

***О ВОЗМОЖНОМ УЧАСТИИ ВАЗОПРЕССИНА
В РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ
ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ (обзор)***

В.И. Циркин/**, С.И. Трухина*, А.Н. Трухин**

*Вятский государственный университет
(г. Киров)

**Казанский государственный медицинский университет
(Республика Татарстан, г. Казань)

Вазопрессин во многом сходен с окситоцином по структуре и утеростимулирующему эффекту. В обзорной работе сообщается о продукции вазопрессина и его метаболизме, о трех видах вазопрессиновых рецепторов (V_{1A} , V_{1B} и V_2), их ассоциации с соответствующими G-белками. Приводятся сведения о физиологических эффектах вазопрессина в зависимости от активируемого рецептора, а также об агонистах и антагонистах вазопрессиновых рецепторов. Сообщается о способности окситоцина проявлять утеростимулирующий эффект не только за счет активации окситоциновых рецепторов миоцитов матки, но и за счет активации рецепторов V_{1A} и V_2 . Вазопрессин, подобно окситоцину, активируя рецепторы V_{1A} , повышает сократительную активность изолированного миоэпителиума матки животных (крысы, мыши, кролики, обезьяны) и человека. В миоэпителиуме небеременных женщин утеростимулирующий эффект вазопрессина намного больше, чем подобный эффект окситоцина. Это дает основание отдельным авторам полагать, что именно вазопрессин, активируя рецепторы V_{1A} , является основной причиной первичной дисменореи. В миоэпителиуме беременных женщин рецепторы V_1 выявляются с 32-й недели. Их количество не изменяется до родов, в то время как концентрация окситоциновых рецепторов увеличивается на поздних сроках беременности, достигая максимальных значений в первые часы спонтанных родов. Это говорит о том, что именно система «окситоцин – окситоциновые рецепторы», а не система «вазопрессин – вазопрессиновые рецепторы» имеет прямое отношение к индукции родов. В целом данные литературы позволяют заключить, что вазопрессин наряду с окситоцином может участвовать в регуляции сократительной деятельности матки, а удельный вес этих двух пептидов в данном процессе зависит от этапа репродукции.

Ключевые слова: окситоцин, окситоциновые рецепторы, вазопрессин, вазопрессиновые рецепторы, сократительная деятельность матки, миоэпителиум, агонисты вазопрессиновых рецепторов, антагонисты вазопрессиновых рецепторов.

Ответственный за переписку: Циркин Виктор Иванович, адрес: 610000, г. Киров, ул. Московская, д. 36; e-mail: esbartsirkin@list.ru

Для цитирования: Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н. О возможном участии вазопрессина в регуляции сократительной деятельности матки человека и животных (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2019. Т. 7, № 1. С. 106–117. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.106

Общее представление о вазопрессине.

Известно [1–3], что аргинин-вазопрессин (он же – антидиуретический гормон (АДГ), вазопрессин) продуцируется магноцеллюлярными нейронами гипоталамуса, которые расположены рядом с нейронами, продуцирующими окситоцин, а высвобождается в кровь (как и окситоцин) из заднего гипофиза. Основными функциями вазопрессина являются сохранение воды в организме и поддержание артериального давления (за счет вазоконстрикции).

Окситоцин и вазопрессин структурно очень похожи. В окситоцине последовательность аминокислотных остатков такова: цистеин–тирозин–изолейцин–глутамин–аспарагин–цистеин–пролин–лейцин–глицинамид. При этом между двумя цистеиновыми группами имеется дисульфидный мостик, что делает эту молекулу циклической: кольцо состоит из 6 аминокислотных остатков, а «хвост» представлен пролином, лейцином и глицинамидом [1–5]. Различия между окситоцином и вазопрессином заключаются в том, что в вазопрессине в положении 3 вместо изолейцина находится фенилаланин, а в положении 8 вместо лейцина – либо аргинин, как у большинства млекопитающих, либо лизин, как у свиней [1, 3–5]. Поэтому вазопрессин называют либо аргинин-вазопрессином, либо лизин-вазопрессином [1, 3, 4]. Вазопрессин, подобно окситоцину, имеет короткий период полувыведения (приблизительно 20 мин) и образуется из препрогормона, в котором кроме вазопрессина есть большой полипептид – нейрофизин 2 (он служит носителем вазопрессина, предохраняющим его от гидролиза) [1, 2].

Рецепторы вазопрессина. Клонировано три вида вазопрессиновых рецепторов: V_{1A} , V_{1B} и V_2 [1–3, 6]. Гены этих рецепторов (AVPR1A, AVPR1B и AVPR2) расположены на хромосомах 12q14-q15, 1q32 и Xq28 соответственно, в то время как ген рецептора окситоцина находится на хромосоме 3p25-3p26.2 [2, 4, 7, 8]. Рецепторы вазопрессина имеют относительно высокую (на 80 %) гомологию с рецептором окситоцина. Рецепторы окситоцина и вазопрессина могут образовывать функциональные

гомо- или гетеродимеры, внося дополнительную сложность в эту систему [3, 9]. Действительно, в опытах с трансфицированными клетками эмбриональной почки человека 293Т, в которых были экспрессированы рецепторы V_{1A} и V_2 , а также окситоциновые рецепторы, показано наличие гомо- и гетеродимеров [9]. Каждый рецептор-протомер имеет сходную склонность к образованию гомо- и гетеродимеров. Полагают, что процесс олигомеризации рецепторов происходит во время их биосинтеза [9].

Рецепторы вазопрессина, подобно окситоциновым рецепторам, ассоциированы с G-белком, т. е. относятся к суперсемейству GPCR. Считается [3], что рецепторы V_{1A} ассоциируют с $G_{aq/11}$ -белком и опосредуют эффекты вазопрессина за счет активации фосфолипазы C_{β} (PLC- β); рецепторы V_2 ассоциируют с G_{as} -белком, который активирует цАМФ-сигнализацию; рецепторы V_{1B} (известные как рецепторы V_3) могут ассоциировать с несколькими видами G-белков и тем самым активировать разные сигнальные пути, что, кстати, характерно и для окситоциновых рецепторов [3–5, 10–12]. В последнем случае выбор сигнального пути определяется уровнем экспрессии рецепторов и концентрацией вазопрессина. В частности, это может быть $G_{aq/11}$ -белок, активирующий протеинкиназу C (PKC), либо G_{as} -белок, меняющий концентрацию цАМФ. Забегая вперед, отметим, что окситоцин тропен к рецепторам V_{1A} и V_2 и не активирует рецепторы V_{1B} [13].

Локализация рецепторов и функция вазопрессина. Установлено [1–3, 6, 14], что рецепторы V_{1A} экспрессируются в миоцитах матки и кровеносных сосудов, в печени, сердце, почках, коре надпочечников, скелетных мышцах, тромбоцитах и головном мозге. С их участием вазопрессин, активируя $G_{aq/11}$ -белок, индуцирует сокращение миоцитов матки и сосудов, повышает гликогенолиз в печени, адгезию тромбоцитов, увеличивает секрецию ангиотензина II надпочечниками, индуцирует гипертрофию миокарда, а также влияет на ряд мозговых функций. Рецепторы V_{1B} экспрессируются в мозговом слое надпочечников, переднем ги-

пофизе и ряде регионов мозга. С их участием вазопрессин, активируя G_{os} -белок, стимулирует высвобождение адренокортикотропного гормона в гипофизе. В целом активация рецепторов V_{1A} и V_{1B} приводит к стимуляции фосфолипаз C, D, A_2 и увеличению концентрации ионов Ca^{2+} внутри клетки. Рецепторы V_2 экспрессируются только в эпителии собирательных трубочек. С их участием вазопрессин (АДГ), активируя G_s -белок, повышает активность аденилатциклазы, а следовательно, и содержание цАМФ. Рост концентрации цАМФ вызывает слияние аквапорин-2-несущих пузырьков с апикальной плазматической мембраной клеток собирательных трубочек. Одновременно вазопрессин вызывает фосфорилирование фактора транскрипции аквапорина-2, что повышает экспрессию данного белка и образование аквапорин-2-содержащих везикул в вышеуказанных клетках. Все это увеличивает способность эпителиоцитов собирательных трубочек реабсорбировать воду из первичной мочи, не влияя при этом на реабсорбцию ионов натрия и других ионов.

Как известно, недостаточная продукция вазопрессина, или АДГ, вызывает несахарный диабет [1, 3]. Для его лечения требуются агонисты рецепторов V_2 . С этой целью был синтезирован полипептид десмопрессин, который входит в состав таких препаратов, как «Адиуретин», «Десмопрессин», «Минирин», «Эмосинт» [15]. Все эти препараты выпускаются в виде таблеток (хотя в пищеварительном тракте они существенно разрушаются), а «Адиуретин» и «Десмопрессин» – также в виде назальных капель для введения препарата через нос или в виде растворов для внутривенных инъекций. В России «Адиуретин» пока не разрешен для использования в клинической практике, но разрешено использовать препараты «Минирин» (Ferring, Нидерланды) и «Эмосинт» (Kedrion, Италия), которые содержат десмопрессин. Все 4 препарата наиболее тропны к V_2 -рецепторам. Они используются для диагностики и лечения несахарного диабета, а также в связи с их способностью активировать фак-

тор VIII свертывания крови (антигемофильный глобулин А) применяются при гемофилии А и болезни Виллебранда.

С другой стороны, при гипонатриемии, наблюдаемой у пациентов с сердечной недостаточностью, возникает потребность в снижении реабсорбции воды в собирательных трубочках, т. е. потребность в мочегонных препаратах, точкой приложения которых была бы блокада рецепторов V_2 . С этой целью были синтезированы селективные антагонисты рецепторов V_2 – ваптаны, или акваретрики. Они уменьшают реабсорбцию воды за счет блокады эффекта вазопрессина (АДГ), а также за счет подавления экспрессии аквапорина-2 и его встраивания в мембрану эпителия собирательных трубочек. Среди них – селективный антагонист рецепторов V_2 толваптан (Tolvaptan, «Самска» (Samsca), Jinarc), оказывающий диуретический эффект при пероральном приеме. В США его разрешено применять с 2009 года у пациентов с гипонатриемией, в т. ч. при сердечной недостаточности [14, 16]. Аналогичны эффекты других селективных блокаторов рецепторов V_2 – мозаваптана, ликсиваптана и сатаваптана [14]. Еще одним представителем ваптанов является кониваптан, – комбинированный антагонист рецепторов V_{1A} и V_2 , который используется в клинике как эффективное мочегонное средство [14].

Таким образом, клиническое значение рецепторов V_2 инициировало создание клинически эффективных и безопасных их агонистов и антагонистов. Роль двух других вазопрессино-вых рецепторов – V_{1A} и V_{1B} – оказалась менее изученной, в связи с чем потребность в создании селективных агонистов и антагонистов этих рецепторов была не столь значимой, как в отношении рецепторов V_2 . Поэтому ученые в основном ограничились синтезом небольшого числа препаратов, используемых главным образом в экспериментах. В частности, были созданы: препарат SR 49059 (релковаптан), представляющий собой селективный непептидный антагонист рецепторов V_{1A} [17]; его энантиомер – препарат SR 49770 [17]; препарат

d(CH₂)₅TyrMeAVP – селективный антагонист рецепторов V_{1A} [18], а также препарат 1-deamino-2-D-Tyr-(Oet)-4-Thr-8-Om-окситоцин, или атозибан (трактоцил), – антагонист, блокирующий одновременно окситоциновые рецепторы и рецепторы V_{1A} [13, 19–22], который в настоящее время широко используется как токолитик при преждевременных родах [2, 3].

Роль вазопрессина и его рецепторов (V_{1A}, V_{1B} и V₂) в регуляции сократительной деятельности матки человека и животных. С одной стороны, известно [1, 3, 13, 23], что вазопрессин может связываться не только с рецепторами V_{1A}, V_{1B} и V₂, но и с окситоциновыми рецепторами. Аналогично, окситоцин способен активировать не только окситоциновые рецепторы, но и вазопрессинового рецепторы типа V_{1A} и V₂, но при этом наблюдается более слабый эффект, чем при активации окситоциновых рецепторов. В частности, в опытах с изолированным миометрием беременных и рожаящих женщин показано [13], что окситоцин имеет высокое сродство к рецептору окситоцина ($K_i = 6,8$ нмоль/л) и относительно низкое сродство к рецептору V_{1A} ($K_i = 34,9$ нмоль/л). В то же время вазопрессин проявлял более высокую аффинность к рецепторам V_{1A}, V_{1B} и V₂ ($K_i = 1,4; 0,8$ и $4,2$ нмоль/л соответственно), чем к рецептору окситоцина ($K_i = 48$ нмоль/л). При этом активация вазопрессином рецепторов V_{1A} и V_{1B} миометрия вызывала рост его сократительной активности (СА), подобно эффекту окситоцина. Утеростимулирующий эффект вазопрессина блокировался атозибаном. По данным S. Terrillon et al. [9], атозибан имеет высокое сродство к рецептору V_{1A} ($K_i = 4,7$ нмоль/л) и умеренное сродство к рецептору окситоцина ($K_i = 397$ нмоль/л). Эти данные согласуются с сообщениями о том, что атозибан, известный главным образом как блокатор окситоциновых рецепторов, способен блокировать и рецепторы V_{1A} [13, 21, 22, 24].

Анализ данных литературы показывает, что вазопрессин индуцирует сокращение матки у крыс [25], мышей [26], кроликов [27], обезьян [28] и человека [17, 18, 19–21, 28, 29]. Эта спо-

собность вазопрессина обусловлена главным образом наличием в миоцитах матки рецепторов V_{1A}. В частности, в опытах W.Y. Chan et al. с миометрием небеременных крыс показано [25], что и окситоцин, и вазопрессин повышают СА миометрия, и этот эффект блокируется неселективным антагонистом рецепторов окситоцина и рецепторов V_{1A} – атозибаном, а также селективным антагонистом окситоциновых рецепторов, в то время как селективный антагонист рецепторов V_{1A} не блокирует утеростимулирующий эффект окситоцина и вазопрессина. Авторы заключают, что вазопрессин преимущественно действует через окситоциновые рецепторы, хотя одновременно он связывается и с вазопрессиновыми рецепторами. Это, по мнению авторов, означает, что рецепторы V_{1A} в миометрии небеременных крыс не играют существенной роли в регуляции сократительной деятельности матки (СДМ).

В опытах с изолированными полосками матки беременных (15-й или 18-й день), рожаящих или родивших (2-й день после родов) мышей показано [26], что во всех группах аргинин-вазопрессин (10^{-8} – 10^{-6} М), как и окситоцин (10^{-8} – 10^{-6} М), повышает частоту генерации и силу спонтанных сокращений полосок. Однако вопрос о видах рецепторов, реализующих эффект вазопрессина, в этой работе не исследовался.

Установлено, что в миометрии кролика имеются рецепторы окситоцина и рецепторы V₁ [18]. Эстрогены увеличивают число обоих видов рецепторов, а прогестерон блокирует эффект эстрогенов. Во время спонтанных родов содержание окситоциновых рецепторов в миометрии возрастает в 17 раз, в то время как содержание рецепторов V₁ не меняется. Помимо миометрия, рецепторы V₁ обнаружены также в яйцеводах и во влагалище. При беременности и в родах их экспрессия во влагалище снижается. Выяснено, что вазопрессин повышает СА полосок миометрия крольчих, и этот эффект блокируется селективным антагонистом рецепторов V₁ – препаратом d(CH₂)₅TyrMeAVP. Таким образом, у кролика утеростимулирующий

эффект вазопрессина обусловлен активацией рецепторов V_1 [18]. Отметим, что, согласно нашим данным [30], продольные полоски рога матки небеременных и беременных крольчих рефрактерны к окситоцину, но за сутки до спонтанных родов они приобретают высокую чувствительность к нему как утеростимулятору, которая достигает максимальных значений в родах. Характерно, что чувствительность миометрия к окситоцину и сам утеростимулирующий эффект окситоцина у рожаящих крольчих были намного выше, чем у рожаящих крыс, свиней и человека.

В опытах T. Bossmar et al. с миометрием небеременных женщин показано [17, 20], что он содержит рецепторы V_{1A} и окситоциновые рецепторы, медианная концентрация которых составила соответственно 208 (диапазон 139–343) фмоль и 49 (38–87) фмоль на 1 мг белка, т. е. концентрация окситоциновых рецепторов была ниже, чем концентрация рецепторов V_{1A} . Отмечено, что вазопрессин и окситоцин повышают спонтанную СА миометрия женщин, прооперированных в пролиферативную фазу цикла, т. е. на фоне доминирования эстрогенов; при этом утеростимулирующий эффект у вазопрессина был в 4 раза сильнее, чем у окситоцина, и он блокировался селективными непептидными антагонистами рецепторов V_{1A} – препаратом SR 49059 (релковаптаном) и его энантиомером SR 49770. При введении небеременным женщинам вазопрессина или окситоцина также наблюдалось повышение СДМ, которое было особенно выражено для вазопрессина. Предполагается, что утеростимулирующий эффект у вазопрессина обусловлен активацией и окситоциновых, и вазопрессиновых рецепторов, а у окситоцина – активацией лишь окситоциновых рецепторов. В целом авторы заключают, что оба пептида участвуют в регуляции СДМ небеременных женщин, но вклад вазопрессина больше, чем вклад окситоцина. Предполагается также, что именно вазопрессин, а не окситоцин, причастен к гиперактивности матки при первичной дисменорее. Поэтому для уменьшения гиперактивности матки у небеременных

женщин целесообразно применение селективных блокаторов рецепторов V_{1A} и окситоциновых рецепторов, например атозибана.

При исследовании миометрия беременных и рожаящих женщин было выявлено, что на этом этапе репродукции ведущую роль в регуляции СДМ играет окситоцин, а не вазопрессин [18, 19, 21, 28, 29]. Действительно, в опытах с миометрием беременных женщин и рожениц показано [18], что рецепторы V_1 присутствуют в миоцитах матки с 32-й недели и до родов. Вазопрессин и V_1 -селективный агонист препарат $[\text{Phe}^2\text{-Ile}^3\text{-Orn}^8]$ -вазопрессин повышали СА миометрия, и этот эффект блокировался антагонистом рецепторов V_1 – препаратом $d(\text{CH}_2)5\text{TyrMeAVP}$. Относительно окситоциновых рецепторов показано, что их концентрация увеличивается на поздних сроках беременности, достигая максимальных значений в первые часы спонтанных родов. Выявлена корреляция между плотностью окситоциновых рецепторов и частотой сокращений матки: в частности, окситоцин повышал СА изолированного миометрия при условии, что плотность рецепторов окситоцина составляла более 150 фмоль/мг белка. В целом авторы [18] заключают, что, хотя вазопрессин и повышает СА миометрия женщин накануне родов (за счет активации рецепторов V_1), для индукции родовой деятельности более важными являются окситоциновые рецепторы и способность окситоцина повышать СА миометрия.

Исследователями T. Bossmar et al. в опытах с миометрием беременных и рожаящих женщин показано [19], что окситоцин и вазопрессин повышают СА миометрия женщин, причем вазопрессин действует через окситоциновые рецепторы и рецепторы V_1 , а окситоцин – лишь через окситоциновые рецепторы. Это установлено при использовании антагониста окситоциновых рецепторов и рецепторов V_{1A} – препарата 1-deamino-2-D-Tyr-(Oet)-4-Thr-8-Orn-окситоцина, т. е. атозибана. Выявлено, что при преждевременных родах медианная концентрация окситоциновых рецепторов до начала родов составляет 116 фмоль/мг белка (15–

372 фмоль/мг), в начале родов – 134 фмоль/мг (27–1421 фмоль/мг), а в конце родов – 46 фмоль/мг (9–140 фмоль/мг). При срочных родах эти значения составили соответственно 172 (от 25 до 629), 223 (от 24 до 414) и 70 (от 21 до 92) фмоль/мг. Концентрация рецепторов V_1 также снижалась в процессе родов. Если во время родов использовался экзогенный окситоцин, то концентрация окситоциновых рецепторов также снижалась. Авторы [19] полагают, что начало родов в первую очередь связано с повышенным высвобождением окситоцина (локально продуцируемого в матке) и при этом рецепторы окситоцина и вазопрессина могут играть определенную роль в регуляции родовой деятельности.

В опытах с миометрием небеременных и беременных женщин, а также с миометрием и эндометрием женщин и обезьян A.R. Fuchs et al. [28] показали, что исследуемые ткани содержат два вида рецепторов – окситоциновые и V_1 -вазопрессинового. При отсутствии беременности вазопрессинового рецепторы проявляли более высокую аффинность к агонистам, чем окситоциновые рецепторы, а при беременности – наоборот. Эндометрий небеременных женщин и обезьян имел низкие концентрации окситоциновых и вазопрессинового рецепторов.

При исследовании миометрия небеременных и беременных (26–42-я неделя) женщин установлено [29], что оба вида миометрия содержат мРНК окситоциновых и V_1 -вазопрессинового рецепторов. Содержание мРНК окситоциновых рецепторов возрастало в течение первой половины беременности. Концентрация мРНК рецепторов V_1 была высокой как у небеременных женщин, так и у беременных, но при беременности она не возрастала, как это имело место в отношении мРНК окситоциновых рецепторов, а оставалась на прежнем уровне. Поэтому авторы [29] заключают, что вазопрессин, активируя рецепторы V_{1A} , участвует в регуляции СДМ небеременных и беременных женщин.

S. Thornton et al. [21] отмечают, что атозибан используется как токолитик при угрозе

преждевременных родов и это рассматривается как следствие блокады окситоциновых рецепторов. Но известно, что атозибан оказывает влияние как на окситоциновые рецепторы, так и на вазопрессинового рецепторы V_{1A} . Поэтому авторы не исключают, что эффективность атозибана может быть следствием того, что он блокирует вазопрессинового рецепторы. Тем самым ставится вопрос об участии вазопрессина в регуляции СДМ беременных и рожениц.

В целом представленные работы указывают на то, что вазопрессин может выступать в роли утеростимулятора, в т. ч. у небеременных и беременных женщин, но при этом у небеременных женщин утеростимулирующий эффект вазопрессина сильнее, чем у окситоцина [19], а у беременных, – наоборот, слабее [17, 20]. В этом отношении важны данные о том, что атозибан может блокировать не только окситоциновые рецепторы, но и вазопрессинового рецепторы V_{1A} [21]. Высказана мысль о том, что вазопрессин как локальный гормон, продуцируемый, в частности, плодом, может быть причастен к родостимуляции за счет активации рецепторов V_{1A} [3]. Доказательством тому служат данные, что плод во время родов выделяет вазопрессин [31], причем в особенно больших количествах – в ответ на стресс и гипоксию [32]. По мнению S. Arrowsmith и S. Wray [3], более четкое представление о роли окситоцина и вазопрессина в регуляции СДМ женщин будет сформировано тогда, когда появятся более селективные блокаторы окситоциновых и вазопрессинового рецепторов. Отметим также, что сведений об использовании синтетических агонистов вазопрессинового рецепторов (типа «Адиуретина», «Десмопрессина», «Минирина» или «Эмосинта») с целью индукции родовой деятельности или для родостимуляции, так же как и сведений о применении ваптанов (толваптана, мозаваптана, ликсиваптана, сатаваптана и кониваптана) для ингибирования СДМ (например, при преждевременных родах, экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) и с целью острого токолиза в родах), мы в литературе не нашли.

Заключение. Вазопрессин во многом сходен с окситоцином по структуре и утеростимулирующему эффекту, поэтому встает вопрос об участии вазопрессина в регуляции СДМ небеременных и беременных женщин. Вазопрессин (лизин-вазопрессин у свиней, аргинин-вазопрессин у остальных млекопитающих) продуцируется магноцеллюлярными нейронами гипоталамуса. Он высвобождается из заднего гипофиза и быстро (в течение 20 мин), как и окситоцин, удаляется из организма. Для вазопрессина клонировано три вида рецепторов (V_{1A} , V_{1B} и V_2), в то время как для окситоцина – только один. Примечательно, что рецепторы окситоцина и вазопрессина могут образовывать функциональные гомо- или гетеродимеры. Рецепторы вазопрессина, подобно окситоциновым рецепторам, относятся к семейству GPCR, т. е. ассоциированы с G-белком. Так, рецепторы V_{1A} ассоциированы с $G_{\alpha q/11}$ -белком, рецепторы V_2 – с $G_{\alpha s}$ -белком, а рецепторы V_{1B} – с разными видами G-белков, благодаря чему они могут активировать разные сигнальные пути (это характерно и для окситоциновых рецепторов). Рецепторы V_{1A} экспрессированы в миоцитах матки и кровеносных сосудов, в печени, сердце, почках, коре надпочечников, скелетных мышцах, тромбоцитах и головном мозге. С их участием вазопрессин повышает СДМ, вызывает вазоконстрикцию, активирует гликогенолиз в печени, повышает адгезию тромбоцитов, увеличивает секрецию надпочечниками ангиотензина II, вызывает гипертрофию миокарда и влияет на ряд мозговых функций. Рецепторы V_{1B} экспрессированы в мозговом слое надпочечников, переднем гипофизе и других частях мозга. С их участием вазопрессин стимулирует в гипофизе высвобождение кортикотропина. Рецепторы V_2 экспрессированы только в эпителии собирательных трубочек. При их активации (с участием G_s -белка) увеличивается экспрессия аквапорина-2 и его встраивание в плазмолемму эпителиоцитов собирательных трубочек, что повышает реабсорбцию воды.

Таким образом, помимо основной функции (регуляция реабсорбции воды в почках и поддержание артериального давления) вазопрессин выполняет и другие функции, в т. ч., вероятно, совместно с окситоцином регулирует СДМ. Исследование различных объектов, в т. ч. миометрия человека и животных, показало, что вазопрессин помимо активации рецепторов V_{1A} , V_{1B} и V_2 способен активировать окситоциновые рецепторы, а окситоцин одновременно с активацией окситоциновых рецепторов может активировать вазопрессинные рецепторы типа V_{1A} и V_2 . При этом в миометрии средство окситоцина и вазопрессина к «своим» рецепторам больше, чем к «чужим». Оказалось, что атозибан, известный как блокатор окситоциновых рецепторов, способен блокировать рецепторы V_{1A} , причем к вазопрессинным рецепторам его средство даже выше, чем к окситоциновым. Вазопрессин, подобно окситоцину, способен оказывать (за счет активации рецепторов V_{1A} и окситоциновых рецепторов) утеростимулирующий эффект в отношении изолированного миометрия человека и животных (крысы, мыши, кролики, обезьяны). В миометрии небеременных женщин утеростимулирующий эффект у вазопрессина намного больше, чем у окситоцина, что дает основание ряду авторов полагать, что именно вазопрессин является основной причиной первичной дисменореи. В миометрии беременных женщин рецепторы V_1 выявляются с 32-й недели. Их количество не изменяется до родов, в то время как концентрация окситоциновых рецепторов увеличивается на поздних сроках беременности, достигая максимальных значений в первые часы спонтанных родов. Это говорит о том, что именно окситоциновые (а не вазопрессинные) рецепторы причастны к индукции родов.

Анализ литературы показывает, что вазопрессин наряду с окситоцином может участвовать в регуляции СДМ. Однако более глубокое понимание роли каждого из них может сформироваться после создания более селективных агонистов и антагонистов окси-

тоциновых и вазопрессиновых рецепторов. В настоящее время в клиническую практику входят такие агонисты вазопрессиновых рецепторов V₂, как десмопрессин, а в качестве антагонистов вазопрессиновых рецепторов V₂ применяются так называемые ваптаны,

или акваретики (толваптан, мозаваптан, лискиваптан, сатаваптан). Не исключено, что применение указанных агонистов и антагонистов даст ключ к более четкому пониманию участия окситоцина и вазопрессина в регуляции СДМ матки человека.

Список литературы

1. Григорьева М.Е., Голубева М.Г. Окситоцин: строение, синтез, рецепторы и основные эффекты // Нейрохимия. 2010. Т. 27, № 2. С. 93–101.
2. Yamashita K., Kitano T. Molecular Evolution of the Oxytocin-Oxytocin Receptor System in Eutherians // Molecular Phylogenetics and Evolution. 2013. Vol. 67, № 2. P. 520–528. [PMID: 23485918; DOI: 10.1016/j.ympev.2013.02.017]
3. Arrowsmith S., Wray S. Oxytocin: Its Mechanism of Action and Receptor Signalling in the Myometrium // J. Neuroendocrinol. 2014. Vol. 26, № 6. P. 356–369. [PMID: 24888645; DOI: 10.1111/jne.12154]
4. Чернышева М.П., Ноздрачев А.Д. Нонапептид окситоцин: соматические и висцеральные функции при некоторых психопатологиях // Психофармакология и биол. наркология. 2009. Т. 9, № 3–4. С. 2574–2590.
5. Szukiewicz D., Biliska A., Mittal T.K., Stangret A., Wejman J., Szewczyk G., Pyzlak M., Zamlynski J. Myometrial Contractility Influences Oxytocin Receptor (OXTR) Expression in Term Trophoblast Cells Obtained from the Maternal Surface of the Human Placenta // BMC Pregnancy Childbirth. 2015. Vol. 15. Art. № 220. [PMID: 26377392; DOI: 10.1186/s12884-015-0656-3]
6. Zingg H.H. Vasopressin and Oxytocin Receptors // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 10, № 1. P. 75–96. [PMID: 8734452; DOI: 10.1016/s0950-351x(96)80314-4]
7. Zeeman G.G., Khan-Dawood F.S., Dawood M.Y. Oxytocin and Its Receptor in Pregnancy and Parturition: Current Concepts and Clinical Implications // Obstet. Gynecol. 1997. Vol. 89, № 5, Pt. 2. P. 873–883. [PMID: 9166360; DOI: 10.1016/s0029-7844(97)00056-2]
8. Kimura T., Saji F., Nishimori K., Ogita K., Nakamura H., Koyama M., Murata Y. Molecular Regulation of the Oxytocin Receptor in Peripheral Organs // J. Mol. Endocrinol. 2003. Vol. 30, № 2. P. 109–115. [PMID: 12683935]
9. Terrillon S., Durroux T., Mouillac B., Breit A., Ayoub M.A., Taulan M., Jockers R., Barberis C., Bouvier M. Oxytocin and Vasopressin V1a and V2 Receptors Form Constitutive Homo- and Heterodimers During Biosynthesis // Mol. Endocrinol. 2003. Vol. 17, № 4. P. 677–691. [PMID: 12554793; DOI: 10.1210/me.2002-0222]
10. Strunecká A., Hynie S., Klenerová V. Role of Oxytocin/Oxytocin Receptor System in Regulation of Cell Growth and Neoplastic Processes // Folia Biol. (Praha). 2009. Vol. 55, № 5. P. 159–165. [PMID: 19863843]
11. Vrachnis N., Malamas F.M., Sifakis S., Deligeoroglou E., Iliodromiti Z. The Oxytocin-Oxytocin Receptor System and Its Antagonists as Tocolytic Agents // Int. J. Endocrinol. 2011. Vol. 2011. Art. № 350546. [PMID: 22190926; PMID: PMC: 3235456; DOI: 10.1155/2011/350546]
12. Koehbach J., Stockner T., Bergmayr C., Muttenthaler M., Gruber C.W. Insights into the Molecular Evolution of Oxytocin Receptor Ligand Binding // Biochem. Soc. Trans. 2013. Vol. 41, № 1. P. 197–204. [PMID: 23356283; DOI: 10.1042/BST20120256]
13. Akerlund M., Bossmar T., Brouard R., Kostrzewska A., Laudanski T., Lemancewicz A., Serradeil-Le Gal C., Steinwall M. Receptor Binding of Oxytocin and Vasopressin Antagonists and Inhibitory Effects on Isolated Myometrium from Preterm and Term Pregnant Women // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1999. Vol. 106, № 10. P. 1047–1053. [PMID: 10519430; DOI: 10.1111/j.1471-0528.1999.tb08112.x]
14. Беловол А.Н., Князькова И.И. Применение антагонистов вазопрессина при сердечной недостаточности // Сердцева недостатність. 2011. № 1. С. 44–55.

15. Энциклопедия лекарств: ежегод. сб. / под ред. Г.Л. Вышковского. М.: РЛС-2004, 2004. 1503 с. (Регистр лекарственных средств России, вып. 11).
16. Shoaf S.E., Elizari M.V., Wang Z., Sekar K., Grinfeld L.R., Barbagelata N.A., Lerman J., Bramer S.L., Trongé J., Orlandi C. Tolvaptan Administration Does Not Affect Steady State Amiodarone Concentrations in Patients with Cardiac Arrhythmias // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 10, № 3. P. 165–171. [PMID: 16211205; DOI: 10.1177/107424840501000304]
17. Bossmar T., Rasmussen T., Akerlund M. Effect of the Non-Peptide, Vasopressin V_{1a} Receptor Antagonist, SR 49059 and Its Enantiomer, SR 49770, on Isolated Human Myometrium // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1996. Vol. 75, № 6. P. 516–519. [PMID: 8693925; DOI: 10.3109/00016349609054663]
18. Maggi M., Del Carlo P., Fantoni G., Giannini S., Torrisci C., Casparis D., Massi G., Serio M. Human Myometrium During Pregnancy Contains and Responds to V1 Vasopressin Receptors as Well as Oxytocin Receptors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. Vol. 70, № 4. P. 1142–1154. [PMID: 2156888; DOI: 10.1210/jcem-70-4-1142]
19. Bossmar T., Akerlund M., Fantoni G., Szamatowicz J., Melin P., Maggi M. Receptors for and Myometrial Responses to Oxytocin and Vasopressin in Preterm and Term Human Pregnancy: Effects of the Oxytocin Antagonist Atosiban // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 171, № 6. P. 1634–1642. [PMID: 7802081; DOI: 10.1016/0002-9378(94)90415-4]
20. Bossmar T., Akerlund M., Szamatowicz J., Laudanski T., Fantoni G., Maggi M. Receptor-Mediated Uterine Effects of Vasopressin and Oxytocin in Nonpregnant Women // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1995. Vol. 102, № 11. P. 907–912. [PMID: 8534628; DOI: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb10880.x]
21. Thornton S., Vatish M., Slater D. Oxytocin Antagonists: Clinical and Scientific Considerations // *Exp. Physiol.* 2001. Vol. 86, № 2. P. 297–302. [PMID: 11429647; DOI: 10.1113/eph8602186]
22. Pierzynski P. Oxytocin and Vasopressin V(1A) Receptors as New Therapeutic Targets in Assisted Reproduction // *Reprod. Biomed. Online.* 2011. Vol. 22, № 1. P. 9–16. [PMID: 21130036; DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.09.015]
23. Peter J., Burbach H., Adan R.A., Lolait S.J., van Leeuwen F.W., Mezey E., Palkovits M., Barberis C. Molecular Neurobiology and Pharmacology of the Vasopressin/Oxytocin Receptor Family // *Cell. Mol. Neurobiol.* 1995. Vol. 15, № 5. P. 573–595. [PMID: 8719042; DOI: 10.1007/bf02071318]
24. Bossmar T. Treatment of Preterm Labor with the Oxytocin and Vasopressin Antagonist Atosiban // *J. Perinat. Med.* 1998. Vol. 26, № 6. P. 458–465. [PMID: 10224602; DOI: 10.1515/jpme.1998.26.6.458]
25. Chan W.Y., Wo N.C., Manning M. The Role of Oxytocin Receptors and Vasopressin V_{1a} Receptors in Uterine Contractions in Rats: Implications for Tocolytic Therapy with Oxytocin Antagonists // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 175, № 5. P. 1331–1335. [PMID: 8942510; DOI: 10.1016/s0002-9378(96)70050-9]
26. Mackler A.M., Ducsay C.A., Veldhuis J.D., Yellon S.M. Maturation of Spontaneous and Agonist-Induced Uterine Contractions in the Peripartum Mouse Uterus // *Biol. Reprod.* 1999. Vol. 61, № 4. P. 873–878. [PMID: 10491618; DOI: 10.1095/biolreprod61.4.873]
27. Maggi M., Genazzani A.D., Giannini S., Torrisci C., Baldi E., di Tomaso M., Munson P.J., Rodbard D., Serio M. Vasopressin and Oxytocin Receptors in Vagina, