

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)
УДК 577.112.6
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-1-61-69>

Поступила в редакцию 20.10.2020
Received 20.10.2020

К. В. Бородина¹, А. А. Стаханова², В. П. Мартинович¹, О. Г. Воскресенская²,
В. П. Голубович¹, А. А. Каменский²

¹Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
²Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АНАЛОГА АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА (6-9) НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Аннотация. Разработана методика синтеза аналога С-концевого фрагмента аргинин-вазопрессина (АВП) – *N*-Ас-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂. Изучено влияние хронического неонатального введения *N*-Ас-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ интраназальным методом на обучение и степень депрессивности белых крыс трех возрастных групп. Показано, что наиболее существенное действие аналога проявилось в тесте на выработку условной реакции активного избегания. Также хорошо выражено благоприятное влияние на степень депрессивности животных. Согласно полученным данным, можно предположить, что действие пептида проявляется только при воздействии биологически значимого стимула.

Ключевые слова: пептидный синтез, регуляторные пептиды, синтетический аналог АВП, интраназальное введение, обучение, степень депрессивности

Для цитирования. Синтез и исследование влияния аналога аргинин-вазопрессина (6-9) на поведение крыс различных возрастных групп / К. В. Бородина [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 1. – С. 61–69. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-1-61-69>

К. V. Borodina¹, A. A. Stakhanova², V. P. Martinovich¹, O. G. Voskresenskaya²,
V. P. Golubovich¹, A. A. Kamensky²

¹Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Science of Belarus, Minsk, Belarus
²M. V. Lomonosov Moscow State University, Biological Faculty, Moscow, Russian Federation

SYNTHESIS AND STUDY OF THE EFFECT OF ARGININE- VASOPRESSIN (6-9) ANALOGUE ON THE BEHAVIOR OF RATS OF DIFFERENT AGES

Abstract. The article presents the synthesis and results of the study of the effect of chronic neonatal administration by intranasal method of an analogue of the C-terminal fragment of arginine-vasopressin (AVP) – *N*-Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ on the training and level of depression in white rats of three age groups. It is shown that the most significant effect of the analogue was manifested in the test for the development of conditional reaction of active avoidance. A favorable effect on the degree of depression of animals is also well expressed. According to the data obtained, we conclude that the action of the peptide is manifested only under the influence of a biologically significant stimulus.

Keywords. Peptide synthesis, regulatory peptides, synthetic analogue of arginine-vasopressin, intranasal administration, training, level of depression

For citation. Borodina K. V., Stakhanova A. A., Martinovich V. P., Voskresenskaya O. G., Golubovich V. P., Kamensky A. A. Synthesis and study of the effect of arginine-vasopressin (6-9) analogue on the behavior of rats of different ages. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceeding of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 1, pp. 61–69 (In Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-1-61-69>

Введение. Из многочисленных исследований известно, что АВП, помимо специфической гормональной активности, обладает рядом экстрагормональных эффектов [1]. Еще в 70-х годах XX века в ряде работ [2, 3] было выдвинуто предположение и продемонстрировано экспериментально, что молекула АВП может содержать несколько активных сайтов, влияющих на процессы обучения и памяти. Впоследствии было обнаружено, что различные фрагменты АВП оказывают влияние на разные компоненты поведения и памяти животных, а также обладают не одинаковой активностью [4, 5].

В ряде ранее проведенных исследований [6–8] показано, что АВП и его аналоги при хроническом неонатальном введении оказывают отставленное антистрессорное действие, что способствует улучшению обучения животных. Эти эффекты не ослабевают в течение длительного периода наблюдения, что может служить доказательством влияния данных пептидов на процессы созревания различных нейроэндокринных систем в онтогенезе.

При поиске минимальных фрагментов АВП, отвечающих за ноотропный эффект, на базе биофака МГУ была исследована биологическая активность различных фрагментов АВП, таких как АВП(4-8), АВП(4-9), АВП(5-9) и АВП(6-9). Выявлено, что среди перечисленных фрагментов биологическая активность АВП(6-9) – Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂ – является наиболее высокой. Однако указанный фрагмент обладает низкой устойчивостью к действию пептидаз плазмы крови.

Для увеличения стабильности тетрапептида АВП(6-9) в плазме крови в лаборатории прикладной биохимии Института биоорганической химии НАН Беларуси под руководством профессора В. П. Голубовича было предложено заменить остаток Cys в АВП(6-9) на остаток *N*-Ac-DMet [9, 10].

Цель данного исследования – разработка методики синтеза аналога АВП *N*-Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ и изучение влияния данного тетрапептида на обучение и степень депрессивности белых нелинейных крыс при его интраназальном хроническом неонатальном введении.

Материалы и методы исследования. В процессе синтеза использовали аминокислоты и их производные фирм «Sigma» и «Acros Organics». Процессы синтеза соединений, удаления защитных групп контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках с закрепленным слоем силикагеля (Sorbfil, Россия) в различных системах растворителей: н-бутанол–уксусная кислота–вода 4:1:1 (А), хлороформ–метанол–25 %-ный аммиак 60:45:15 (Б); хлороформ–метанол–25 %-ный аммиак–уксусная кислота 60:45:15:3 (В); этилацетат–пиридин–уксусная кислота–вода 10:10:3:6 (Г); хлороформ–метанол 5:1 (Е). Вещества обнаруживали с помощью хлорбензидиновой пробы.

