

А. С. Белякова¹, А. А. Синюшин¹, О. Г. Воскресенская¹, В. П. Голубович², А. А. Каменский¹

¹*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация*

²*Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА ФРАГМЕНТА АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА НА ПРОЦЕСС ОБУЧЕНИЯ КРЫС

Аргинин-вазопрессин – пептидный гормон, имеющий ряд экстрагормональных эффектов. В частности, он оказывает влияние на процессы обучения и выработки устойчивости к стрессовым факторам среды. В настоящей работе изучено влияние синтетического аналога фрагмента аргинин-вазопрессина, Ac-D-SPRG, на процесс обучения крыс. Этот аналог имитирует фрагмент исходного гормона, образующийся при его эндогенном расщеплении. Для повышения устойчивости соединения вещества в его состав введен D-серин.

Исследования проведены на половозрелых самцах нелинейных белых крыс с использованием стандартных поведенческих тестов. Показано, что данный препарат не оказывает значимого влияния на обучение при положительном пищевом подкреплении. В тесте на выработку условной реакции пассивного избегания применение тестируемого препарата в больших дозах оказывало положительное действие. Наиболее существенным действием аналога установлено в тесте на выработку условной реакции активного избегания. Главный объект действия аналога – реакция на условный звуковой сигнал. По итогам работы сделан вывод о том, что улучшение обучения животных с помощью используемого аналога тем сильнее, чем более конкретным, дифференцированным и обособленным является условный сигнал.

Ключевые слова: обучение, регуляторные пептиды, синтетический аналог, аргинин-вазопрессин, крыса, положительное подкрепление, условный сигнал.

A. S. Belyakova¹, A. A. Sinjushin¹, O. G. Voskresenskaya¹, V. P. Golubovich², A. A. Kamensky¹

¹*M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation*

²*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

INFLUENCE OF THE SYNTHETIC ANALOG OF THE ARGININE-VASOPRESSIN FRAGMENT ON RAT TRAINING

Arginine-vasopressin comprises an intriguing peptide hormone having a number of additional effects. It influences the efficiency of training and resistance against stress factors. This work reports the results for the influence of the synthetic analog of the arginine-vasopressin fragment, Ac-D-SPRG on the rat training. A given substance mimics a natural tetrapeptide which results from endogenous lysis of arginine-vasopressin. To make this tetrapeptide more stable in physiological conditions, D-serine was introduced in its sequence. The work was carried out on mature male non-linear rats. The substance appeared to have no influence on the training with positive food reinforcement. In a passive avoidance conditioned reaction test, a substance under test had a positive action in high doses. The most significant effect was recorded in a test of a conditioned reaction of active avoidance of pain stimulus. The main target of the analog action is the reaction to a conditioned sound signal. We concluded that the tested analog improves the animal training with regard to exact, differentiated and expressed conditioned stimulus.

Keywords: training, regulatory peptides, synthetic analog, arginine-vasopressin, rat, positive reinforcement, conditioned signal.

Введение. Одним из наиболее интересных пептидных гормонов является аргинин-вазопрессин (АВП). Наряду со специфической гормональной активностью он обладает рядом экстрагормональных эффектов [1] и помимо периферического действия вызывает ряд центральных эффектов, модулируя процессы обучения и памяти, а также ответные реакции организма на действие стрессогенных факторов. Впервые ноотропное действие АВП и его фрагментов отмечено в ранних работах группы De Wied [2], где продемонстрирована также независимость этого эффекта от гормонального действия АВП. Работы конца 1960-х годов указывают на то, что АВП положительно влияет на выработку условных реакций активного и пассивного избегания [1]. Кроме того, установлено, что периферическое и внутримозговое введение АВП улучшает показатели обучения при отрицательном пищевом подкреплении [2].

Известно, что АВП распадается в организме на несколько линейных фрагментов, включающих в себя аминокислотные остатки с 4-го по 9-й [3]. Эти метаболиты обладают нейротропной активностью, которая не уступает, а зачастую и превосходит активность целой молекулы АВП в отношении стимуляции поведения, улучшения обучения и памяти [4].

Фрагменты, включающие аминокислотные остатки с 4-го по 9-й, не обладают периферической активностью, свойственной гормону-предшественнику. При любом способе введения эти фрагменты оказывают положительный эффект на обучение и память [5], более селективно воздействуют на поведение при их применении в меньших дозах, чем гормона-предшественника [4]. Изучение влияния фрагментов АВП на выработку навыков показало, что введение фрагментов, включающих аминокислотные остатки с 4-го по 9-й, сразу после сеанса обучения в тесте на условную реакцию активного избегания (УРАИ) способствовало лучшему сохранению выработанного навыка. Наиболее эффективным в этом тесте оказалось введение фрагмента АВП(4-8) [6]. При изучении влияния АВП(4-9) на процессы памяти в радиальном лабиринте с пищевым подкреплением показано, что введение пептида как до, так и после сеанса обучения улучшало воспроизведение выработанного навыка [7].

Ноотропным действием на животных обладает не только АВП(4-9), но и ряд его аналогов. Катионизированный аналог фрагмента АВП(4-9) – К-АВП(4-9) – улучшает процесс формирования навыка при подкожном введении этого пептида за 1,5 ч до повторного тестирования и выработки условной реакции пассивного избегания (УРПИ) [8].

В статье Н. Sato с соавт. [9] показано, что [pGlu(4),Cyt(6)]AVP, аналог АВП(4-9), оказывает разнонаправленное влияние на воспроизведение УРПИ, нарушенное агонистами и антагонистами метаботропного глутаматного рецептора группы II [9]. Другой аналог фрагмента АВП(4-9), pGlu-Asn-Ser-Pro-Arg-Gly-NH₂ (NC-1900), при подкожном введении оказывает такой же эффект на процессы обучения и памяти, что и природный пептид АВП(4-9), однако действует в дозах, которые в 1000 раз меньше [9, 10].

АВП(5-8) влияет на процессы консолидации памятного следа [6]. Показано, что инъекция фрагмента АВП(5-8) облегчает выработку УРПИ. При введении сразу после обучения действие этого пептида более эффективно, чем действие целой молекулы АВП [11].

В процессе дальнейшего поиска минимальных фрагментов АВП, отвечающих за ноотропный эффект, создан ряд аналогов пептида АВП(6-9) и изучено их влияние на процессы обучения и памяти. В работе [12] синтезированы последовательности, содержащие аминокислотные остатки АВП с 6-го по 9-й: амид Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂ (CPRGa) и Cys-Pro-Arg (CPR). Тетрапептид CPRG не влиял на выработку УРАИ у интактных животных, но был эффективен в условиях ее экспериментального нарушения под действием галоперидола [12].

На основании конформационного анализа сделано предположение, что замена Cys на D-Met приведет к увеличению энзиматической стабильности нового пептида.

В работе Н. С. Пономаревой с соавт. [13] исследована ноотропная активность аналога С-концевого фрагмента АВП(6-9) Ac-D-Met-Pro-Arg-Gly-NH₂ (Ac-D-MPRG). Показано, что данный пептид наиболее эффективен при выработке навыка с отрицательным подкреплением (УРАИ). При этом зависимость доза–эффект имела колоколообразную форму, характерную для ноотропных пептидов. Наиболее эффективной оказалась доза пептида 0,01 мг/кг. Кроме того, данный тетрапептид вызывал усиление ориентировочно-исследовательского поведения, снижал уровень тревожности и депрессивности животных [13].

