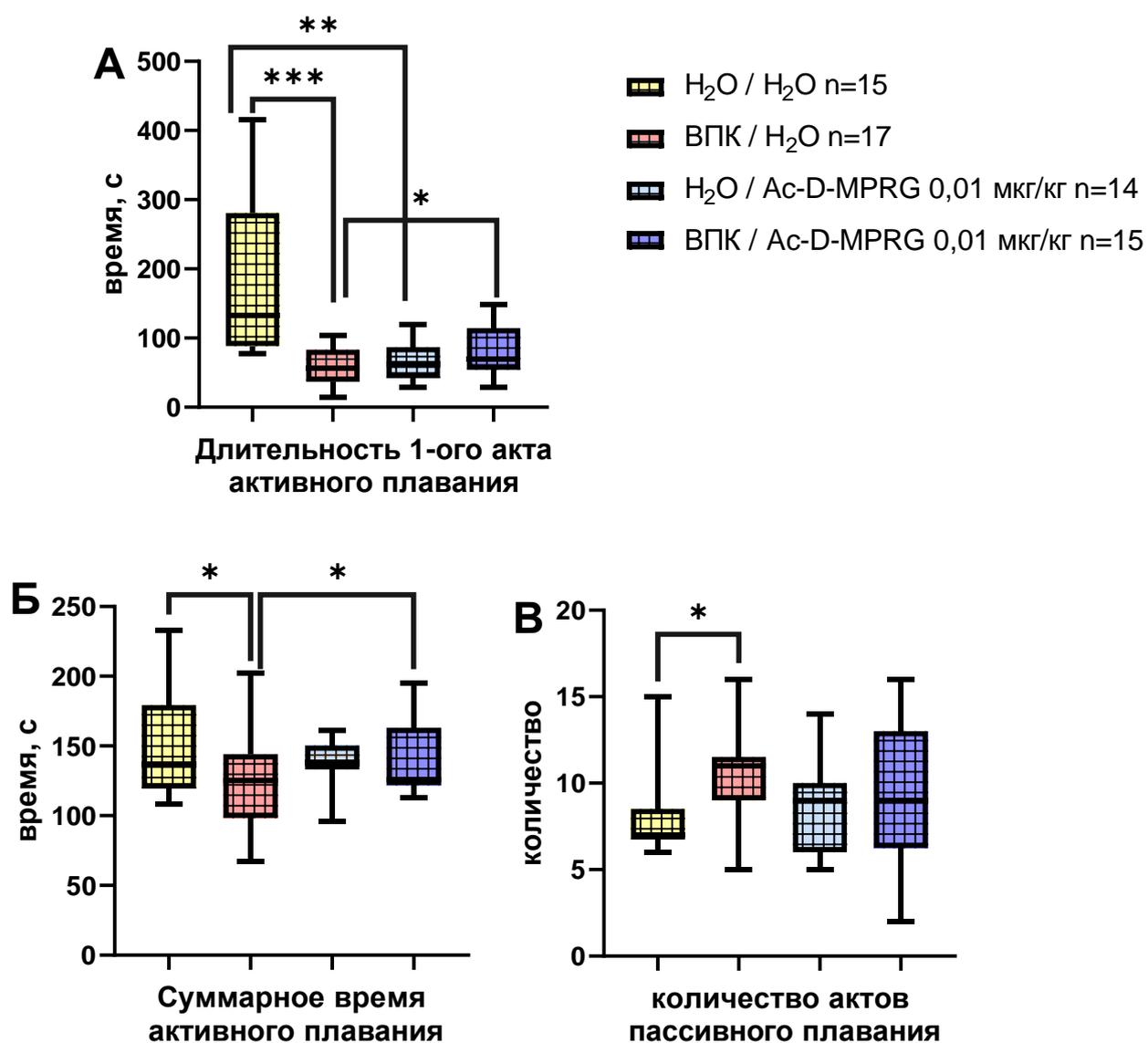


Рисунок 43. Оценка периодов плавания у самок, постнатально получавших Ac-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг, в тесте «Принудительное плавание» в вальпроатной модели РАС на 39 день;

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$.

А – Длительность 1-ого акта активного плавания;

Б – Суммарное время активного плавания;

В – Количество актов пассивного плавания.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что постнатальное введение Ac-D-MPRG с 14-го по 21-ый дни жизни оказывает

отставленное антидепрессивное действие. Наиболее эффективной оказалась доза 10 мкг/кг.

После введения Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг в группе самок, по сравнению с группой «КОНТРОЛЬ», наблюдалось увеличение суммарной длительности активного плавания (рис. 45А), количества актов активного плавания (медиана 4,5 (3,0-6,0), медиана 7,0 (5,0-7,0); $p=0,007$), увеличение количества актов пассивного плавания (медиана 7,0 (7,0-8,0), медиана 10,0 (9,0-12,0); $p=0,003$). Также наблюдалось уменьшение длительности первого акта иммобилизации (медиана 23,0 (9,0-66,0), медиана 14,0 (9,0-18,0); $p=0,045$), общей длительности иммобилизации (Рис. 45Б). В группе самцов иммобилизация начинается позже (медиана 149,0 (120,0-185,0), медиана 188,5 (164,0-238,5); $p=0,02$).

Следующим этапом работы было сравнение групп «ВПК» и «ВПК + Ас-D-MPRG» для выявления способности Ас-D-MPRG купировать проявления РАС. После постнатального введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в группе самок, по сравнению группой «ВПК», наблюдалось увеличение длительности первого акта активного плавания (Рис. 43А) и суммарная длительности активного плавания (Рис. 43Б). Первая иммобилизация наступает позже (медиана 131,0 (91,0-163,0), медиана 185,0 (148,0-228,0); $p=0,002$). В группе самцов никаких различий не наблюдалось.

После введения Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг в группе самок, по сравнению группой «ВПК», активное плавание наступало раньше (медиана 6,0 (0,0-9,0), медиана 0,0 (0,0-5,0); $p=0,029$), наблюдалось увеличение длительности первого акта активного плавания (медиана 56,0 (39,0-81,0), медиана 64,0 (51,0-88,0); $p=0,04$) и длительности активного плавания (медиана 122,0 (97,0-143,0), медиана 143,0 (116,0-184,0); $p=0,04$), увеличение длительности пассивного плавания (Рис. 44А). Иммобилизация наступает позднее, снижена длительность иммобилизации (Рис. 44Б и В). В группе

самцов наблюдалось увеличение длительности пассивного плавания (медиана 245,0 (164,0-316,0), медиана 310,0 (258,0-421,0); $p=0,021$), иммобилизация наступает позднее (Рис. 46А), ее длительность меньше (Рис. 46Б).

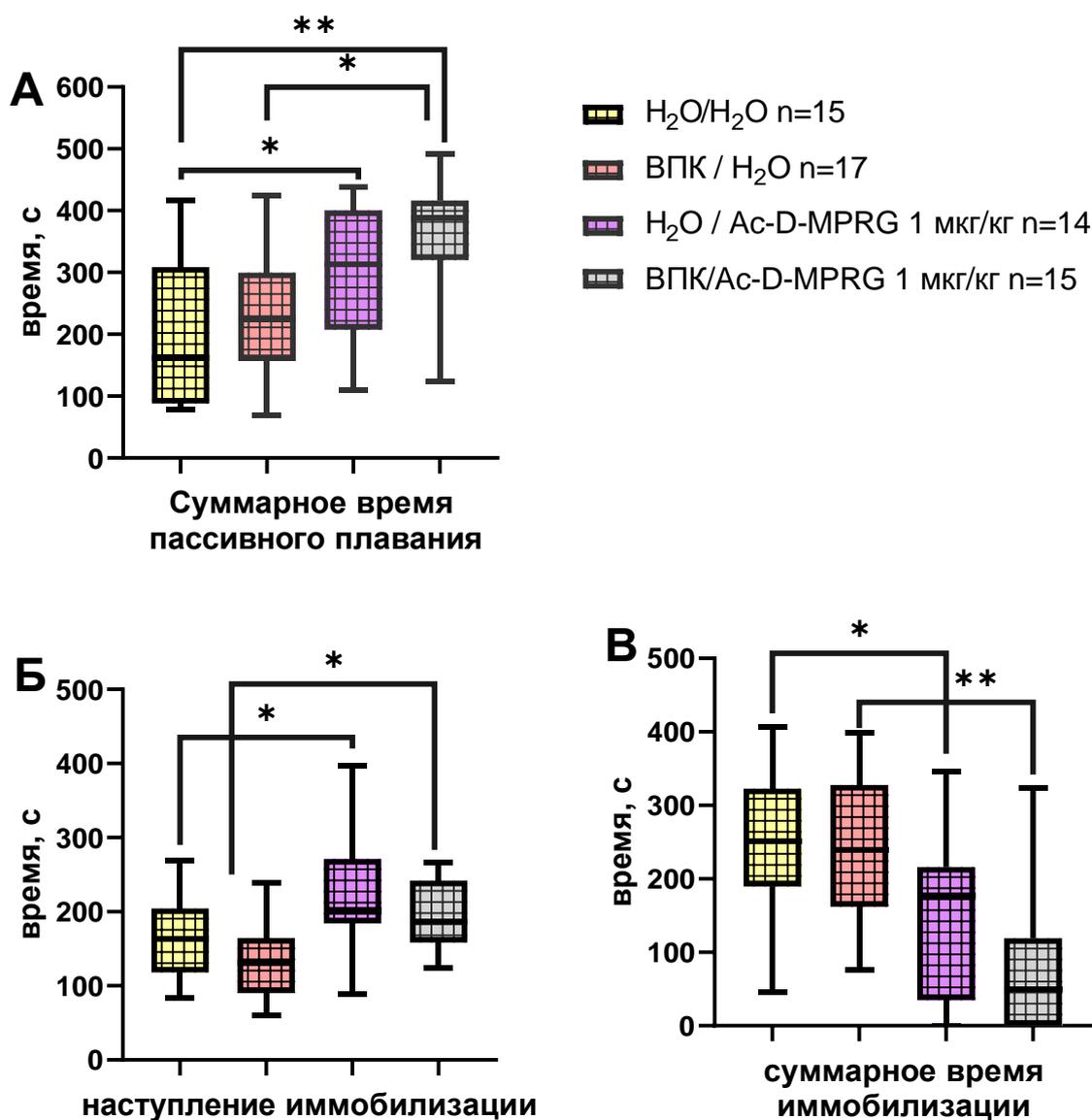


Рисунок 44. Оценка периодов плавания у самок, постнатально получавших Ac-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг, в тесте «Принудительное плавание» в вальпроатной модели PAC на 39 день;

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$.

А – Суммарное время пассивного плавания;

Б – Наступление 1-ого акта иммобилизации;

В – Суммарное время иммобилизации.

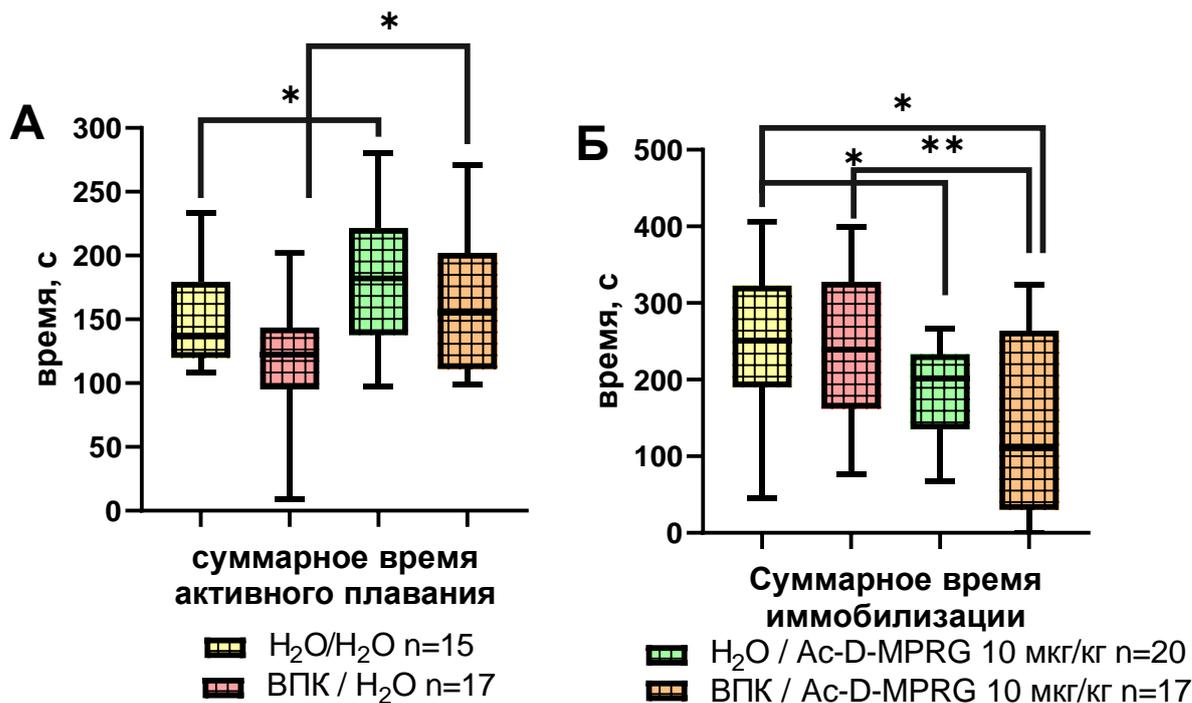


Рисунок 45. Оценка периодов плавания у самок, постнатально получавших Ac-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг, в тесте «Принудительное плавание» в вальпроатной модели PAC на 39 день;

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$; ***- $p < 0,01$; ****- $p < 0,001$.

А – Суммарное время активного плавания;

Б – Суммарное время иммобилизации.

После введения Ac-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг у самок, по сравнению группой самцов «ВПК», активное плавание наступало раньше (медиана 224,0 (161,0-298,0), медиана 329,0 (216,0-373,0); $p=0,02$), наблюдалось увеличение длительности активного плавания (Рис. 45А) и длительности первого акта активного плавания (медиана 56,0 (39,0-81,0), медиана 82,0 (74,0-106,0); $p=0,009$). Иммобилизация наступает позднее (медиана 131,0 (91,0-163,0), медиана 182,0 (156,0-304,0); $p=0,038$), снижена длительность иммобилизации (Рис. 45Б), снижено общее количество актов иммобилизации (медиана 7,0 (5,0-8,0), медиана 4,0 (3,0-8,0); $p=0,04$). В группе самцов никаких различий не наблюдалось.

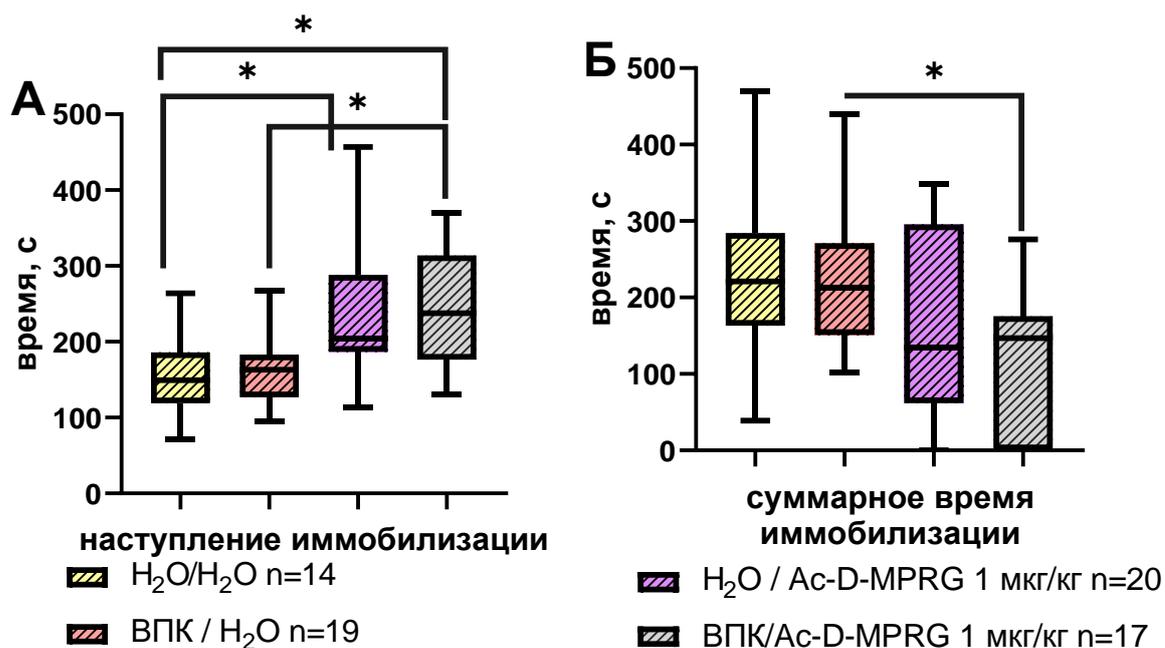


Рисунок 46. Оценка периодов плавания у самцов, постнатально получавших Ac-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг, в тесте «Принудительное плавание» в вальпроатной модели РАС на 39 день;

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$.

