

С.Г. Белокоскова, И.И. Степанов, С.Г. Цикунов

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

Агонист V2-рецепторов вазопрессина редуцирует депрессивные расстройства у постинсультных больных

Постинсультная депрессия — наиболее частое психическое осложнение инсульта. В этой связи актуален поиск новых методов лечения таких расстройств. Ранее выполненные исследования показали, что вазопрессин эффективен в лечении нарушений памяти, речи и двигательных расстройств у постинсультных больных. Целью настоящего исследования стала оценка влияния вазопрессина на депрессивные расстройства после инсульта. Субэндокринные дозы 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина (ДДАВП) вводили интраназально 14 больным с аффективными нарушениями в течение 1,5–2 мес. Вазопрессин был эффективен в коррекции как апатоадинамических, так и тревожных депрессий. Эффект лечения был стойким — сохранялся на протяжении 0,5–1 года после завершения первого курса терапии. Исследование показало перспективность использования агониста V2-рецепторов вазопрессина в терапии постинсультных депрессий.

Ключевые слова: инсульт, депрессия, вазопрессин.

40

Введение

Постинсультная депрессия — наиболее частое психическое осложнение инсульта. Такие расстройства встречаются у 10–50% больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. В настоящее время постинсультная депрессия (ПД) рассматривается как гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, которые имеют сходные клинические проявления. Выделяют органическую, эндогенную и психогенную причину развития ПД. В лечении ПД используют антидепрессанты катехоламинового и индоламинанового ряда: трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы моноаминоксидазы и т.д. Терапия ПД до настоящего времени остается трудной задачей в связи с низкой приверженностью больных к лечению данных нарушений, наличием у ряда антидепрессантов серьезных побочных эффектов, пролонгированным началом клинического действия для большинства препаратов (спустя 2–3 нед), а у ряда больных — неэффективностью лечения. В связи с этим поиск новых эффективных и безопасных методов лечения ПД сохраняет свою актуальность.

Известна роль нейроэндокринной системы в регуляции функций центральной нервной системы (ЦНС). Вазопрессин (ВП), гормон задней доли гипофиза, экскретируется в общий кровоток, где и проявляет гормональные свойства — антидиуретическое и вазопресорное. Установлено, что наряду с гормональными свойствами, нейропептид ВП проявляет свойства нейромодулятора и нейротрансмиттера и демонстрирует многочисленные центральные эффекты. В настоящее время хорошо изучено позитивное влияние ВП на процессы памяти и внимания, речевую функцию [1]. Наличие центральных эффектов ВП обусловлено широким распространением его рецепторов в ЦНС. V1a-рецепторы обнаружены в церебральной коре, перегородке, гипоталамусе и гиппокампе [2], V1b-рецепторы — в церебральной коре, гипоталамусе, гиппокампе [3]. Высокая плотность рецепторов V2-типа ВП зафиксирована в гиппокампе, мозжечке и хориоидальном сплетении у крыс [4].

Установлено, что ВП участвует в регуляции эмоций. V1a-рецепторы вовлечены в формирование поведения, обусловленного тревогой. Введение V1a-рецепторного антагониста в перегородку в модели депрессии у крыс

S.G. Belokoskova, I.I. Stepanov, S.G. Tsikunov

Institute of Experimental Medicine NWB RAMS

Agonist of V2 vasopressin receptor reduces depressive disorders in post-stroke patients

Poststroke depression is one of the common psychiatric complications after stroke. Thus, the research of new ways for treatment depressed mood after stroke is actual. The previous researches revealed vasopressin to be effective in patients with memory, speech and motor function disorders after stroke. The purpose of the study was to investigate influence of vasopressin on depression after stroke. Fourteen patients with affective disorders have been treated with subendocrine doses of 1-desamino-8-D-arginin-vasopressin (DDAVP) daily by intranasal application during 1,5–2 months. Vasopressin was effective in correcting both apatoadinamic and anxious depression. Treatment effect was durable, lasts for 0,5–1 year after the first course of therapy. The results of this pilot study demonstrate perspective of using selective agonist of vasopressin V2 receptors, DDAVP, in therapy of post-stroke depression.