Таким образом, замена Cys на D-Met в С-концевом фрагменте АВП привела к созданию нового пептидного препарата с ярко выраженным ноотропным действием, оказывающим влияние при интраназальном введении в чрезвычайно малых дозах. На следующем этапе пептидного синтеза цистеин в 6-м положении был заменен на D-Ser.

Цель работы – изучение поведенческих эффектов синтезированного тетрапептида Ac-D-SPRG.

Материалы и методы исследования. Работа проведена на половозрелых самцах нелинейных белых крыс массой 220–250 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище, соблюдая 12-часовой световой режим дня (искусственное освещение с 9.00 до 21.00). Все эксперименты проводили с 10.00 до 20.00.

В опытах использовали аналог С-концевого фрагмента АВП – тетрапептид N-Ac-D-Ser-Pro-Arg-Gly-NH₂ (Ac-D-SPRG), синтезированный в Институте биоорганической химии НАН Беларуси. Препарат вводили интраназально в объеме 1 мкл/10 г массы тела за 5 мин до тестирования в дозах 10; 1; 0,1 и 0,01 мкг/кг. Контрольным животным вводили эквивалентный объем растворителя (дистиллированной воды).

Выработка условной реакции пассивного избегания болевого раздражителя. Выработку УРПИ осуществляли в камере, состоящей из двух отсеков: освещенного, куда животное помещали в начале эксперимента, и темного, с проволочным полом. На пол подавали электрические импульсы прямоугольной формы с электростимулятора ЭСЛ-1. Отсеки сообщались между собой переходом, который перекрывали с помощью задвижки. В начале эксперимента переход был открыт.

Животное помещали в камеру на 2 мин (при этом оно, как правило, находилось в темном отсеке). По истечении этого времени переход перекрывали и на протяжении 3 с на пол подавали напряжение надпороговой силы. Сразу после предъявления болевого раздражителя животное извлекали из камеры.

В опыте фиксировали следующие показатели: латентный период, количество заглядываний в темный отсек камеры, количество выглядываний из темного отсека, количество переходов из отсека в отсек, общее время пребывания в освещенном отсеке, вертикальную двигательную активность (стойки), количество умываний (груминг).

При тестировании выработки УРПИ (через 72 ч) животное также помещали в камеру на 2 мин. При этом регистрировали те же показатели.

Выработка условного рефлекса активного избегания болевого раздражителя. УРАИ вырабатывали в камере размером 32×23×36 см, с угловой полкой на высоте 20 см и решетчатым полом, на который подавали электрический ток со стимулятора ЭСЛ-1. Условным раздражителем служил звук звонка продолжительностью 3 с, безусловным подкреплением – удар током (напряжение подбирали индивидуально (в диапазоне 35–80 В), ориентируясь на голосовую реакцию животного). Условной реакцией считали прыжок на полку. При тестировании животное помещали в камеру и адаптировали к условиям эксперимента в течение 25 с, после чего следовало первое предъявление условного сигнала. Интервал между условным сигналом и безусловным подкреплением составлял 2 с. Если ожидаемая условная реакция не происходила в течение 30 с, напряжение отключали. Длина временных интервалов при применении условного раздражителя в сочетании с безусловным подкреплением колебалась случайным образом и составляла от 15 до 30 с.

В работе использовали четырехдневную схему выработки УРАИ. Каждому животному предъявляли по 10 сочетаний условного и безусловного раздражителей в течение 4 дней обучения. Препарат вводили во все дни выработки УРАИ. В день проверки сохранения навыка препарат не вводили. Через неделю после последнего сеанса обучения животных тестировали для проверки сохранения выработанного навыка. Фиксировали следующие показатели: количество выполненных реакций (ВР), количество коротколатентных избавлений (КЛИ), количество межсигнальных реакций (МСР).

Выработка условной пищедобывательной реакции на место. Выработку условной пищедобывательной реакции на место проводили в так называемом сложном пищевом лабиринте (СПЛ). Экспериментальная установка представляла собой квадратную камеру (размер 60×60×25 см), разделенную пятью прозрачными перегородками на шесть коридоров. В каждой перегородке имелось прямоугольное отверстие. Перед экспериментом животных подвергали 24-часовой пищевой депривации, а затем адаптировали к условиям эксперимента. При этом крыс на 30 мин помещали в лабиринт с равномерно разбросанными по отсекам кусочками белого хлеба с целью погашения избыточной исследовательской реакции и снижения тревожности, а также формирования первичной ассоциации между условиями эксперимента и получением пищевого подкрепления. В последующие 4 дня животных помещали в лабиринт по 5 раз подряд ежедневно, причем длительность каждой посадки не превышала 3 мин. В качестве подкрепления использовали кусочки белого хлеба. В дни опыта животных кормили 1 раз в сутки непосредственно после эксперимента. Проверку сохранения выработанного навыка осуществляли через неделю после проведения последнего сеанса обучения.

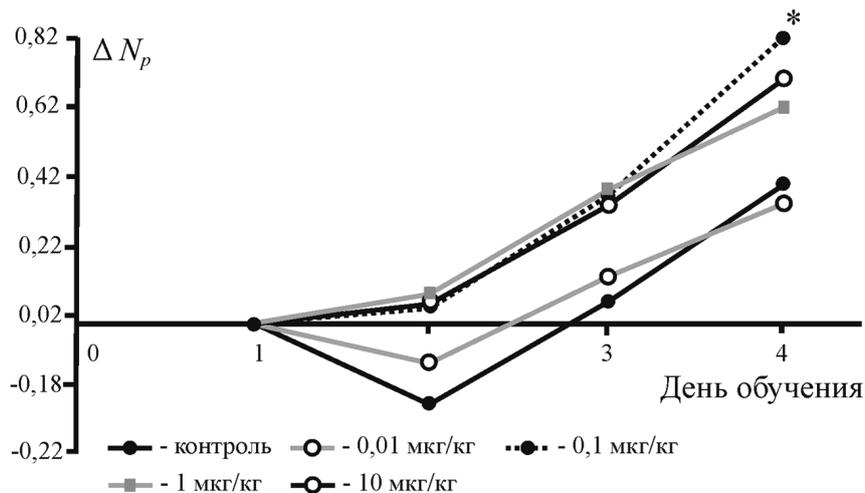


Рис. 1. Влияние интраназального введения Ас-D-SPRG на изменение ΔN_p в процессе выработки условной пищедобывательной реакции на место в тесте СПЛ. * – достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$)

Fig. 1. Influence of the intranasal administration SPRG on the ΔN_p change during the conditioned food-procuring reaction in the Complex food labyrinth test. * – reliable differences from control ($p < 0.05$)

В процессе обучения крыс переносили в стартовый отсек (ближайший к экспериментатору коридор), после чего визуально регистрировали следующие показатели: латентный период выхода из первого коридора, время реакции, количество ВР, количество ошибок, количество умываний (груминг).

Статистическая обработка результатов. Для количественной оценки полученных экспериментальных данных применяли динамический показатель Δ [14]. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, используя пакет Statistica 8.0 (StatSoft Inc.).

Результаты и их обсуждение. *Влияние Ас-D-SPRG на выработку условной пищедобывательной реакции на место.* В тесте СПЛ количество необучившихся животных в опытных группах значимо не отличалось от их числа в контрольной группе.

Количество ошибок, совершаемых животными в процессе ВР, не различалось в контрольной и опытной группах на протяжении всего процесса обучения. При проверке сохранения навыка (11-й день после начала обучения) у крыс, получавших препарат в дозе 0,01 мкг/кг, количество ошибок было значимо снижено по сравнению с контролем.

Время ВР также не различалось у животных контрольной и опытной групп на протяжении всего процесса обучения, но при проверке сохранения навыка у крыс, получавших препарат в дозах 0,1 и 10 мкг/кг, этот показатель был значимо снижен по сравнению с контролем.

Среднее количество умываний у животных при проверке сохранения навыка было достоверно снижено у животных, получавших Ас-D-SPRG в дозах 0,1 и 1 мкг/кг, по сравнению с контрольной группой.

Динамический показатель ΔN_p учитывает изменение количества ВР в процессе выработки условной пищедобывательной реакции на место в тесте СПЛ. Доля ВР в опытных группах на протяжении всего эксперимента в основном была выше контрольного уровня, однако значимых отличий ΔN_p достигал только на 4-й день обучения и только при введении дозы 0,1 мкг/кг (рис. 1).

Влияние Ас-D-SPRG на выработку условной реакции пассивного избегания. Показателем выработки УРПИ является увеличение таких показателей, как латентный период захода в темный отсек камеры и разница между латентным периодом во время проверки выработки УРПИ и латентным периодом во время обучения, а также время пребывания в светлом отсеке камеры. Для крыс пребывание в светлом помещении является некомфортным, поэтому эти показатели могут служить критерием выработки условной реакции.

При тестировании выработки УРПИ (через 72 ч после обучения) латентный период захода в темный отсек камеры был увеличен при введении всех указанных доз Ас-D-SPRG, но оказался значимым только для дозы 10 мкг/кг (рис. 2, а).

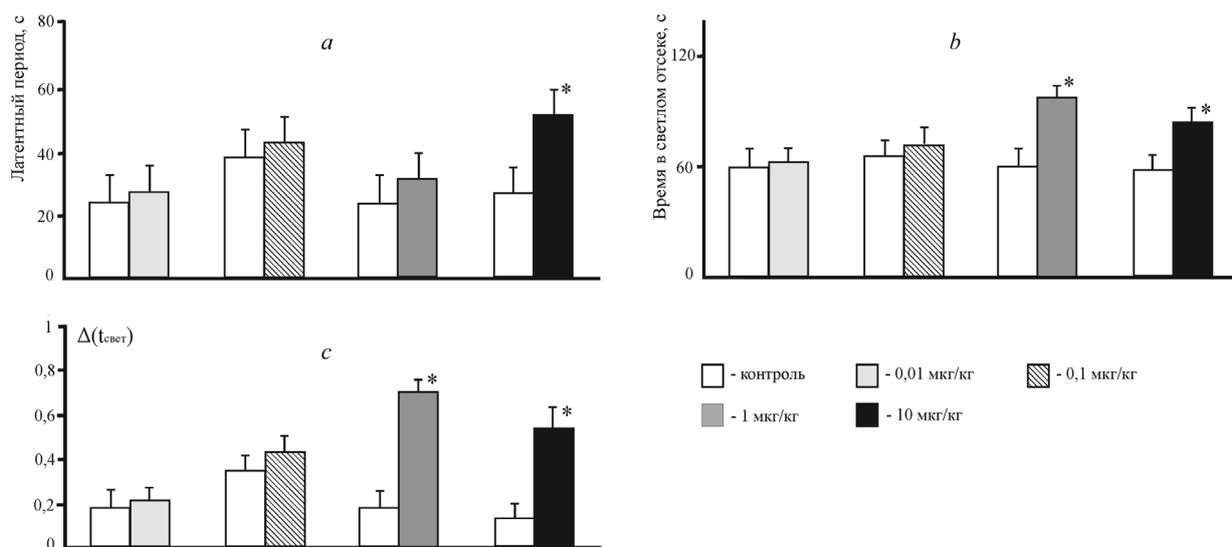


Рис. 2. Зависимость параметров теста выработки УРПИ от дозы: *a* – латентный период захода в темный отсек камеры; *b* – время нахождения животных в светлом отсеке камеры; *c* – динамический показатель $\Delta t_{\text{свет}}$. * – достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$)

Fig. 2. Dose dependence of the conditional reaction of passive avoidance test parameters: *a* – latent period of getting to a dark area of the chamber; *b* – residence time of animals in a light area of the chamber; *c* – dynamic index Δt_{light} . * – reliable differences from control ($p < 0.05$)

Разница между латентным периодом во время проверки формирования УРПИ и латентным периодом во время обучения ($\Delta LP = LP1 - LP2$) позволяет оценить, в какой степени нахождение в светлом отсеке камеры обусловлено выработкой условной реакции, а в каком – индивидуальными особенностями животного. В нашем случае увеличение разницы между латентными периодами зарегистрировано при введении всех указанных доз, но значимым оно было только для дозы 10 мкг/кг. Время нахождения животных в светлом отсеке камеры при тестировании выработки УРПИ (через 72 ч после обучения) возрастало при введении всех указанных доз аналога, но значимым оно было только для больших доз – 1 и 10 мкг/кг (рис. 2, *b*).

При выработке УРПИ Ас-D-SPRG оказывал положительное влияние на процесс обучения животных. Для дозы 10 мкг/кг оно было однозначным, так как проявлялось во всех показателях теста, и у крыс, получавших пептид, различия были статистически значимы по сравнению с контролем. При введении дозы 1 мкг/кг достоверным оказалось лишь увеличение времени нахождения животных в светлом отсеке камеры при тестировании выработки УРПИ, хотя другие параметры изменялись сонаправленно с ним. При введении Ас-D-SPRG в малых дозах значимых изменений параметров не зарегистрировано, однако их направленность была такой же, как и при введении больших доз.

Таким образом, Ас-D-SPRG в дозах 1 и 10 мкг/кг приводит к улучшению выработки УРПИ у крыс. Это подтверждает также анализ динамического показателя $\Delta t_{\text{свет}}$, который значимо возрастал в группах животных, получавших тетрапептид в больших дозах (рис. 2, *c*).

Влияние тетрапептида на выработку условной реакции активного избегания. В 1-й день исследований значимых различий между показателями животных экспериментальных и контрольной групп не выявлено. Со 2-го дня обучения обнаружилось, что под действием пептида число ВР возросло. Статистически значимым во 2-й день обучения этот рост был для животных, которым вводили Ас-D-SPRG в дозах 1 и 10 мкг/кг. На 3-й день обучения количество ВР достоверно увеличилось у животных, которым вводили Ас-D-SPRG в дозах 0,1 и 1 мкг/кг. К 4-му дню обучения количество ВР достоверно возросло во всех опытных группах. Через 11 дней после начала обучения зарегистрировано сохранение навыка во всех группах. Достоверное увеличение количества ВР наблюдалось только у животных, получавших препарат в дозе 0,01 мкг/кг. Введение препарата в указанных дозах практически не оказало влияния на количество КЛИ и МСР у животных опытных групп.

