УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК, 2022, том 53, № 4, с. 50–61

УДК 612.822.56

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ, НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ, МИТОГЕННЫЕ, АНТИОКСИДАНТНЫЕ, АНТИАПОПТОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВАЗОПРЕССИНА

© 2022 г. С. Г. Белокоскова[a], *, С. Г. Цикунов[a], **

[a]*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, 197376 Россия*

**e-mail: belokoskova.s@yandex.ru*

***e-mail: secikunov@yandex.ru*

Поступила в редакцию 12.04.2022 г.
После доработки 30.05.2022 г.
Принята к публикации 02.06.2022 г.

Вазопрессинергическая система вовлечена в регуляцию многочисленных физиологических функций. Обзор фокусируется на менее изученной роли аргинин-вазопрессина и его рецепторов в регуляции процессов роста, развития и репарации различных тканей и органов. Аргинин-вазопрессин путем активации рецепторов 1а-типа реализует нейротрофические, нейропротективные, антиоксидантные, антиапоптотические эффекты, стимулирует митогенез; посредством активации рецепторов 2-го типа проявляет антиметастатические, анксиолитические, антидепрессивные свойства, стимулирует высвобождение нейротрофических факторов. Агонист рецепторов аргинин-вазопрессина 2-го типа снижает выраженность вызванных ишемией мозга психоневрологических нарушений, а также расстройств эмоций, социального и двигательного поведения при нарушениях нейроразвития.

Ключевые слова: вазопрессин, пролиферация, дифференциация, митогенез, нейрогенез, BDNF, NGF, инсульт, стресс, расстройства аутистического спектра

DOI: 10.31857/S0301179822030055

ВВЕДЕНИЕ

Нейропептид вазопрессин вовлечен в широкий спектр физиологических процессов, включая регуляцию гомеостаза и модуляцию поведения [24, 105]. Вазопрессин состоит из 9 аминокислот. У грызунов и человека в позиции "8" расположен аргинин, тогда как у парнокопытных, в том числе у свиней – лизин. Соответственно, в литературе вазопрессин у грызунов и человека фигурирует под названием аргинин-вазопрессин (АВП). Ген, кодирующий АВП у человека, расположен на 20 хромосоме [92]. Выделяют периферическую и центральную вазопрессинергическую системы. АВП, относящийся к периферической вазопрессинергической системе, синтезируется в крупноклеточных нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса (ПВЯ, СОЯ), откуда пептид транспортируется в заднюю долю гипофиза [105]. В условиях гиперосмолярности, гипотензии, гиповолемии АВП высвобождается из гипофиза в периферическое кровообращение [24]. Как гормон, АВП проявляет антидиуретические и вазоконстрикторные свойства. АВП, будучи небольшим пептидом, легко фильтруется через клубочки почек и в неметаболизированном виде экскретируется с мочой. В нормальных физиологических условиях, концентрация АВП в плазме крови очень низкая: менее 2 пг/мл, что вызывает определенные трудности для его измерения. В этой связи в качестве маркера уровня секреции АВП используется копептин, который секретируется вместе с АВП в эквимолярных количествах, его содержание легко поддается оценке [75].

Центральная вазопрессинергическая система включает места синтеза и высвобождения АВП в

Сокращения: АВП – аргинин-вазопрессин; АКТГ – адренокортикотропный гормон; АФК – активные формы кислорода; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система; ГКС – глюкокортикостероиды; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; КТРГ – кортикотропин рилизинг гормон; ПВЯ – паравентрикулярное ядро гипоталамуса; ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство; РАС – расстройства аутистического спектра; СОЯ – супраоптическое ядро гипоталамуса; V1aR – рецепторы вазопрессина 1а-типа; V1bR – рецепторы 1b-типа; V2R – рецепторы 2 типа; NGF – фактор роста нервов; BDNF – мозговой нейротрофический фактор.

мозге, где нейропептид вызывает центральные эффекты, связанные с его влиянием на возбудимость нейронов и модуляцию синаптической передачи. АВП, относящийся к этой системе, синтезируется в мелкоклеточных нейронах ПВЯ; затем перемещается в портальное капиллярное сплетение гипоталамуса (переднюю долю гипофиза), где вместе с кортикотропин рилизинг гормоном (КТРГ) регулирует высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ) [64, 105]. Часть аксонов парвоцеллюлярных нейронов, синтезирующих АВП, проецируется в другие области головного и спинного мозга. Имеются также экстрагипоталамические места синтеза АВП, включая ядро ложа конечной полоски, медиальную миндалину, голубое пятно, гиппокамп, дорзальную тегментальную область, парабрахиальные ядра, обонятельную луковицу, хориоидальное сплетение [16, 45]. АВП высвобождается из терминалей аксонов, тел и дендритов нейросекреторных клеток [70], что обеспечивает его местные реакции или реакции на отдалении [70, 75].

АВП проявляет свои эффекты через три подтипа рецепторов, связанных с G-белком, результаты активации которых отличаются путями передачи сигнала: рецепторы 1-го типа (V1R: V1aR, V1bR) и 2-го типа (V2R) [26, 64, 105]. Гены, кодирующие V1aR, V1bR, V2R, у человека локализованы на хромосомах 12q14, 1q32, и Xq28 соответственно [23]. Свойства рецепторов АВП хорошо изучены у грызунов. Связывание нейропептида с соответствующим рецепторным триггером вызывает конформационные изменения в структуре G-рецепторов, что приводит к активации G-белков. V1aR и V1bR активируют Gq-белок, V2R – Gs-белок, затем реализуют свои эффекты через сигнальные пути вторичных мессенджеров [109]. V1R передают сигнал путем активации фосфолипазы C, что вызывает повышение уровня внутриклеточного кальция и активности протеинкиназы C [84]. V2R передают сигнал через аденилатциклазу [109]. Аденилатциклаза индуцирует образование циклического аденозинмонофосфата, который вступает во взаимодействие с протеинкиназой A и ионными каналами, связанными с циклическими нуклеотидами.

Рецепторы АВП у грызунов представлены в головном мозге и на периферии. В мозге преобладают V1aR [57, 64]. У крыс матричная РНК (мРНК) V1aR выявлена в ядрах гипоталамуса (ПВЯ, супрахиазматических, вентромедиальных, дуговых), коре, обонятельной луковице, лимбических структурах (в латеральной перегородке, гиппокампе, миндалине, добавочном ядре), ядрах таламуса, черной субстанции, в верхних коленчатых телах, вентральной покрышке, голубом пятне, ядрах дорзального шва, солитарного тракта и оливы, в ретикулярной формации, спинальных ядрах тройничного нерва, мозжечке, area postrema, кортиевом органе, спинном мозге, хориоидальном сплетении, сосудах обонятельной луковицы и интерпедункулярного ядра, интра- и экстрапаренхиматозных сосудах мозга [47, 85, 86, 111]. В культуре клеток коры крыс показана экспрессия мРНК V1aR в нейронах, астроцитах, олигодендроцитах и микроглии [118].

V1bR в большом количестве присутствуют в передней доле гипофиза, в меньшем количестве – в ядрах гипоталамуса (ПВЯ, СОЯ, супрахиазматических, дорзомедиальных), коре, обонятельной луковице, лимбических структурах (латеральной перегородке, гиппокампе, миндалине), мозжечке, хвостатом ядре, зрительном бугре, черной субстанции, моторных ядрах блуждающего нерва, красных ядрах, в циркумвентрикулярных органах [42, 52, 69, 114, 120]. У новорожденных крыс мРНК V2R обнаружена в переднем мозге, обонятельной луковице, гиппокампе, мозжечке, в улитке среднего уха, в эпителиальных и эндотелиальных клетках хориоидального сплетения [39, 47, 59, 78]; у взрослых крыс – в гиппокампе и мозжечке [54, 59, 84, 115].

На периферии V1aR обнаружены в гладкомышечных клетках сосудов, коре надпочечников, печени, жировой и костной ткани; V1bR – в коре надпочечников, поджелудочной железе, жировой ткани, почках, сердце, легких, молочных железах; V2R – на базальной мембране собирательных трубок почек, в клетках альвеолярного эпителия, коре надпочечников, костной ткани [57, 64, 75].