Key words: stroke, depression, vasopressin.

вызывает анксиолитический эффект [5]. V1b-рецепторы участвуют в регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и поведения, обусловленного стрессом. В моделях тревоги, связанных со стрессом, антагонист V1b-рецепторов проявляет свойства анксиолитика и антидепрессанта [6]. Клинические исследования показали вовлечение аргинин-вазопрессина (АВП) в патогенез психических расстройств. Установлена положительная корреляция уровней АВП и кортизола в плазме крови у больных с депрессиями и суицидами в анамнезе [7]. Известно, что аффективные расстройства могут быть обусловлены нарушениями регуляции ГГНС, одной из систем реагирования на стресс. Влияние ВП на реактивность ГГНС выражается в ослаблении отрицательной обратной связи между повышением уровня глюкокортикоидов в плазме крови, секрецией кортикотропин-рилизинг гормона (КТРГ) и адренокортикотропного гормона (АКТГ). При хроническом стрессе происходит сдвиг от регуляции уровня кортизола в плазме крови рилизинг-гормонами к регуляции высвобождения АКТГ, вызванной ВП [8]. Таким образом, при хроническом стрессе ВП индуцирует снижение чувствительности ГГНС на изменения концентрации КТРГ и АКТГ. Данных о влиянии аргинин-вазопрессина на состояние эмоциональной сферы у больных после инсульта нет. Цель настоящей работы состояла в оценке эффективности селективного агониста V2-рецепторов ВП, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина (ДДАВП), в лечении постинсультных депрессий.

Материалы и методы

Исследование проведено на 42 больных в резидуальном периоде инсульта в отделении неврологии клиники НИИЭМ СЗО РАМН (Санкт-Петербург). Диагностику инсульта осуществляли по критериям ВОЗ и в соответствии с отечественной классификацией сосудистых заболеваний головного мозга. Всем пациентам выполняли стандартное общеклиническое, неврологическое, нейропсихологическое и клинико-психиатрическое обследование. Характер и локализацию инсульта оценивали по клиническим данным и результатам компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Тяжесть неврологических расстройств определяли по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS), функциональное состояние больных и их общую активность — с помощью индекса Бартела и модифицированной шкалы Рэнкина (МШР) [9]. Состояние когнитивных функций оценивали посредством экспресс-метода (Mini Mental State Examination, MMSE), где значение ≤ 23 баллов означало наличие различной степени тяжести когнитивных расстройств [9]. Диагностику ПД производили по критериям МКБ-10 и DSM-IV. Депрессивные расстройства выявляли с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [9]. Критически значимым уровнем для наличия депрессии по этой шкале считали значение суммарного показателя по шкалам «тревоги» и «депрессии» > 7 баллов. Тяжесть депрессивных расстройств оценивали по 24-пунктной шкале депрессии Гамильтона, в которой каждый из показателей шкалы ранжировали от 0 до 4 баллов, где 0 баллов означает отсутствие нарушений, 4 балла — выраженные расстройства. Наличие депрессивного состояния соответствовало 7 и более баллов по шкале депрессии Гамильтона. У всех испытуемых собирали анамнестические данные в отношении аффек-

тивных расстройств. Больные, у которых в семейном или личном анамнезе была диагностирована психопатология, пациенты с тяжелой соматической патологией, умеренными и выраженными афазиями, тяжелыми когнитивными дисфункциями из исследования были исключены. Таким образом, основная часть исследования проведена на 14 больных с ПД (пилотное исследование).

Больным с депрессивными расстройствами вводили интраназально капельно водный раствор 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина (ДДАВП) фирмы «Ферринг-Лечива» (Чешская Республика) по схеме: 5 дней ежедневного однократного приема с последующими перерывами в 2 дня общей продолжительностью курса 1,5–2 мес. Однократная доза составляла 1×10^{-7} г, курсовая — 40×10^{-7} г. Эффект плацебо (интраназальное введение физиологического раствора в течение 1 нед) оценивали у тех же 14 больных перед проведением курса терапии ДДАВП. В течение всего периода исследования больные получали только жизненно важные препараты: антиагреганты, гипотензивные средства и т.д. В исследовании использовали двойной слепой метод. Катамнестическое исследование осуществлялось для всех пациентов с депрессивными состояниями на протяжении 0,5–1 года после завершения первого курса терапии ДДАВП. Клиническое испытание было проведено в соответствии с Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» с разрешения Комитета по биомедицинской этике.

Для статистического анализа результатов исследования воспользовались непараметрическим аналогом ANOVA для связанных выборок — тестом Фридмана (Friedman Test) с применением точного метода расчета (exact method) для вычисления уровня значимости [10]. Тест Фридмана позволяет сравнить значение рангов исходного количества баллов. В связи с тем, что в SPSS вплоть до версии 17 включительно отсутствуют post hoc-тесты для попарного сравнения отдельных выборок, нами был использован метод, предложенный Коновером [11]. Этот метод основывается на сравнении разности средних значений рангов выборок с критическим значением. Формула расчета критического значения детально изложена Bortz et al. [12] и имеет следующий вид:

$$\Delta_{R(\text{crit})} = t_{\{(N-1) \cdot (k-1); \alpha/2\}} \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot \left(\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^k R_{ij}^2 - \frac{1}{N} \cdot \sum_{j=1}^k T_j^2 \right)}{N \cdot (N-1) \cdot (k-1)}},$$

где N — размер выборки, k — количество сравниваемых выборок, R — ранг каждого исходного значения, T_j — сумма рангов каждой выборки, t — значение критерия Стьюдента с $(N-1)(k-1)$ степенями свободы для ошибки первого рода $\alpha = 0,05$. В данном исследовании сравнивали попарно 3 пары: 1) до плацебо — после плацебо, до терапии ДДАВП, 2) до терапии ДДАВП — после терапии ДДАВП, 3) после терапии ДДАВП — через 0,5–1 год после курсового введения ДДАВП.

Для сравнения общей суммы баллов был проведен дисперсионный анализ ANOVA для независимых выборок, поскольку величины суммы баллов больше не являются балльной оценкой по шкале Гамильтона, а выборки, составленные из сумм баллов, теряют свойство зависимости и становятся независимыми. Сравнение отдельных выборок производили при помощи post hoc-тестов Tukey HSD, Bonferroni, Sidak, Dunnett T3 и Games-Howell. Все расчеты выполняли с помощью SPSS 11.5, а критические значения разности рангов вычисляли с помощью Excel.

Результаты

Группа больных с депрессивными расстройствами состояла из 6 мужчин и 8 женщин. Средний возраст больных составлял $63,1 \pm 2,8$ года, давность инсульта — $2,6 \pm 1,7$ лет. Таким образом, обследование проводилось в период, когда спонтанные компенсаторно-восстановительные перестройки в основном завершились, и стрессовое состояние, вызванное острым развитием инсульта, всеми испытуемыми было преодолено. Этиологическими факторами инсультов у всех испытуемых было сочетание гипертонической болезни и атеросклероза сосудов головного мозга. Все больные перенесли развившийся впервые локальный супратенториальный инсульт, в большинстве случаев — ишемической природы. У 9 больных (64%) инсульт локализовался слева, у 5 (36%) — справа, в 11 случаях (79%) — в доминантном полушарии, в 3 (21%) — в субдоминантном. В большинстве случаев инсульт развивался в бассейне средней мозговой артерии. У 50% больных были диагностированы речевые расстройства (легкие афазии, дизартрии), во всех случаях наблюдались двигательные нарушения. Тяжесть инсульта (по NIHSS) составила в среднем $6 \pm 0,7$ баллов. Активность больных в повседневной жизни по индексу Бартела в среднем была равна 81 ± 8 баллов, по модифицированной шкале Рэнкина — $1,7 \pm 0,2$ балла. Выраженность когнитивных расстройств по MMSE составила $27,3 \pm 0,5$ баллов. По МКБ-10 расстройства эмоциональной сферы у обследованных больных соответствовали депрессивному эпизоду (рубрика *F32*), из них в 9 случаях наблюдались апатоадинамические, в 5 — тревожные депрессии легкой и умеренной степени тяжести. По данным опроса больных и их родственников, такие состояния возникли у больных после развития инсульта. Результаты иссле-

дования выраженности ПД у больных представлены в таблице. До начала лечения 9 больных жаловались на пониженное настроение, общую слабость, апатию, потерю интереса к окружающим, утрату ощущений, доставляющих удовольствие, снижение общего тонуса и работоспособности. У 10 больных отмечали суточные колебания настроения. У 13 пациентов наблюдались нарушения сна в виде затруднений засыпания, беспокойного сна с ранним или поздним пробуждением. У 10 больных имело место снижение самооценки и уверенности в себе, 7 больных высказывали необоснованные идеи виновности и суицидальные мысли. 11 пациентов ощущали собственную беспомощность и никчемность. Пессимистически относились к перспективам на будущее 13 больных. Общие соматические симптомы (головную боль, боли в различных частях тела), похудание отмечали 4 пациента. Ипохондрический синдром выявлен у 4 больных. В 12 случаях диагностирована психомоторная заторможенность с замедленностью мышления и речи, снижением внимания и двигательной активности. У 6 пациентов вышеперечисленные симптомы сочетались с тревожными расстройствами. Психотических проявлений у исследованных больных не было. Перед применением плацебо (физиологический раствор) из общего числа больных умеренные депрессивные расстройства установлены в 5 случаях, легкие — в 9. Средняя выраженность депрессивных расстройств по шкале депрессии Гамильтона в группе (*HAM-D*) была равна $17,00 \pm 0,79$ баллам.

После курсового введения ДДАВП положительная динамика наблюдалась в 93% случаев. У большинства больных отмечалось улучшение настроения ($p < 0,05$), повышение общей активности и работоспособности ($p < 0,05$), нормализация сна с регрессом ранней бессонницы ($p < 0,05$). Наблюдалась редукция психомоторной заторможенности

Таблица. Динамика выраженности постинсультной депрессии под влиянием ДДАВП по шкале депрессии Гамильтона (баллы, $M \pm SEM$) ($n = 14$)

N	Симптомы	До плацебо	До терапии	После терапии	Через 0,5 – 1 год	Уровень значимости, p
1	Пониженное настроение	$2,79 \pm 0,16$	$2,71 \pm 0,19$	$0,86 \pm 0,18^*$	$0,71 \pm 0,12$	$< 0,001$
2	Чувство вины	$0,93 \pm 0,29$	$0,93 \pm 0,29$	$0,29 \pm 0,16^*$	$0,21 \pm 0,11$	$< 0,001$
3	Суицидальные мысли	$0,64 \pm 0,20$	$0,64 \pm 0,20$	$0,21 \pm 0,11^*$	$0,21 \pm 0,11$	0,001
4	Бессонница ранняя	$1,64 \pm 0,20$	$1,50 \pm 0,20$	$0,36 \pm 0,17^*$	$0,29 \pm 0,12$	$< 0,001$
5	Бессонница в середине ночи	$0,43 \pm 0,23$	$0,36 \pm 0,22$	$0,21 \pm 0,21$	$0,14 \pm 0,14$	0,042
6	Бессонница поздняя	$0,29 \pm 0,22$	$0,29 \pm 0,22$	$0,21 \pm 0,21$	$0,21 \pm 0,21$	1,000
7	Работа и деятельность	$1,43 \pm 0,23$	$1,43 \pm 0,23$	$0,64 \pm 0,22^*$	$0,64 \pm 0,22$	$< 0,001$
8	Психомоторная заторможенность	$1,21 \pm 0,19$	$1,21 \pm 0,19$	$0,29 \pm 0,12^*$	$0,29 \pm 0,12$	$< 0,001$
9	Возбуждение	$0,43 \pm 0,17$	$0,43 \pm 0,17$	$0,14 \pm 0,10^*$	$0,14 \pm 0,10$	$< 0,005$
10	Психический страх, тревога	$0,36 \pm 0,20$	$0,36 \pm 0,20$	$0,14 \pm 0,10^*$	$0,14 \pm 0,10$	0,028
11	Общие соматические симптомы	$0,36 \pm 0,17$	$0,36 \pm 0,17$	$0,07 \pm 0,07^*$	$0,14 \pm 0,09$	0,056
12	Половые расстройства	$0,21 \pm 0,16$	$0,21 \pm 0,16$	$0,21 \pm 0,16$	$0,21 \pm 0,16$	1,000
13	Ипохондрия	$0,57 \pm 0,23$	$0,57 \pm 0,23$	$0,57 \pm 0,23$	$0,57 \pm 0,23$	1,000
14	Похудание	$0,50 \pm 0,23$	$0,43 \pm 0,20$	$0,21 \pm 0,16$	$0,14 \pm 0,14$	0,056
15	Самооценка	$0,71 \pm 0,12$	$0,71 \pm 0,12$	$0,07 \pm 0,07^*$	$0,07 \pm 0,07$	$< 0,001$
16	Суточные колебания	$0,86 \pm 0,18$	$0,86 \pm 0,18$	$0,14 \pm 0,10^*$	$0,14 \pm 0,10$	$< 0,001$
17	Беспомощность	$1,07 \pm 0,22$	$1,00 \pm 0,18$	$0,14 \pm 0,10^*$	$0,14 \pm 0,10$	$< 0,001$
18	Безнадежность	$1,36 \pm 0,22$	$1,36 \pm 0,22$	$0,29 \pm 0,12^*$	$0,29 \pm 0,12$	$< 0,001$
19	Никчемность	$1,00 \pm 0,18$	$1,00 \pm 0,18$	$0,43 \pm 0,14^*$	$0,43 \pm 0,14$	$< 0,001$
20	Общая оценка по шкале	$17,0 \pm 0,79$	$16,29 \pm 0,69$	$5,5 \pm 1,19^*$	$5,14 \pm 1,2$	$< 0,001$

Примечание. $M \pm SEM$ — средняя и стандартная ошибка средней; p — достоверность различий между выборками в целом по тесту Фридмана; * — различие средних значений баллов до терапии и после терапии по методу Коновера [Conover, 1980] достоверно, $p < 0,05$.

в виде повышения речевой и двигательной активности, ускорения мышления и восстановления внимания ($p < 0,05$). Пациенты отмечали появление уверенности в собственных силах, отсутствие ощущения беспомощности ($p < 0,05$) и никчемности ($p < 0,05$). Они с большим оптимизмом высказывались в отношении перспектив на будущее и уже не оценивали ситуацию как безнадежную ($p < 0,05$). Наблюдалось достоверное повышение критики к своему состоянию и осознание наличия у них болезни ($p < 0,05$). У большинства больных не было суточных колебаний настроения ($p < 0,05$). У них реже возникали суицидальные мысли ($p < 0,05$), чувство вины ($p < 0,05$). Уменьшилась выраженность тревожных расстройств: достоверно реже наблюдалось возбуждение (ажитация) ($p < 0,05$), психический страх и тревога ($p < 0,05$). Уменьшилась выраженность общих соматических симптомов ($p < 0,05$). Общая оценка по шкале депрессии Гамильтона (общая сумма баллов) после терапии ДДАВП достоверно снизилась (ANOVA для независимых выборок, $F(3, 52) = 42,827$, $p < 0,001$). Эффект плацебо отсутствовал ($p > 0,2$). Побочных эффектов при применении ДДАВП зафиксировано не было. Таким образом, в результате курсового введения аргинин-вазопрессина отмечалась редукция депрессивной симптоматики у постинсультных больных. Терапия была эффективна в коррекции как апатоадинамических, так и тревожных депрессий. Ряд показателей шкалы оказался резистентным к терапии ДДАВП: сохранялись жалобы на бессонницу в середине ночи и позднюю бессонницу, половые расстройства, ипохондрию, похудание. Эффект курсового применения ДДАВП был стойким и сохранялся на протяжении от 6 мес до 1 года: средние значения суммы баллов после терапии ДДАВП и через 0,5–1 год не различаются ($p > 0,2$). Необходимо отметить, что эти значения, как показано выше, достоверно ($p < 0,001$) ниже исходных. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что терапия аргинин-вазопрессином эффективна в коррекции депрессивных нарушений после инсульта.