А – Наступление 1-ого акта иммобилизации;

Б – Суммарное время иммобилизации.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что постнатальное введение Ac-D-MPRG с 14-го по 21-ый дни жизни, особенно в дозах 1 и 10 мкг/кг, способно снижать повышенный уровень депрессивности, возникающий под действием вальпроата в постнатальной модели РАС. Причем это влияние особенно проявляется в группе самок.

Исследование влияния хронического введения Ас-D-MPRG на уровень тревожности крыс в постнатальной модели РАС

В тесте «светлая/темная камера» на 42 день жизни сначала было проведено сравнение групп «КОНТРОЛЬ» и «ВПК», чтобы определить степень влияния постнатального введения ВПК на уровень тревожности животных. Было показано, что в группе «ВПК» как у самок, так и у самцов не наблюдалось изменений по сравнению с группой «КОНТРОЛЬ».

Затем было проведено сравнение групп «КОНТРОЛЬ» и «Ас-D-MPRG», чтобы определить влияние постнатального введения тетрапептида. После введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 в раннем постнатальном периоде наблюдалось увеличение длительности латентного периода первого захода в темный отсек (медиана 9,0 (7,0-10,5), медиана 15,0 (14,0-17,0); $p=0,03$). Наблюдалось также уменьшение количества выглядываний из темного отсека (медиана 5,0 (4,0-6,0), медиана 3,0 (1,0-4,0); $p=0,011$). В группе самцов наблюдалось только уменьшение количества выглядываний (медиана 4,0 (4,0-5,0), медиана 2,0 (1,0-2,5); $p=0,001$).

После введения Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг в группе самок, по сравнению с группой «КОНТРОЛЬ», наблюдалось увеличение латентного периода первого захода в темный отсек (медиана 9,5 (7,0-11,0), медиана 17,0 (15,0-20,0); $p=0,006$). Наблюдалось также уменьшение количества выглядываний из темного отсека медиана 5,0 (4,0-5,0), медиана 2,0 (1,0-2,0); $p=0,01$), снижение груминга (медиана 2,0 (1,0-3,0), медиана 0,0 (0,0-1,0); $p=0,038$) и увеличение суммарного количества стоек (медиана 13,0 (10,0-15,0), медиана 20,0 (31,0-22,0); $p=0,021$).

В группе самцов наблюдалось только уменьшение количества выглядываний (медиана 4,5 (4,0-5,0), медиана 2,0 (1,0-2,0); $p=0,001$).

После введения Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг в группе самок, по сравнению с группой «КОНТРОЛЬ», наблюдалось увеличение латентного периода первого захода в темный отсек (медиана 7,0 (5,0-12,0), медиана 17,0 (8,0-24,0); $p=0,012$), уменьшение количества выглядываний из темного отсека (медиана 4,0 (4,0-5,0), медиана 3,0 (2,0-4,0); $p=0,023$). В группе самцов наблюдалось только уменьшение количества выглядываний (медиана 3,0 (1,0-4,0), медиана 5,0 (4,0-6,0); $p=0,011$).

Затем проводилось сравнение групп «ВПК» и «ВПК + Ас-D-MPRG» для выявления способности Ас-D-MPRG купировать проявления РАС. После постнатального введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в группе самок, по сравнению группой «ВПК», наблюдалось увеличение времени нахождения на свету (медиана 42,0 (35,0-46,0), медиана 63,0 (59,0-70,0); $p=0,0049$) и уменьшение количества выглядываний из темного отсека (медиана 5,0 (4,0-5,0), медиана 2,0 (1,0-2,0); $p=0,001$). В группе самцов наблюдалось только уменьшение количества выглядываний (медиана 4,0 (4,0-5,0), медиана 2,0 (0,0-2,0); $p=0,001$).

После введения Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг в группе самок, по сравнению группой «ВПК», наблюдалось увеличение латентного периода первого захода в темный отсек (медиана 8,0 (6,0-14,0), медиана 15,0 (12,0-20,0); $p=0,001$) и времени нахождения на свету (медиана 43,0 (29,0-57,5), медиана 50,0 (40,0-55,0); $p=0,028$), а также снижено количество выглядываний из темного отсека (медиана 5,0 (4,0-6,0), медиана 3,5 (3,0-4,0); $p=0,045$). В группе самцов наблюдалось увеличение латентного периода первого захода в темный отсек (медиана 10,0 (5,0-14,0), медиана 13,0 (7,0-20,0); $p=0,021$) и времени нахождения на свету (медиана 42,0 (23,0-55,0), медиана 64,5 (51,0-83,0); $p=0,038$), а также уменьшение количества выглядываний из темного отсека (медиана 4,0 (4,0-6,0), медиана 2,0 (2,0-3,0); $p=0,001$).

После введения Ac-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг в группе самок, по сравнению группой «ВПК», наблюдалось увеличение времени нахождения на свету (Рис 47А), количества стоек в светлом отсеке (рис.47Б). В группе самцов наблюдалось увеличение времени нахождения на свету (Рис. 47В).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что постнатальное введение Ac-D-MPRG с 14-го по 21-ый дни жизни, особенно в дозах 1 и 10 мкг/кг, способно снижать уровень тревожности у крыс, получавших вальпроат в постнатальной модели РАС. Причем это действие тетрапептида наиболее проявляется в группе самок.

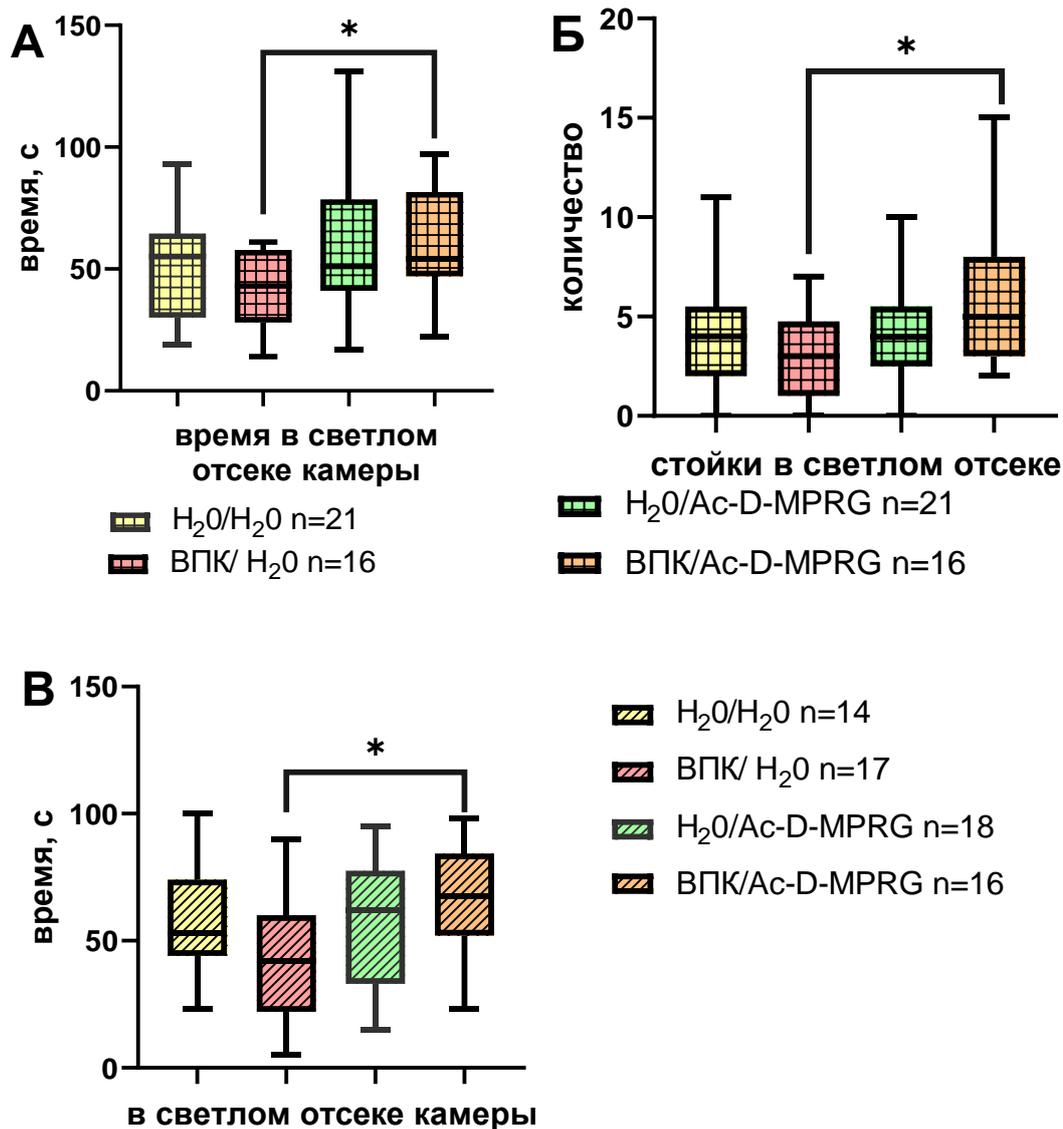


Рисунок 47. Оценка тревожности у самок и самцов в вальпроатной модели РАС, после введения Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг, в тесте «Светло-темная камера» на 42 день жизни.

Значимые отличия от контроля: * - $p < 0,05$.

А – Время в светлом отсеке камеры (самки);

Б – Стойки в светлом отсеке камеры (самки);

В – Время в светлом отсеке камеры (самцы).

Исследование влияния хронического введения Ас-D-MPRG на выработку реакции активного избегания у крыс в постнатальной модели РАС

При выработке УРАИ на 43-46 дни жизни сначала было проведено сравнение групп «КОНТРОЛЬ» и «ВПК», чтобы определить степень влияния постнатального введения ВПК на выработку УРАИ у крыс. Было показано, что в группе «ВПК» у самок и самцов не наблюдалось изменений по сравнению с группой «Контроль».

При сравнении групп «КОНТРОЛЬ» и «Ас-D-MPRG», чтобы определить влияние постнатального введения тетрапептида на выработку УРАИ в постнатальной модели РАС. После постнатального введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 в группе самок наблюдалось значимое увеличение количества ВР на 4-ый день обучения (Рис. 48А) и увеличение динамического показателя «дельта» на 4-ый день обучения (Рис. 48Б). В группе самцов наблюдалось значимое увеличение показателя «дельта» на 2-ой и 3-ий дни тестирования (Рис. 48В).

После введения Ас-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг в группе самок, по сравнению с группой «КОНТРОЛЬ», наблюдалось суммарное количество ВР за 4 дня обучения (медиана 21,0 (15,0-24,0), медиана 25,0 (21,0-27,0); $p=0,01$). Кроме этого, значимо, увеличен динамический показатель «дельта» на 4-ый день обучения (медиана 0,5 (0,33-0,57), медиана 0,71 (0,5-0,8); $p=0,001$). В группе самцов значимо увеличено количество ВР все 4 дня обучения (Рис. 49А), увеличен динамический показатель «дельта» на 3-ий день обучения (Рис. 49Б).

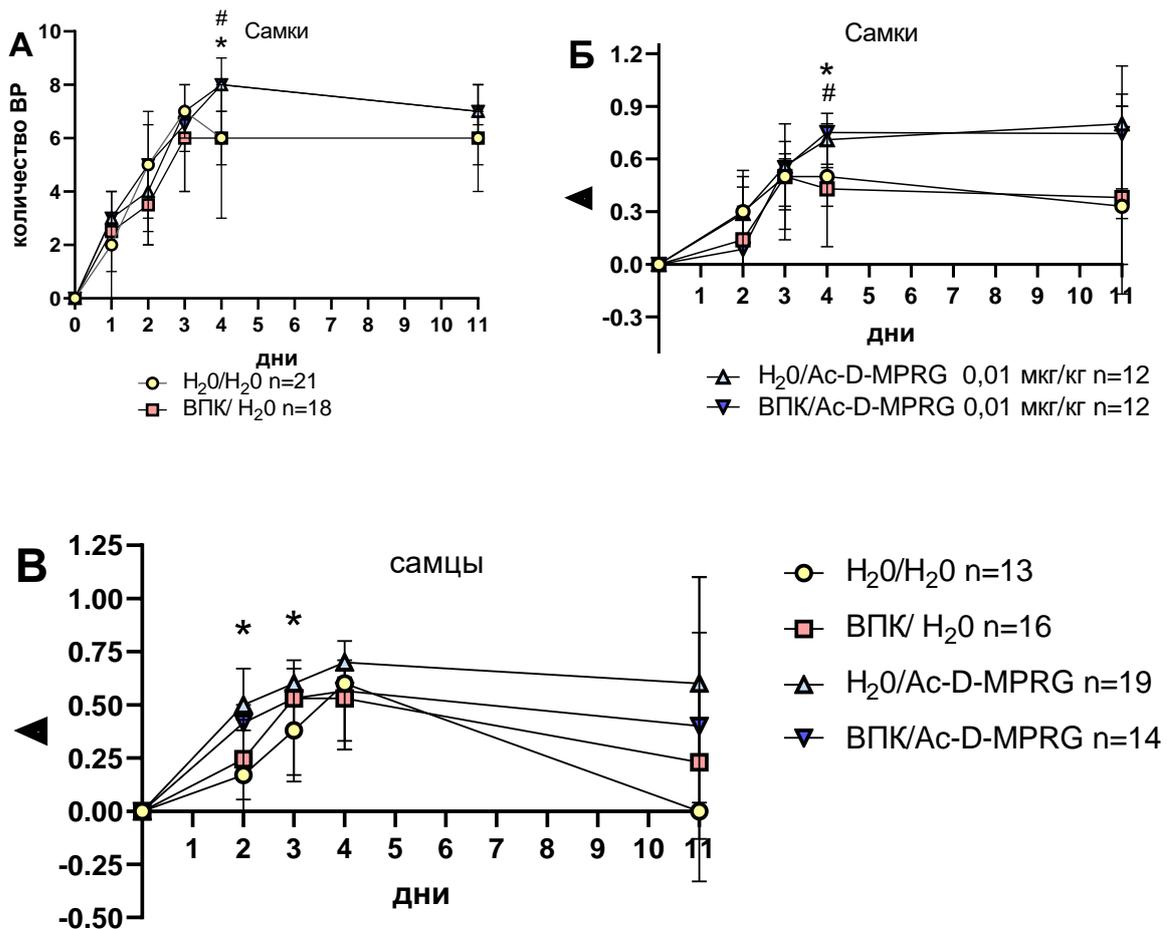


Рисунок 48. Скорость обучения при выработке навыка с отрицательным подкреплением в тесте «УРАИ» после постнатального введения Ас-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в вальпроатной модели РАС на 43-47 дни жизни;

ВР- выполненные реакции;

*- сравнение групп H₂O/H₂O и H₂O/Ас-D-MPRG;

#- сравнение групп ВПК/H₂O и ВПК/Ас-D-MPRG.

Значимые отличия от контроля: * - p<0,05.

А – Количество ВР у самок;

Б – Скорость обучения- динамический показатель Δ (дельта) у самок;

В – Скорость обучения- динамический показатель Δ (дельта) у самцов.

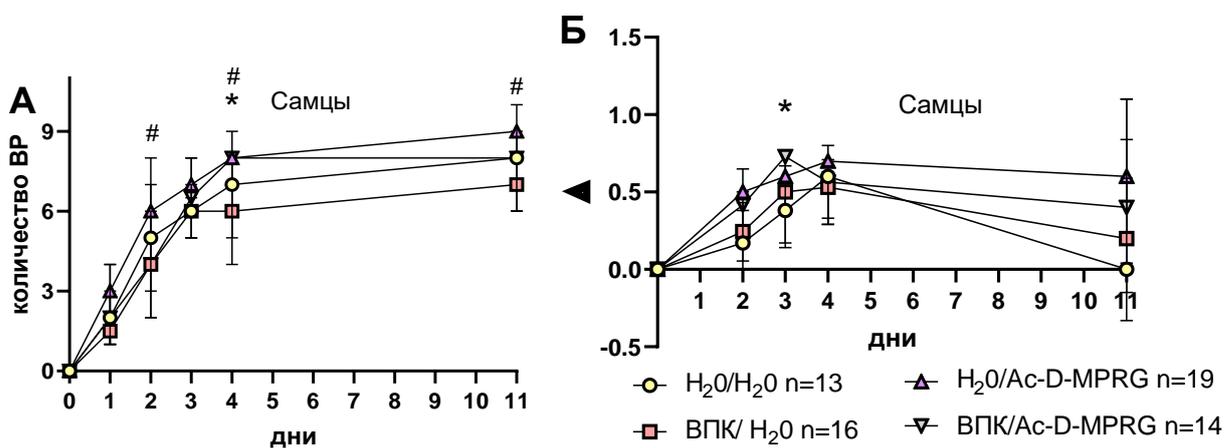


Рисунок 49. Скорость обучения при выработке навыка с отрицательным подкреплением в тесте «УРАИ» после постнатального введения Ac-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг в вальпроатной модели РАС на 43-47 дни жизни;

ВР- выполненные реакции;

*- сравнение групп H₂O/H₂O и H₂O/Ac-D-MPRG;

- сравнение групп ВПК/H₂O и ВПК/Ac-D-MPRG.

Значимые отличия от контроля: * - p<0,05.

А – количество ВР у самцов;

Б – Скорость обучения- динамический показатель Δ (дельта) у самцов.

После введения Ac-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг в группе самок, по сравнению с группой «КОНТРОЛЬ», наблюдалось значимое увеличение количества ВР в 1-ый, 4-ый дни тестирования, при проверке сохранения навыка (Рис. 50А). В группе самцов наблюдалось значимое увеличенное количества ВР в 1-ый, 2-ой, 3-ий дни обучения (Рис. 50Б).

Следующим этапом работы было сравнение групп «ВПК» и «ВПК + Ac-D-MPRG» для выявления способности Ac-D-MPRG купировать проявления РАС. После введения Ac-D-MPRG в дозе 0,01 мкг/кг в группе самок, по сравнению с группой «ВПК», наблюдалось значимое увеличение количества ВР (Рис. 48А) и увеличение динамического показателя «дельта» только на 4-

ый день обучения (Рис. 48Б). В группе самцов различий между группами не наблюдалось.

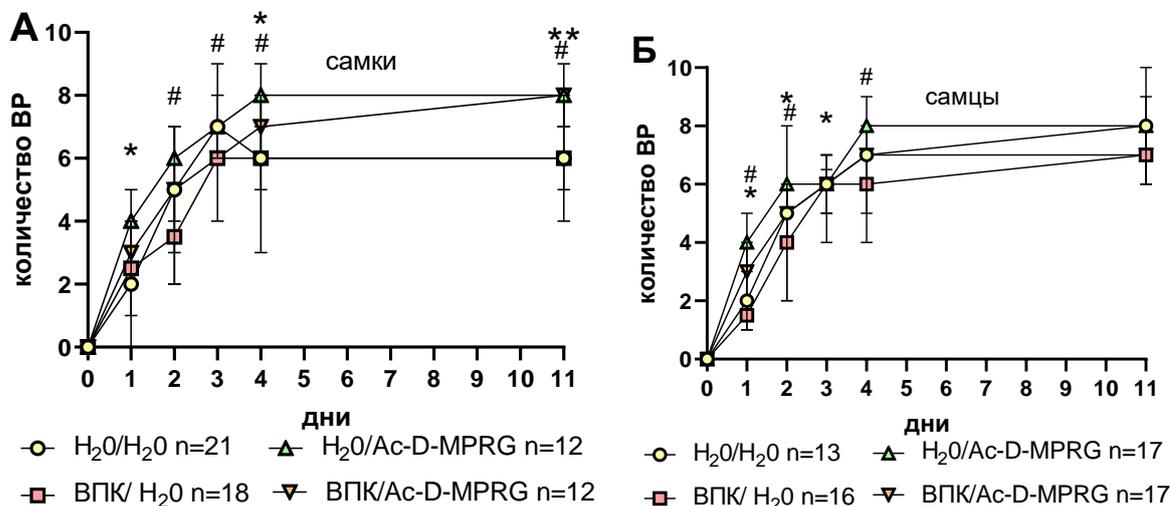


Рисунок 50. Скорость обучения при выработке навыка с отрицательным подкреплением в тесте «УРАИ» после постнатального введения Ac-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг в вальпроатной модели РАС на 43-47 дни жизни;

ВР- выполненные реакции;

*- сравнение грH₂O/H₂O и H₂O/Ac-D-MPRG;

#- сравнение ВПК/H₂O и ВПК/Ac-D-MPRG.

Значимые отличия от контроля: * - p<0,05; ** - p<0,01.

А – Количество ВР у самок;

Б – Количество ВР у самцов.

После введения Ac-D-MPRG в дозе 1 мкг/кг в группе самок, по сравнению с группой «ВПК», наблюдалось значимое увеличение количество ВР во 2-ой, 4-ый дни тестирования, при проверке сохранения навыка (Рис. 49А). В группе самцов наблюдалось увеличение ВР в 4-ый день тестирования (медиана 6,0 (4,0-7,0), медиана 8,0 (7,0-9,0); p=0,027).

После введения Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг в группе самок, по сравнению с группой «ВПК», наблюдалось значимое увеличение количества ВР со 2-го по 4-ый дни тестирования, при проверке сохранения навыка (Рис. 50А). В группе самцов наблюдалось значимое увеличение количества ВР в 1-ый, 2-ой, 4-ый дни тестирования (Рис. 50Б).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что постнатальное введение Ас-D-MPRG с 14-го по 21-ый дни жизни, особенно в дозах 1 и 10 мкг/кг, улучшает выработку УРАИ на фоне действия ВПК в постнатальной модели РАС.

Обобщая полученные данные, мы можем констатировать, что постнатальное хроническое введение Ас-D-MPRG с 14-го по 21-ый день жизни животного снижает степень депрессивности, уровень тревожности и ускоряет выработку УРАИ на фоне в/б постнатального хронического введения ВПК в постнатальной модели РАС.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенных экспериментов показали, что АВП и аналог его С-концевого фрагмента - Ас-D-MPRG при хроническом введении в раннем постнатальном периоде развития с 3-го по 7-ой дни жизни способны вызывать отставленные поведенческие эффекты, наблюдаемые в препубертатный, пубертатный периоды и у взрослых половозрелых животных.

Хроническое постнатальное введение АВП и Ас-D-MPRG во всех использованных дозах незначительно влияет на уровень тревожности как самцов, так и самок в препубертатный период, пубертатный период и у взрослых животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Так же снижается эмоциональность у самок.

Хроническое постнатальное введение Ас-D-MPRG и АВП более эффективны в более стрессогенных условиях теста «Светлая-темная камера» снижает уровень тревожности самцов и самок в препубертатный период. Эффективность влияния тетрапептида сохраняется в основном у самок на протяжении всего исследуемого периода. Наоборот, введение АВП в обеих дозах не приводит к снижению уровня тревожности. Раннее постнатальное введение АВП и Ас-D-MPRG во всех исследуемых дозах оказывает влияние на уровень тревожности и эмоциональности взрослых животных в данном тесте.

Раннее постнатальное введение как самого АВП, так и Ас-D-MPRG вызывает ярко выраженное снижение степени депрессивно-подобного поведения как у самцов, так и у самок. В препубертатный и пубертатный периоды постнатальное введение Ас-D-MPRG оказывает на животных отставленное антидепрессантное действие. Введение АВП оказалось менее эффективным.

Под терминами «тревожность» и «эмоциональность» следует понимать поведенческие защитные реакции, которые могут развиваться по типу

пассивно- (затаивание) и активно-оборонительных (агрессия), а также замещающих (груминг) проявлений. Вопрос о соотношении тревожности и депрессивности до сих пор во многом остается открытым. Длительное время эти феномены разграничивали, однако в последнее время все чаще обсуждается общность генеза тревожности и депрессивности (Park et al., 2020; Uzbaу, 2004).

В обеспечении подобных защитных реакций принимают участие многие структуры центральной нервной системы: задний гипоталамус, средний мозг, миндалина, гиппокамп, префронтальная и фронтальная кора, септум, прилежащее ядро, центральное серое вещество, вентрально-теgmentальная область, голубое пятно (Pandya et al., 2012).

Одним из главных регуляторов уровня тревожности и степени депрессивности является гипоталамо-гипофизарно-адреналовая (ГГА) ось. При действии стрессогенных факторов из нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса происходит выброс кортиколиберина и АВП в гипофизарную портальную систему кровеносных сосудов (Engelmann et al., 2004; Papadimitriou et al., 2009) что приводит к секреции аденокортикотропного гормона, под действием которого в кровь выбрасывается кортикостерон.

Регуляцию поведения, по-видимому, выполняет АВП, синтезируемый в экстрагипоталамической части вазопрессинергической системы (Ugrumov, 1999b), в частности, в медиальной зоне миндалины и bed nucleus концевой полоски. Проекция от нейронов этой зоны направляется в передний мозг к латеральному септуму, где содержится густая сеть вазопрессинсодержащих волокон (Uzbaу, 2004). Для данной области мозга характерна также высокая плотность V1a-рецепторов АВП (Hernando et al., 2001). На основании этого можно предположить, что локальная экстрагипоталамическая активация рецепторов данного типа участвует в обеспечении эффектов АВП на уровень тревожности животных (Bielsky et al., 2004; Zhang et al., 2019). В регуляции

уровня тревожности принимают участие также рецепторы другого подтипа – V1b. Griebel с соавторами (2005) (Blanchard et al., 2005) было показано, что антагонист данных рецепторов обладает анксиолитическим действием, однако этому противоречат данные, полученные на мышах с нокаутом гена V1b-рецепторов. Они свидетельствуют о том, что «выключение» соответствующего гена не приводит к изменению уровня тревожности животных (Wersinger et al., 2002).

Такие противоречивые данные не дают возможности однозначно говорить о механизмах, лежащих в основе регуляции уровня тревожности со стороны АВП, но безусловно подтверждают участие данного гормона в этом процессе.

Влияние АВП на степень депрессивности является менее спорным. Считается, что при различных формах депрессии происходят нарушения функционирования ГГА-оси. Они могут заключаться в амплификации вазопрессином эффектов кортиколиберина (Rana et al., 2022; Scott et al., 1998). Так, было показано, что при хроническом стрессе происходит пятикратное увеличение АВП-содержащих кортиколиберинергических нейронов (Goeij et al., 1992; McEwen, 2017). При общей депрессии наблюдается увеличение числа кортиколиберинергических нейронов, коэкспрессирующих АВП в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, в три раза (Raadsheer et al., 1994). Происходит уменьшение интенсивности синтеза и выброса гормона, что приводит к снижению его функциональной активности (Lv et al., 2013). С другой стороны, было показано, что серотонин может повышать активность крупноклеточных нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса, следствием чего является увеличение выброса и экспрессии вазопрессина (Ho et al., 2007; Vignato et al., 2023).

По-видимому, введение экзогенного АВП и его производных может изменять функционирование вазопрессинергической системы, обуславливая их антидепрессантный эффект.

Рассмотрим далее влияние АВП и Ас-D-MPRG на уровень ориентировочно-исследовательской реакции животных.

В препубертатный, пубертатный периоды и у взрослых животных в «бесстрессорной модификации» теста «открытое поле» не было значимых отличий в поведении крыс контрольной и опытной группы после постнатального введения АВП и Ас-D-MPRG во всех исследуемых дозах.

В препубертатный период в «стрессогенной модификации» теста «открытое поле» постнатальное введение тетрапептида Ас-D-MPRG приводит к ослаблению ОИР у самок. В группе самцов таких изменений не наблюдалось. В свою очередь введение АВП в обеих дозах не влияет на поведение животных в стрессогенных условиях.

В пубертатный период в «стрессогенной модификации» данного теста постнатальное введение Ас-D-MPRG выражено в группе самок.

У взрослых особей в «стрессогенной модификации» теста «открытое поле» постнатальное введение Ас-D-MPRG вызывает изменения в поведении. Хроническое постнатальное введение АВП приводило к значимым изменениям ОИР.

Понятие двигательной активности включает в себя обширное число поведенческих компонентов, продиктованных общей степенью стимуляции моторных центров, уровнем исследовательской деятельности, способностью к запуску новых двигательных актов и пр. (Schatz, 2022). Уровень горизонтальной двигательной активности хорошо характеризует уровень стимуляции локомоторных центров. Соответствующие исполнительные области располагаются в спинном мозге. Вертикальная же активность

оценивается как компонент ориентировочного, направленного на сбор новой информации, поведения. Эта задача решается такими высшими центрами головного мозга, как кора больших полушарий и базальные ганглии (Li et al, 2021; Mardanpour et al., 2022; Schatz, 2022).

Стимулирующее действие АВП наблюдается при различных способах введения (подкожном, внутримозговом, внутрибрюшинном). Действительно, при переходе от горизонтальной активности, которая занимает большее время, к вертикальной активности, происходит торможение чисто локомоторных проявлений и смена двигательной программы в пре- и постнатальный период введения на уровень ориентировочно-исследовательского поведения (Winnicka et al., 1999a; Winnicka et al., 1999c; Winnicka et al., 1999b; Mardanpour et al., 2022; Schatz, 2022). Стоит, однако, отметить, что в изменении горизонтальной двигательной активности данный гормон, а также его аналог Ас-*D*-MPRG, участия не принимают (Воскресенская и др., 2002). Интересен также тот факт, что у крыс с низким уровнем ориентировочно-исследовательской реакции наблюдается увеличение активности вазопрессинергической, адренергической и ГАМК-ергической систем (Nelovkov et al., 2007).

В проведенной работе было также исследовано влияние неонатального введения АВП и Ас-*D*-MPRG на разные формы обучения животных.

После постнатального введения Ас-*D*-MPRG и АВП в используемых дозах при выработке навыка с положительным подкреплением в препубертатный, пубертатный период и у взрослых животных значимых изменений в поведении самцов и самок не наблюдалось (Стаханова и др., 2023a).

Раннее постнатальное введение Ас-*D*-MPRG и АВП во всех дозах улучшает выработку УРАИ у животных обоих полов в препубертатный

период. Наиболее эффективным оказалось введение *Ac-D-MPRG* в дозе 1 мкг/кг.

Хроническое введение *Ac-D-MPRG* в раннем постнатальном периоде развития во всех трех дозах улучшает выработку УРАИ у животных в пубертатный период. Наиболее эффективным оказалось введение *Ac-D-MPRG* в дозе 0,01 мкг/кг. Постнатальное введение АВП в обеих дозах оказалось наименее эффективным.

Раннее постнатальное введение *Ac-D-MPRG* и АВП во всех используемых дозах улучшает выработку УРАИ у взрослых животных. Следует отметить, что неонатальное введение *Ac-D-MPRG* животным данного возраста по-разному влияет на поведение самцов и самок в зависимости от вводимой дозы.

Стимулирующее действие АВП и тетрапептида на процессы обучения зависит от характера вырабатываемого навыка. Важное значение в ситуации выработки УРАИ приобретают процессы выделения из окружающей обстановки подкрепляемого раздражителя, оценки его биологической значимости и присвоения ему статуса пускового сигнала. В данном случае эффекты ярко выражены.

При обучении в СПЛ пусковым сигналом служит сама экспериментальная обстановка. Поведение животных определяется балансом ориентировочно-исследовательской, оборонительной и пищевой мотивацией. При этом доминирует пищевая мотивация, на которую АВП не влияет.