УЧАСТИЕ АВП В РАЗВИТИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нейротрофические свойства АВП

АВП и его рецепторы экспрессируются в мозге у крыс в раннем пренатальном и постнатальном периоде [24]. Пептид выявляется в мозге у мышей с 14–16 дня гестации. У крыс мРНК V1aR и V2R обнаруживается в конечном мозге с 12–20 дня гестации, в гипоталамусе человека – на 11 неделе [24, 39, 50]. У крыс линии Браттлеборо с наследственным дефицитом АВП выявляются региональные нарушения развития мозга в виде снижения объема коры головного мозга, мозжечка и продолговатого мозга [28, 29]. Введение таким животным АВП в пренатальном периоде частично предотвращает формирование морфологических нарушений. Экспрессия АВП и его рецепторов в мозге в раннем пренатальном и постнатальном периоде, связь дефицита АВП с церебральными структурными нарушениями может отражать участие пептида в развитии мозга.

Имеются данные о влиянии АВП на формирование двигательной функции. Известно, что плотность рецепторов АВП в ядрах ствола мозга максимальна в перинатальный период, с возрас-

том снижается [68]. На срезах ствола мозга новорожденных крыс АВП в дозе 0.1–1 микромоль (мкмоль) повышал активность мотонейронов в ядрах лицевого и подъязычного нервов [18, 87], что отражало влияние нейропептида на их функциональное состояние на ранних этапах формирования двигательной функции.

Показано влияние АВП на морфологию нейронов и дендритов в раннем и позднем онтогенезе. АВП и его метаболиты, АВП(4-8) и АВП(4-9), агонисты V1aR в культуре эмбриональных нейронов, нейронов гиппокампа и коры взрослых крыс ускоряли рост аксонов, увеличивали их длину и диаметр, число ответвлений [31, 33, 38, 108]. Такие эффекты наблюдались после 24–96-часовой экспозиции пептидов в концентрации 0.1–1 мкмоль, были связаны с повышением уровня внутриклеточного кальция. Поскольку продукция АВП в мозге у грызунов наблюдается в раннем пренатальном и постнатальном периоде [24, 39], нейротрофические свойства пептида создают условия для формирования большего количества функциональных связей, что важно в процессах роста, развития мозга и его репарации после повреждений.

У детей с нарушениями нейроразвития и клиническими проявлениями в виде расстройств аутистического спектра (РАС) выявлена ассоциация содержания АВП в плазме крови и наличием морфологических и функциональных аномалий развития мозга [101]. Низкие уровни АВП в крови коррелировали со снижением объема гипоталамуса, увеличением миндалины и гиппокампа, наличием аберрантных нейрональных связей.

РОЛЬ АВП В МИТОГЕНЕЗЕ, ПРОЛИФЕРАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ КЛЕТОК

Влияние АВП на пролиферацию клеток периферических тканей

Пролиферация – разрастание тканей путем размножения клеток делением. АВП, проявляя свойства митогена, подготавливает клетку к делению (митозу) [64]. У грызунов АВП проявлял пролиферативные эффекты в культуре клеток эмбриональных фибробластов, у взрослых животных – в клетках почек, печени, надпочечников, кишечника, сердца, скелетных мышц [41, 44, 63, 99, 121]. Такие эффекты наблюдались в присутствии пептида в наномолярных и микромолярных концентрациях, были связаны с повышением уровня внутриклеточного кальция [41, 44]. Эти свойства эндогенного АВП лежат в основе структурных перестроек при повреждениях тканей и органов.

Вазопрессинергическая система вовлечена в формирование миокарда и скелетных мышц у грызунов. Активация всех типов рецепторов АВП способствует дифференцировке стволовых клеток в кардиомиоциты у крыс [48, 51]. В культуре клеток активация V1aR способствовала дифференцировке миобластов в скелетные миоциты [80, 97], что было обусловлено участием генетических и эпигенетических механизмов [97, 104].

АВП реализует пролиферативные эффекты при регенерации печеночной ткани и скелетных мышц. У крыс линии Браттлеборо, перенесших частичную гепатэктомию, отмечалось снижение потенциала регенерации клеток печени, активация V1aR его повышала [81, 95]. АВП, активируя V1aR, ускорял репаративные процессы в скелетных мышцах после их повреждений у мышей [110].

Вместе с тем, АВП вовлечен не только в физиологический, но и в патологический рост клеток. При гипертензии избыточная пролиферация кардиальных фибробластов вызывает формирование гипертрофии левого желудочка. АВП (0.1–1 мкмоль) ускорял рост фибробластов в миокарде у крыс [118]. Установлено, что этот процесс связан с избыточной активацией V1aR [116].

Показано влияние АВП на опухолевый рост. У крыс линии Браттлеборо наблюдалось замедление роста перевиваемой карциносаркомы [61]. Активация V1aR потенцировала опухолевый рост в клетках рака молочной железы человека [60]. Напротив, агонисты V2R в малых дозах (0.1 мкмоль) демонстрировали антиметастатические эффекты в культивированных клеточных линиях рака человека [20, 103].

Влияние АВП на пролиферацию клеток нервной системы

Астроциты – глиальные клетки головного мозга, влияющие на рост, развитие и активность нейронов, нейрогенез, синаптогенез, трансмиссию нейромедиаторов, миелинизацию и нейропластичность [14, 67]. Астроциты обеспечивают связь между нейронами, капиллярами, клетками эпендимы желудочков головного мозга и центральным каналом спинного мозга; вовлечены в модуляцию церебрального кровотока, регуляцию барьерных функций и метаболизма мозга [40, 67]. Нейрогенез включает пролиферацию клеток-предшественниц, их миграцию и дифференцировку, образование нового функционирующего нейрона [14, 67]. Наиболее активный в период пренатального развития, нейрогенез сохраняется во взрослом мозге, протекает главным образом в субвентрикулярной зоне боковых желудочков и субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа [40]. Установлено, что в этих зонах мозга специализированные астроциты как стволовые клетки на протяжении всей жизни генерируют новые нейроны [72]. В других зонах мозга, в том

числе, в паренхиме мозга, стриатуме и полосатом теле астроциты как латентные стволовые клетки при определенных условиях также могут перепрограммироваться и образовывать новые нейроны [72]. Поскольку астроциты составляют значительную часть всех клеток мозга (10–20% у мышей) [107] и распределены по всей центральной нервной системе, эти клетки имеют значимый нейрогенный потенциал. Астроциты влияют на нейрогенез через стимуляцию экспрессии факторов роста, включая мозговой нейротрофический фактор (brain neurotrophic factor, BDNF) и фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) [67].

Показано влияние АВП на функциональную активность астроцитов. Агонист V1aR повышал пролиферативную активность астроцитов в культуре клеток гиппокампа и эмбриональных клеток коры у крыс [32, 100, 125].

АВП – МОДУЛЯТОР ВЫСВОБОЖДЕНИЯ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Влияние АВП на пролиферацию и дифференцировку клеток, нейрогенез связывают с индукцией экспрессии в мозге нейротрофических факторов, в том числе NGF и BDNF [64, 75]. NGF обнаруживается в коре, гиппокампе и гипофизе, в меньшем количестве в базальных ганглиях, таламусе, спинном мозге и сетчатке [94]. NGF потенцирует рост нейронов, влияет на их выживание [11, 27].

Внутриклеточный сигнальный белок BDNF вовлечен в рост, развитие, функционирование нервной системы, в процессы репарации [27, 82]. BDNF синтезируется в эндоплазматической сети в виде предшественника (pre-pro-BDNF), затем подвергается расщеплению с образованием незрелой (proBDNF) и зрелой формы нейротрофина (mBDNF) [112]. pro-BDNF с молекулярной массой (а. е. м.) 34 килодальтона, проявляет высокое сродство с рецепторами нейротрофинов p75 (p75NTR), активация которых вызывает апоптоз, ретракцию дендритов и синапсов [112]. mBDNF (а. е. м. ~14 килодальтона), активируя тирозинкиназные рецепторы B (TrkB), проявляет противоположные свойства, поскольку способствует росту аксонов и ветвлению дендритов, выживанию нейронов, потенцирует нейрогенез и синаптическую пластичность [27, 76, 82]. У грызунов *Bdnf* широко экспрессируется в мозге: в гиппокампе, коре, в СОЯ и ПВЯ, стволе, среднем мозге, мамиллярных телах, в спинальных ганглиях [17, 43, 55, 73, 74, 83]; на периферии – в клетках почек, в подчелюстной слюнной железе, в яичниках [43]. BDNF в низких концентрациях свободно циркулирует в крови, при высоких уровнях – депонируется в тромбоцитах [46, 58].