Масс-спектры ESI записаны на приборе Accela-LCQ Fleet. Удельное вращение синтезированных соединений измеряли на спектрополяриметре J-20 (Jasco, Япония).

Синтез *N*-Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ был осуществлен классическими методами пептидной химии в растворе согласно схеме (рис. 1), разработанной на базе лаборатории прикладной биохимии Института биоорганической химии НАН Беларуси.

***N*-трет-бутилоксикарбонил-L-пролил-аргинин.** 2,15 г (10 ммоль) трет-бутилоксикарбонилпролина и 1,26 г (11 ммоль) *N*-оксисукцинимида (SuOH) растворяли в 12 мл свежеперегнанного диоксана и при постоянном перемешивании охлаждали на ледяной бане до 7 °С. После чего в охлажденный раствор вносили 2,16 г (10,5 ммоль) DCC. Перемешивали образовавшуюся суспензию в течение 1 ч при охлаждении и 3 ч при комнатной температуре. Выпавшую в осадок *N,N'*-дициклогексилмочевину отфильтровывали и промывали 2–3 мл диоксана. Фильтрат, представляющий собой раствор *N*^α-сукцинимидного эфира в диоксане, прибавляли к раствору 1,22 г

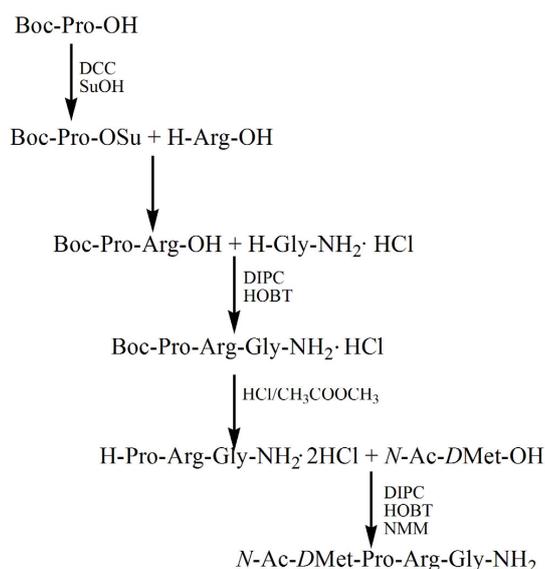


Рис. 1. Схема синтеза *N*-Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂

Fig. 1. *N*-Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ synthesis scheme

(7 ммоль) аргинина в 7 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч, после окончания реакции охлаждали до 5 °С, осадок Вос-Pro-Arg-OH отфильтровывали, промывали на фильтре водой, охлажденной до 3–5 °С (2×2 мл), а затем этилацетатом (3×3 мл). Сушили в вакуум-эксикаторе до постоянной массы. Дипептид представляет собой белый кристаллический порошок.

Выход Вос-Pro-Arg-OH 2,10 г (89 %). Т. пл. 154–155 °С $[\alpha]_d^{20}$ -49 °С (с 1, метанол). R_f 0,38 (А); 0,71 (Б).

***N*^α-трет-бутилоксикарбонил-*L*-пролил-аргинил-глициламида гидрохлорид.** Смесь 1,11 г (3,0 ммоль) Вос-Pro-Arg и 0,33 г (3,0 ммоль) хлоргидрата глициламида в 7 мл DMF (реагенты предварительно растирали в ступке до мелкого порошка) перемешивали 1 ч при 20 °С, охлаждали до 0 °С и прибавляли 0,45 г (3,3 ммоль) 1-оксибензотриазола (НОВТ), затем 0,42 г (3,3 ммоль) *N,N'*-диизопропилкарбодимид (DIPC). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при (0–5 °С) и 16 ч при 20 °С. Осадок *N,N'*-диизопропилмочевины отделяли фильтрованием, промывали 2 мл DMF. К объединенному диметилформамидному раствору прибавляли 25 мл диэтилового эфира, после уплотнения осадка декантировали слой растворителей, осадок дважды переосаждали из метанола эфиром. Трипептид представляет собой белое кристаллическое вещество.

Выход Вос-Pro-Arg-Gly-NH₂-HCl 1,28 г (92 %). Т. пл. 85–87 °С, $[\alpha]_d^{20}$ - 51° (с 1, метанол). R_f 0,39 (В); 0,51 (Г).