Процессы обучения – это одна из самых сложных задач, решение которых лежит в высокоорганизованной нервной системе. Реализация данных процессов позволила повысить индивидуальную, то есть для каждой особи свою, приспособленность к условиям изменчивой окружающей среды. Чтобы обучение привело к результату или эффекту, необходима сложная сеть взаимодействия большого количества нервных структур: как корковых, так и

находящихся в более каудально расположенных областях головного мозга (Roop, 1978). Вышеперечисленные части мозга выполняют ряд функций. К примеру, осуществляют анализ попавшей сенсорной информации, организуют ответную вегетативную или двигательную реакцию, обеспечивают связь афферентной и эфферентной частей рефлекторной дуги (т.е. процессы создания временных связей) и создают необходимый потребностно-мотивационный фон, который можно сравнить с источником энергии, которая помогает и стимулирует создание обучения в головном мозге (Roop, 1978).

Подкорковые ядра, также как гипоталамус, средний мозг обеспечивают процессы обучения, отвечая за определенные потребности и так называемые центры положительного и отрицательного подкрепления. Центры положительных и отрицательных эмоций, «награды» и «наказания» и т.п. принимают участия в процессе обучения. К структурам, связанным с возникновением положительных эмоций относятся: центральное серое вещество, вентрально-теgmentальную область, латеральные зоны гипоталамуса, вентральный стриатум и паллидум, дорзомедиальная миндалина, а также гиппокамп, префронтальную кору и ряд других структур головного мозга (Беспалов и др., 2000).

Главным нейромедиаторным компонентом, который обеспечивает широкое внедрение положительного подкрепления является дофаминергическая система. Такие вещества как ГАМК, глутамат, серотонин, норадреналин, опиоиды, а также АВП, пурины и кортикостероиды, влияющие на соответствующие системы головного мозга, также проявляют подкрепляющие свойства (Leng et al., 2019).

Величина скорости обучения и его интенсивность пропорционально связаны с исходной силой потребности (Jiang et al., 2022; Török et al., 2022).

К системе наказания относят, с точки зрения анатомических структур, септальную область, латеральную миндалину, вентромедиальный

гипоталамус (Laborit, 1975; Shahidi et al., 2018). Их влияние на функциональную активность ЦНС реализуется при получении биологически неблагоприятного исхода и обеспечивает различные варианты условного торможения.

Как же можно объяснить полученные в ходе проведенной работы результаты? Основными составляющими процесса обучения являются восприятие сигналов, консолидация памяти и потребностно-мотивационный фон (Vorhees et al., 2006; Trask et al., 2017). Однонаправленное воздействие АВП и Ас-*D*-MPRG на обучение с отрицательным и положительным подкреплением свидетельствует о том, что эти вещества оказывают влияние на первые две составляющие, тогда как аналог в большой дозе, видимо, влияет и на потребностно-мотивационный фон (Стаханова и др., 2023b). Так, при обучении с отрицательным подкреплением создаются временные связи с участием специфического условного сигнала (в нашем случае – это звонок), обусловленного потребностями в собственной безопасности. Ее снижение при реализации адекватного поведения (прыжок на полку) служит источником активации для центров награды или спасения, запускающих процесс консолидации памяти. Если же исходный уровень потребности в собственной безопасности будет снижен, интенсивность итогового подкрепления также окажется меньше (Бородина и др., 2020).

Результаты представленной работы сопоставимы с данными, полученными в прошлых работах в нашей лаборатории. Так, Пономаревой и др. было показано, что однократное интраназальное введение Ас-*D*-MPRG в диапазоне доз от 0,001 до 10 мкг/кг приводит к улучшению обучения с отрицательным подкреплением, но почти не вызывает влияния на выработку условной пищедобывательной реакции на место (Пономарева и др., 1998)

Каковы же механизмы, обеспечивающие столь разнообразные ответы организма на неонатальное хроническое введение АВП и его структурного

аналога? Очевидно, что в данном случае происходит сложное переплетение эффектов пептидов с процессами созревания многих морфо-функциональных составляющих головного мозга (Marcinkowska et al., 2022). Различия в рамках нейротропной активности использованных препаратов могут быть обусловлены их воздействием на различные рецепторы и внутриклеточные эффекторы, а также влиянием на факторы роста нервной ткани (Belokoskova et al., 2023). Так, применение разных (сильно различных друг от друга) доз одного и того же вещества может, с одной стороны, приводить к активации, а с другой стороны – к десенситизации и интернализации рецепторов. Десенситизация характеризуется потерей функции при длительном воздействии агониста. Такая ситуация как раз характерна для хронического введения (Инюшкин и др., 2022). Она подвержена сложной многокомпонентной регуляции со стороны эффекторов, самих рецепторов, а также вторичных мессенджеров (Ерофеев, 2014; Титова и др., 2022).

Еще одним возможным ответом организма на неонатальное хроническое введение АВП и Ас-D-MPRG является down-regulation (негативная регуляция). Возможно, данный процесс является модуляцией синтеза мРНК (Rurua et al., 2022).

Дополнительной причиной разнообразия эффектов введения одного и того же вещества является гетерогенность G-белков, с которыми связаны рецепторы к АВП. В настоящее время данная причина является наиболее вероятной. Изменения в G-белках, которые могут взаимодействовать с типами рецепторов V1a, V1b и также рецепторами окситоцина, также способствовали дифференцировке, а также приводили к изменению в сигналинге второго мессенджера в рецепторах типа V2 (Mayasich et al., 2020). Вазопрессин, способный связываться как с $G\alpha_i$, так $G\alpha_q$, активирует целый набор сигнальных каскадов: пути MAPK, PKC, PLC или CaMK, которые приводят к факторам транскрипции, таких как CREB или MEF-2 (Jurek et al., 2018).

Стоит также принимать во внимание тот факт, что АВП может выполнять роль нейротрофического фактора. Так, в эксперименте, проведенном на культуре нейронов коры головного мозга, было показано, что при действии на V1-рецепторы он вызывает увеличение длины нейритов, степень их ветвления и количество точек бифуркации (Bankir et al., 2017; Zhu et al., 1996). Данный эффект АВП воспроизводился в среде с отсутствием каких-либо факторов роста. Механизм нейротрофического действия АВП заключается во взаимодействии гормона с V1a-рецепторами, приводящему к открытию кальциевых каналов L-типа и активации обоих путей (через IP3 и PKC) фосфатидилинозитольного сигнального каскада (Chen et al., 2023).

Однако влияние экзогенно вводимого АВП и Ас-D-MPRG на поведение животных может быть связано не только с изменением активности вазопрессинергической системы головного мозга. Существуют неоспоримые доказательства влияния АВП на ряд других нейромедиаторных систем и, в первую очередь, на норадренергическую и дофаминергическую. Было показано, что в эффектах АВП на обучение и память принимают участие проекции дофаминергических волокон в ядрах латеральной перегородки (Nishioka et al., 1995; Zubkova, 2012). Предполагается, что в процессах влияния АВП на консолидацию памятного следа задействованы норадренергические проекции голубого пятна на конечный мозг (DeWied, 1971; DeWied, 1976). Есть данные, свидетельствующие о том, что свои эффекты на консолидацию АВП может осуществлять посредством связывания с норадренергическими и дофаминергическими нейронами латеральной перегородки. При этом АВП связывается с V1-рецепторами, расположенными на катехоламинергических клетках данной области мозга (Ishizawa et al., 1990; Iovino et al., 2013).

Таким образом, неонатальное хроническое введение АВП и его структурных аналогов может вызывать стойкие изменения и модулировать активность не только вазопрессинергической системы головного мозга, но и системы катехоламинов. Поскольку в процессах регуляции уровня

тревожности, депрессивности и эмоциональной реактивности, а также ОИР и обучения принимают участие структуры ЦНС, непосредственно связанные как с дофамин- и норадренергической, так и с вазопрессинергической системами, введение фрагментов и аналогов АВП, способных вызывать изменения их активности, может приводить к разнообразным поведенческим эффектам .

Полученные нами различия в поведении самцов и самок после хронического введения АВП и Ас-D-MPRG в ранний постнатальный период связаны с различиями в созревании мозга у самцов и самок. Гормональная регуляция различных сигнальных путей, а также её прямое или косвенное влияние на экспрессию генов, изменяют распределение рецепторов нейротрансмиттеров и регулируют экспрессию нейропептидов, а также холинергическую и ГАМК-ергическую активность (McEwen et al., 2017). У самцов и самок грызунов есть различия в таких процессах и расстройствах, как конфликтная тревога, переработка страха, возбуждение, социальное избегание, выученная беспомощность и ангедония. Эти сведения позволяют нам концептуализировать различные типы половых различий в мозге, которые, в свою очередь, имеют более широкое значение для рассмотрения пола как биологической переменной (Slotnick, 2021). В частности, у самцов заметнее возрастное уменьшение серого вещества, а также увеличение объема белого и площади мозолистого тела по сравнению с самками. Изучение возрастных половых различий в миелинизации аксональных отростков нейронов церебральной области помогает в понимании механизмов некоторых психоневрологических расстройств и свидетельствуют о наличии половых различий в процессах созревания мозга (Bellis, 2001).

Также отличается активность слуховой коры ERP. Она была выше у самок, чем у самцов, во время восприятия звука. Мета-анализ фМРТ, который выявил более высокую активность долговременной памяти у самцов, чем у самок, в латеральной префронтальной коре, в местах обработки зрительной

информации и парагиппокампальной коре. Исследования половых различий помогают оценить различия в восприятии и обработке поступающей информации (зрительной и слуховой). Из этого следуют различные ответы организма на стресс, депрессию, а также его способность к запоминанию новой информации и обучению (Bellis, 2001; Steensma et al., 2013; Spets et al., 2019; Slotnick, 2021; Marazziti et al., 2023).

Вазопрессин вырабатывается в нескольких областях мозга, преимущественно в паравентрикулярном, супраоптическом и супрахиазматическом ядрах, а также в опорном ядре краевой пластинки и медиальной миндалине (De Vries, 2008). Проекции от опорного ядра краевой пластинки и медиальной миндалины различны. У самцов больше число клеток, экспрессирующих вазопрессин, и более плотные проекции от этих клеток в области переднего, среднего и заднего мозга (De Vries et al., 2006). Это различие, вероятно, наиболее стабильно встречающееся половое различие, т.к. оно было отмечено у многих видов всех классов позвоночных за исключением рыб. В экстрагипоталамической экспрессии АВП также наблюдаются половые различия: у самцов она гораздо более интенсивна, чем у самок. У крыс такой диморфизм обнаруживается, начиная с третьего дня постнатального развития (Berecek et al., 1990).

Наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе половой дифференцировки, в данном случае выглядит эпигенетическая модификация экспрессии генов. Forbes-Lorman с соавторами 2021 (Forbes-Lorman, 2012a) показали, что понижение уровня экспрессии в МА гена белка, связывающегося с метилированной ДНК (MeCP2), приводило к исчезновению половых различий в экспрессии вазопрессина в МА и BNST.

Обобщая полученные результаты, можно сказать, что раннее постнатальное хроническое введение АВП и Ас-D-MPRG вызывает отставленные поведенческие эффекты, зависящие от дозы препарата, возраста и пола животных.

Рассмотрим далее влияние АВП и Ас-D-MPRG на социальное поведение животных. Социальное поведение формирует социальные отношения, и основано на способности ощущать, обрабатывать и интерпретировать социальные сигналы.

В ситуации выбора между матерью и чужой не кормящей самкой после постнатального введения Ас-D-MPRG и АВП не вызвало изменений в поведении.

В ситуации выбора сибс/не сибс после постнатального введения Ас-D-MPRG стремление к социальной новизне усиливалось только у самцов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в ситуации выбора между матерью и чужой самкой постнатальное введение АВП и Ас-D-MPRG оказывает влияние только на самок. А в ситуации выбора сибс – чужак влияние постнатального введения препаратов на самцов и самок зависит от дозы вводимого вещества.

К областям мозга, которые ответственны за социальное поведение относятся, медиальная префронтальная кора, миндалевидное тело, передняя островковая доля, миндалина, гипоталамус и др. (Barak et al., 2016).

Участие медиальной префронтальной коры (mPFC) в регуляции социального поведения подтверждается работами на грызунах. Так, поражение нейронов данной области приводит к снижению общительности, а у мышей, у которых отсутствует экспрессия некоторых белков, наблюдается одновременное изменение активности префронтальной коры и аномальное социальное поведение. Существует асимметрия нейронов медиальной префронтальной коры у мышей: правая mPFC регулирует стресс во время переживаний, а левая mPFC участвует в преобразовании стресса в социальное поведение (Wacker et al., 2012; Lu et al., 2021; Rigney et al., 2023).

Существует гипотеза, что ключевую роль в реализации социального поведения играет баланс процессов возбуждения и торможения в mPFC. Было показано, что нейроны mPFC показывали повышенную активность, когда мыши приближались к незнакомой особи, однако, когда мыши приближались к неодушевленный предмету или пустой камере, этого не происходило. Имеются представления о том, что координация социального поведения осуществляется за счет проекций префронтальной коры на миндалину и гипоталамус (Tseng et al., 2009; Johnson et al., 2017; Lu et al., 2021; Rigney et al., 2022).

Известно, что миндалина модулирует социальное поведение, обрабатывая эмоционально и социально значимую информацию (Lebedev et al., 2016), которая у грызунов воспринимается с помощью обоняния (Newman, 1999). Поражения миндалины приводят к изменению социального поведения. Медиальные ядра миндалины получают обонятельные сигналы и передают информацию в различные части гипоталамуса, оказывая влияния на различные аспекты социального поведения, такие как агрессивное оборонительное, парное и родительское поведение (Sokolowski, 2012).

Еще одной областью, участвующей в социальном поведении, являются дорсальные ядра шва. Расположенные там дофаминергические нейроны активируются при социальной изоляции (в состояниях, подобных одиночеству) у грызунов (Matthews et al., 2016).

Префронтальная кора образует также связи с гиппокампом. Известно, что вентральная часть гиппокампа участвует в формировании социальной памяти. Нарушение структуры ГАМКергических нейронов коры и гиппокампа притупляет кратковременную социальную память, не влияя на поведение при социальном взаимодействии. Кроме того показано, что нейроны CA2 (область гиппокампа) экспрессируют высокие уровни рецепторов окситоцина и

вазопрессина (V1b), которые являются регуляторами социального поведения (Reymond-Marron et al, 2005).

Полученные нами результаты о влиянии постнатального введения АВП и Ac-D-MPRG на социальное поведение позволили нам предположить, что эти вещества могут купировать проявления расстройств аутистического спектра.

Расстройства аутистического спектра (РАС) – это группа психомоторных заболеваний, одними из ключевых симптомов которых являются нарушения социального взаимодействия (Sigman et al., 1992). Генез РАС часто обусловлен генетическими изменениями, заболевания данной группы являются пожизненными (Faras et al., 2010; Lauritsen, 2013). В связи с этим пациенты, страдающие аутистической патологией, нуждаются в лекарственных средствах, способных корректировать имеющиеся нарушения. В связи с этим, поиск новых терапевтических средств является очень актуальным. Важную роль в этом процессе играют исследования, проводимые на животных моделях РАС (Bryson et al., 2003; Mosconi et al., 2015). Среди моделей воздействия химических веществ широкое распространение получила модель введения грызунам вальпроевой кислоты (ВПК). Вальпроевая кислота вызывает анатомические и функциональные изменения в головном мозге животных, которые напоминают изменения у пациентов с аутистической патологией (Christensen et al., 2013; Tartaglione et al., 2019).

Введение вальпроевой кислоты для моделирования РАС используется в двух модификациях – пренатальной и постнатальной. Поскольку при пренатальной модификации велик процент смертности потомства, нами была выбрана постнатальная модификация моделирования РАС.

В постнатальной модели РАС внутрибрюшинное введение ВПК грызунам проводится в течение нескольких дней в раннем постнатальном периоде (с 6-го по 12-ый дни жизни) в небольшой дозе (Wagner et al., 2006). В

этот момент происходит основной рост и развитие мозга, идет усиленный синаптогенез и уточнение нейронных сетей.

Так как полученные нами данные свидетельствовали о влиянии постнатального введения Ас-D-MPRG на важные аспекты поведения, описанные выше.

Социальное поведение важный аспект, нуждающейся в коррекции при РАС. Полученные нами данные свидетельствуют о влиянии хронического постнатального введения тетрапептидов на социальное поведение в постнатально вальпроатной модели РАС в данном тесте. Вальпроат угнетает стремление к социальной новизне и стимулирует депрессивное состояние. При коррекции негативного влияния тетрапептидом, наблюдалось увеличение суммарного взаимодействия с сибсом (количество подходов + количество контактов + количество подъемов на решетчатую перегородку в секторе рядом с сибсом) и чужаком после введения Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг только у самцов. То есть тетрапептид снижает тревожность и страх от новых условий нахождения и усиливает стремление к зоосоциальной новизне.

В тесте «принудительное плавание» на 39 день жизни было показано, что в группе «ВПК» наблюдается повышение уровня депрессивности. В группе самцов никаких различий не наблюдалось. Постнатальное введение Ас-D-MPRG с 14-го по 21-ый дни жизни, способно снижать повышенный уровень депрессивности, возникающий под действием вальпроата в постнатальной модели РАС. Причем это влияние особенно проявляется в группе самок.

В тесте «светлая/темная камера» на 42 день жизни было показано, что в группе «ВПК» как у самок, так и у самцов не наблюдалось изменений по сравнению с группой «Контроль». После постнатального введения Ас-D-MPRG наблюдалось снижение уровня тревожности животных. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что постнатальное введение Ас-D-

MPRG способно снижать уровень тревожности у крыс в постнатальной модели РАС. Причем это влияние особенно проявляется в группе самок.

При выработке УРАИ на 43-46 дни жизни было показано, что в группе «ВПК» у самок и самцов не наблюдалось изменений по сравнению с группой «Контроль». После постнатального введения Ас-D-MPRG наблюдалось увеличение количества ВР во все дни тестирования и при проверке сохранения навыка.

Обобщая полученные данные, мы можем констатировать, что постнатальное хроническое интраназальное введение Ас-D-MPRG с 14-го по 21-ый дни жизни снижает степень депрессивности, уровень тревожности и ускоряет выработку УРАИ на фоне внутрибрюшинного постнатального хронического введения ВПК в постнатальной модели РАС.

Литературные данные свидетельствуют о том, что вазопрессинергическая система способна модифицировать генез различных заболеваний ЦНС у человека (развитие аутизма и нарушение социального поведения при различных формах депрессивных состояний) (Shattock et al., 2002). Социальное поведение связано с содержанием АВП в головном мозге (Young et al., 2004).

Проведенные нами исследования показали, что хроническое постнатальное интраназальное введение тетрапептида на фоне предварительного внутрибрюшинного введения ВПК в постнатальном периоде приводит к следующим положительным эффектам: сдвигает параметры зоосоциального поведения от привязанности к сибсу в сторону взаимодействия с чужим детенышем, снижает проявление депрессивности, снижает уровень тревожности, улучшает выработку УРАИ. Таким образом, было показано, что тетрапептид Ас-D-MPRG способен оказывать корректирующее действие на модели РАС. Впервые положительное нейротропное влияние АВП и его фрагментов было отмечено De Wide еще в

1977 году. Было показано, что этот эффект является результатом прямого воздействия на ЦНС. Это связано с тем, что существуют две внутримозговые системы синтеза вазопрессина: первая, локализованная в крупноклеточных ядрах гипоталамуса и вторая (экстрагипоталамическая), локализованная в ядрах основания концевой пластинки (Lewis, 1996; Insel et al., 1999; Kim et al., 2002a; Larry, 2002; Novothy et al., 2002).

По данным Воскресенской с соавт. (2007) фрагменты АВП принимают активное участие в регуляции эмоциональных реакций. Литературные данные указывают на то, что после воздействия стрессогенного фактора уровень мРНК АВП в паравентрикулярном ядре повышается. Введение экспериментальным животным антагониста V1a-рецептора приводит к снижению у них уровня тревожности (Wigger et al., 2004).

Мы можем высказать предположение, что механизмы, которые корректируют эффекты используемого нами аналога, могут быть связаны с отношением данного тетрапептида к классу агонистов или антагонистов какого-либо рецептора АВП.

Участие рецепторов разных типов, связанных с АВП, в генезе тревожных и депрессивных состояний психики требуют дальнейшего изучения. Известно, что АВП и его селективные антагонисты V1 рецепторов способны понижать степень депрессивности у животных (Blanchard et al., 2005; Hodgson et al., 2014; Rurua et al., 2022). С другой стороны, известно, что вазопрессинергическая системы податлива сложной нервной и гормональной регуляции. Иммуноцитохимические исследования подтверждают догадку в пользу тесной связи нейрогипофизарных гормонов и катехоламинергической системы в регуляции поведения и процессов с ним связанных. Так же катехоламины участвуют в регуляции неспецифических механизмов памяти, реакции активации, оценки значимости стимула и силы подкрепления, активация катехоламинергической системы вызывает влияние на

модификацию процессов ЦНС под действием АВП и его аналогов. Вазопрессинергическая система и системы биогенных аминов являются самостоятельными, взаимодополняющими регуляторами центральных процессов, вовлекаемых в реализацию приобретенных форм поведения. Возможно, что постнатальное введение приводит к активации системы биогенных аминов, влияние которой в дальнейшем потенцирует вазопрессинергическую систему. Введение экзогенных пептидов, в свою очередь, может изменять состояние обеих систем, приводя к соответствующим эффектам.

Исследования, проведенные Малышевым с соавторами (Малышев и др., 2015) показали, что пренатальное введение ВПК вызывает у крыс редукцию гиппокампа. У человека уменьшение объема гиппокампа связано с различными морфологическими нарушениями и может привести к дефициту рабочей памяти, измененному объективному и субъективному представлению о мире через обработку внешних сигналов, уменьшению вербальной коммуникации, изменениями в эмоциональном развитии. Подобные нарушения рассматриваются как диагностические признаки РАС. Методика МРТ позволила авторам выявить нейропротекторное действие постнатального введения Ас-D-MPRG на фоне развития фетального вальпроатного синдрома. Под влиянием тетрапептида происходит возврат объема гиппокампа к норме. Нормализация объема гиппокампа является позитивным результатом, так как эта область головного мозга связана с формированием памяти, эмоций, социальной мотивации и пространственной ориентации.

Эти данные подтверждают нашу гипотезу о корректирующем влиянии тетрапептида Ас-D-MPRG на дисфункции ЦНС. Чем же можно объяснить столь разнообразные ответы организма на неонатальное хроническое введение АВП и Ас-D-MPRG? В данном случае происходит сложное взаимодействие созревания морфофункциональных структур головного мозга и действия пептида. Различия в нейротропной активности использованных препаратов

может быть связано с их взаимодействием с различными рецепторами, а также внутриклеточными эффекторами и факторами роста нервной ткани. Так, применение разных (сильно отличающихся друг от друга) доз одного и того же вещества может, с одной стороны, приводить к активации, а в другом к десенситизации и интнализации рецепторов.

Опираясь на выше сказанное, можно предположить, что неонатальное хроническое введение С-концевого фрагмента Ас-D-MPRG, как и введение гормона АВП, может вызывать стойкие изменения и модулировать активность не только вазопрессинергической системы головного мозга, но и системы катехоламинов. Поскольку в процессах регуляции уровня тревожности, депрессивно-подобного поведения и эмоциональной реактивности, а также ОИР и обучения принимают участие структуры центральной нервной системы, которые связаны, дофамин- и норадренергической, и конечно же с вазопрессинергической системами, введение пептидных соединений вазопрессинового ряда, способных вызывать изменения их активности, может приводить к разнообразным поведенческим эффектам

Важно отметить, что в период введения препаратов (с 3 по 7 дни жизни) формируются добавочные мелкоклеточные ядра вазопрессинергической системы. В это время, экзогенное введение тетрапептида Ас-D-MPRG и АВП, возможно, способны повлиять на синаптогенез и модифицировать работу нейронов в пределах гематоэнцефалического барьера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведено исследование хронического постнатального введения АВП и аналога С-концевого фрагмента АВП- Ас-*D*-MPRG, синтезированный в НИИ Биоорганической химии НАН Беларуси на различные виды поведения крыс разных возрастных групп.

Было изучено влияние хронического введения АВП и Ас-*D*-MPRG в раннем постнатальном периоде на ориентировочно-исследовательское поведение, степень депрессивности, уровень тревожности и обучаемость самцов и самок крыс в препубертатный, пубертатный период и у взрослых половозрелых животных. Было установлено, что хроническое введение аналога АВП(6-9) - Ас-*D*-MPRG снижает тревожность, эмоциональность и депрессивность животных, а также улучшает выработку навыка с отрицательным подкреплением. Отставленные эффекты хронического постнатального введения тетрапептида наиболее выражены в стрессогенных условиях эксперимента и прослеживаются в течение длительного времени. Такое же введения АВП оказалось менее эффективным.

Также было показано, что постнатальное хроническое введение Ас-*D*-MPRG в вальпроатной модели расстройства аутистического спектра нивелирует негативное влияние ВПК на поведение крыс: уровень тревожности, эмоциональности и степень депрессивности понижается, а также улучшает стремление к социальной новизне и обучение с отрицательным подкреплением.

Обобщая полученные нами данные, можно заметить, что характер и направленность нейротропного действия пептида Ас-*D*-MPRG сходны с таковыми у аргинин-вазопрессина. При этом исследованный тетрапептид значительно более эффективен в отношении обучения и эмоционального состояния животных, чем целый гормон. Высокая активность Ас-*D*-MPRG при интраназальном способе введения позволяет рассматривать этот препарат как перспективный с точки зрения возможного клинического применения.

ВЫВОДЫ

1. В стрессогенной модификации теста «Открытое поле» у самок постнатальное хроническое введение Ас-D-MPRG с 3-го по 7-й дни жизни в дозах 0,01 и 1 мкг/кг приводит к снижению горизонтальной двигательной активности в препубертатном периоде, а в пубертатном увеличивает её. Введение АВП в дозах 1 и 10 мкг/кг в свою очередь не оказывает влияние на ОИР;
2. Постнатальное хроническое введение Ас-D-MPRG с 3-го по 7-й дни жизни в дозах 1 и 10 мкг/кг наиболее эффективно в условиях теста «Светло-темная камера»: приводит к снижению уровня тревожности животных, что наиболее выражено в группе самок в препубертатном и пубертатном периодах. Введение АВП в обеих дозах не приводит к снижению уровня тревожности у самцов и самок в весь период исследования;
3. Постнатальное хроническое введение Ас-D-MPRG с 3-го по 7-й дни жизни во всех трех дозах вызывает уменьшение проявления депрессивно-подобного поведения животных в тесте «Принудительное плавание» у самцов и самок всех возрастных групп. Введение АВП оказывает аналогичное влияние только при использовании дозы 10 мкг/кг;
4. Постнатальное хроническое введение Ас-D-MPRG и АВП с 3-го по 7-й дни жизни не влияет на обучение с положительным подкреплением, но приводит к улучшению обучения с отрицательным подкреплением у самок и самцов всех возрастных групп при использовании всех доз;
5. Постнатальное хроническое введение Ас-D-MPRG и АВП с 3-го по 7-й дни жизни в дозе 10 мкг/кг усиливает стремление к социальной новизне большей степени у самцов крыс только в модификации «сибс/не сибс»;
6. Хроническое введение пептида Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг с 14-го по 21-ый дни жизни в тесте «мама/чужак» и «сибс/не сибс» усиливает стремление к социальной новизне в основном у самцов в постнатальной вальпроатной модели РАС;

7. Хроническое введение Ас-D-MPRG с 14-го по 21-ый дни жизни во всех исследуемых дозах снижает негативные влияния ВПК на степень депрессивности в постнатальной вальпроатной модели РАС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бахарев Д.В. Исследование памяти в процессе адаптации к условиям высоко-горья. // в разработке биология пеп. 1981. С. 963–969.
2. Бахарева Н.С., Черкесова Д.Р. Определение зависимости стрессоустойчивости от возраста и гендерных различий данного показателя. // Международный научно-исследовательский журнал. 2015. . 7–5. С. 10–12.
3. Базян А.С., Рогаль А.В. Нейрохимические механизмы возникновения потребности, мотивации и целенаправленного поведения. // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46. С. 3–27.
4. Белокоскова С. Г., Цикунов С. Г. Нейропептид вазопрессин и процессы памяти. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014. Т. 12. С. 3–12.
5. Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. Вазопрессин в механизмах реализации реакций на стресс и модуляции эмоций. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 3. С. 5–11.
6. Белякова А.С., Воскресенская О.Г., Каменский А.А, Голубович В.П. Влияние оригинального структурного аналога АВП (6-9)-Ac-D-SPRG на ориентировочно-исследовательское поведение и уровень тревожности. // Вестник московского университета. Серия 16. Биология. 2012. Т. 1. Р. 3–7.
7. Белякова А.С., Синюшин А.А., Воскресенская О.Г., Голубович В.П., Каменский А.А. Влияние синтетического аналога фрагмента аргинин-вазопрессина на процесс обучения крыс. // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2017. Т. 2. С. 104–116.
8. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейрофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. // Спб Невский диалект. 2000. Т. 297. С. 5-13.
9. Бородина К., Селезнева А.А., Стаханова А.А., Воскресенская О.Г., Голубович В.П. Влияние хронического неонатального введения С-концевого фрагмента аргинин-вазопрессина и его структурного аналога на социальное поведение крыс. // Молодежь в науке. 2020. С. 488–491.
10. Воскресенская О.Г., Титовов С.А., Каменский А.А., Голубович В.П., Ашмарин И.П. Влияние аналогов С-концевого фрагмента

аргининвазопрессина на динамику выработки реакции активного избегания у крыс. // Журнал высшей нервной деятельности. 1998. Т. 48. С. 30–37.

11. Воскресенская О.Г., Голубович В.П., Каменский А.А. Биологическая активность аналога С-концевого фрагмента аргинин-вазопрессина // Материалы III съезда российского биохимического общества. 2002. С. 535–535.

12. Ерофеев Н.П. 2014. Физиология центральной нервной системы. С. 1–195.

13. Инюшкин А.Н., Исакова Т.С., Инюшкина Е.М., Павленко С.И., Инюшкина А.А.. Модулирующее влияние аргинин-вазопрессина на нейроны супрахиазматического ядра с различными типами. // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. 2022. С. 104–116.

14. Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н. Пептидергические механизмы регуляции эмоционально-мотивационного поведения. // Успехи физиологических наук. 2010. Т. 41. С. 3–26.

15. Кутина А.В., Марина А.С., Наточин Ю.В. Участие V1b-рецепторов вазопрессина в регуляции экскреции ионов калия почками крысы. // Доклады Академии наук. 2014. Т. 459. С. 762–764.

16. Малышев А.В., Аббасова К.Р., Аверина А.О., Соловьева Л.Н., Гедзун В.Р., Гуляев М.В., Дубыни В.А. Экспериментальная модель аутистического расстройства: индуцированный фетальный вальпроатный синдром. // Вестник Московского университета. Серия №16. Серия Биология. 2015. Т. 3. С. 8–12.

17. Мартинович В.П., Слободчикова Л.К., Голубович В.П., Ахрем А.А., Титов С.А., Воскресенская О.Г. Синтез и исследование биологической активности С-концевых фрагментов вазопрессина – АВП5-9 и PGLUABП5-9. // Химю-фарм. Журн. 1988. С. 1054–1057.

18. Медведев В.И., Бахарев В.Д., Кауров О.А., Ложкина Т.К. Влияние генетически родственных нейропептидов задней доли гипофиза и их аналогов на процессы обучения и памяти. // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 1981. Т. 17. С. 41–45.

19. Новосёлова О.Г., Каркашадзе Г. А., Журкова Н. В., Маслова О. И. Перспективы диагностики расстройств аутистического спектра у детей. // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13. С. 61–68.

20. Пономарева Н.С., Воскресенская О.Г., Каменский А.А., Голубович В.П., Ашмарин И.П. Улучшение селективного восприятия и обучения крыс оригинальным аналогом С-концевого фрагмента вазопрессина. // Физиологический журнал. 1998. Т. 84. С. 1363–1369.
21. Пономарева Н.С., Воскресенская О.Г., Каменский А.А., Голубович В.П., Ашмарин И.П. Влияние оригинального аналога С-концевого фрагмента вазопрессина на поведение крыс. // Журнал ВНД. 1998. Т. 48. С. 471–477.
22. Розен В.Б. 1994. Основы эндокринологии. С. 325.
23. Скребицкий В.Г., Капай Н.А., Деревягин В.И., Кондратенко Р.В. Действие фармакологических препаратов на синаптическую активность гиппокампа. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2008. Т. 2. С. 23–27.
24. Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции. // 2006. С. 1–351.
25. Стаханова А., Стаханова А.А., Воскресенская О.Г., Голубович В.П., Каменский А.А. Влияние пептида Ас-D-MPRG на основе С-концевого фрагмента аргинин-вазопрессина(6-9) на поведение крыс разного возраста. // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2023а. Т. 78. С. 102–108.
26. Стаханова А.А., Воскресенская О.Г., Голубович В.П., Каменский А.А. Влияние аргинин-вазопрессина и тетрапептида Ас-D-MPRG, вводимых в неонатальном периоде, на выработку условной реакции активного избегания у белых крыс. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2023б. Т. 86. С. 8–12.
27. Титова Н., Покровский А. 2022. Клеточная сигнализация. С. 3–108.
28. Тонкович И.Н., Фигловский В.А., Голубович В.П. Математическое моделирование метаболизма пептидных биорегуляторов в организме. // Итоги и перспективы развития биоорганической химии в республике Беларусь. 1998. С. 102–106.
29. Чернышева М.П. 1995. Гормоны животных. Введение в физиологическую эндокринологию. С. 296.

30. Шахматова Е.И., Голосова Д.В., Наточин Ю.В. Соотношение экскреции аргинин-вазопрессина и реабсорбции натрия и воды в почке. // Бюллетень Экспериментальной Биологии И Медицины. 2018. Т. 166. С. 400–403.
31. Щетинин Е.В., Батурич В.А., Арушанян Е.Б., Ованесов К.Б., Попов А.В. Биоритмологический подход к оценке вынужденного плавания как экспериментальная модель «депрессивного» состояния. // Журнал высшей нервной деятельности имени И. П. Павлова. 1989. Т. 39. С. 958–964.
32. Abel A., Wittau N., Wieland T., Schultz G., Kalkbrenner F. Cell cycle-dependent coupling of the vasopressin V1a receptor to different G proteins. // J. Biol. Chem. 2000. V. 275. P. 32543–32551.
33. Abramova M.A., Ugryumov M. V., Kalas A. Vasopressinergic neurons in rats in ontogenesis: Responses to salt loading and their modulation by noradrenergic afferents. // Neurosci. Behav. Physiol. 2008. V. 38. P. 605–611.
34. Acher R., Chauvet J., Chauvet M.T. Man and the chimaera. Selective versus neutral oxytocin evolution. // Adv. Exp. Med. Biol. 1995. V. 395. P. 615–27.
35. Adikesavan N.V., Mahmood S.S., Stanley N., Xu Z., Wu N., Thibonnier M., Shoham M. A C-terminal segment of the V1R vasopressin receptor is unstructured in the crystal structure of its chimera with the maltose-binding protein. // Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun. 2005. V. 61. P. 341–345.
36. Alesciolautier B. Effects of peripherally administered arginine-vasopressin on learning, retention and FORGETTING IN MICE. // BEHAV. BRAIN RES. 1990. V. 41. P. 117–128.
37. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. // Crit. Care Med. 2001. V. 29. P. 1303–1310.
38. Balaban C.D. Vestibular nucleus projections to the parabrachial nucleus in rabbits: Implications for vestibular influences on the autonomic nervous system. // Exp. Brain Res. 1996. V. 108. P. 367–381.
39. Bales K.L., Perkeybile A.M., Conley O.G., Lee M.H., Guoynes C.D., Downing G.M., Yun C.R., Solomon M., Jacob S., Mendoza S.P. Chronic intranasal oxytocin causes long-term impairments in partner preference formation in male prairie voles. // Biol. Psychiatry. 2013. V. 74. P. 180–188.

40. Bales K.L., Carter C.S. Developmental exposure to oxytocin facilitates partner preferences in male prairie voles (*Microtus ochrogaster*). // *Behav. Neurosci.* 2003. V. 117. P. 854–859.
41. Bamshad M., Karom M., Pallier P., Albers H.E. Role of the central amygdala in social communication in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). // *Brain Res.* 1997. V. 744. P. 15–22.
42. Ban T., Yoshida S. Biosynthesis and secretion of vasopressin. // *Nihon Rinsho.* 1993. V. 51. P. 2618–23.
43. Bankir L., Bichet D.G., Bouby N. Vasopressin V2 receptors, ENaC, and sodium reabsorption: A risk factor for hypertension? // *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.* 2010. V. 299.
44. Bankir L., Bichet D.G., Morgenthaler N.G. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. // *J. Intern. Med.* 2017. V. 282. P. 284–297.
45. Barak B., Feng G. Neurobiology of social behavior abnormalities in autism and Williams syndrome. // *Nat. Neurosci.* 2016. V. 19. P. 647–655.
46. Baranowska D., Braszko J.J., Wisniewski K. Effect of angiotensin II and vasopressin on acquisition and extinction of conditioned avoidance in rats. // *Psychopharmacology (Berl).* 1983. V. 81. P. 247–251.
47. Bayerl D.S., Bosch O.J. Brain vasopressin signaling modulates aspects of maternal behavior in lactating rats. // *Genes, Brain Behav.* 2019. V. 18. P. e12517.
48. Bellis M.D. Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. // *Cereb. Cortex.* 2001. V. 11. P. 552–557.
49. Belokoskova S.G., Tsikunov S.G. The neurotrophic, neuroprotective, mitogenic, antioxidant, and antiapoptotic properties of vasopressin. // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2023. V. 57. P. 627–635.
50. Berecek K.H., Swords B.H. Central role for vasopressin in cardiovascular regulation and the pathogenesis of hypertension. // *Hypertension.* 1990. V. 16. P. 213–224.
51. Bielsky I.F., Hu S.-B., Szegda K.L., Westphal H., Young L.J. Profound Impairment in Social Recognition and Reduction in Anxiety-Like Behavior in Vasopressin V1a Receptor Knockout Mice. // *Neuropsychopharmacology.* 2004. V. 29. P. 483–493.

52. Blanchard R.J., Griebel G., Farrokhi C., Markham C., Yang M., Blanchard D.C. AVP V1b selective antagonist SSR149415 blocks aggressive behaviors in hamsters. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2005. V. 80. P. 189–194.
53. Blass E.M. *The Development of Olfactory Control over Behavior* // *Developmental Neuropsychobiology*.: Elsevier. C. 423–447.
54. Bleickardt C.J., Mullins D.E., MacSweeney C.P., Werner B.J., Pond A.J., Guzzi M.F., Martin F.D.C., Varty G.B., Hodgson R.A. Characterization of the V1a antagonist, JNJ-17308616, in rodent models of anxiety-like behavior. // *Psychopharmacology (Berl)*. 2009. V. 202. P. 711–718.
55. Bree J.B. van, Boer A.G. de, Verhoef J.C., Danhof M., Breimer D.D. Transport of vasopressin fragments across the blood-brain barrier: in vitro studies using monolayer cultures of bovine brain endothelial cells. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989. V. 249. P. 901–5.
56. Brunnlieb C., Münte T.F., Tempelmann C., Heldmann M. Vasopressin modulates neural responses related to emotional stimuli in the right amygdala. // *Brain Res.* 2013. V. 1499. P. 29–42.
57. Bryson S.E., Rogers S.J., Fombonne E. *Autism Spectrum Disorders: Early Detection, Intervention, Education, and Psychopharmacological Management*. // *Can. J. Psychiatry*. 2003. V. 48. P. 506–516.
58. Burbach J.P., Kovács G.L., Wied D. de, Nispen J.W. van, Greven H.M. A major metabolite of arginine vasopressin in the brain is a highly potent neuropeptide. // *Sci.* . 1983. V. 221. P. 1310–2.
59. Burnatowska-Hledin M., Lazdins I.B., Listenberger L., Zhao P., Sharangpani A., Folta V., Card B. VACM-1 receptor is specifically expressed in rabbit vascular endothelium and renal collecting tubule. // *Am. J. Physiol. Physiol.* 1999. V. 276. P. F199–F209.
60. Burnatowska-Hledin M., Zhao P., Capps B., Poel A., Parmelee K., Mungall C., Sharangpani A., Listenberger L. VACM-1, a cullin gene family member, regulates cellular signaling. // *Am. J. Physiol. Physiol.* 2000. V. 279. P. C266–C273.
61. Busch J.R., Jacobsen C., Lynnerup N., Banner J., Møller M. Expression of vasopressin mRNA in the hypothalamus of individuals with a diagnosis of schizophrenia. // *Brain Behav.* 2019. V. 9.

62. Caldwell H.K., Lee H.-J., Macbeth A.H., Young W.S. Vasopressin: Behavioral roles of an “original” neuropeptide. // *Prog. Neurobiol.* 2008. V. 84. P. 1–24.
63. Caldwell Heather K. Oxytocin and vasopressin: powerful regulators of social behavior. // *Neuroscientist.* 2017. V. 23. P. 517–528.
64. Chaki S. Vasopressin V1B Receptor Antagonists as Potential Antidepressants. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2021. V. 24. P. 450–463.
65. Chen M., Kohyama A., Watanabe K., Karasawa H., Kajiwara T., Kobayashi M., Ichikawa H., Kamei T., Ohnuma S., Unno M. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone after total proctocolectomy for ulcerative colitis. // *Clin. J. Gastroenterol.* 2023. V. 16. P. 63–68.
66. Chen Q., Schreiber S.S., Brinton R.D. Vasopressin and oxytocin receptor mRNA expression during rat telencephalon development. // *Neuropeptides.* 2000. V. 34. P. 173–180.
67. Christensen J., Grønberg T.K., Sørensen M.J., Schendel D., Parner E.T., Pedersen L.H., Vestergaard M. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. // *JAMA.* 2013. V. 309. P. 1696.
68. Coverdill A.J., McCarthy M., Bridges R.S., Nephew B.C. Effects of Chronic Central Arginine Vasopressin (AVP) on Maternal Behavior in Chronically Stressed Rat Dams. // *Brain Sci.* 2012. V. 2. P. 589–604.
69. De Keyser Y., Auzan C., Lenne F., Beldjord C., Thibonnier M., Bertagna X., Clauser E. Cloning and characterization of the human V3 pituitary vasopressin receptor. // *FEBS Lett.* 1994. V. 356. P. 215–20.
70. De Vries G. Sex differences in vasopressin and oxytocin innervation of the brain. // *Prog. Brain Res.* 2008. V. 170. P. 17–27.
71. De Vries G.J., Miller M.A. Anatomy and function of extrahypothalamic vasopressin systems in the brain. C. 3–20.
72. De Vries G.J., Panzica G.C. Sexual differentiation of central vasopressin and vasotocin systems in vertebrates: different mechanisms, similar endpoints. // *Neuroscience.* 2006. V. 138. P. 947–955.
73. De Wied D. The influence of the posterior and intermediate lobe of the pituitary and pituitary peptides on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats. // *Int. J. Neuropharmacol.* 1965. V. 4. P. 157–67.

74. De Wied D. Long term effect of vasopressin on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats. // *Nature*. 1971. V. 232. P. 58–60.
75. De Wied D. Behavioral effects of intraventricularly administered vasopressin and vasopressin fragments. // *Life Sci*. 1976. V. 19. P. 685–690.
76. De Wied D. Central actions of neurohypophysial hormones. // *Prog. Brain Res*. 1983. V. 60. P. 155–167.
77. De Wied D., Gaffori O., Burbach J.P., Kovács G.L., Ree J.M. van. Structure activity relationship studies with C-terminal fragments of vasopressin and oxytocin on avoidance behaviors of rats. // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1987. V. 241. P. 268–74.
78. De Wied D., Bohus B. Long term and short term effects on retention of a conditioned avoidance response in rats by treatment with long acting pitressin and α -MSH. // *Nature*. 1966. V. 212. P. 1484–1486.
79. De Wied D. The effect of the posterior and intermediate lobe of pituitary and pituitary peptides on the maintenance of the conditioned avoidance response in rats. // *Int. J. Neuropharmacol*. 1965.
80. Egashira N., Koushi E., Myose T., Tanoue A., Mishima K., Tsuchihashi R., Kinjo J., Tanaka H., Morimoto S., Iwasaki K. Role of vasopressin V1a receptor in Δ 9-tetrahydrocannabinol-induced cataleptic immobilization in mice. // *Psychopharmacology (Berl)*. 2017. V. 234. P. 3475–3483.
81. Elman I., Lukas S., Shoaf S.E., Rott D., Adler C., Breier A. Effects of acute metabolic stress on the peripheral vasopressinergic system in schizophrenia. // *J. Psychopharmacol*. 2003. V. 17. P. 317–323.
82. Engelmann M., Wotjak C.T., Neumann I., Ludwig M., Landgraf R. Behavioral Consequences of Intracerebral Vasopressin and Oxytocin: Focus on Learning and Memory. // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 1996. V. 20. P. 341–358.
83. Engelmann M., Landgraf R. The hypothalamic–neurohypophysial system regulates the hypothalamic–pituitary–adrenal axis under stress: an old concept revisited. // *Front. Neuroendocrinol*. 2004. V. 25. P. 132–149.
84. Faras H., Ateeqi N. Al, medicine L.T.-A. of S., 2010 undefined. Autism spectrum disorders. // *anssaudimed.net*. 2010. V. 30. P. 295–300.

85. Ferris C.F. Adolescent stress and neural plasticity in hamsters: a vasopressin-serotonin model of inappropriate aggressive behaviour. // *Exp. Physiol.* 2000. V. 85. P. 85s-90s.
86. Forbes-Lorman R.M., Rautio J.J., Kurian J.R., Auger A.P., Auger C.J. Neonatal MeCP2 is important for the organization of sex differences in vasopressin expression. // *Taylor Fr.* 2012a. V. 7. P. 230–238.
87. Fujiwara M., Ohgami Y., Inada K., Iwasaki K. Effect of active fragments of arginine-vasopressin on the disturbance of spatial cognition in rats. // *Behav. Brain Res.* 1997. V. 83. P. 91–96.
88. Fukuchi M., Nii T., Ishimaru N., Minamino A., Hara D., Takasaki I., Tabuchi A., Tsuda M. Valproic acid induces up- or down-regulation of gene expression responsible for the neuronal excitation and inhibition in rat cortical neurons through its epigenetic actions. // *Neurosci. Res.* 2009. V. 65. P. 35–43.
89. Gaffori O.J.W., Wied D. De. Time-related memory effects of vasopressin analogues in rats. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1986. V. 25. P. 1125–1129.
90. Galef J.R., G.W. B., J D. Socially acquired information reduces Norway rats' latencies to find food. // *Anim. Behav.* 1997. V. 54. P. 705–714.
91. Genovese A., Butler M.G. Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. P. 4726.
92. Glavaš M., Gitlin-Domagalska A., Dębowski D., Ptaszyńska N., Łęgowska A., Rolka K. Vasopressin and its analogues: from natural hormones to multitasking peptides. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 3068.
93. Goeij D.C.E., Binnekade R., Tilders F.J.H. Chronic stress enhances vasopressin but not corticotropin-releasing factor secretion during hypoglycemia. // *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 1992. V. 263.
94. Goodson J.L., Bass A.H. Social behavior functions and related anatomical characteristics of vasotocin/vasopressin systems in vertebrates. // *Brain Res. Rev.* 2001. V. 35. P. 246–265.
95. Graeff F.G., Zangrossi H. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anxiety and panic. // *Psychol. Neurosci.* 2010. V. 3. P. 3–8.

96. Hammock E.A.D., Levitt P. Modulation of parvalbumin interneuron number by developmentally transient neocortical vasopressin receptor 1a (V1aR). // *Neuroscience*. 2012. V. 222. P. 20–28.
97. Harper K.M., Knapp D.J., Butler R.K., Cook C.A., Criswell H.E., Stuber G.D., Breese G.R. Amygdala Arginine Vasopressin Modulates Chronic Ethanol Withdrawal Anxiety-Like Behavior in the Social Interaction Task. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2019. V. 43. P. 2134–2143.
98. Hawthorn J., Ang V., Jenkins J. Localization of vasopressin in the rat brain. // *Brain Res.* 1980.
99. Herbeck Y.E., Gulevich R.G. Neuropeptides as facilitators of domestication. // *Cell Tissue Res.* 2019. V. 375. P. 295–307.
100. Hernando F., Schoots O., Lolait S.J., Burbach J.P.H. 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 1. // *Endocrinology*. 2001. V. 142. P. 1659–1668.
101. Hirasawa A., Hashimoto K., Tsujimoto G. Distribution and developmental change of vasopressin V1A and V2 receptor mRNA in rats. // *Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharmacol.* 1994. V. 267. P. 71–75.
102. Ho S.S.N., Chow B.K.C., Yung W.H. Serotonin increases the excitability of the hypothalamic paraventricular nucleus magnocellular neurons. // *Eur. J. Neurosci.* 2007. V. 25. P. 2991–3000.
103. Hodgson R.A., Mullins D., Lu S.X., Guzzi M., Zhang X., Bleickardt C.J., Scott J.D., Miller M.W., Stamford A.W., Parker E.M., Varty G.B. Characterization of a novel vasopressin V1b receptor antagonist, V1B-30N, in animal models of anxiety-like and depression-like behavior. // *Eur. J. Pharmacol.* 2014. V. 730. P. 157–163.
104. Hyodo M., Yasuhara K., Hirao K. Prediction of clay behaviour in undrained and partially drained cyclic triaxial tests. // *Soils Found.* 1992. V. 32. P. 117–127.
105. Insel T.R., O'Brien D.J., Leckman J.F. Oxytocin, vasopressin, and autism: is there a connection? // *Biol. Psychiatry*. 1999. V. 45. P. 145–157.
106. Iovino M., Guastamacchia E., Giagulli V., Fiore G., Licchelli B., Iovino E., Triggiani V. Role of Central and Peripheral Chemoreceptors in Vasopressin

Secretion Control. // *Endocrine, Metab. Immune Disord. Targets*. 2013. V. 13. P. 250–255.

107. Ishizawa H., Dave J.R., Liu L.-I., Tabakoff B., Hoffman P.L. Hypothalamic vasopressin mRNA levels in mice are decreased after chronic ethanol ingestion. // *Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharmacol.* 1990. V. 189. P. 119–127.

108. Jiang S., Wang Y.Q., Tang Y., Lu X., Guo D. Environmental enrichment protects against sepsis-associated encephalopathy-induced learning and memory deficits by enhancing the synthesis and release of vasopressin in the supraoptic nucleus. // *J. Inflamm. Res.* 2022. V. 15. P. 363–379.

109. Johnson Z. V., Young L.J. Oxytocin and vasopressin neural networks: Implications for social behavioral diversity and translational neuroscience. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. V. 76. P. 87–98.

110. Johnson Z. V., Young L.J. Neurobiological mechanisms of social attachment and pair bonding. // *Curr. Opin. Behav. Sci.* 2015. V. 3. P. 38–44.

111. Jurek B., Neumann I.D. The oxytocin receptor: from intracellular signaling to behavior. // *Physiol. Rev.* 2018. V. 98. P. 1805–1908.

112. Katz D.A., Locke C., Greco N., Liu W., Tracy K.A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and depression symptom effects of an arginine vasopressin type 1B receptor antagonist in a one-week randomized Phase 1b trial. // *Brain Behav.* 2017. V. 7.

113. Keverne E.B., Curley J.P. Vasopressin, oxytocin and social behaviour. // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2004. V. 14. P. 777–783.

114. Kim D.H., Kim K.K., Lee T.H., Eom H., Kim J.W., Park J.W., Jeong J.K., Lee B.J. Transcription factor TonEBP stimulates hyperosmolality-dependent arginine vasopressin gene expression in the mouse hypothalamus. // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021. V. 12.

115. Kim S.-J., Young L.J., Gonen D., Veenstra-VanderWeele J., Courchesne R., Courchesne E., Lord C., Leventhal B.L., Cook Jr E.H., Insel T.R. Transmission disequilibrium testing of arginine vasopressin receptor 1A (AVPR1A) polymorphisms in autism. // *Mol. Psychiatry*. 2002a. V. 7. P. 503–507.

116. Kim S.-J., Young L.J., Gonen D., Veenstra-VanderWeele J., Courchesne R., Courchesne E., Lord C., Leventhal B.L., Cook Jr E.H., Insel T.R. Transmission

- disequilibrium testing of arginine vasopressin receptor 1A (AVPR1A) polymorphisms in autism. // *Mol. Psychiatry*. 2002b. V. 7. P. 503–507.
117. Kovács G.L., Bohus B., Versteeg D.H.G., Ronald De Kloet E., Wied D. De. Effect of oxytocin and vasopressin on memory consolidation: sites of action and catecholaminergic correlates after local microinjection into limbic-midbrain structures. // *Brain Res*. 1979. V. 175. P. 303–314.
118. Kovacs G.L., Wied D De. Peptidergic modulation of learning and memory processes. // *Pharmacol Rev*. 1994. V. 46. P. 269–291.
119. Kozłowski G., Nilaver G., Zimmerman E. Distribution of neurohypophysial hormones in the brain. // *Pharmacol. Ther*. 1983.
120. Laborit H. Neurophysiologic and biologic basis of active and passive avoidance behavior. Somatic consequences. // *Ann. Med. Psychol. (Paris)*. 1975. V. 133 (I). P. 573–603.
121. Lancaster L.E. Renal and endocrine regulation of water and electrolyte balance. // *Nurs. Clin. North Am*. 1987. V. 22. P. 761–772.
122. Landgraf R. Neuropeptides and anxiety-related behavior. // *Endocr. J*. 2001. V. 48. P. 517–533.
123. Landgraf R. The Involvement of the Vasopressin System in Stress-Related Disorders. // *CNS Neurol. Disord. - Drug Targets*. 2006. V. 5. P. 167–179.
124. Landgraf R., Keßler M.S., Bunck M., Murgatroyd C., Spengler D., Zimbelmann M., Nußbaumer M., Czibere L., Turck C.W., Singewald N., Rujescu D., Frank E. Candidate genes of anxiety-related behavior in HAB/LAB rats and mice: Focus on vasopressin and glyoxalase-I. // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2007. V. 31. P. 89–102.
125. Landgraf R., Wigger A. High vs low anxiety-related behavior rats: an animal model of extremes in trait anxiety. // *Behav. Genet*. 2002. V. 32. P. 301–14.
126. Larry J.Y. Oxytocin and vasopressin as candidate genes for psychiatric disorders: lessons from animal models. // *Am. J. Med. Genet*. 2002. V. 105. P. 53–54.
127. Lauritsen M.B. Autism spectrum disorders. // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2013. V. 22.

128. Lebedev A.A., Pshenichnaya A.G., Bychkov E.R., Yakushina N.D., Shabanov P.D. Astressin, an antagonist of CRF receptors, reduces anxiety and fobial states in rats reared in social isolation conditions. // *Rev. Clin. Pharmacol. Drug Ther.* 2016. V. 14. P. 24–31.
129. Leng G., Leng R.I., Maclean S. The vasopressin–memory hypothesis: A citation network analysis of a debate. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019. V. 1455. P. 126–140.
130. Lewis M.H. Brief report: Psychopharmacology of autism spectrum disorders. // *J. Autism Dev. Disord.* 1996. V. 26. P. 231–235.
131. Li C.Y., Zhang L., Li J., Qi C.L., Li D.Y., Liu X., Qu X. Effect of endogenous arginine-vasopressin arising from the paraventricular nucleus on learning and memory functions in vascular dementia model rats. // *Biomed Res. Int.* 2017. V. 2017.
132. Li D., Cui D., Jia S., Liu X., Wang X., Qiu D., Wang Y.-F. Involvement of Supraoptic Astrocytes in Basilar Artery Occlusion-Evoked Differential Activation of Vasopressin Neurons and Vasopressin Secretion in Rats. // *Neurochem. Res.* 2021. V. 46. P. 2651–2661.
133. Lotosh N.G., Savel'eva E.K., Selishcheva A.A., Savel'ev S. V. Autoantibodies to Neuron-Specific Proteins S100, GFAP, MBP and NGF in the Serum of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes. // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013. V. 155. P. 48–51.
134. Lu Q., Hu S. Sex differences of oxytocin and vasopressin in social behaviors. // *Handb. Clin. Neurol.* 2021. V. 180. P. 65–88.
135. Lv J., Xin Y., Zhou W., Qiu Z. The epigenetic switches for neural development and psychiatric disorders. // *J. Genet. Genomics.* 2013. V. 40. P. 339–346.
136. Lyutova E.M., Kasakov A.S., Gurvits B.Y. Chaperone-like activity of immunophilin FKBP12 from bovine brain, a cytoplasmic receptor of immunosuppressor FK506. // *Neurochem. J.* 2007. V. 1. P. 196–203.
137. Mai J. K., Ashwell K.W.S. Developmental expression of the CD15 epitope in the hippocampus of the mouse. // *Cell Tissue Res.* 1997. V. 289. P. 17–23.
138. Marazziti D., Carter C.S., Carmassi C., Vecchia A. Della, Mucci F., Pagni G., Carbone M.G., Baroni S., Giannaccini G., Palego L., Dell'Osso L. Sex matters:

The impact of oxytocin on healthy conditions and psychiatric disorders. // *Compr. psychoneuroendocrinology*. 2023. V. 13. P. 100165.

139. Marcinkowska A.B., Biancardi V.C., Winklewski P.J. Arginine Vasopressin, Synaptic Plasticity, and Brain Networks. // *Curr. Neuropharmacol.* 2022. V. 20. P. 2292–2302.

140. Mardanpour M.B., Ghavidel N., Asadi S., Khodagholi F. Paternal stress in rats increased oxytocin, oxytocin receptor, and arginine vasopressin gene expression in the male offspring amygdala with no effect on their social interaction behaviors. // *Neuroreport*. 2022. V. 33. P. 48–54.

141. Matthews T., Danese A., Wertz J., Odgers C.L., Ambler A., Moffitt T.E., Arseneault L. Social isolation, loneliness and depression in young adulthood: a behavioural genetic analysis. // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2016. V. 51. P. 339–348.

142. Mayasich S.A., Clarke B.L. Vasotocin and the origins of the vasopressin/oxytocin receptor gene family. // *Vitam. Horm.* 2020. V. 113. P. 1–27.

143. McEwen B.S. Neurobiological and systemic effects of chronic stress. // *Chronic Stress*. 2017. V. 1. P. 24–33.

144. McEwen B.S., Milner T.A. Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain. // *J. Neurosci. Res.* 2017. V. 95. P. 24–39.

145. Meisenberg G., Simmons W.H. Behavioral effects of intracerebroventricularly administered neurohypophyseal hormone analogs in mice. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1982. V. 16. P. 819–825.

146. Mens W.B.J., Witter A., Wimersma Greidanus T.B. Van. Penetration of neurohypophyseal hormones from plasma into cerebrospinal fluid (CSF): Half-times of disappearance of these neuropeptides from CSF. // *Brain Res.* 1983. V. 262. P. 143–149.

147. Mishima K., Tsukikawa H., Miura I., Inada K., Abe K., Matsumoto Y., Egashira N., Iwasaki K., Fujiwara M. Ameliorative effect of NC-1900, a new AVP4–9 analog, through vasopressin V1A receptor on scopolamine-induced impairments of spatial memory in the eight-arm radial maze. // *Neuropharmacology*. 2003. V. 44. P. 541–552.

148. Moore F. Evolutionary Precedents for Behavioral Actions of Oxytocin and Vasopressin. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1992. V. 652. P. 156–165.
149. Morel A., O'Carroll A.-M., Brownstein M.J., Lolait S.J. Molecular cloning and expression of a rat *V1a* arginine vasopressin receptor. // *Nature*. 1992. V. 356. P. 523–526.
150. Morris R., Salt T., Sofroniew M., Hill R. Actions of microiontophoretically applied oxytocin, and immunohistochemical localization of oxytocin, vasopressin and neurophysin in the rat caudal medulla. // *Neurosci. Lett.* 1980a.
151. Mosconi M.W., Sweeney J.A. Sensorimotor dysfunctions as primary features of autism spectrum disorders. // *Sci. China Life Sci.* 2015. V. 58. P. 1016–1023.
152. Nagao S. Vasopressin and blood-brain barrier. // *No To Shinkei*. 1998. V. 50. P. 809–15.
153. Nelovkov A., Sütt S., Raud S., Vasar E., Kõks S. Screen for genes in periaqueductal grey of male Wistar rats related to reduced exploratory activity in the elevated plus-maze. // *Behav. Brain Res.* 2007. V. 183. P. 8–17.
154. Nelson R.J., Chiavegatto S. Molecular basis of aggression. // *Trends Neurosci.* 2001. V. 24. P. 713–719.
155. Nephew B.C., Bridges R.S. Central actions of arginine vasopressin and a *V1a* receptor antagonist on maternal aggression, maternal behavior, and grooming in lactating rats. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2008. V. 91. P. 77–83.
156. Neumann I.D., Landgraf R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: Implications for anxiety, depression, and social behaviors. // *Trends Neurosci.* 2012. V. 35. P. 649–659.
157. Newman S.W. The medial extended amygdala in male reproductive behavior. A node in the mammalian social behavior network. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999. V. 877. P. 242–257.
158. Nicolini C., Fahnstock M. The valproic acid-induced rodent model of autism. // *Exp. Neurol.* 2018. V. 299. P. 217–227.
159. Nishioka N., Hirai S. ichi, Mizuno K., Osada S. ichi, Suzuki A., Kosaka K., Ohno S. Wortmannin inhibits the activation of MAP kinase following vasopressin *V1* receptor stimulation. // *FEBS Lett.* 1995. V. 377. P. 393–398.

160. Novothy S., Evers M., Barboza K., Rawitt P., Hollander E. 16 Neurobiology of affiliation: implications for autism spectrum disorders. // *Pediatr. Psychopharmacol. Princ. Pract.* 2002. P. 195.
161. Ostrowski N.L., Lolait S.J., Young W.S. Cellular localization of vasopressin V1a receptor messenger ribonucleic acid in adult male rat brain, pineal, and brain vasculature. // *Endocrinology.* 1994. V. 135. P. 1511–1528.
162. Packard M.G., Ettenberg A. Effects of peripherally injected vasopressin and des-glycinamide vasopressin on the extinction of a spatial learning task in rats. // *Regul. Pept.* 1985. V. 11. P. 51–63.
163. Pandya M., Altinay M., Malone D.A., Anand A. Where in the brain is depression? // *Curr. Psychiatry Rep.* 2012. V. 14. P. 634–642.
164. Papadimitriou A., Priftis K.N. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. // *Neuroimmunomodulation.* 2009. V. 16. P. 265–271.
165. Park C., Kim D. The centrality of depression and anxiety symptoms in major depressive disorder determined using a network analysis. // *J. Affect. Disord.* 2020. V. 271. P. 19–26.
166. Pedersen C.A., Boccia M.L. Oxytocin links mothering received, mothering bestowed and adult stress responses. // *Stress.* 2002. V. 5. P. 259–267.
167. Perras B., Marshall L., Köhler G., Born J., Fehm H.L. Sleep and endocrine changes after intranasal administration of growth hormone-releasing hormone in young and aged humans. // *Psychoneuroendocrinology.* 1999. V. 24. P. 743–757.
168. Peter J., Burbach H., Adan R.A.H., Lolait S.J., Leeuwen F.W. van, Mezey E., Palkovits M., Barberis C. Molecular neurobiology and pharmacology of the Vasopressin/Oxytocin receptor family. // *Cell. Mol. Neurobiol.* 1995. V. 15. P. 573–595.
169. Petersen M.B. The effect of vasopressin and related compounds at V1a and V2 receptors in animal models relevant to human disease. // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006. V. 99. P. 96–103.
170. Pittman Q.J., Wilkinson M.F. Central arginine vasopressin and endogenous antipyresis. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1992. V. 70. P. 786–790.
171. Plihal W., Krug R., Pietrowsky R., Fehm H.L., Born J. Corticosteroid receptor mediated effects on mood in humans. // *Psychoneuroendocrinology.* 1996. V. 21. P. 515–523.

172. Ponomareva N.S., Voskresenskaya O.G., Kamenskii A.A., Golubovich V.P., Ashmarin I.P. Improvements in the selective perception and training of rats using an original analog of the C-terminal fragment of vasopressin. // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2000. V. 30. P. 225–229.
173. Poon L.W. Vasopressin and memory. // *Lancet.* 1978. V. 311. P. 557.
174. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. // *Eur. J. Pharmacol.* 1978. V. 47. P. 379–391.
175. Price C.J., Banks P.B. Food quality and conspicuousness shape improvements in olfactory discrimination by mice. // *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 2017. V. 284. P. 20162629.
176. Raadsheer F.C., Tilders F.J.H., Swaab D.F. Similar Age Related Increase of Vasopressin Colocalization in Paraventricular Corticotropin-Releasing Hormone Neurons in Controls and Alzheimer Patients. // *J. Neuroendocrinol.* 1994. V. 6. P. 131–133.
177. Rabhi M., Ugrumov M. V., Goncharevskaya O.A., Bengelloun W., Calas A., Natochin Y. V. Development of the hypothalamic vasopressin system and nephrons in *Meriones shawi* during ontogenesis. // *Anat. Embryol. (Berl).* 1996. V. 193. P. 281–296.
178. Rana T., Behl T., Sehgal A., Singh S., Sharma N., Abdeen A., Ibrahim S.F., Mani V., Iqbal M.S., Bhatia S., Abdel Daim M.M., Bungau S. Exploring the role of neuropeptides in depression and anxiety. // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry.* 2022. V. 114. P. 110478.
179. Reijmers L.G., Ree J.M., Spruijt B.M., Burbach J.P.H., Wied D. De. Vasopressin metabolites: A link between vasopressin and memory? // *Prog. Brain Res.* 1999. V. 119. P. 523–535.
180. Reymond-Marron I., Raggenbass M., Zaninetti M. Vasopressin facilitates glycinergic and GABAergic synaptic transmission in developing hypoglossal motoneurons. // *Wiley Online Libr.* 2005. V. 21. P. 1601–1609.
181. Richmond C.A. The role of arginine vasopressin in thermoregulation during fever. // *J. Neurosci. Nurs.* 2003. V. 35. P. 281–286.

182. Rigney N., Vries G.J. De, Petrulis A., Young L.J. Oxytocin, Vasopressin, and Social Behavior: From Neural Circuits to Clinical Opportunities. // *Endocrinol. (United States)*. 2022. V. 163. P. bqac111.
183. Rigney N., Vries G.J. de, Petrulis A. Modulation of social behavior by distinct vasopressin sources. // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023. V. 14. P. 1127792.
184. Rogers Flattery C.N., Coppeto D.J., Inoue K., Rilling J.K., Preuss T.M., Young L.J. Distribution of brain oxytocin and vasopressin V1a receptors in chimpanzees (*Pan troglodytes*): comparison with humans and other primate species. // *Brain Struct. Funct.* 2022. V. 227. P. 1907–1919.
185. Rurua M., Machavariani K., Sanikidze T., Shoshiashvili V., Pachkoria E., Ratiani L. The role of angiotensin -2 in the pathogenesis of septic shock during multiorgan dysfunction syndrome (review). // *Georgian Med. News*. 2022. P. 157–161.
186. Sahgal A. A critique of the vasopressin-memory hypothesis. // *Psychopharmacology (Berl)*. 1984. V. 83. P. 215–228.
187. Salomé N., Salchner P., Viltart O., Sequeira H., Wigger A., Landgraf R., Singewald N. Neurobiological correlates of high (HAB) versus low anxiety-related behavior (LAB): differential Fos expression in HAB and LAB rats. // *Biol. Psychiatry*. 2004. V. 55. P. 715–723.
188. Sato H., Tanaka T., Kasai K., Kita T., Tanaka N. Role of p38 mitogen-activated protein kinase on renal dysfunction after hemorrhagic shock in rats. // *Shock*. 2005. V. 24. P. 488–494.
189. Sato T., Tanaka K., Ohnishi Y., Teramoto T., Hirate K., Nishikawa T. [The ameliorating effects of a novel NC-1900 on impairments of learning/memory caused by glutamic acid]. // *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1999. V. 114 Suppl 1. P. 198P-203P.
190. Sato T., Tanaka K., Ohnishi Y., Teramoto T., Hirate K., Nishikawa T. [The improvement of memory retention and retrieval of a novel vasopressin fragment analog NC-1900]. // *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2002. V. 120. P. 57P-60P.
191. Sato T., Tanaka K., Teramoto T., Ohnishi Y., Hirate K., Irifune M., Nishikawa T. Facilitative effect of a novel AVP fragment analog, NC-1900, on memory retention and recall in mice. // *Peptides*. 2004. V. 25. P. 1139–1146.

192. Schank J. Early locomotor and social effects in vasopressin deficient neonatal rats. // *Behav. Brain Res.* 2009. V. 197. P. 166–177.
193. Schatz K. The Role of Hindbrain Vasopressin in Social and Locomotor Behavior in Adolescent Rats. // 2022.
194. Scott L. V., Dinan T.G. Vasopressin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: Implications for the pathophysiology of depression. // *Life Sci.* 1998. V. 62. P. 1985–1998.
195. Scott L. V., Dinan T.G. Vasopressin as a target for antidepressant development: An assessment of the available evidence. // *J. Affect. Disord.* 2002. V. 72. P. 113–124.
196. Shahidi S., Asl S.S., Komaki A., Hashemi-Firouzi N. The effect of chronic stimulation of serotonin receptor type 7 on recognition, passive avoidance memory, hippocampal long-term potentiation, and neuronal apoptosis in the amyloid β protein treated rat. // *Psychopharmacology (Berl)*. 2018. V. 235. P. 1513–1525.
197. Shattock P., Whiteley P. Biochemical aspects in autism spectrum disorders: Updating the opioid-excess theory and presenting new opportunities for biomedical intervention. // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2002. V. 6. P. 175–183.
198. Sigman M.D., Kasari C., Kwon J. -H, Yirmiya N. Responses to the Negative Emotions of Others by Autistic, Mentally Retarded, and Normal Children. // *Child Dev.* 1992. V. 63. P. 796–807.
199. Slotnick S.D. Sex differences in the brain. // *Cogn. Neurosci.* 2021. V. 12. P. 103–105.
200. Sofroniew M. Vascular and neural projections of hypothalamic neurones producing neurohypophysial or ACTH-related peptides. // 1982.
201. Sokolowski K., Corbin J.G. Wired for behaviors: From development to function of innate limbic system circuitry. // *Front. Mol. Neurosci.* 2012.
202. Song L., Wu X., Wang J., Guan Y., Zhang Y., Gong M., Wang Y., Li B. Antidepressant effect of catalpol on corticosterone-induced depressive-like behavior involves the inhibition of HPA axis hyperactivity, central inflammation and oxidative damage probably via dual regulation of NF- κ B and Nrf2. // *Brain Res. Bull.* 2021. V. 177. P. 81–91.

203. Spets D.S., Jeye B.M., Slotnick S.D. Different patterns of cortical activity in females and males during spatial long-term memory. // *Neuroimage*. 2019. V. 199. P. 626–634.
204. Steensma T.D., Kreukels B.P.C., Vries A.L.C. de, Cohen-Kettenis P.T. Gender identity development in adolescence. // *Horm. Behav.* 2013. V. 64. P. 288–297.
205. Stribley J.M., Carter C.S. Developmental exposure to vasopressin increases aggression in adult prairie voles. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999. V. 96. P. 12601–12604.
206. Strupp B.J., Bunsey M., Bertsche B., Levitsky D.A., Kesler M. Enhancement and impairment of memory retrieval by a vasopressin metabolite: An interaction with the accessibility of the memory. // *Behav. Neurosci.* 1990. V. 104. P. 268–276.
207. Sue Carter C. Oxytocin and human evolution. // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2018. V. 35. P. 291–319.
208. Tanabe S., Shishido Y., Furushiro M., Kado K., Hashimoto S., Yokokura T., Ohsawa T. Facilitation of Passive Avoidance Response by Newly Synthesized Cationized Arginine Vasopressin Fragment 4-9 in Rats. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1997. V. 57. P. 251–256.
209. Tanabe S., Shishido Y., Nakayama Y., Furushiro M., Hashimoto S., Terasaki T., Tsujimoto G., Yokokura T. Effects of Arginine-Vasopressin Fragment 4–9 on Rodent Cholinergic Systems. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999. V. 63. P. 549–553.
210. Tanoue A., Ito S., Honda K., Oshikawa S., Kitagawa Y., Koshimizu T., Mori T., Tsujimoto G. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. // *J. Clin. Invest.* 2004. V. 113. P. 302–309.
211. Tartaglione A.M., Schiavi S., Calamandrei G., Trezza V. Prenatal valproate in rodents as a tool to understand the neural underpinnings of social dysfunctions in autism spectrum disorder. // *Neuropharmacology*. 2019. V. 159. P. 107477.
212. Tendis S., Klingberg F., Schaefer W. Arginine-vasopressin and lysine-vasopressin have different effects on spontaneous behaviour of rats. // *Biomed. Biochim. Acta*. 1987. V. 46. P. 719–25.

213. Török B., Varga J., Zelena D. Vasopressin as a Possible Link between Sleep-Disturbances and Memory Problems. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022a. V. 23. P. 15467.
214. Toufexis D., Davis C., Hammond A., Davis M. Sex differences in hormonal modulation of anxiety measured with light-enhanced startle: Possible role for arginine vasopressin in the male. // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. P. 9010–9016.
215. Trask S., Thrailkill E.A., Bouton M.E. Occasion setting, inhibition, and the contextual control of extinction in Pavlovian and instrumental (operant) learning. // *Behav. Processes.* 2017. V. 137. P. 64–72.
216. Trembleau A., Ugrumov M., Roche D., Calas A. Vasopressin and oxytocin gene expression in intact rats and under catecholamine deficiency during ontogenesis. // *Brain Res. Bull.* 1995. V. 37. P. 437–448.
217. Treschan T.A., Peters J., Warltier D.C. The Vasopressin System. // *Anesthesiology.* 2006. V. 105. P. 599–612.
218. Tseng K.Y., Chambers R.A., Lipska B.K. The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. // *Behav. Brain Res.* 2009. V. 204. P. 295.
219. Ugrumov M. V. 1999a. Mechanisms of neuroendocrine regulation : Nauka. P. 298.
220. Ugrumov M. V. Magnocellular vasopressin system in ontogenesis: Development and regulation. // *Microsc. Res. Tech.* 2002. V. 56. P. 164–171.
221. Uzbay T. Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi. // *Klin. Psikiyatr. Derg.* . 2004. P. 1–11.
222. Valenti G., Tamma G. The vasopressin–aquaporin-2 pathway syndromes. // *Handb. Clin. Neurol.* 2021. V. 181. P. 249–259.
223. Vignato J.A., Gumusoglu S.B., Davis H.A., Scroggins S.M., Hamilton W.S., Brandt D.S., Pierce G.L., Knosp B.A., Santillan D.A., Santillan M.K. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use in Pregnancy and Protective Mechanisms in Preeclampsia. // *Reprod. Sci.* 2023. V. 30. P. 701–712.
224. Vorhees C. V., Williams M.T. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. // *Nat. Protoc.* 2006. V. 1. P. 848–858.

225. De Vries G.J., Buijs R.M., Leeuwen F.W., Caffé A.R., Swaab D.F. The vasopressinergic innervation of the brain in normal and castrated rats. // *J. Comp. Neurol.* 1985. V. 233. P. 236–254.
226. Wacker D.W., Ludwig M. Vasopressin, oxytocin, and social odor recognition. // *Horm. Behav.* 2012. V. 61. P. 259–265.
227. Wagner G.C., Reuhl K.R., Cheh M., McRae P., Halladay A.K. A New Neurobehavioral Model of Autism in Mice: Pre- and Postnatal Exposure to Sodium Valproate. // *J. Autism Dev. Disord.* 2006. V. 36. P. 779–793.
228. Wang Z., Ferris C.F., Vries G.J. De. Role of septal vasopressin innervation in paternal behavior in prairie voles (*Microtus ochrogaster*). // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994. V. 91. P. 400–404.
229. Webster A.B., Brooks R.J. Social Behavior of *Microtus pennsylvanicus* in Relation to Seasonal Changes in Demography. // *J. Mammal.* 1981. V. 62. P. 738.
230. Weissmann-Brenner A., Simchen M.J., Zlilberberg E., Kalter A., Welsz B., Achiron R., Dulitzky M. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2012. V. 91. P. 844–849.
231. Wersinger S.R., Ginns E.I., O'Carroll A.M., Lolait S.J., Young W.S. Vasopressin V1b receptor knockout reduces aggressive behavior in male mice. // *Mol. Psychiatry.* 2002. V. 7. P. 975–984.
232. Wied D. De. Neuropeptides in learning and memory processes. // *Behaviorol brain reserch.* 1997. V. 83. P. 83–90.
233. Wigger A., Sánchez M.M., Mathys K.C., Ebner K., Frank E., Liu D., Kresse A., Neumann I.D., Holsboer F., Plotsky P.M., Landgraf R. Alterations in central neuropeptide expression, release, and receptor binding in rats bred for high anxiety: critical role of vasopressin. // *Neuropsychopharmacology.* 2004. V. 29. P. 1–14.
234. Wimersma Greidanus T.B. van, Jolles J., Wied D. De. Hypothalamic neuropeptides and memory. // *Acta Neurochir. (Wien).* 1985. V. 75. P. 99–105.
235. Wimersma Greidanus T.B. van, Ree J.M. van, Wied D. de. Vasopressin and memory. // *Pharmacol. Ther.* 1983. V. 20. P. 437–458.
236. Winnicka M.M., Wisniewski K. Dopaminergic projection to the central amygdala mediates the facilitatory effect of cck-8us and caerulein on memory in rats. // *Pharmacol. Res.* 1999a. V. 39. P. 445–450.

237. Winnicka M.M., Wisniewski K. Disruption of temporo-entorhinal connections abolishes the facilitatory effect of angiotensins on memory in rats. // *Pharmacol. Res.* 1999b. V. 40. P. 53–59.
238. Winnicka M.M., Wiśniewski K. Disruption of temporo-entorhinal connections abolishes recognition memory-enhancing effect of angiotensins in rats. // *Gen. Pharmacol. Vasc. Syst.* 1999c. V. 33. P. 91–97.
239. Yamashita T., Kawamota K., Kawashima S. Arginine Vasopressin Contents of the Hypothalamus and Pituitary during Fetal and Postnatal Development in the Mouse. (mouse/radioimmunoassay/vasopressin/neurosecretion). // *Dev. Growth Differ.* 1988. V. 30. P. 563–571.
240. Yamato T., Casas C.P., Yamamoto H., Elsegood M.R.J., Dale S.H., Redshaw C. Regioselective Synthesis and Inclusion Properties of distal-Bis[(2-pyridylmethyl) oxy]tetrathiacalix[4]arenes. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2006. V. 54. P. 261–269.
241. You Y., Yoh Kim C., Yan G., Park J.S. Surface models and true-color sectioned images of hypothalamic nuclei and its neighboring structures. // *Technol. Heal. Care.* 2022. V. 30. P. 27–36.
242. Young L.J., Wang Z. The neurobiology of pair bonding. // *Nat. Neurosci.* 2004. V. 7. P. 1048–1054.
243. Zelena D. Vasopressin in Health and Disease with a Focus on Affective Disorders. // *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* 2012. V. 12. P. 286–303.
244. Zelena D. Comparison of natural and artificial vasopressin deficiency: why the latter is lethal? // *Vavilov J. Genet. Breed.* 2016. V. 20. P. 228–233.
245. Zeynalov E., Jones S.M., Elliott J.P. Vasopressin and vasopressin receptors in brain edema. *C.* 291–312.
246. Zhang L., Eiden L.E. Two ancient neuropeptides, PACAP and AVP, modulate motivated behavior at synapses in the extrahypothalamic brain: a study in contrast. // *Cell Tissue Res.* 2019. V. 375. P. 103–122.
247. Zhu X., Birnbaumer L. G protein subunits and the stimulation of phospholipase C by Gs- and Gi-coupled receptors: Lack of receptor selectivity of G α 16 and evidence for a synergic interaction between G $\beta\gamma$ and the α subunit of a receptor-activated G protein. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1996. V. 93. P. 2827–2831.

248. Zimmerman J.L. The municipal accounting maze: An analysis of political incentives. // J. Account. Res. 1977. V. 15. P. 107.
249. Zlokovic B. V. Cerebrovascular permeability to peptides: manipulations of transport systems at the blood-brain barrier. // Pharm. Res. 1995. V. 12. P. 1395–1406.
250. Zubkova O. V. Experimental investigation of the neuromediator and water-ion metabolism state under the magnet-laser influence. // Klin. Khir. 2012. P. 55–60.