Показано влияние АВП на экспрессию нейротрофических факторов у грызунов. АВП(4-8) при подкожном введении повышал содержание мРНК *Ngf* и *Bdnf* в коре и гиппокампе у крыс молодого возраста [126]. В культуре клеток гиппокампа мышей, подвергнутых окислительному стрессу, АВП(4-9) повышал содержание белка NGF, способствовал выживанию нейронов [10]. В модели болезни Альцгеймера у мышей АВП(4-8) при интраназальном введении в малых дозах повышал содержание NGF в гиппокампе, что коррелировало с улучшением у животных пространственной памяти [124].

РОЛЬ АВП В РЕГУЛЯЦИИ РЕАКЦИЙ НА СТРЕСС

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) играет ключевую роль в регуляции кардиореспираторных, метаболических и терморегуляторных функций, что способствует адаптации организма к стрессу. Активация ГГНС связана с повышением высвобождения КТРГ и АВП [7, 8]. Во время стресса, активация V1bR в передней доле гипофиза повышает продукцию АКТГ, что стимулирует высвобождение глюкокортикостероидов (ГКС) из коры надпочечников [16, 26]. Активация V1aR в коре надпочечников вызывает дополнительное высвобождение ГКС [64]. ГКС активируют глюкокортикоидные рецепторы, расположенные в периферических тканях и в мозге. Повышение содержания ГКС на периферии и мозге по принципу отрицательной обратной связи вызывает уменьшение активности нейронов, продуцирующих КТРГ и АВП, что снижает продукцию АКТГ. При остром стрессе активация V1aR и V1bR носит адаптивный характер. При хроническом стрессе отрицательная обратная связь ослабляется, что связано с низкой чувствительностью рецепторов АВП к высоким уровням ГКС и с десенсибилизацией центральных глюкокортикоидных рецепторов [71, 98].

Установлено, что пролонгированная активация V1aR и V1bR повышает стресс-реактивность и способствует развитию психопатологии [16, 26]. Активация V2R не влияет на стресс-реактивность или ее снижает. Агонист V2R, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин, ДДАВП, при периферическом введении не влиял на показатели стресса, активность лимбических структур мозга и поведение животных [25, 62, 122]; при системном введении ДДАВП повышал тревожность у крыс, однако этот эффект был обусловлен активацией V1aR [34].

При выраженном остром и хроническом стрессе развитие депрессивных и тревожных расстройств связано с дисфункцией ГГНС и гипотрофией гиппокампа вследствие снижения нейрогенеза [21]. Показан вклад активации V1bR в

эти процессы. Блокада V1bR в моделях стресса у мышей вызывала антидепрессивный эффект и повышение нейрогенеза [21].

В родах выраженная реакция плода на стресс коррелирует с повышением содержания АВП в крови и спинномозговой жидкости [11]. Вместе с тем выявлены адаптивные эффекты АВП в мозге в критические периоды развития. В культуре клеток гиппокампа крыс и морских свинок, находящихся в перинатальном периоде, АВП в наномолярных концентрациях активировал ГАМК-ергические интернейроны гиппокампа, что подавляло активность нейронных сетей [106]. Эффект был связан с активацией V1aR. Результатом такого влияния пептида является снижение потребности нейронов гиппокампа в энергии, что особенно важно в условиях недостатка кислорода. Модуляция ГАМК-ергической передачи в гиппокампе при активации V1aR может рассматривается как эндогенный механизм защиты мозга плода млекопитающих в условиях гипоксии.

Влияние АВП на поведение и нейрогенез, содержание BDNF у крыс в модели посттравматического стрессового расстройства

В модели посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у крыс, перенесших стресс угрозы жизни от действий хищника, тигрового питона [12, 13], выявлено снижение нейрогенеза, формирование тревожно- и депрессивно-подобного поведения [1]. В мозге выявлялась гиперхромия/сморщивание нейронов гиппокампа, СОЯ и неокортекса; снижение экспрессии белка NeuN в гиппокампе и неокортексе; подавление пролиферации клеток в субвентрикулярной зоне боковых желудочков и гиппокампе. У крыс, получивших после перенесенного витального стресса ДДАВП интраназально в однократной дозе 0.05–0.1 мкг, кумулятивной – 0.45–0.9 мкг, пролиферативная активность нейронов не отличалась от нормы, поврежденных нейронов в СОЯ практически не было, поведенческие нарушения не выявлялись [1]. Таким образом, агонист V2R у крыс, перенесших психическую травму, проявлял антидепрессивные и анксиолитические свойства, позитивно влиял на нейрогенез.

В последующем на этой модели ПТСР было показано, что ДДАВП при курсовом интраназальном введении в однократной дозе 2 нг, кумулятивной – 20 нг повышал содержание BDNF в плазме крови у самок крыс [3]. Полученные данные можно объяснить тем, что ДДАВП вызывает непрямое влияние на содержание BDNF в крови, опосредованное модуляцией системы плазминоген/плазмин. ДДАВП, связываясь с V2R в эндотелии сосудов, вызывает каскад реакций: активацию G-белка, аденилатциклазы, продукцию аденозинмонофосфата и протеинкиназы А. Протеинкиназа А стимулирует высвобождение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типа, активирующих плазмин, который способствует преобразованию proBDNF в mBDNF [112].

Известно, что АВП при интраназальном введении частично преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), попадает в центральную нервную систему, мозговой, а затем и системный кровоток [22, 30]. BDNF в ограниченном количестве также пересекает ГЭБ [19]. Уровни нейротрофина в крови, спинномозговой жидкости и коре головного мозга у грызунов коррелируют [58, 88, 98]. Учитывая данные литературы и полученные результаты нельзя исключить, что ДДАВП может влиять на обмен BDNF в мозге.

АНТИОКСИДАНТНЫЕ И АНТИАПОПТОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АВП

Продукты окисления кислорода или активные формы кислорода (АФК) важны для обеспечения нормального метаболизма клетки. При низких концентрациях АФК в клетке сохраняется баланс между прооксидантами и антиоксидантами. Система антиоксидантной защиты контролирует внутриклеточную продукцию АФК и свободных радикалов, ингибирует перекисное окисление липидов. В условиях неконтролируемых цепных реакций высокие концентрации АФК вызывают повреждение белков, липидов и ДНК, индуцируют апоптоз и некроз [6].

Показаны антиоксидантные и антиапоптотические эффекты АВП в тканях почек, печени и миокарда. АВП, активируя V1aR, снижал продукцию АФК и маркеров перекисного окисления липидов, предотвращал апоптоз в тканях почек у крыс [53, 102]. ДДАВП уменьшал содержание проапоптотических белков Bad и Bok в клетках почек у мышей [77]. В культуре клеток гепатоцитов крыс АВП в наномолярных концентрациях увеличивал синтез аденозинтрифосфорной кислоты, снижал апоптоз [93].

В кардиомиоцитах крыс АВП, активируя V1aR, снижал апоптоз, вызванный окислительным стрессом [49]. При ишемическом/реперфузионном повреждении миокарда у крыс и свиней АВП вызывал кардиопротективный, антиоксидантный и антиапототический эффекты, связанные со снижением содержания проапоптотического белка BAX, каспазы-3 и перекисного окисления липидов, уменьшением выраженности митохондриальной дисфункции, повышением экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и аденозинтрифосфорной кислоты [49, 56, 79, 91, 127]. Кардиопротективные эффекты наблюдались при внутривенном введении пептида в малых дозах (0.03 мкг) [79, 91].

Показаны антиоксидантные и антиапоптотические эффекты АВП в мозге. При транзиторной ишемии в гиппокампе у крыс наблюдались признаки окислительного стресса в виде снижения содержания супероксиддисмутазы и повышения уровня малонового диальдегида, что сочеталось с нарушениями пространственной памяти [68]. При введении АВП в ПВЯ повышалось содержание супероксиддисмутазы, снижались уровни малонового диальдегида в гиппокампе, что ассоциировалось с восстановлением у животных мнестической функции.

На линии клеток гипоталамуса показано, что агонист V1aR вызывал инактивацию проапоптотического белка Bad и каспазы-3, снижал содержание цитохрома C [36, 37]. В культуре клеток гиппокампа при активации V1aR и V1bR снижались уровни каспазы-3, что было обусловлено вовлечением сигнальных путей MAPK/ERK и IP3/Akt [16, 35]. Вместе с тем избыточная активация V1aR в условиях ишемии способствует развитию отека мозга, что связано с повышением экспрессии белка аквапорина 4, изменением содержания Na+ и K+ внутри клетки [65, 123].

Имеются данные, что одной из причин прогрессирующих деменций является преобразование нормального прионного белка в структуру, вызывающую нейротоксичность и нейродегенерацию. ДДАВП, связывая в крови прионный белок человека, предотвращал его конформацию в нейротоксичную форму [15].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АВП В КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ИШЕМИИ МОЗГА И НАРУШЕНИЙ НЕЙРОРАЗВИТИЯ

Основными патофизиологическими звеньями повреждения мозга вследствие ишемии являются глутаматергическая эксайтотоксичность, окислительный стресс, нарушения микроциркуляции и проницаемости ГЭБ, нейровоспаление, апоптоз и некроз [6]. Учитывая позитивное влияние ДДАВП на нейрогенез, высвобождение BDNF, его антидепрессивные и анксиолитические эффекты [1, 8], оценивали влияние пептида на психоневрологические нарушения у больных с отдаленными последствиями ишемического инсульта. 62 пациентам вводили ДДАВП интраназально в однократной дозе 0.1 мкг в течение 2–8 нед. ДДАВП уменьшал выраженность речевых нарушений у больных с эфферентными моторными, акустико-мнестическими и акустико-гностическими афазиями [9, 113]; снижал тяжесть апато-адинамических постинсультных депрессий [4]; был эффективен в коррекции двигательных расстройств [5] и нарушений чувствительности [2]. Эффект однократного курсового применения ДДАВП был стойким. Таким образом, ДДАВП был эффективен в коррекции последствий перенесенного инсульта.

Показана эффективность ДДАВП в лечении РАС. После интраназального введения нейропептида по 24–32 IU в сутки в течение 1 мес. у детей с РАС улучшилось социальное взаимодействие и коммуникативные способности, уменьшилась тревожность и выраженность стереотипий [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вазопрессин обладает широким спектром физиологической активности, как гормон он реализует периферические эффекты, как нейротрансмиттер – вовлечен в реализацию центральных функций, в том числе процессов памяти, эмоций, социального поведения, ответа на стресс и боль. В последние годы появляется все больше данных о механизмах действия вазопрессина, что создает основу для разработки инновационных методов терапии нарушенных функций.

Данные исследований *in vivo* и *vitro* свидетельствуют о том, что аргинин-вазопрессин участвует в росте и развитии периферических тканей и мозга. Установлено участие пептида в пролиферации и дифференцировке различных типов клеток, что способствует формированию тканей и создает условия для их репарации при повреждениях.

Аргинин-вазопрессин посредством V1aR проявляет митогенные свойства в периферических тканях, что способствует их регенерации. Активация V1aR потенцирует рост нейронов и ветвление дендритов, повышает пролиферативную и функциональную активность астроцитов, что оказывает влияние на нейрогенез и нейропластичность. Такие эффекты пептида могут способствовать увеличению числа связей и усложнению цитоархитектоники во время развития мозга, при его повреждениях участвовать в компенсаторно-восстановительных перестройках.

Вместе с тем, следует иметь ввиду, что Аргинин-вазопрессин вовлечен не только в физиологический, но и патологический рост клеток, причем роль V1aR и V2R в этих процессах различается. Избыточная активация V1aR индуцирует патологическую трансформацию клеток, что способствует формированию гипертрофии миокарда, стимуляции опухолевого роста. Активация V2R вызывает антиметастатические эффекты.

Аргинин-вазопрессин посредством V1aR реализует антиоксидантные, антиапоптотические эффекты, стимулирует экспрессию нейротрофических факторов в периферических тканях и мозге. Аргинин-вазопрессин вовлечен в регуляцию стресс-реактивности. При остром стрессе активация V1aR и V1bR способствует адаптации. В условиях выраженного острого или хронического стрессового воздействии избыточная активация

этих рецепторов вносит вклад в развитие гиперактивации ГГНС, вызывает снижение нейрогенеза и формирование поведенческих нарушений. Напротив, активация V2R в условиях психической травмы у крыс повышает исходно сниженный нейрогенез, вызывает анксиолитические и антидепрессивные эффекты. В клинических исследованиях показано, что агонист V2R, ДДАВП, при курсовом интраназальном введении снижает выраженность психоневрологических нарушений у больных, перенесших ишемический инсульт, способствует редукции клинических проявлений у детей с расстройствами аутистического спектра.

Таким образом, вазопрессинергическая система мозга обеспечивает различные физиологические функции в норме и при патологии. Причем результаты активации различных рецепторов могут различаться вектором регуляторного влияния. Направленная активация или блокада вазопрессиновых рецепторов позволяет индуцировать компенсаторные процессы при патологических состояниях в центральной нервной системе. Дальнейшее изучение молекулярно-клеточных механизмов действия вазопрессина, оценка его влияния на поведение в эксперименте и клинике позволит создать основу для разработки новых методов терапии психоневрологических нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Безнин Г.В., Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.* Влияние 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина на развитие поведенческих и структурно-функциональных нарушений, вызванных витальным стрессом у крыс // Мед. акад. журн. 2016. Т. 16. № 4. С. 14–15.
2. *Белокоскова С.Г., Еналдиева И.А., Цикунов С.Г.* Влияние аналога V2 рецепторов вазопрессина, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина, на нарушения чувствительности у больных с инсультами // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. 2015. Т. 13. № 1. С. 62–68.
3. *Белокоскова С.Г., Крицкая Д.В., Безнин Г.В., Карпенко М.Н., Цикунов С.Г.* 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин увеличивает содержание нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови у крыс в модели посттравматического стрессового расстройства // Мед. акад. журнал. 2020. Т. 20. № 4. С. 27–34. https://doi.org/10.17816/MAJ46393
4. *Белокоскова С.Г., Степанов И.И., Цикунов С.Г.* Агонист V2-рецепторов вазопрессина редуцирует депрессивные расстройства у постинсультных больных // Вестник РАМН. 2012. № 4. С. 40–44.
5. *Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.* Активация V2 рецепторов вазопрессина индуцирует восстановление двигательной функции у больных с инсультами, с болезнью Паркинсона и паркинсонизмом различного генеза // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. 2016. Т. 14. № 4. С. 52–60. https://doi.org/10.17816/RCF14452-60
6. *Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.* Антиоксидантная и прооксидантная системы у больных ишемическим инсультом // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. 2021. Т. 19. № 3. С. 281–290. https://doi.org/10.17816/RCF193281-290
7. *Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.* Вазопрессин в механизмах реализации реакций на стресс и модуляции эмоций // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. 2018. Т. 16. № 3. С. 5–12. https://doi.org/10.17816/RCF1635-12
8. *Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.* Вазопрессин в регуляции функций мозга. СПб: Арт-экспресс, 2020. 256 с.
9. *Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г., Клементьев Б.И.* Нейропептидная индукция компенсаторных процессов при афазиях // Вестник РАМН. 2002. № 9. С. 28–32.
10. *Зенина Т.А., Гудашева Т.А., Букреев Ю.С., Середенин С.Б.* Нейропротективный эффект дипептида АВП(4–5)-NH_2 ассоциируется с фактором роста нервов и белком теплового шока // Бюл. Эксперим. Биологии и медицины. 2007. Т. 144. № 10. С. 424–426.
11. *Кузник Б.И., Давыдов С.О., Ланда И.В.* Фактор роста нервов (NGF) и его роль в условиях нормы и патологии // Успехи физиол. наук. 2019. Т 50. № 4. С. 64–80. https://doi.org/10.1134/S0301179819040052
12. *Цикунов С.Г., Клюева Н.Н., Кусов А.Г. с соавт.* Изменения липидного спектра сыворотки крови и печени крыс, вызванные тяжелой психогенной травмой // Бюл. Эксперим. Биологии и медицины. 2006. Т. 141. № 5. С. 575–578.
13. *Цикунов С.Г., Пшеничная А.Г., Клюева Н.Н., Виноградова Т.В., Денисенко А.Д.* Витальный стресс вызывает длительные расстройства поведения и обмена липидов у самок крыс // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. 2016. Т. 14. № 4. С. 32–41. https://doi.org/10.17816/RCF14432-41
14. *Abbott L.C., Nigussie F.* Adult neurogenesis in the mammalian dentate gyrus // Anat. Histol Embryol. 2020. V. 49. № 1. P. 3–16. https://doi.org/10.1111/ahe.12496
15. *Admane N., Srivastava A., Jamal S., Kundu B., Grover A.* Protective Effects of a Neurohypophyseal Hormone Analogue on Prion Aggregation, Cellular Internalization, and Toxicity // ACS Chem Neurosci. 2020. V. 11. № 16. P. 2422–2430. https://doi.org/acschemneuro.9b00299.
16. *Aguilera G., Subburaju S., Young S., Chen J.* The parvocellular vasopressinergic system and responsiveness of the hypothalamic pituitary adrenal axis during chronic stress // Prog. Brain Res. 2008. № 170. P. 29–39. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00403-2
17. *Aid T., Kazantseva A., Piirsoo M., Palm K., Timmusk T.* Mouse and rat BDNF gene structure and expression revisited // J. Neurosci. Res. 2007. V. 85. № 3. P. 525–535. https://doi.org/10.1002/jnr.21139

18. *Alberi S., Dubois-Dauphin M., Dreifuss J.J., Raggenbass M.* Modulation by divalent cations of the current generated by vasopressin in facial motoneuron // Brain Res. 1993. V. 624. № 1–2. P. 326–330. https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90097-7

19. *Alcalá-Barraza S.R., Lee M.S., Hanson L.R. et al.* Intranasal delivery of neurotrophic factors BDNF, CNTF, EPO, and NT-4 to the CNS // J. Drug. Target. 2010. V. 18. № 3. P. 179–190. https://doi.org/10.3109/10611860903318134

20. *Alonso D.F., Ripoll G.V., Garona J., Iannucci N.B., Gomez D.E.* Metastasis: recent discoveries and novel perioperative treatment strategies with particular interest in the hemostatic compound desmopressin // Curr. Pharm. Biotechnol. 2011. V. 12. № 11. P. 1974–1980. https://doi.org/10.2174/138920111798377076

21. *Alonso R., Griebel G., Pavone G. et al.* Blockade of CRF(1) or V(1b) receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression // Mol. Psychiatry. 2004. V. 9. № 3. P. 278–286. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001464

22. *Ang V.T., Jenkins J.S.* Blood-cerebrospinal fluid barrier to arginine-vasopressin, desmopressin and desglycinamide arginine-vasopressin in the dog // J. Endocrinol. 1982. V. 93. № 3. P. 319–25. https://doi.org/10.1677/joe.0.0930319

23. *Aspé-Sánchez M., Moreno M., Rivera M.I., Rossi A., Ewer J.* Oxytocin and Vasopressin Receptor Gene Polymorphisms: Role in Social and Psychiatric Traits // Front. Neurosci. 2016. № 9. P. 510. https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00510

24. *Aulino E.A., Caldwell H.K.* Subtle sex differences in vasopressin mRNA expression in the embryonic mouse brain // J. Neuroendocrinol. 2020. V. 32. № 2. E12835. https://doi.org/10.1111/jne.12835

25. *Balázsfi D., Pintér O., Klausz B. et al.* Restoration of peripheral V2 receptor vasopressin signaling fails to correct behavioral changes in Brattleboro rats // Psychoneuroendocrinology. 2015. № 51. P. 11–23. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.09.011

26. *Beurel E., Nemeroff C.B.* Interaction of stress, corticotropin-releasing factor, arginine vasopressin and behavior // Curr. Top. Behav. Neurosci. 2014. № 18. P. 67–80. https://doi.org/10.1007/7854_2014_306

27. *Bibel M., Barde Y.A.* Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system // Genes Dev. 2000. V. 14. № 23. P. 2919–2937. https://doi.org/10.1101/gad.841400

28. *Boer G.J.* Vasopressin and brain development: studies using the Brattleboro rat // Peptides. 1985. № 6. Suppl 1. P. 49–62. https://doi.org/10.1016/0196-9781(85)90011-7

29. *Boer G.J., Van Rheenen-Verberg C.M.H., Uylings H.B.M.* Impaired brain development of the diabetes insipidus Brattleboro rat // Brain Res. 1982. № 3. P. 557–575. https://doi.org/10.1016/0165-3806(82)90054-2

30. *Born J., Lange T., Kern W. et al.* Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain // Nat Neurosci. 2002. V. 5. № 6. P. 514–516. https://doi.org/10.1038/nn849

31. *Brinton R.D., Monreal A.W., Fernandez J.G.* Vasopressin-induced neurotrophism in cultured hippocampal neurons via V1 receptor activation // J. Neurobiol. 1994. V. 25. № 4. P. 380–394. https://doi.org/10.1002/neu.480250404

32. *Brinton R.D., Yamazaki R., Gonzalez C.M., O'Neill K., Schreiber S.S.* Vasopressin-induction of the immediate early gene, NGFI-A, in cultured hippocampal glial cells // Brain Res. Mol. Brain Res. 1998. V. 57. № 1. P. 73–85. https://doi.org/10.1016/s0169-328x(98)00069-2

33. *Brinton R.E., Gruener R.* Vasopressin promotes neurite growth in cultured embryonic neurons // Synapse. 1987. V. 1. № 4. P. 329–334 https://doi.org/10.1002/syn.890010406

34. *Broadbear J.H., Kabel D., Tracy L., Mak P.* Oxytocinergic regulation of endogenous as well as drug-induced mood // Pharmacol. Biochem. Behav. 2014. № 119. P. 61–71. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.07.002

35. *Chen J., Aguilera G.* Vasopressin protects hippocampal neurones in culture against nutrient deprivation or glutamate-induced apoptosis // J. Neuroendocrinol. 2010. V. 22. № 10. P. 1072–1081. https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2010.02054.x

36. *Chen J., Liu Y., Soh J.W., Aguilera G.* Antiapoptotic effects of vasopressin in the neuronal cell line H32 involve protein kinase C alpha and beta // J. Neurochem. 2009. V. 110. № 4. P. 1310–1320. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06219.x

37. *Chen J., Volpi S., Aguilera G.* Anti-apoptotic actions of vasopressin in H32 neurons involve MAP kinase transactivation and Bad phosphorylation // Exp. Neurol. 2008. V. 211. № 2. P. 529–538. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.02.023

38. *Chen Q., Patel R., Sales A. et al.* Vasopressin-induced neurotrophism in cultured neurons of the cerebral cortex: dependency on calcium signaling and protein kinase C activity // Neuroscience. 2000. V. 101. № 1. P. 19–26. https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00323-7

39. *Chen Q., Schreiber S.S., Brinton R.D.* Vasopressin and oxytocin receptor mRNA expression during rat telencephalon development // Neuropeptides. 2000. V. 34. № 3–4. P. 173–180. https://doi.org/10.1054/npep.2000.0809

40. *Chiareli R.A., Carvalho G.A., Marques B.L. et al.* The Role of Astrocytes in the Neurorepair Process // Front. Cell Dev. Biol. 2021. № 9. P. 665795. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.665795

41. *Chiu T., Wu S.S., Santiskulvong C. et al.* Vasopressin-mediated mitogenic signaling in intestinal epithelial cells // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2002. V. 282. № 3. P. C434–450. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00240.2001

42. *Corbani M., Marir R., Trueba M. et al.* Neuroanatomical distribution and function of the vasopressin V1B receptor in the rat brain deciphered using specific fluorescent ligands // Gen. Comp. Endocrinol. 2018. № 258. 15–32. https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2017.10.011

43. *Ernfors P., Wetmore C., Olson L., Persson H.* Identification of cells in rat brain and peripheral tissues expressing mRNA for members of the nerve growth factor family // Neuron. 1990. № 5. P. 511–526. https://doi.org/10.1016/0896-6273(90)90090-3
44. *Force T., Kyriakis J.M., Avruch J., Bonventre J.V.* Endothelin, vasopressin, and angiotensin III enhance tyrosine phosphorylation by protein kinase C-dependent and –independent pathways in glomerular mesangial cells // J. Biol. Chem. 1991. № 266. P. 6650–6656.
45. *Frank E., Landgraf R.* The vasopressin system – From antidiuresis to psychopathology // Eur. J. Pharmacol. 2008. V. 583. № 2–3. P. 226–242. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.063
46. *Fujimura H., Altar C.A., Chen R. et al.* Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation // Thromb Haemost. 2002. V. 87. № 4. P. 728–734.
47. *Furuta H., Luo L., Ryan A.F., Mori N.* Expression of mRNA encoding vasopressin V1a, vasopressin V2, and ANP-B receptors in the rat cochlea // Hear Res. 1998. V. 117. № 1–2. P. 140–148. https://doi.org/10.1016/s0378-5955(98)00009-4
48. *Gassanov N., Jankowski M., Danalache B. et al.* Arginine vasopressin-mediated cardiac differentiation: insights into the role of its receptors and nitric oxide signaling // J. Biol. Chem. 2007. V. 282. № 15. P. 11255–11265. https://doi.org/10.1074/jbc.M610769200
49. *Ghorbanzadeh V., Jafarpour A., Pirnia A. et al.* The role of vasopressin V1A and oxytocin OTR receptors in protective effects of arginine vasopressin against H_2O_2-induced oxidative stress in H_9C_2 cells // Arch. Physiol. Biochem. 2020. № 1–6. https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1729816
50. *Goudsmit E., Neijmeijer-Leloux A., Swaab DF.* The human hypothalamo-neurohypophyseal system in relation to development, aging and Alzheimer's disease // Prog. Brain Res. 1992. V. 93. P. 237–247; discussion 247-8. https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)64575-6
51. *Gutkowska J., Miszkurka M., Danalache B. et al.* Functional arginine vasopressin system in early heart maturation // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2007. V. 293. № 4. H2262–2270. https://doi.org/10.1152/ajpheart.01320.2006
52. *Hernando F., Schoots O., Lolait S.J., Burbach J.P.* Immunohistochemical localization of the vasopressin V1b receptor in the rat brain and pituitary gland: anatomical support for its involvement in the central effects of vasopressin // Endocrinology. 2001. V. 142. № 4. P. 1659–1668. https://doi.org/10.1210/endo.142.4.8067
53. *Higashiyama M., Ishikawa S., Saito T. et al.* Arginine vasopressin inhibits apoptosis of rat glomerular mesangial cells via V1a receptors // Life Sci. 2001. V. 68. № 13. P. 1485–1493. https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)00942-0
54. *Hirasawa A., Nakayama Y., Ishiharada N. et al.* Evidence for the existence of vasopressin V2 receptor mRNA in rat hippocampus // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994. V. 205. № 3. P. 1702–1706. https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.2864
55. *Hofer M., Pagliusi S.R., Hohn A., Leibrock J., Barde Y.A.* Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain // EMBO J. 1990. V. 9. № 8. P. 2459–2464.
56. *Jafari A., Baghaei A., Solgi R. et al.* An electrocardiographic, molecular and biochemical approach to explore the cardioprotective effect of vasopressin and milrinone against phosphide toxicity in rats // Food Chem. Toxicol. 2015. № 80. P. 182–192. https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.02.022
57. *Juul K.V., Bichet D.G., Nielsen S., Nørgaard J.P.* The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2014. V. 306. № 9. F931–940. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00604.2013
58. *Karege F., Schwald M., Cisse M.* Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets // Neuroscience Letters. 2002. № 328. P. 261–264. https://doi.org/1016/S0304-3940(02)00529-3.
59. *Kato Y., Igarashi N., Hirasawa A., Tsujimoto G., Kobayashi M.* Distribution and developmental changes in vasopressin V2 receptor mRNA in rat brain // Differentiation. 1995. V. 59. № 3. P. 163–169. https://doi.org/10.1046/j.1432-0436.1995.5930163.x
60. *Keegan B.P., Akerman B.L., Péqueux C., North W.G.* Provasopressin expression by breast cancer cells: implications for growth and novel treatment strategies // Breast Cancer Research and Treatment. 2006. V. 95. № 3. P. 265–277. https://doi.org/10.1007/s10549-005-9024-8
61. *Khegay I.I., Popova N.A., Ivanova L.N.* Reduced Walker 256 carcinosarcoma growth in vasopressin-deficient Brattleboro rats // Tumor Biol. 2010. № 31. P. 569–573. https://doi.org/10.1007/s13277-010-0070-4
62. *Kjaer A., Knigge U., Bach F.W., Warberg J.* Permissive, mediating and potentiating effects of vasopressin in the ACTH and beta-endorphin response to histamine and restraint stress // Neuroendocrinology. 1993. V. 58. № 5. P. 588–596. https://doi.org/10.1159/000126595
63. *Komati H., Naro F., Mebarek S. et al.* Phospholipase D is involved in myogenic differentiation through remodeling of actin cytoskeleton // Mol. Biol. Cell. 2005. V. 16. № 3. P. 1232–1244. https://doi.org/10.1091/mbc.e04-06-0459
64. *Koshimizu T.A., Nakamura K., Egashira N. et al.* Vasopressin V1a and V1b Receptors: From Molecules to Physiological Systems // Physiol. Rev. 2012. V. 92. № 4. P. 1813–1864. https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2011
65. *Krieg S.M., Sonanini S., Plesnila N., Trabold R.* Effect of small molecule vasopressin V1a and V2 receptor antagonists on brain edema formation and secondary brain damage following traumatic brain injury in mice // J. Neurotrauma. 2015. V. 32. № 4. P. 221–227. https://doi.org/10.1089/neu.2013.3274
66. *Li C.Y., Zhang L., Li J. et al.* Effect of Endogenous Arginine-Vasopressin Arising from the Paraventricular Nucleus on Learning and Memory Functions in Vascular Dementia Model Rats // Biomed. Res. Int. 2017.

№ 2017. P. 3214918.
https://doi.org/10.1155/2017/3214918

67. *Linnerbauer M., Rothhammer V.* Protective Functions of Reactive Astrocytes Following Central Nervous System Insult // Front. Immunol. 2020. № 11. P. 573256.
https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.573256

68. *Liu X., Tribollet E., Ogier R., Barberis C., Raggenbass M.* Presence of functional vasopressin receptors in spinal ventral horn neurons of young rats: a morphological and electrophysiological study // Eur. J. Neurosci. 2003. V. 17. № 9. P. 1833–1846.
https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02625.x

69. *Lolait S.J., O'Carroll A.M., Mahan L.C. et al.* Extrapituitary expression of the rat V1b vasopressin receptor gene // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1995. V. 92. № 15. P. 6783–6787.
https://doi.org/10.1073/pnas.92.15.6783

70. *Ludwig M., Apps D., Menzieset J., Patel J.C., Rice M.E.* Dendritic Release of Neurotransmitters // Compr. Physiol. 2016. V. 7. № 1. P. 235–252.
https://doi.org/10.1002/cphy.c160007

71. *Ma X.M., Lightman S.L., Aguilera G.* Vasopressin and corticotropin-releasing hormone gene responses to novel stress in rats adapted to repeated restraint // Endocrinology. 1999. № 140. P. 3623–3632.
https://doi.org/10.1210/endo.140.8.6943

72. *Magnusson J.P., Zamboni M., Santopolo G. et al.* Activation of a neural stem cell transcriptional program in parenchymal astrocytes // Elife. 2020. № 9. e59733.
https://doi.org/10.7554/eLife.59733

73. *Marmigere F., Rage F., Tapia-Arancibia L., Arancibia S.* Expression of mRNAs encoding BDNF and its receptor in adult rat hypothalamus // Neuroreport. 1998. № 9. P. 1159–1163.
https://doi.org/10.1097/00001756-199804200-00037

74. *Masana Y., Wanaka A., Kato H., Asai T., Tohyama M.* Localization of trkB mRNA in postnatal brain development // J. Neurosci. Res. 1993. V. 35. № 5. P. 468–479.
https://doi.org/10.1002/jnr.490350503

75. *Mavani G.P., DeVita M.V., Michelis M.F.* A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin // Front. Med. (Lausanne). 2015. № 2. P. 19.
https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00019

76. *McAllister A.K., Katz L.C., Lo D.C.* Neurotrophin regulation of cortical dendritic growth requires activity // Neuron. 1996. V. 17. № 6. P. 1057–1064.
https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80239-1

77. *Miller R.L., Sandoval P.C., Pisitkun T., Knepper M.A., Hoffert J.D.* Vasopressin inhibits apoptosis in renal collecting duct cells // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2013. V. 304. № 2. F177–188.
https://doi.org/10.1152/ajprenal.00431.2012

78. *Muramoto K., Hagino-Yamagishi K., Tonosaki K., Kaba H.* Accessory olfactory bulb neurons are required for maintenance but not induction of V2R vomeronasal receptor gene expression *in vitro* // Neurosci. Lett. 2011. V. 500. № 1. P. 6–9.
https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.05.232

79. *Nazari A., Sadr S.S., Faghihi M. et al.* Vasopressin attenuates ischemia-reperfusion injury via reduction of oxidative stress and inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening in rat hearts // Eur. J. Pharmacol. 2015. 760. 96–102.
https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.04.006

80. *Nervi C., Benedetti L., Minasi A., Molinaro M., Adamo S.* Arginine-vasopressin induces differentiation of skeletal myogenic cells and up-regulation of myogenin and Myf-5 // Cell Growth Differ. 1995. V. 6. № 1. P. 81–89.

81. *Nicou A., Serrière V., Prigent S. et al.* Hypothalamic vasopressin release and hepatocyte Ca^{2+} signaling during liver regeneration: an interplay stimulating liver growth and bile flow // FASEB J. 2003. V. 17. № 13. P. 1901–1903.
https://doi.org/10.1096/fj.03-0082fje

82. *Numakawa T., Odaka H., Adachi N.* Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Glucocorticoid Stress in Neurogenesis // Int. J. Mol. Sci. 2017. V. 18. № 11. pii: E2312.
https://doi.org/10.3390/ijms18112312

83. *Numan S., Seroogy K.B.* Expression of trkB and trkC mRNAs by adult midbrain dopamine neurons: a double-label in situ hybridization study // J. Comp. Neurol. 1999. № 403. P. 295–308.
https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19990118)403:3<295::aid-cne2>3.0.co;2-l

84. *Omura T., Nabekura J., Akaike N.* Intracellular pathways of V(1) and V(2) receptors activated by arginine vasopressin in rat hippocampal neurons // J. Biol. Chem. 1999. V. 274. № 46. P. 32762–32770.
https://doi.org/10.1074/jbc.274.46.32762

85. *Ostrowski N.L., Lolait S.J., Bradley D.J. et al.* Distribution of V1a and V2 vasopressin receptor messenger ribonucleic acids in rat liver, kidney, pituitary and brain // Endocrinology. 1992. V. 131. № 1. P. 533–535.
https://doi.org/10.1210/endo.131.1.1535312

86. *Ostrowski N.L., Lolait S.J., Young W.S. 3rd.* Cellular localization of vasopressin V1a receptor messenger ribonucleic acid in adult male rat brain, pineal, and brain vasculature // Endocrinology. 1994. V. 135. № 4. P. 1511–1528.
https://doi.org/10.1210/endo.135.4.7925112

87. *Palouzier-Paulignan B., Dubois-Dauphin M., Tribollet E., Dreifuss J.J., Raggenbass M.* Action of vasopressin on hypoglossal motoneurones of the rat: presynaptic and postsynaptic effects // Brain Res.1994. V. 650. № 1. P. 117–126.
https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90213-5

88. *Pan W., Banks W.A., Fasold M.B., Bluth J., Kastin A.J.* Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier // Neuropharmacology 1998. V. 37. № 12. P. 1553–1156.
https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00141-5

89. *Panatier A.* Glial cells: indispensable partners of hypothalamic magnocellular neurons // J. Neuroendocrinol. 2009. V. 21. № 7. P. 665–672.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01884.x

90. *Parker K.J., Oztan O., Libove R.A. et al.* A randomized placebo-controlled pilot trial shows that intranasal vasopressin improves social deficits in children with autism //

Sci. Transl. Med. 2019. V. 11. № 491. pii: eaau7356. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau7356

91. *Pelletier J.S., LaBossiere J., Dicken B. et al.* Low-dose vasopressin improves cardiac function in newborn piglets with acute hypoxia-reoxygenation // Shock. 2013. V. 40. № 4. P. 320–326. https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182a4284e

92. *Rao V.V., Löffler C., Battey J., Hansmann I.* The human gene for oxytocin-neurophysin I (OXT) is physically mapped to chromosome 20p13 by in situ hybridization // Cytogenet. Cell Genet. 1992. № 61. P. 271–273. https://doi.org/10.1159/000133420

93. *Robb-Gaspers L.D., Burnett P., Rutter G.A. et al.* Integrating cytosolic calcium signals into mitochondrial metabolic responses // EMBO J. 1998. V. 17. № 17. P. 4987–5000. https://doi.org/10.1093/emboj/17.17.4987

94. *Rocco M.L., Soligo M., Manni L., Aloe L.* Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials // Curr. Neuropharmacol. 2018. V. 16. № 10. P. 1455–1465. https://doi.org/10.2174/1570159X16666180412092859

95. *Russell W.E., Bucher N.L.* Vasopressin modulates liver regeneration in the Brattleboro rat // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. 1983. № 245. G321–G324.

96. *Sartorius A., Hellweg R., Litzke J. et al.* Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats // Pharmacopsychiatry. 2009. № 42. P. 270–276. https://doi.org/10.1055/s-0029-1224162

97. *Scicchitano B.M., Spath L., Musarò A. et al.* AVP induces myogenesis through the transcriptional activation of the myocyte enhancer factor 2 // Mol. Endocrinol. 2002. V. 16. № 6. P. 1407–1416. https://doi.org/10.1210/mend.16.6.0854

98. *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. № 22. P. 1985–1998. https://doi.org/10.1016/s0024-3205(98)00027-7

99. *Serrière V., Tran D., Stelly N. et al.* Vasopressin-induced morphological changes in polarized rat hepatocyte multiplets: dual calcium-dependent effects // Cell Calcium. 2008. V. 43. № 1. P. 95–104. https://doi.org/10.1016/j.ceca.2007.04.008

100. *Sheng M., Greenberg M.E.* The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system // Neuron. 1990. V. 4. № 4. P. 477–85. https://doi.org/10.1016/0896-6273(90)90106-p

101. *Shou X.J., Xu X.J., Zeng X.Z. et al.* A Volumetric and Functional Connectivity MRI Study of Brain Arginine-Vasopressin Pathways in Autistic Children // Neurosci. Bull. 2017. V. 33. № 2. P. 130–142. https://doi.org/10.1007/s12264-017-0109-2

102. *Sims C.A., Yuxia G., Singh K. et al.* Supplemental arginine vasopressin during the resuscitation of severe hemorrhagic shock preserves renal mitochondrial function // PLoS One. 2017. V. 12. № 10. e0186339. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186339

103. *Sobol N.T., Solernó L.M., Beltrán B. et al.* Anticancer activity of repurposed hemostatic agent desmopressin on AVPR2-expressing human osteosarcoma // Exp. Ther. Med. 2021. V. 21. № 6. P. 566. https://doi.org/10.3892/etm.2021.9998

104. *Sorrentino S., Barbiera A., Proietti G. et al.* Inhibition of Phosphoinositide 3-Kinase/Protein Kinase B Signaling Hampers the Vasopressin-dependent Stimulation of Myogenic Differentiation // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 17. 4188. https://doi.org/10.3390/ijms20174188

105. *Sparapani S., Millet-Boureima C., Oliver J. et al.* The Biology of Vasopressin // Biomedicines. 2021. V. 9. № 1. P. 89. https://doi.org/10.3390/biomedicines9010089

106. *Spoljaric A., Seja P., Spoljaric I. et al.* Vasopressin excites interneurons to suppress hippocampal network activity across a broad span of brain maturity at birth // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2017. V. 114. № 50. E10819–E10828. https://doi.org/10.1073/pnas.1717337114

107. *Sun W., Cornwell A., Li J. et al.* SOX9 is an Astrocyte-Specific nuclear marker in the adult brain outside the neurogenic regions // J. Neurosci. 2017. № 37. P. 4493–4507. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3199-16.2017

108. *Tarumi T., Sugimoto Y., Chen Z., Zhao Q., Kamei C.* Effects of metabolic fragments of [Arg(8)]-vasopressin on nerve growth in cultured hippocampal neurons // Brain Res. Bull. 2000. V. 51. № 5. P. 407–411. https://doi.org/10.1016/s0361-9230(99)00249-x

109. *Thibonnier M., Coles P., Thibonnier A., Shoham M.* Molecular pharmacology and modeling of vasopressin receptors // Prog. Brain Res. 2002. № 139. P. 179–196. https://doi.org/10.1016/s0079-6123(02)39016-2

110. *Toschi A., Severi A., Coletti D. et al.* Skeletal muscle regeneration in mice is stimulated by local overexpression of V1a-vasopressin receptor // Mol. Endocrinol. 2011. V. 25. № 9. P. 1661–1673. https://doi.org/10.1210/me.2011-1049

111. *Tribollet E., Raufaste D., Maffrand J., Serradeil-Le Gal C.* Binding of the non-peptide vasopressin V1a receptor antagonist SR-49059 in the rat brain: an in vitro and in vivo autoradiographic study // Neuroendocrinology. 1999. V. 69. № 2. P. 113–120. https://doi.org/10.1159/000054409

112. *Tsai S.J.* Role of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in psychological stress and depression // Oncotarget. 2017. V. 8. № 68. P. 113258–113268. https://doi.org/10.18632/oncotarget.19935

113. *Tsikunov S.G., Belokoskova S.G.* Psychophysiological analysis of the influence of vasopressin on speech in patients with post-stroke aphasias // Span. J. Psychol. 2007. V. 10. № 1. P. 178–188. https://doi.org/10.1017/s1138741600006442

114. *Vaccari C., Lolait S.J., Ostrowski N.L.* Comparative distribution of vasopressin V1b and oxytocin receptor messenger ribonucleic acids in brain // Endocrinology. 1998. V. 139. № 12. P. 5015–5033. https://doi.org/10.1210/endo.139.12.6382

115. *Vargas K.J., Sarmiento J.M., Ehrenfeld P. et al.* Postnatal expression of V2 vasopressin receptor splice variants in the rat cerebellum // Differentiation. 2009. V. 77. № 4. P. 377–385. https://doi.org/10.1016/j.diff.2008.11.002

116. *Wasilewski M.A., Myers V.D., Recchia F.A. et al.* Arginine vasopressin receptor signaling and functional outcomes in heart failure // Cell Signal. 2016. V. 28. № 3. P. 224–233. https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2015.07.021

117. *Wellmann S., Benzing J., Cippà G. et al.* High copeptin concentrations in umbilical cord blood after vaginal delivery and birth acidosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. № 95. P. 5091–5096. https://doi.org/10.1210/jc.2010-1331

118. *Yamazaki R.S., Chen Q., Schreiber S.S., Brinton R.D.* Localization of V1a vasopressin receptor mRNA expression in cultured neurons, astroglia, and oligodendroglia of rat cerebral cortex // Brain Res. Mol. Brain Res. 1997. № 45. P. 138–140. https://doi.org/10.1016/s0169-328x(96)00285-9

119. *Yang X.D., Zhao L.Y., Zheng Q.S., Li X.* Effects of arginine vasopressin on growth of rat cardiac fibroblasts: role of V1 receptor // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2003. V. 42. № 1. P. 132–135. https://doi.org/10.1097/00005344-200307000-00020

120. *Young W.S., Li J., Wersinger S.R., Palkovits M.* The vasopressin 1b receptor is prominent in the hippocampal area CA2 where it is unaffected by restraint stress or adrenalectomy // Neuroscience. 2006. № 143. P. 1031–1039. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.08.040

121. *Zachary I., Sinnett-Smith J., Rozengurt E.* Vasopressin regulation of cell growth in Swiss 3T3 cells // Regul. Pept. 1993. V. 45. № 1-2. P. 231–236. https://doi.org/10.1016/0167-0115(93)90211-p

122. *Zelena D., Mergl Z., Makara G.B.* The role of vasopressin in diabetes mellitus-induced hypothalamo-pituitary-adrenal axis activation: studies in Brattleboro rats // Brain Res. Bull. 2006. V. 69. № 1. P. 48–46. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.10.009

123. *Zeynalov E., Jones S.M., Elliott J.P.* Vasopressin and vasopressin receptors in brain edema // Vitam. Horm. 2020. № 113. P. 291–312. https://doi.org/10.1016/bs.vh.2019.08.015.

124. *Zhang X., Zhao F., Wang C. et al.* AVP(4-8) Improves Cognitive Behaviors and Hippocampal Synaptic Plasticity in the APP/PS1 Mouse Model of Alzheimer's Disease // Neurosci. Bull. 2020. V. 36. № 3. P. 254–262. https://doi.org/10.1007/s12264-019-00434-0

125. *Zhao L., Brinton R.D.* Vasopressin-induced cytoplasmic and nuclear calcium signaling in embryonic cortical astrocytes: dynamics of calcium and calcium-dependent kinase translocation // J. Neurosci. 2003. V. 23. № 10. P. 4228–4239. . https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-10-04228.2003

126. *Zhou A.W., Li W.X., Guo J., Du Y.C.* Facilitation of AVP(4-8) on gene expression of BDNF and NGF in rat brain // Peptides. 1997. V. 18. № 8. P. 1179–1187. https://doi.org/10.1016/s0196-9781(97)00184-8

127. *Zhu W., Tilley D.G., Myers V.D., Coleman R.C., Feldman A.M.* Arginine vasopressin enhances cell survival via a G protein-coupled receptor kinase 2/beta-arrestin1/extracellular-regulated kinase 1/2-dependent pathway in H9c2 cells // Mol. Pharmacol. 2013. № 84. P. 227–235. https://doi.org/10.1124/mol.113.086322

Neurotrophic, Neuroprotective, Mitogenic, Antioxidant, Antiapoptoyic Properties of Vasopressin

S. G. Belokoskova[1, *] and S. G. Tsikunov[1, **]

[1]*Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine", St-Petersbur, 197376 Russia*

**e-mail: belokoskova.s@yandex.ru*

***e-mail: secikunov@yandex.ru*

Abstract—The vasopressinergic system is involved in the regulation of numerous physiological functions. The review focuses on the less studied role of arginine-vasopressin and its receptors in the regulation of growth, development, and repair processes of various tissues and organs. Arginine-vasopressin by activation of 1a-type receptors implements neurotrophic, neuroprotective, antioxidant, antiapoptotic effects, stimulates mitogenesis; by activation of type 2 receptors it shows antimetastatic, anxiolytic, antidepressant properties, stimulates release of neurotrophic factors. Arginine-vasopressin receptor agonist type 2 reduces the severity of ischemia-induced brain neuropsychiatric disorders, as well as disorders of emotions, social and motor behavior in neurodevelopmental disorders.

Keywords: vasopressin, proliferation, differentiation, mitogenesis, neurogenesis, BDNF, NGF, stroke, stress, autism spectrum disorders