Обсуждение

В ходе настоящего исследования установлено, что селективный агонист V2-рецепторов ВП, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин (ДДАВП), эффективен в коррекции умеренных и легких постинсультных депрессивных расстройств. При апатоадинамических депрессиях на фоне терапии ДДАВП редукция основных проявлений синдрома (пониженного настроения, его суточных колебаний и апатии) сочеталась с восстановлением сна, уменьшением заторможенности и дневной сонливости, общей слабости и утомляемости. После терапии ДДАВП больные не испытывали чувства вины, беспомощность, безнадежность и никчемность, не высказывали суицидальных мыслей. У больных с тревожными депрессиями степень выраженности тревоги снизилась. Они отмечали отсутствие чувства внутреннего напряжения (возбуждения). Эффект применения ДДАВП был стойким, сохранялся на протяжении от 6 мес до 1 года после завершения первого курса терапии.

Для объяснения полученных данных следует иметь в виду, что депрессивные расстройства обусловлены дефицитом и/или дисбалансом в головном мозге нейромедиаторов моноаминовой природы (норадреналина, серотонина, дофамина). Установлено, что селективный агонист вазопрессиновых рецепторов V2-типа, десмопрессин (ДДАВП), модулирует катехоламинергическую передачу [13]. Полагают, что стимуляция мозговых вазопрессиновых

рецепторов, локализованных на дофаминовых клеточных телах или терминалях, приводит к индуцированному высвобождению дофамина. Возможно также, что ВП действует на нейрональные проекции к дофаминергическим нейронам, что в целом приводит к повышению дофаминергической нейрональной активности и высвобождению дофамина.

Согласно литературным данным, аналог эндогенного ВП, АВП (4–8), влиял на транскрипцию матричной РНК фактора роста нервов (*nerve growth factor*, *NGF*), нейротрофического фактора мозгового происхождения (*brain-derived neurotrophic factor*, *BDNF*) в мозге взрослых крыс. При введении АВП достоверно повышалась экспрессия *NGF* и *BDNF* в коре и гиппокампе. Эти данные позволили предположить, что ВП селективно регулирует экспрессию генов нейротрофических факторов, важных компонентов ранней активации молекулярно-клеточных перестроек и изменений синаптической пластичности [14]. В культуре затылочной и теменной области коры и гиппокампа крыс ВП демонстрировал нейротрофические свойства: индуцировал цитоморфологические изменения в виде роста количества и длины дендритов, увеличения числа шипиков (ремоделинг) [15]. При повреждении центральных моторных систем в левом полушарии десмопрессин в сопоставимом с нашим дозовым диапазоне способствовал реорганизации внутрицентральных связей, приводившей к вовлечению нейронов интактного правого полушария в компенсаторный процесс, что сочеталось с регрессом двигательных нарушений у крыс [16]. Полагают, что одним из механизмов репарации под влиянием ВП после повреждений ЦНС является ремоделинг и sprouting. Учитывая данные литературы и собственные результаты, можно предположить, что ВП у больных с ПД оптимизировал резервные, функционально неактивные внутрицентральные связи, в том числе имеющие отношение к лимбическому мозгу.

Ранее нами показано позитивное влияние ДДАВП на церебральный кровоток у лиц, перенесших инсульт [17]. Нейропептид при интраназальном введении в субэндокринных дозах оптимизировал динамические характеристики мозгового кровотока (средние линейные скорости) в бассейне той артерии, в котором развился инсульт. Оптимизация нейропептидом мозгового кровообращения коррелировала с уменьшением выраженности речевых и двигательных расстройств. Ранее полученные данные и результаты настоящего исследования позволяют предположить, что дополнительный механизм уменьшения выраженности депрессивных расстройств у лиц, перенесших инсульт, вероятно, была оптимизация ВП церебрального кровотока.