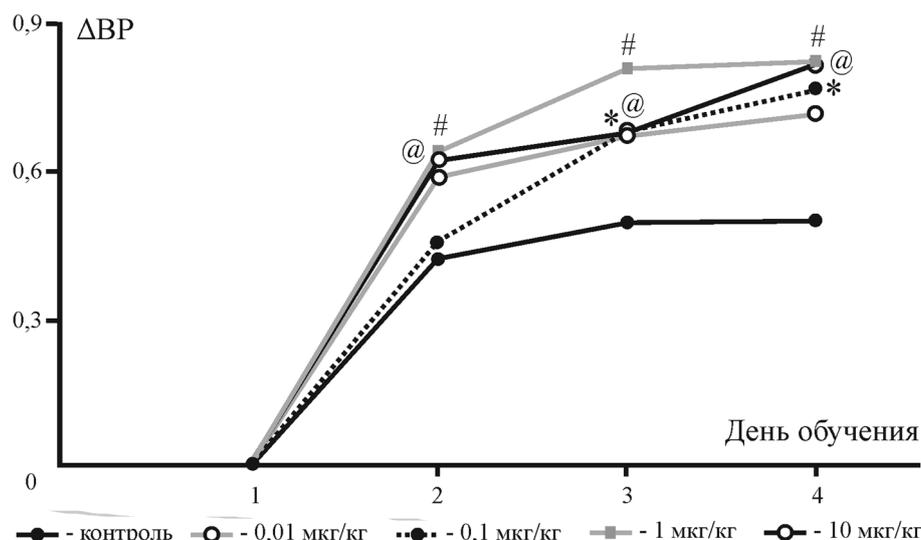


Рис. 3. Влияние интраназального введения Ас-D-SPRG на изменение ΔBP в процессе выработки УРАИ. Достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$): * – для дозы 0,1 мкг/кг, # – для дозы 1 мкг/кг, @ – для дозы 10 мкг/кг
 Fig. 3. Influence of the intranasal administration of Ac-D-SPRG on the ΔBP change during the conditional reaction of active avoidance process. Reliable differences from control ($p < 0.05$): * – dose of 0.1 μg/kg, # – dose of 1 μg/kg, @ – dose of 10 μg/kg

Использование динамического показателя ΔBP позволило не только учесть улучшение обучения под действием тетрапептида, но и оценить разницу в скорости обучения животных контрольной и опытных групп (рис. 3). Значимое увеличение ΔBP зарегистрировано на 3-й и 4-й дни обучения у животных, получавших Ас-D-SPRG в дозе 0,1 мкг/кг, и на 2, 3 и 4-й дни обучения у животных, получавших препарат в дозах 1 и 10 мкг/кг.

Таким образом, препарат в указанных дозах не только приводит к увеличению количества ВР, что улучшает обучение, но и ускоряет выработку навыка (рис. 3). Очевидно, что чем больше угол между кривой ΔBP и осью абсцисс, тем быстрее в данной группе достигаются большие значения показателя и больше скорость выработки условной реакции. Под действием Ас-D-SPRG животные экспериментальных групп не только достигают больших успехов в обучении, но и делают это быстрее.

Результаты проведенных экспериментов показывают, что Ас-D-SPRG оказывает положительное влияние на различные формы обучения животных, но степень выраженности этого влияния разная.

Данные по влиянию АВП на обучение с положительным подкреплением противоречивы. Так, имеются сведения о положительном влиянии АВП на сохранение и воспроизведение условных реакций с пищевым, питьевым и половым подкреплением [15]. Это может свидетельствовать о действии АВП на процессы обучения и памяти вне зависимости от того эмоционального фона, при котором оно реализуется, хотя механизмы данного влияния до сих пор не изучены. Показано, что АВП, введенный подкожно в дозах 1 и 5 мкг/кг массы тела, приводит к улучшению обучения с пищевым подкреплением в восьмилучевом лабиринте [16]. Однако другими исследователями получены сведения о том, что подкожное введение АВП в дозах 0,5 и 1 мкг/крысу нарушает выработку рефлекса с пищевым подкреплением [17].

При исследовании влияния АВП(4-9) на процессы памяти в радиальном лабиринте с пищевым подкреплением показано, что введение пептида как до, так и после сеанса обучения улучшает воспроизведение выработанного навыка. Выявлена зависимость между улучшением обучения, наблюдающимся при введении АВП(4-9) после сеанса обучения, и степенью обучаемости крыс. Введение этого пептида не оказывало влияния на выработку навыка у хорошо обучаемых животных, однако влияние на воспроизведение навыка сохранялось. Таким образом, можно предположить, что эффект родственных вазопрессину пептидов при их экзогенном введении зависит от степени обучаемости животных и условий проведения эксперимента [7].

Результаты экспериментов, проведенных ранее в нашей лаборатории [18], показали, что АВП в дозе 0,001 мг/кг при внутрибрюшинном введении не влияет на выработку условной пищедобывательной реакции на место в Т-образном лабиринте и СПЛ. Ас-D-MPRG при его интраназальном введении в дозах от 0,001 до 10 мкг/кг практически не оказывал влияния на параметры обучения крыс в Т-образном лабиринте [13].

Ас-D-SPRG оказывал некоторое положительное влияние на выработку условной пищедобывательной реакции на место в СПЛ, однако это влияние было достаточно неравномерным. Нельзя утверждать, что какая-либо из указанных доз была более эффективной, а кроме того, ни в одной из опытных групп не зарегистрировано значимых изменений одновременно всех параметров, связанных с формированием условной реакции. Было сделано заключение, что Ас-D-SPRG, так же как и сам АВП, и другой аналог АВП(6-9) – Ас-D-MPRG при интраназальном введении не оказывали значительного влияния на выработку условной пищедобывательной реакции на место.

Сведения литературы о влиянии АВП на выработку УРПИ довольно противоречивы. L. Gabor с соавт. [19] сообщают, что введение АВП на определенных этапах обучения улучшало выработку условной реакции пассивного избегания. Микроинъекция АВП в зубчатую извилину, дорзальные ядра прозрачной перегородки или ядра шва улучшала выработку УРПИ при введении пептида непосредственно после обучения [20]. Однако положительное влияние АВП на этот тип оборонительной реакции подтверждается не всеми авторами [21].

Есть основания полагать, что АВП и его фрагменты не только стимулируют запоминание при экзогенном введении, но и постоянно функционируют в головном мозге в качестве регуляторов процессов памяти. Крысы линии Brattleboro, у которых в результате мутации нарушен синтез АВП, способны к обучению в меньшей степени, чем животные с нормальным уровнем этого нейропептида: у них угнетается выработка и ускоряется гашение оборонительных реакций – например, УРПИ [22].

О непосредственном участии АВП в процессах обучения и памяти нет однозначных доказательств: многие группы исследователей утверждают, что поведенческие эффекты гормона на самом деле являются непрямым следствием его действия, модулирующего состояние arousal и эмоциональность [23]. Поскольку при выработке УРАИ и УРПИ используется отрицательное подкрепление, дифференцировать эти два компонента достаточно сложно. Выдвинута гипотеза о том, что между выполнением поставленной задачи и уровнем arousal наблюдается обратная U-образная зависимость. Так, небольшое увеличение уровня возбуждения может облегчать протекание процессов обучения и памяти, в то время как значительное его изменение может оказывать обратное действие [24].

По данным, полученным ранее в нашей лаборатории, внутрибрюшинное введение АВП в дозе 0,001 мг/кг несколько угнетает процесс выработки УРПИ [18].

Что касается фрагментов и аналогов АВП, то катионизированный аналог АВП(4-9) при подкожном введении в дозе 1,3 нмоль/кг за 1,5 ч до повторного тестирования и выработки УРПИ улучшает процесс формирования навыка [8]. De Wied [6] и другие авторы показали, что АВП(5-9), введенный перед повторным тестированием, оказывает влияние на процессы воспроизведения, так как приводит к облегчению воспроизведения УРПИ. Применение АВП(5-8) в малых дозах (8 нг) облегчает выработку УРПИ, при этом его введение сразу после обучения более эффективно, чем введение АВП [11].

Ас-D-SPRG при выработке УРПИ оказывал положительное влияние на обучение животных. Полученные результаты говорят о том, что бóльшие из использованных доз были более эффективны в данной модификации теста. Как указывалось выше, сам АВП несколько угнетает процесс выработки УРПИ, однако, основываясь на анализе полученных данных, А. Б. Усенко предположил, что этот эффект скорее всего связан с увеличением числа животных, совершающих при тестировании большее количество переходов из отсека в отсек, по сравнению с контролем. В результате возрастания числа переходов накапливалось время, проведенное в темном отсеке [18]. Изучаемый нами аналог не оказал влияния на количество переходов из отсека в отсек у животных опытных групп. Возможно, отсутствие этого эффекта по сравнению с АВП позволило заметить положительное влияние аналога на обучение в данном тесте. Несмотря на увеличение

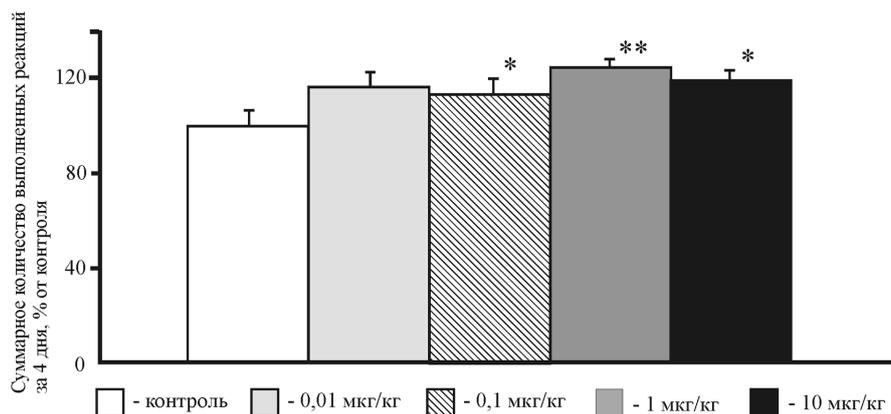


Рис. 4. Зависимость доза–эффект при интраназальном введении пептида Ac-D-SPRG за 5 мин до начала обучения в тесте УРАИ. Достоверные отличия от контроля: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

Fig. 4. Dose dependence during the intranasal administration of Ac-D-SPRG within 5 minutes before training in the conditional reaction of active avoidance test. Reliable differences from control: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$

времени, проводимого животными, получавшими АВП, в темном отсеке камеры, этот период у них в день проверки выработки навыка был короче, чем в день обучения.

Инъекция АВП в заднеталамическую область или в гиппокампальные структуры [25] приводила к лучшему сохранению УРАИ. При этом хроническое введение АВП было более эффективным, чем однократное [26]. Внутривентрикулярное введение АВП в дозе 0,001 мг/кг ежедневно после сеанса обучения способствовало увеличению числа ВР при выработке УРАИ. Введение гормона в дозе 0,0001 мг/кг также приводило к ускорению выработки навыка активного избегания, однако эффект был выражен намного слабее. При интраназальном введении пептида в дозе 0,05 мг/кг сразу после сеанса обучения ускорялась выработка УРАИ, что выражалось в увеличении доли ВР в опытной группе начиная со 2-го дня обучения. Гормон не оказывал влияния на динамику коротколатентных извлечений и межсигнальных реакций [18].

Что касается фрагментов АВП, то интраназальное введение Ac-D-MPRG за 5 мин до сеанса обучения оказывало положительное влияние на процессы выработки УРАИ, а также способствовало сохранению выработанного навыка. Введение пептида в дозе 0,01 мкг/кг приводило к увеличению количества ВР у животных опытной группы, достоверно отличающееся от контроля во все дни обучения, начиная с 1-го дня обучения, а также к сохранению выработанного навыка. Количество коротколатентных извлечений и межсигнальных реакций у животных опытной группы достоверно не отличалось от таковых в контрольной группе [13].

На основании данных, полученных в тесте УРАИ при введении всех доз пептида, выявлена зависимость доза–эффект (рис. 4). По суммарному количеству выполненных реакций за 4 дня обучения кривая доза–эффект имела вид, близкий к колоколообразному, характерному для многих пептидов, в частности для природного прототипа аналога – АВП [27] и другого аналога АВП(6-9) – Ac-D-MPRG [13]. Наиболее эффективными оказались дозы 0,1, 1 и 10 мкг/кг. Доза 0,01 была менее эффективной (суммарное количество выполненных реакций за 4 дня обучения значимо не отличалось от контроля).

Изучаемый тетрапептид Ac-D-SPRG при его интраназальном введении оказывал сходное с Ac-D-MPRG влияние на выработку условной реакции активного избегания. Однако при введении всех указанных доз значимое увеличение количества ВР у животных опытной группы зарегистрировано только к 4-му дню обучения. Кроме того, при тестировании на сохранение навыка увеличение количества ВР было значимым лишь у животных, получавших препарат в дозе 0,01 мкг/кг.

Таким образом, изучаемый тетрапептид либо улучшает процесс обучения, либо не влияет на него. Действие Ac-D-SPRG, как и АВП и его других фрагментов и аналогов, проявляется в большей степени при обучении животных с отрицательным подкреплением [14].

На основании полученных результатов можно предположить, что стимулирующее действие пептида на процессы обучения зависит от характера вырабатываемого навыка и сигнала, запускающего выработку условной реакции. Для формирования связи между условным раздражителем и реакцией на него подкрепление должно быть биологически значимым.

Поведение животных определяется балансом ориентировочно-исследовательской, оборонительной и пищевой мотивации. При выработке условной пищедобывательной реакции на место доминирует пищевая мотивация, а пусковым сигналом служит сама экспериментальная обстановка. По литературным данным, сам АВП не влияет на пищевую мотивацию [28] либо способствует уменьшению потребления пищи [29, 30]. Как указывалось выше, данные о влиянии АВП на обучение с положительным подкреплением противоречивы. В отношении Ас-D-SPRG можно предположить, что он, как и АВП, практически не влияет на данный тип обучения. С одной стороны, пищевая мотивация не является достаточно биологически значимым стимулом для взрослых половозрелых самцов крыс, а с другой стороны, отсутствует конкретный условный раздражитель, с которым можно связать подкрепление.

Оборонительная мотивация, вероятно, более значима и в меньшей степени зависит от индивидуальных характеристик животных. В тесте УРПИ выявлено выраженное положительное влияние тетрапептида, особенно в больших дозах, на обучение. Возможно, разница в освещенности камер оказывается достаточно значимой для животного, чтоб оно восприняло ее как дифференцированный условный раздражитель. При таком сочетании биологически значимой мотивации и выраженности пускового сигнала Ас-D-SPRG в больших дозах улучшает обучение с отрицательным подкреплением.

Наиболее ярко положительный эффект Ас-D-SPRG на обучение проявлялся в тесте УРАИ. Следует отметить, что аналог практически не влияет на динамику изменения КЛИ, но увеличивает отношение числа избеганий к числу КЛИ. Это может свидетельствовать о том, что Ас-D-SPRG не оказывает существенного влияния на ориентацию в камере и на восприятие полки как способа избегания болевого раздражителя. Главный объект его действия – реакция на условный звуковой сигнал, т. е. аналог побуждает к действию в ответ на условный сигнал, возможно, усиливая внимание к последнему. Роль АВП в регуляции процессов селективного внимания подтверждается его тесной топографической и функциональной связью с хвостатым ядром, имеющим прямое отношение к механизмам внимания [31]. В связи с этим представляет большой интерес сообщение [32], что у крыс, лишенных эндогенного дофамина, способность к выработке условной реакции активного избегания коррелирует с содержанием АВП в хвостатом ядре, но не в гиппокампе, гипоталамусе и гипофизе. Имеются также сведения о том, что АВП не только способствует запоминанию необходимости реакции на внешние стимулы, но и, по-видимому, усиливает внимание к конкретным афферентным воздействиям. Так, по некоторым данным [14], АВП увеличивал интенсивность обнюхивания крысами конкретных объектов при сохранении или даже снижении уровня горизонтальной и вертикальной двигательной активности.

Обобщая изложенное выше, можно обозначить некоторую тенденцию: используемый аналог улучшает обучение животных тем сильнее, чем более конкретным, дифференцированным и обособленным является условный сигнал.

Известно, что вазопрессинергическая система подвержена сложной нервной и гормональной регуляции, в которой среди прочих компонентов участвует норадреналин. Имеются данные об облегчающем влиянии норадреналина на секрецию обоих гормонов задней доли гипофиза [33]. При стрессе секрецию АВП активирует норадреналин. Введение АВП ведет к накоплению норадреналина в гипоталамусе, таламусе и продолговатом мозге вследствие пресинаптического торможения медиации норадреналина. Таким образом, между АВП и норадреналином существует положительная обратная связь [34]. Результаты иммуноцитохимических и функциональных исследований свидетельствуют в пользу тесного взаимодействия нейрогипофизарных гормонов и катехоламинергической системы в регуляции вегетативных и поведенческих реакций. Поскольку катехоламины участвуют в регуляции неспецифических механизмов памяти, реакции активации, оценки значимости стимула и силы подкрепления [35], можно предположить, что активация катехоламинер-

гической системы может оказывать влияние на модификацию процессов обучения под действием АВП и его аналогов.

Важно, что стимулирующее действие АВП на скорость выработки условной реакции активного избегания сохраняется на фоне различного рода дисфункций системы биогенных аминов [36]. Многие исследователи считают, что действие АВП на процессы обучения и память является опосредованным и реализуется через систему катехоламинов [19, 37]. Информация о том, что положительное влияние АВП на обучение на фоне дисфункции катехоламинергической системы сохраняется, указывает, скорее всего, не на опосредованность действия, а на взаимовлияние вазопрессин- и катехоламинергической систем в регуляции сложных форм поведения. Вероятно, вазопрессинергическая система и система биогенных аминов являются самостоятельными, взаимодополняющими регуляторами центральных процессов, вовлекаемых в реализацию приобретенных форм поведения.

Из трех использованных тестов СПЛ, очевидно, наименее стрессогенный и меньше других влияет на эмоциональное состояние животных, далее по нарастающей располагаются УРПИ и УРАИ. Не исключено, что стресс во время эксперимента приводит к активации системы биогенных аминов, влияние которой в дальнейшем потенцирует вазопрессинергическую систему. В свою очередь введение экзогенных пептидов может изменять состояние обеих систем, приводя к соответствующим эффектам.

Заключение. В результате проведенной работы показано, что Ас-D-SPRG, новый синтетический аналог фрагмента АВП, оказывает существенное влияние на обучение животных с отрицательным подкреплением при выработке условных реакций активного и пассивного избегания болевого раздражителя. Значимого эффекта в тесте «сложный пищевой лабиринт» (положительное подкрепление) не зарегистрировано. Изученный аналог может быть рассмотрен как кандидат для разработки лекарственных препаратов ноотропного действия.

Список использованных источников

1. 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 / D. de Wied // *Int. J. Neuropharmacol.* – 1965. – Vol. 4. – P. 157–167.
2. De Wied, D. Behavioral effects of intraventricularly administered vasopressin and vasopressin fragments / D. de Wied // *Life Sci.* – 1976. – Vol. 19, N 5. – P. 685–690.
3. De Wied, D. Central actions of neurohypophysial hormones / D. de Wied // *Prog. Brain Res.* – 1983. – Vol. 60. – P. 155–167.
4. A major metabolite of arginine vasopressin in the brain is a highly potent neuropeptide / J. P. Burbach [et al.] // *Science.* – 1983. – Vol. 221. – P. 1310–1312.
5. Delayed effect of vasopressin metabolite AVP(4-8) on the social memory of sexually naive rats / L. G. Reijmers [et al.] // *Psychopharmacology.* – 2001. – Vol. 154. – P. 408–414.
6. Structure activity relationship studies with C-terminal fragments of vasopressin and oxytocin on avoidance behaviors of rats / D. de Wied [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1987. – Vol. 241. – P. 268–274.
7. Strupp, B. J. Enhancement and impairment of memory retrieval by a vasopressin metabolite: an interaction with the accessibility of memory / B. J. Strupp, M. Bunsey // *Behav. Neurosci.* – 1990. – Vol. 104. – P. 268–276.
8. Tanabe, S. Facilitation of passive avoidance response by newly synthesized cationized arginine vasopressin fragment 4–9 in rats / S. Tanabe, Y. Shishido // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1997. – Vol. 57. – P. 251–256.
9. Role of p38 mitogen-activated protein kinase on renal dysfunction after hemorrhagic shock in rats / H. Sato [et al.] // *Shock.* – 2005. – Vol. 24. – P. 488–494.
10. NC-1900, an arginine-vasopressin analogue, ameliorate social behavior deficits and hyperlocomotion in MK-801-treated rats: therapeutic implications for schizophrenia / T. Matsuoka [et al.] // *Brain Res.* – 2005. – Vol. 1053. – P. 131–136.
11. Kovacs, G. L. Peptidergic modulation of learning and memory processes / G. L. Kovacs, D. de Wied // *Pharmacol. Rev.* – 1994. – Vol. 46. – P. 269–291.
12. Голубович, В. П. Синтез и биологическая активность С-концевых фрагментов вазопрессина / В. П. Голубович, В. П. Мартинович // *Химико-фармацевт. журн.* – 1988. – Т. 22, № 6. – С. 675–679.
13. Улучшение селективного восприятия и обучения крыс оригинальным аналогом С-концевого фрагмента вазопрессина / Н. С. Пономарева [и др.] // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 1998. – Т. 84, № 12. – С. 1363–1369.
14. Титов, С. А. Оценка действия аргинин-вазопрессина на формирование условной реакции активного избегания у крыс / С. А. Титов, А. Б. Никонова // *Журн. высш. нерв. деятельности им. И. П. Павлова.* – 1987. – Т. 37, вып. 5. – С. 922–927.
15. Alescio, B. Arginine-vasopressin on retention and forgetting in appetitive tasks / B. Alescio, F. Roman, B. Soumireu-Mourat // *Behav. Brain Res.* – 1985. – Vol. 16. – P. 185–237.

16. Packard, M. G. Effects of peripherally injected vasopressin and desglycinamide vasopressin on the extinction of a spatial learning task in rats / M. G. Packard, A. Ettenberg // *Regul. Peptides*. – 1985. – Vol. 11. – P. 51–63.
17. Andrews, J. S. The effects of vasopressin on positively rewarded responding and on locomotor activity in rats / J. S. Andrews, B. A. Newton, A. Sahgal // *Neuropeptides*. – 1983. – Vol. 4. – P. 17–19.
18. Усенко, А. Б. Характеристика действия вазопресси́на и его фрагментов на поведение белых крыс : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.03.01 / А. Б. Усенко ; Москов. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова. – М., 1987. – 28 с.
19. Facilitation of memory consolidation by vasopressin: mediation by terminals of the dorsal noradrenergic bundle / L. Gabor [et al.] // *Brain Res.* – 1979. – Vol. 172. – P. 73–85.
20. Effect of oxytocin and vasopressin on memory consolidation: sites of action and catecholaminergic correlates after local microinjection into limbic-midbrain structures / G. L. Kovacs [et al.] // *Brain Res.* – 1979. – Vol. 175. – P. 303–314.
21. Sahgal, A. Comparison of the effects of vasopressin and oxytocin with amphetamine and chlordiazepoxide on passive avoidance behavior in rats / A. Sahgal, C. A. Wright // *Psychopharmacology*. – 1983. – Vol. 80. – P. 88–92.
22. Bohus, B. Behavioral and endocrine responses of rats with hereditary hypothalamic diabetes insipidus (Brattleboro strain) / B. Bohus, G. T. B. van Wimersma, D. de Wied // *Physiol. Behav.* – 1975. – Vol. 14. – P. 609–615.
23. Dantzer, R. Vasopressin, gonadal steroids and social recognition / R. Dantzer // *Prog. Brain Res.* – 1998. – Vol. 119. – P. 409–414.
24. Dawson, G. R. Pharmacological mechanisms and animal models of cognition / G. R. Dawson, C. M. Heyes, S. D. Iversen // *Behav. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 3. – P. 285–297.
25. *In vivo* conversion of vasopressin after microinjection into limbic brain areas of rats / H. Stark [et al.] // *Peptides*. – 1989. – Vol. 10. – P. 717–720.
26. Hamburger-Bar, R. The effect of chronic vs. acute injection of vasopressin on animal learning and memory / R. Hamburger-Bar, A. Klein, R. H. Belmaker // *Peptides*. – 1985. – Vol. 6. – P. 23–26.
27. Ашмарин, И. П. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность / И. П. Ашмарин, М. Ф. Обухова // *Биохимия*. – 1986. – Т. 51. – С. 963–967.
28. Gulati, K. Effects of acute and chronic ketocyclazocine and its modulation by oxytocin or vasopressin on food intake in rats / K. Gulati, A. Ray, K. K. Sharma // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1992. – Vol. 41. – P. 7–12.
29. Rossi, R. Vasopressin inhibits food intake in pygmy goats by activation of alpha 1-adrenergic receptors / R. Rossi, E. Scharer // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1994. – Vol. 49. – P. 897–900.
30. Bray, G. A. Nutrient intake is modulated by peripheral peptide administration / G. A. Bray // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 1995. – Vol. 3. – P. 569–572.
31. Hamburger-Bar, R. Vasopressin effect on learning in 6-hydroxydopamine-pretreated rats: correlation with caudate vasopressin levels / R. Hamburger-Bar, R. P. Ebstein, R. H. Belmaker // *Biol. Psychiat.* – 1984. – Vol. 19. – P. 735–743.
32. Histaminergic and catecholaminergic interactions in the central regulation of vasopressin and oxytocin secretion / U. Knigge [et al.] // *Endocrinology*. – 1999. – Vol. 140. – P. 3713–3719.
33. Чернышева, М. П. Гормоны животных: введение в физиологическую эндокринологию : учеб. пособие / М. П. Чернышева. – СПб. : Глагол, 1995. – 296 с.
34. Gramling, S. E. Effects of neuroleptics on rate and duration of operant versus reflexive licking in rats / S. E. Gramling, S. C. Fowler // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1985. – Vol. 22. – P. 541–545.
35. Титов, С. А. Влияние вазопресси́на на изменения поведенческих реакций у крыс, вызванные психотропными веществами / С. А. Титов, А. Б. Усенко, И. П. Ашмарин // *Журн. высш. нерв. деятельности деятельности им. И. П. Павлова*. – 1989. – Т. 39, № 2. – С. 292–295.
36. Burns, B. D. Pretreatment with propranolol blocks the effect of arginine vasopressin upon the cerebral cortex of rats anaesthetized with urethane / B. D. Burns, I. S. Ebenezer, A. C. Webb // *J. Physiol.* – 1984. – Vol. 350. – P. 35.

References

1. 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. *International Journal of Neuropharmacology*, 1965, vol. 4, pp. 157–167.
2. De Wied D. Behavioral effects of intraventricularly administered vasopressin and vasopressin fragments. *Life Sciences*, 1976, vol. 19, no. 5, pp. 685–690.
3. De Wied D. Central actions of neurohypophysial hormones. *Progress in Brain Research*, 1983, vol. 60, pp. 155–167. doi: 10.1016/S0079-6123(08)64383-6.
4. Burbach J. P., Kovacs G. L., de Wied D., van Nispen J. W., Greven H. M. A major metabolite of arginine vasopressin in the brain is a highly potent neuropeptide. *Science*, 1983, vol. 221, pp. 1310–1312.
5. Reijmers L. G., Baars A. M. Burbach, J. P., Spruijt B. M., van Ree J. M. Delayed effect of vasopressin metabolite AVP(4-8) on the social memory of sexually naive rats. *Psychopharmacology*, 2001, vol. 154, pp. 408–414.
6. De Wied D., Gaffori O., Burbach J. P., Kovacs G. L., van Ree J. M. Structure activity relationship studies with C-terminal fragments of vasopressin and oxytocin on avoidance behaviors of rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1987, vol. 241, no. 1, pp. 268–274.
7. Strupp B. J., Bunsey M. Enhancement and impairment of memory retrieval by a vasopressin metabolite: an interaction with the accessibility of memory. *Behavioral Neuroscience*, 1990, vol. 104, pp. 268–276.
8. Tanabe S., Shishido Y. Facilitation of passive avoidance response by newly synthesized cationized arginine vasopressin fragment 4–9 in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1997, vol. 57, pp. 251–256.

9. 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, vol. 24, pp. 488–494.
10. Matsuoka T., Sumiyoshi T., Tanaka K., Tsunoda M., Uehara T., Itoh H., Kurachi M. NC-1900, an arginine-vasopressin analogue, ameliorates social behavior deficits and hyperlocomotion in MK-801-treated rats: therapeutic implications for schizophrenia. *Brain Research*, 2005, vol. 1053, pp. 131–136.
11. Kovacs G. L., De Wied D. Peptidergic modulation of learning and memory processes. *Pharmacological Reviews*, 1994, vol. 46, pp. 269–291.
12. Golubovich V. P., Martinovich V. P. Synthesis and biological activity of C-terminal fragments of vasopressin. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* [Chemical and Pharmaceutical Journal], 1988, vol. 22, no. 6, pp. 675–679. (in Russian).
13. Ponomareva N. S., Voskresenskaia O. G., Kamenskii A. A., Golubovich V. P., Ashmarin I. P. Improvement of selective perception and training of rats by original analogue of C-terminal fragment of vasopressin. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal imeni I. M. Sechenova* [The Russian Physiological Journal named after I. M. Sechenov], 1998, vol. 84, no. 12, pp. 1363–1369. (in Russian).
14. Titov S. A., Nikonova A. B. Evaluation of action of arginine-vasopressin on formation of conditioned reaction of active avoidance in rats. *Zhurnal vysshei nervnoi deiatel'nosti imeni I. P. Pavlova* [Journal of Higher Neural Activity named after I. P. Pavlov], 1987, vol. 37, release 5, pp. 922–927. (in Russian).
15. Alescio B., Roman F., Soumireu-Mourat B. Arginine-vasopressin on retention and forgetting in appetitive tasks. *Behavioral Brain Research*, 1985, vol. 16, pp. 185–237.
16. Packard M. G., Ettenberg A. Effects of peripherally injected vasopressin and desglycinamide vasopressin on the extinction of a spatial learning task in rats. *Regulatory Peptides*, 1985, vol. 11, pp. 51–63.
17. Andrews J. S., Newton B. A., Sahgal A. The effects of vasopressin on positively rewarded responding and on locomotor activity in rats. *Neuropeptides*, 1983, vol. 4, pp. 17–19.
18. Usenko A. B. *Characterization of effect of vasopressin and its fragments on behavior of white rats*, Abstract of Ph. D. dissertation, Animal and Human Physiology, M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 1987. 144 p. (in Russian).
19. Gabor L., Kovacs G. L., Bohus B., Versteeg H. G. Facilitation of memory consolidation by vasopressin: mediation by terminals of the dorsal noradrenergic bundle. *Brain Research*, 1979, vol. 172, pp. 73–85.
20. Kovacs G. L., Bohus B., Versteeg D. H., de Kloet E. R., de Wied D. Effect of oxytocin and vasopressin on memory consolidation: sites of action and catecholaminergic correlates after local microinjection into limbic-midbrain structures. *Brain Research*, 1979, vol. 175, pp. 303–314.
21. Sahgal A., Wright C. A. Comparison of the effects of vasopressin and oxytocin with amphetamine and chlordiazepoxide on passive avoidance behavior in rats. *Psychopharmacology*, 1983, vol. 80, pp. 88–92.
22. Bohus B., Van Wimersma, G. T. B., De Wied D. Behavioral and endocrine responses of rats with hereditary hypothalamic diabetes insipidus (Brattleboro strain). *Physiology and Behavior*, 1975, vol. 14, pp. 609–615.
23. Dantzer R. Vasopressin, gonadal steroids and social recognition. *Progress in Brain Research*, 1998, vol. 119, pp. 409–414.
24. Dawson G. R., Heyes C. M., Iversen S. D. Pharmacological mechanisms and animal models of cognition. *Behavioural Pharmacology*, 1992, vol. 3, pp. 285–297.
25. Stark H., Burbach J. P. H., Van der Kleij A. A. M., De Wied D. In vivo conversion of vasopressin after microinjection into limbic brain areas of rats. *Peptides*, 1989, vol. 10, pp. 717–720.
26. Hamburger-Bar R., Klein A., Belmaker R. H. The effect of chronic vs. acute injection of vasopressin on animal learning and memory. *Peptides*, 1985, vol. 6, pp. 23–26.
27. Ashmarin I. P., Obukhova M. F. Regulatory peptides, as a functionally continuous integrity. *Biokhimiia* [Biochemistry], 1986, vol. 51, pp. 963–967. (in Russian).
28. Gulati K., Ray A., Sharma K. K. Effects of acute and chronic ketoacylazocine and its modulation by oxytocin or vasopressin on food intake in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1992, vol. 41, pp. 7–12.
29. Rossi R., Scharrer E. Vasopressin inhibits food intake in pygmy goats by activation of alpha 1-adrenergic receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1994, vol. 49, pp. 897–900.
30. Bray G. A. Nutrient intake is modulated by peripheral peptide administration. *Obesity Research and Clinical Practice*, 1995, vol. 3, pp. 569–572.
31. Hamburger-Bar R., Ebstein R. P., Belmaker R. H. Vasopressin effect on learning in 6-hydroxydopamine-pretreated rats: correlation with caudate vasopressin levels. *Biological Psychiatry*, 1984, vol. 19, pp. 735–743.
32. Knigge U., Willems E., Kjaer A., Jorgensen H., Warberg J. Histaminergic and catecholaminergic interactions in the central regulation of vasopressin and oxytocin secretion. *Endocrinology*, 1999, vol. 140, pp. 3713–3719.
33. Chernysheva, M. P. *Animal hormones: introduction to physiological endocrinology*. Saint Petersburg, Glagol, 1995, 296 p. (in Russian).
34. Gramling S. E., Fowler S. C. Effects of neuroleptics on rate and duration of operant versus reflexive licking in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1985, vol. 22, pp. 541–545.
35. Titov S. A., Usenko A. B., Ashmarin I. P. Effect of vasopressin on alterations of behavioral reactions in rats caused by psychotropic drugs. *Zhurnal vysshei nervnoi deiatel'nosti imeni I. P. Pavlova* [Journal of Higher Neural Activity named after I. P. Pavlov], 1989, vol. 39, no. 2, pp. 292–295. (in Russian).
36. Burns B. D., Ebenezer I. S., Webb A. C. Pretreatment with propranolol blocks the effect of arginine vasopressin upon the cerebral cortex of rats anaesthetized with urethane. *Journal of Physiology*, 1984, vol. 350, p. 35.

Информация об авторах

Белякова Александра Сергеевна – инженер-лаборант. Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова (Ленинские горы, д. 1, стр. 12, 119234, г. Москва, Российская Федерация). E-mail: alixletter@yandex.ru.

Синюшин Андрей Андреевич – канд. биол. наук, доцент. Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова (Ленинские горы, д. 1, стр. 12, 119234, г. Москва, Российская Федерация). E-mail: asinjushin@mail.ru.

Воскресенская Ольга Георгиевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова (Ленинские горы, д. 1, стр. 12, 119234, г. Москва, Российская Федерация). E-mail: voskresenskaya05@mail.ru.

Голубович Владимир Петрович – д-р хим. наук, профессор. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика Купревича, 5/2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: golubovich@iboch.bas-net.by.

Каменский Андрей Александрович – д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой. Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова (Ленинские горы, д. 1, стр. 12, 119234, г. Москва, Российская Федерация).

Для цитирования

Влияние синтетического аналога фрагмента аргинин-вазопрессина на процесс обучения крыс / А. С. Белякова [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – № 2. – С. 104–116.

Information about the authors

Belyakova Alexandra Sergeevna – Engineer. M. V. Lomonosov Moscow State University (1-12, Leninskie gory, 119234, Moscow, Russian Federation). E-mail: alixletter@yandex.ru.

Sinjushin Andrey Andreyevich – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor. M. V. Lomonosov Moscow State University (1-12, Leninskie gory, 119234, Moscow, Russian Federation). E-mail: asinjushin@mail.ru.

Voskresenskaya Olga Georgiyevna – Ph. D. (Biol.), Senior Researcher. M. V. Lomonosov Moscow State University (1-12, Leninskie gory, 119234, Moscow, Russian Federation). E-mail: voskresenskaya05@mail.ru.

Golubovich Vladimir Petrovich – D. Sc. (Chem.), Professor. Institute of Bioorganical Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus (5/2, Akademika Kuprevicha Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: golubovich@iboch.bas-net.by.

Kamensky Andrey Alexandrovich – D. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory. M. V. Lomonosov Moscow State University, Biological Faculty (Leninskie gory, 1-12, 119234, Moscow, Russian Federation).

For citation

Belyakova A. S., Sinjushin A. A., Voskresenskaya O. G., Golubovich V. P., Kamensky A. A. Influence of synthetic analog of the arginine-vasopressin fragment on rats training. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, medical series], 2017, no. 2, pp. 104–116.