***N*-Ацетил-*D*-метионил-пролил-аргинил-глициламид.** К охлажденному до 3 °С раствору 0,49 г (1,0 ммоль) H-Pro-Arg-Gly-NH₂·2HCl·CH₃COOCH₃ (получен в результате снятия Вос-защиты 5 н. раствором HCl в этилацетате) в 3,0 мл DMF прибавляли 0,135 мл (1,2 ммоль) *N*-метилморфолина (NMM), через 10 мин – 0,23 г (1,2 ммоль) *N*-ацетил-*D*-метионина, 0,16 г (1,2 ммоль) НОВТ, 0,14 г (1,1 ммоль) DIPC. Реакционную смесь перемешивали при 3–5 °С в течение 1 ч и 3 ч при 20 °С, затем отделяли фильтрованием осадок мочевины, промывали его 0,5 мл DMF. К объединенному диметилформамидному раствору прибавляли 15 мл эфира, после уплотнения осадка декантировали надосадочную жидкость, осадок подсушивали в вакууме, переосаждали из хлороформа эфиром и из метанола этилацетатом. Осадок отделяли фильтрованием, сушили в вакууме.

При наличии примесей исходных соединений по данным ТСХ, навеску пептида растворяли в минимальном количестве метанола и наносили на колонку с силикагелем L 40/100, набухшем в элюенте хлороформ–метанол–вода 10:10:1. Проводили элюирование с использованием указанной смеси растворителей и собирали фракции, содержащие чистый продукт (контроль ТСХ). Объединенные фракции упаривали, остаток переосаждали из метанола ацетоном. После сушки над P₂O₅ получали чистый тетрапептид в виде белого кристаллического порошка.

Выход *N*-Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ 0,42 г (83 %). Т. пл. 109–110 °С, $[\alpha]_d^{20}$ -50° (с 1, метанол). R_f 0,64 (В); 0,42 (Г). Масс-спектр ESI, *m/z*: 502,2 [M+H]⁺.

Исследование биологической активности *N*-Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ проводилось на биофаке МГУ. В опытах использовали белых крыс обоих полов. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде и соблюдением 12-часового светового режима дня (искусственное освещение с 9 до 21 ч). Все эксперименты проводились с 10 до 20 ч. Опыты проводились с соблюдением всех биоэтических норм.

Тетрапептид вводили детенышам интраназально в виде водного раствора, в дозах 0,01, 1,0 и 10,0 мкг/кг с 3-го по 7-й дни жизни. Контрольным животным вводили эквивалентный объем растворителя – дистиллированной воды – в те же сроки.

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 для каждого животного в диапазоне 35–80 В по голосовой реакции). 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 избавление не наступало в течение 30 с, напряжение

отключали. Длина временных интервалов между сочетаниями условного раздражителя и безусловного подкрепления колебалась случайным образом в пределах от 15 до 30 с [11].

В работе использовали четырехдневную схему выработки условной реакции активного избегания (УРАИ). Каждое животное получало по 10 сочетаний условного и безусловного раздражителей в течение 4 дней обучения. Через неделю после последнего сеанса обучения животных тестируют для проверки сохранения выработанного навыка. Препарат вводили во все дни выработки УРАИ. В день проверки сохранения навыка препарат не вводили. В опыте фиксировали: количество выполненных реакций (ВР), количество коротколатентных избавлений, количество межсигнальных реакций.

Для выявления антидепрессивных свойств исследуемого пептида применяли тест «принудительное плавание». Животное помещали в центр цилиндрической емкости объемом 25 л, на 2/3 заполненной водой с температурой 28 °С, и в течение 10 мин регистрировали следующие параметры: 1) суммарную длительность активного плавания – крыса совершает энергичные движения всеми лапами, активно перемещаясь внутри емкости; 2) суммарную длительность пассивного плавания – крыса совершает слабые гребки лапами, необходимые для поддержания тела на плаву; 3) суммарную длительность иммобилизации – животное неподвижно, движения совершаются только для поддержания тела на поверхности воды; 4) количество периодов активного плавания; 5) количество периодов пассивного плавания; 6) количество периодов иммобилизации; 7) латентный период первого акта активного плавания; латентный период первого акта иммобилизации; 8) длительность первого периода активного плавания; 9) длительность первого периода иммобилизации; 10) среднюю продолжительность периода активного плавания; 11) среднюю продолжительность периода пассивного плавания; 12) среднюю продолжительность периода иммобилизации.

Обработку результатов осуществляли стандартными методами статистического анализа. При сравнении характеристик массивов данных использовали метод Фишера (непараметрические критерии). Обработку результатов производили с помощью пакета статистических программ «Statistica 10.0», Microsoft Excel, «GraphPadPrism 6,0». На рисунках представлены данные в виде медианы и интерквартильного размаха (Mediana (Lower – Upper quartiles)). Различия между группами считали достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В описанной схеме синтеза (рис. 1) удалось значительно сократить количество стадий за счет введения активированного эфира Вос-Pro-OH в последующую реакцию без выделения, а также защиты гуанидиновой группы аргинина протонированием, что сократило количество этапов синтеза, связанных с получением N^G -производных аргинина и стадией отщепления N^G -защит.

Выработка условной реакции активного избегания. Согласно данным биологических испытаний для крыс в препубертатном (35–39-й день жизни) возрасте с первого дня обучения обнаруживается рост выполненных реакций под действием пептида (рис. 2, а).

Так, для животных в возрасте 35–39 дней наблюдается статистически значимый рост ВР во все дни обучения при введении тетрапептида в дозе 1,0 мкг/кг по сравнению с контролем. При увеличении дозы до 10,0 мкг/кг статистически значимый рост ВР был отмечен на 2-й и 4-й дни обучения крыс по сравнению с контрольной группой. Через 11 дней после начала обучения было зарегистрировано сохранение навыка во всех группах.