Таким образом, регресс депрессивной симптоматики у постинсультных больных при применении ДДАВП был обусловлен рядом механизмов: модуляцией нейропептидом катехоламинергической передачи, его нейротрофическим действием, активацией ремоделинга, sprouting и умеренным позитивным влиянием на церебральный кровоток. Результаты проведенного пилотного исследования свидетельствуют о том, что применение ДДАВП, аналога эндогенного нейропептида, эффективно и безопасно в лечении депрессий после инсульта.

Благодарности

Авторы благодарят д-ра Тимо Гнамбса, университет Линца, г. Линц, Австрия за консультацию по применению метода Коновера и предоставление копии разд. 6.2.3 книги Bortz et al.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tsikunov S.G., Belokoskova S.G. Psychophysiological analysis of the influence of vasopressin on speech in patients with post-stroke aphasia. *Spanish J. Psychology*. 2007; 1 (1): 180–190.
2. 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; 69 (2): 113–120.
3. Vaccari C., Lolait S.J., Ostrowski N.L. Comparative distribution of vasopressin V1b and oxytocin receptor messenger ribonucleic acids in brain. *Endocrinology*. 1998; 139 (12): 5015–5033.
4. Kato Y., Igarashi N., Hirasawa A. et al. Distribution and developmental changes in vasopressin V2 receptor mRNA in rat brain. *Differentiation*. 1995; 59 (3): 163–169.
5. Liebsch G., Wotjak C.T., Landgraf R., Engelmann M. Septal vasopressin modulates anxiety-related behaviour in rats. *Neurosci. Lett*. 1996; 217 (2–3): 101–104.
6. Griebel G., Simiand J., Serradeil-Le Gal C. et al. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99 (9): 6370–6375.
7. Inder W.J., Donald R.A., Prickett T.C. et al. Arginine vasopressin is associated with hypercortisolemia and suicide attempts in depression. *Biol. Psychiatry*. 1997; 42 (8): 744–747.
8. 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: 29–39.
9. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. Рук. для врачей и науч. работников. М.: Самарский дом печати. 2004. 434 с.
10. Leech N.L., Barrett K.C., Morgan G.A. SPSS for intermediate statistics: use and interpretation. 3rd ed. New-York: Psychology Press. 2008.
11. Conover W. J. Practical nonparametric statistics. New-York: Wiley. 1980.
12. Bortz J., Lienert G., Boehnke K. Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Berlin: Springer. 2000.
13. Di Michele S., Ericson M., Sillen U. et al. The role of catecholamines in desmopressin induced locomotor stimulation. *J. Neural. Transm.* 1998; 105 (10–12): 1103–1115.
14. 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; 18 (8): 1179–1187.
15. Chen Q., Patel R., Sales A. et al. Vasopressin-induced neurotrophism in cultured neurons of the cerebral cortex: dependency on calcium signaling and protein kinase C activity. *Neuroscience*. 2000; 101: 19–26.
16. Вартанян Г.А., Клементьев Б.И., Неуймина М.В., Новикова Т.А. Нейрогуморальная индукция структурной и функциональной компенсаторной реорганизации поврежденного мозга. *Вестник РАМН*. 1994; 1: 25–27.
17. Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. Сравнительное исследование влияния аргинин-вазопрессина и пираретама на церебральную гемодинамику у больных, перенесших инсульт. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2005; 4: 20–26.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Белокоскова Светлана Георгиевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории психофизиологии эмоций физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения РАМН

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12

Тел.: (812) 234-27-35

E-mail: sgb@nm.ru

Степанов Игорь Игоревич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения РАМН

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12

Тел.: (812) 234-54-47

E-mail: igorstep@isl2044.spb.edu

Цикунов Сергей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией психофизиологии эмоций физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения РАМН

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12

Тел.: (812) 234-27-35

E-mail: secikunov@yandex.ru