В пубертатном возрасте (49–54-й день жизни) в отличие от крыс в препубертатном возрасте сохранение навыка зарегистрировано только в группе опытных животных, получавших N -Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ в дозе 1,0 мкг/кг (рис. 2, б). Значимый рост ВР по сравнению с контролем с первого по 4-й день наблюдается в группах подопытных животных, которым тетрапептид вводился в дозе 0,01 мкг/кг.

Во взрослом возрасте (63–69-й день жизни) в первые два дня обучения под действием пептида (рис. 2, в) наблюдается схожая картина с подопытной группой крыс в возрасте 49–54 дня: достоверное увеличение ВР в группах животных, которым вводили N -Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ в дозах 0,01 и 10,0 мкг/кг. Через 11 дней после начала обучения было зарегистрировано сохранение навыка только в группах опытных животных, получавших тетрапептид в дозах 1,0 и 10 мкг/кг.

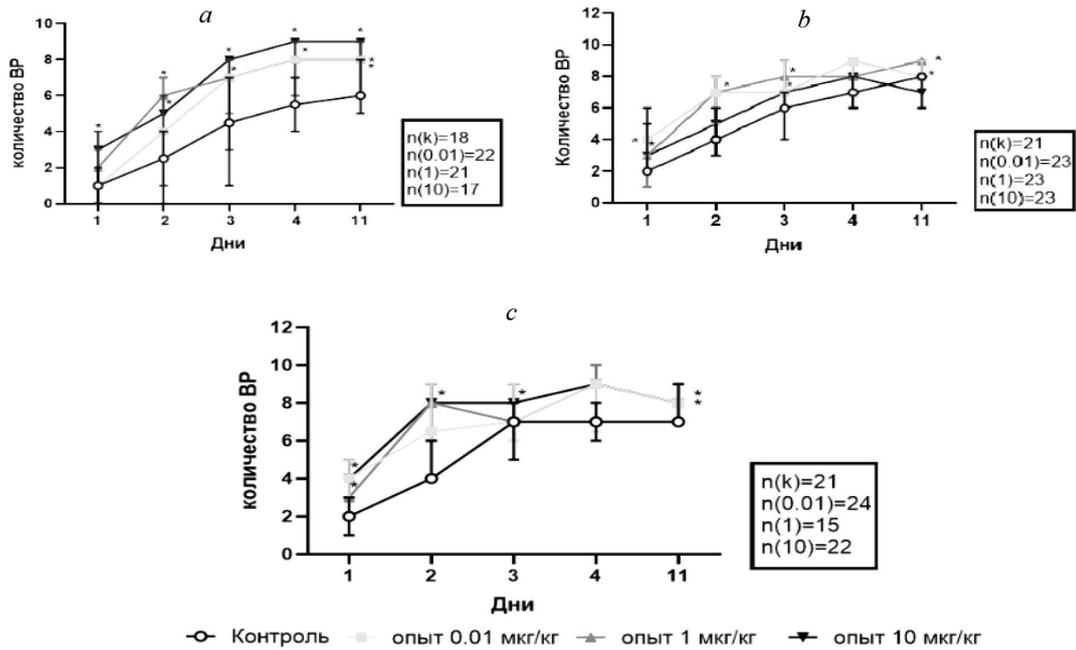


Рис. 2. Влияние неонатального введения N -Ас-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ на изменение параметров обучения животных в тесте «УРАИ»: *a* – 35–39-й день жизни; *b* – 49–54-й день жизни; *c* – 63–67-й день жизни

Fig. 2. The effect of neonatal administration of N -Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ on the change in the parameters of animal learning in the active avoidance test: *a* – 35–39 day; *b* – 49–54 day; *c* – 63–67 day

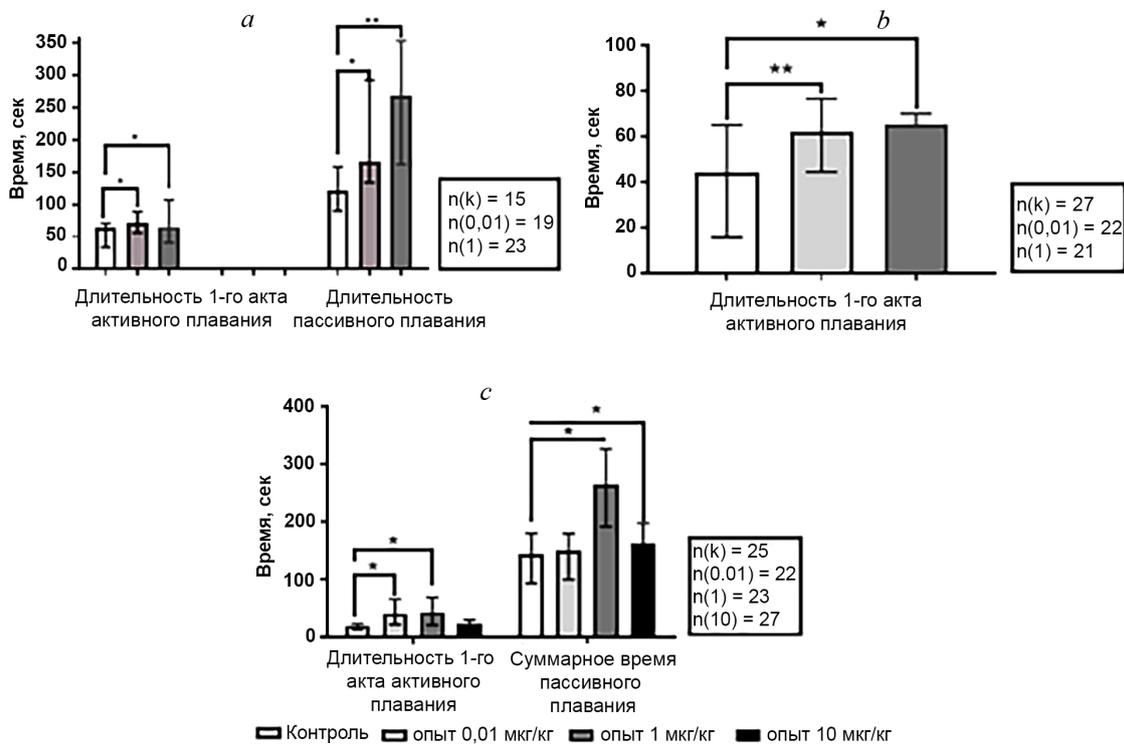


Рис. 3. Оценка выраженности параметров поведения животных при неонатальном введении N -Ас-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ в тесте «принудительное плавание»: *a* – 35–39-й день жизни; *b* – 49–54-й день жизни; *c* – 63–67-й день жизни

Fig. 3. Assessment of the intensity of animal behavior parameters after neonatal administration of N -Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ in the Porsolt forced swimming test: *a* – 35–39 days; *b* – 49–54 days; *c* – 63–67 days

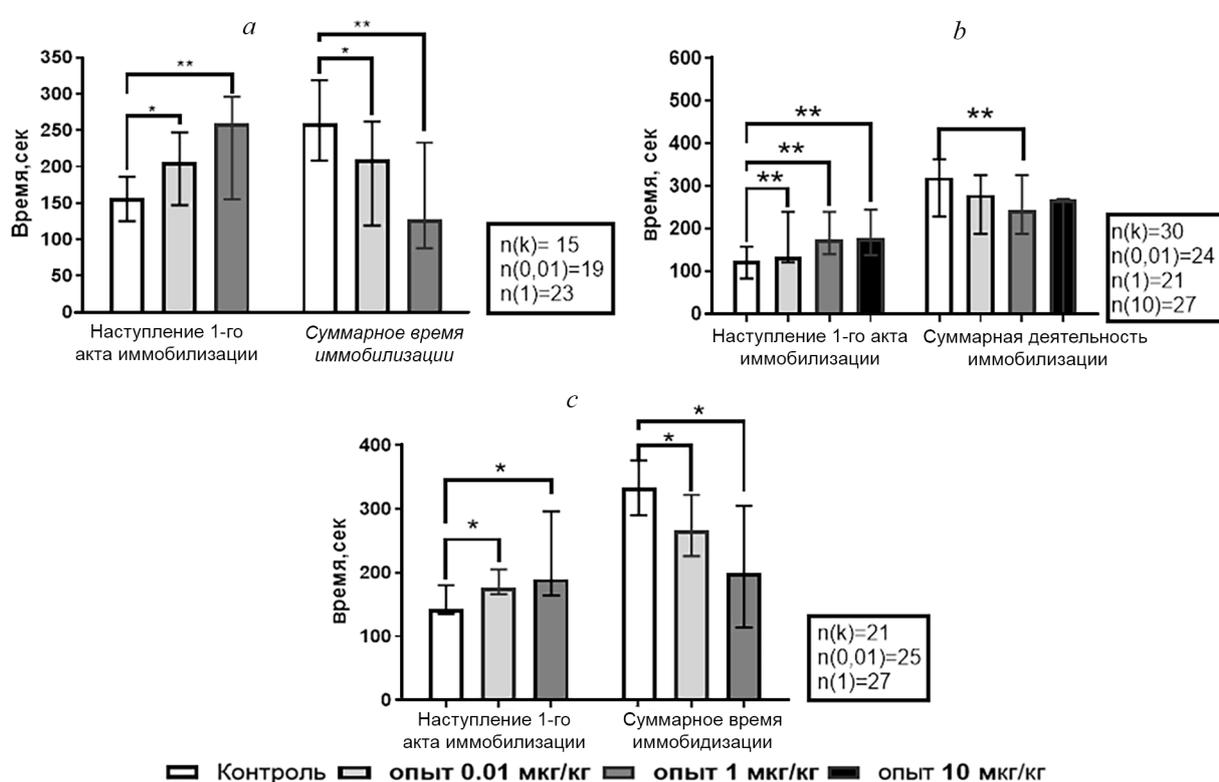
Полученные нами результаты позволяют сделать заключение о том, что неонатальное введение *N*-Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ улучшало выработку навыка УРАИ с отрицательным подкреплением во всех возрастных группах. При этом выработка УРАИ улучшалась не только во всей группе животных, но и в группах самцов и самок. Выработанный навык сохранялся. Наибольший эффект наблюдался при использовании дозы 1 мкг/кг в группе взрослых половозрелых животных. Под действием пептида животные экспериментальных групп не только достигают больших успехов в обучении, но и делают это быстрее.

Влияние экзогенно вводимого *N*-Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ на обучение животных может быть схоже с действием АВП. Известно, что вазопрессинергическая система подвержена сложной нервной и гормональной регуляции, также и со стороны норадреналина. Есть сведения об облегчающем влиянии норадреналина на секрецию обоих гормонов задней доли гипофиза [12].

Принимая во внимание информацию о том, что положительное влияние АВП на обучение на фоне дисфункции катехоламинергической системы сохраняется, правильнее, по-видимому, говорить не об опосредованности действия, а о взаимовлиянии АВП 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.

Степень депрессивности. Применение антидепрессивных средств может в некоторых случаях оказывать положительное влияние на обучение с отрицательным подкреплением.

В экспериментах по определению степени депрессивности выявлено, что для всех возрастных групп подопытных животных при интраназальном введении *N*-Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ в дозах 0,01 и 1,0 мкг/кг наблюдается статистически значимый рост первого акта активного плавания (рис. 3).



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

Рис. 4. Оценка иммобилизации животных при неонатальном введении *N*-Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ в тесте «Принудительное плавание»: а – 35–39-й день жизни; б – 49–54-й день жизни; в – 63–67-й день жизни

Fig. 4. Assessment of animals immobilization after neonatal administration of *N*-Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ in the Porsolt forced swimming test: a – 35–39 days; b – 49–54 days; c – 63–67 days

Выявлено, что для возрастных групп животных 35–39 и 63–67 дней жизни при введении исследуемого тетрапептида в дозах 0,01 и 1,0 мкг/кг первый акт иммобилизации наступает позже, а суммарная длительность иммобилизации меньше по сравнению с контрольной группой (рис. 4, *a* и *b*). В пубертатном (49–54-й день жизни) возрасте под действием пептида время пассивного плавания значительно больше у опытных групп, получавших пептид в дозах 1,0 и 10 мкг/кг (рис. 3, *c*). Также иммобилизация опытных животных наступает позже при введении всех исследуемых доз. Суммарное время иммобилизации меньше только у животных в пубертатном возрасте, получавших тетрапептид в дозе 1,0 мкг/кг (рис. 4, *b*).

Таким образом, хроническое неонатальное введение аналога АВП(6-9) крысам с 3-го по 7-й день увеличивает длительность первого акта активного и длительность пассивного плавания, а также приводит к снижению количества актов иммобилизации и снижения их длительности.

Из приведенных выше результатов эксперимента видно, что ответы организма на неонатальное хроническое введение разнообразны. Это в некоторых случаях может быть объяснено тем, что происходит сложное взаимодействие эффектов пептида с процессами созревания различных морфофункциональных систем головного мозга, при этом эффект *N*-Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ может быть обусловлен его воздействием на различные рецепторы (например, V1a, V1b), внутриклеточные эффекторы, факторы роста нервной ткани. Разные его дозы могут в одном случае приводить к активации, а в другом – к десенситизации рецепторов. Десенситизация характеризуется потерей функции при длительном воздействии агониста. Такая ситуация как раз характерна для хронического введения [13].

Заключение. В результате работы было показано, что синтетический аналог фрагмента АВП(6-9), *N*-Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ при хроническом неонатальном введении с 3-го по 7-й дни жизни интраназальным методом оказывает существенное положительное влияние на обучение животных с отрицательным подкреплением при выработке условных реакций активного избегания болевого раздражителя, а также понижают степень депрессивности крыс.

С применением теста «принудительное плавание» нами было показано, что неонатальное введение *N*-Ac-DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂ вызывает длительное снижение уровня депрессивности животных. Это выражается в увеличении актов активного плавания, увеличении времени пассивного плавания, в более позднем наступлении иммобилизации, снижении количества актов иммобилизации и снижении их длительности. Эти изменения наиболее выражены в первых двух возрастных группах при использовании дозы 1,0 мкг/кг, а в третьей возрастной группе при использовании тетрапептида в дозах 0,01 и 1,0 мкг/кг.

Изученный аналог может быть рассмотрен в качестве кандидата для разработки лекарственных препаратов ноотропного и антидепрессивного действий.

Список использованных источников

1. De Wied, D. The Influence of posterior and inter-mediate lobe of the pituitary and petuitary peptides on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats / D. De Wied // International journal of neuropharmacology. – 1965. – Vol. 4, iss. 3. – P. 157–167. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(65\)90005-5](https://doi.org/10.1016/0028-3908(65)90005-5)
2. De Wied, D. Behavioral effects of intraventricularly administered vasopressin and vasopressin fragments / D. De Wied // Life Sciences. – 1976. – Vol. 19, iss. 5. – P. 685–690. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(76\)90165-X](https://doi.org/10.1016/0024-3205(76)90165-X)
3. Neurohipophyseal principles and memory processes / J. M. Van Ree [et al.] // Biochemical Pharmacology. – 1978. – Vol. 27, no. 14. – P. 1793–1800. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(78\)90021-7](https://doi.org/10.1016/0006-2952(78)90021-7)
4. Effect of active fragments of arginine-vasopressin on the disturbance of spatial cognition in rats / M. Fujiwara [et al.] // Behavioural brain reaserch. – 1997. – Vol. 83, iss. 1–2. – P. 91–96. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(97\)86051-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(97)86051-2)
5. Белокоскова, С. Г. Нейропептид вазопрессин и процессы памяти / С. Г. Белокоскова, С. Г. Цикунов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 3–12. <https://doi.org/10.17816/RCF1233-12>
6. Alescio, B. Effects of arginine-vasopressin on retention and forgetting in appetitive tasks / B. Alescio, F. Roman, B. Soumireu-Mourat // Behavioural Brain Research. – 1985. – Vol. 16, iss. 2-3. – P. 185. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(90\)90148-8](https://doi.org/10.1016/0166-4328(90)90148-8)
7. Kim, P. A. Delayed nootropic effects of arginine vasopressin after early postnatal chronic administration to albino rat pups / P. A. Kim, O. G. Voskresenskaya, A. A. Kamenskiy // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2009. – Vol. 147, iss. 6. – P. 687–690. <http://doi.org/10.1007/s10517-009-0604-1>

8. Neonatal administrations of a vasopressin analog (DDAVP) and hypertonic saline enhance learning behavior in rats / X. F. Chen [et al.] // *Peptides*. – 1988. – Vol. 9, iss. 4. – P. 717–721. [http://doi.org/10.1016/0196-9781\(88\)90111-8](http://doi.org/10.1016/0196-9781(88)90111-8)
9. Воскресенская, О. Г. Биологическая активность аналога С-концевого фрагмента аргинин-вазопрессина / О. Г. Воскресенская, В. П. Голубович, А. А. Каменский // *Материалы III съезда российского биохимического общества, Санкт-Петербург, 26 июня – 2 июля, 2002 г.: тез. докл.* – СПб.: Фарос Плюс, 2002. – С. 535.
10. Воскресенская, О. Г. Биологическая активность нейромодулятора – аналога С-концевого фрагмента аргинин-вазопрессина / О. Г. Воскресенская, В. П. Голубович, А. А. Каменский // *Нейрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты: материалы международной конференции, Москва, март, 2005 г.* – Москва, 2005. – С. 8.
11. Самотруева, М. А. Экспериментальные модели поведения / М. А. Самотруева, Д. Л. Теплый, И. Н. Тюренков // *Естественные науки*. – 2009. – Т. 27, № 2. – С. 140–152.
12. Ашмарин, И. П. Регуляторные пептиды, функционально непрерывная совокупность / И. П. Ашмарин, М. Ф. Обухова // *Биохимия*. – 1986. – Т. 51, № 4. – С. 531–544.
13. Rossi, R. Vasopressin inhibits food intake in pygmy goats by activation of α_1 -adrenergic receptors / R. Rossi, E. Scharrer // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 1994. – Vol. 49, iss. 4. – С. 897–900. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)90240-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(94)90240-2)
14. Белокоскова, С. Г. Вазопрессин в механизмах реализации реакции на стресс и модуляции эмоций / С. Г. Белокоскова, С. Г. Цикунов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 5–12. <https://doi.org/10.17816/RCF1635-12>
15. Современные подходы к созданию стимуляторов памяти и когнитивных функций на основе лигандов АМРА-рецепторов / В. В. Григорьев [и др.] // *Успехи химии*. – 2009. – Т. 78, № 5. – С. 524–534. <http://doi.org/10.1070/RC2009v078n05ABEH004020>

References

1. De Wied D. The influence of posterior and inter-mediate lobe of the pituitary and pituitary peptides on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats. *International journal of neuropharmacology*, 1965, vol. 4, no. 3, pp. 157–167. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(65\)90005-5](https://doi.org/10.1016/0028-3908(65)90005-5)
2. De Wied D. Long term effect of vasopressin on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats. *Nature*, 1971, vol. 232, no. 5305, pp. 58–60. <https://doi.org/10.1038/232058a0>
3. Van Ree J. M., Bohus B., Versteeg D. H., De Wied D. Neurohypophyseal principles and memory processes. *Biochemical Pharmacology*. 1978, vol. 27, no. 14, pp. 1793–1800. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(78\)90021-7](https://doi.org/10.1016/0006-2952(78)90021-7)
4. Fujiwara M., Ohgami Y., Inada K., Iwasaki K. Effect of active fragments of arginine-vasopressin on the disturbance of spatial cognition in rats. *Behavioural brain research*. 1997, vol. 83, iss. 1–2, pp. 91–96. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(97\)86051-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(97)86051-2)
5. Belokoskova S. G., Tsikunov S. G. The neuropeptide vasopressin and memory processes. *Obzory po klinicheskoy farmakologii = Clinical Pharmacology Reviews*, 2014, vol. 12, no. 3, pp. 3–12 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/RCF1233-12>
6. Alescio B., Roman F., Soumireu-Mourat B. Effects of arginine-vasopressin on retention and forgetting in appetitive tasks. *Behavioural Brain Research*, 1985, vol. 16, iss. 2–3, pp. 185. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(90\)90148-8](https://doi.org/10.1016/0166-4328(90)90148-8)
7. Kim P. A., Voskresenskaya O. G., Kamenskiy A. A. Delayed nootropic effects of arginine vasopressin after early postnatal chronic administration to albino rat pups. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009, vol. 147, iss. 6, pp. 687–690. <http://doi.org/10.1007/s10517-009-0604-1>
8. Chen X. F., Chen Z. F., Liu R. Y., Du Y. C. Neonatal administrations of a vasopressin analog (DDAVP) and hypertonic saline enhance learning behavior in rats. *Peptides*. 1988, vol. 9, iss. 4, pp. 717–721. [http://doi.org/10.1016/0196-9781\(88\)90111-8](http://doi.org/10.1016/0196-9781(88)90111-8)
9. Voskresenskaya O. G., Kamenskiy A. A., Golubovich V. P. The biological activity of the analogue of the C-terminal fragment of arginine-vasopressin. *Materialy III s'ezda rossiiskogo biokhimicheskogo obshchestva, Sankt-Peterburg, 26 iyunya – 2 iyulya, 2002 g.: tez. dokl.* [Materials of the III Congress of the Russian Biochemical Society. St. Petersburg, June 26 – July 2, 2002: abstracts]. St. Petersburg, Faros Plyus Publ., 2002, pp. 353. (in Russian).
10. Voskresenskaya O. G., Kamenskiy A. A., Golubovich V. P. Biological activity of a neuromodulator – an analogue of the C-terminal fragment of arginine-vasopressin. *Materialy mezhdunarodnoy konferentsii "Neurokhimiya: fundamentalnyye i prikladnyye aspekty"* [Materials of an international conference "Neurochemistry: fundamental and applied aspects"]. Moscow, 2005, pp. 8 (in Russian).
11. Samotrueva M. A., Teplyy D. L., Tyurenkov I. N. Experimental behavioral models. *Estestvennyye nauki = Natural sciences*. 2009, vol. 27, no. 2, pp. 140–152 (in Russian).
12. Ashmarin I. P., Obukhova M. F. Regulatory peptides, functionally continuous combination. *Biokhimiya = Biochemistry*, 1986, vol. 51, no. 4, pp. 531–545 (in Russian).
13. Rossi R., Scharrer E. Vasopressin inhibits food intake in pygmy goats by activation of α_1 -adrenergic receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1994, vol. 49, iss. 4, pp. 897–900. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)90240-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(94)90240-2)
14. Belokoskova S. G., Tsikunov S. G. Vasopressin in the mechanisms of stress response and emotion modulation. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018, vol. 16, no. 3, pp. 5–12 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/RCF1635-12>
15. Grigoriev V. V., Proshin A. N., Kinzirsky A. S., Bachurin O. S. Modern approaches to the creation of stimulants memory and cognitive functions based on AMPA receptor ligands. *Russian Chemical Reviews*. 2009, vol. 78, no. 5, pp. 485–494. <https://doi.org/10.1070/rc2009v078n05abeh004020>

Информация об авторах

Бородин Ксения Владимировна – мл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Акад. В. Ф. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ksenia_borodina@ymail.com

Стаханова Анна Андреевна – аспирант, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, (Ленинские горы, 1, стр. 12, 119234, Москва, Российская Федерация). E-mail: anna.stahanova@inbox.ru

Мартинovich Вера Павловна – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Акад. В. Ф. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vermar@iboch.by

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

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

Каменский Андрей Александрович – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой. Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, (Ленинские горы, 1, стр. 12, 119234, Москва, Российская Федерация). E-mail: kamensky_msu@mail.ru

Information about the authors

Kseniya V. Borodina – Junior Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Science of Belarus (5/2, Acad. V. F. Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ksenia_borodina@ymail.com

Anna A. Stakhanova – Graduate Student, M. V. Lomonosov Moscow State University (1, p. 12, Leninskiye Gory, 119234, Moscow, Russian Federation). E-mail: anna.stahanova@inbox.ru

Vera P. Martinovich – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Science of Belarus (5/2, Acad. V. F. Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vermar@iboch.by

Olga G. Voskresenskaya – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Senior Researcher. M. V. Lomonosov Moscow State University (1, p. 12, Leninskiye Gory, 119234, Moscow, Russian Federation). E-mail: voskresenskaya05@mail.ru

Vladimir P. Golubovich – D. Sc. (Biology), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Science of Belarus (5/2, Acad. V. F. Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: golubovich@iboch.bas-net.by

Andrey A. Kamensky – D. Sc. (Biology), Professor, Head of the Department. M. V. Lomonosov Moscow State University (1, p. 12, Leninskiye Gory, 119234, Moscow, Russian Federation). E-mail: kamensky_msu@mail.ru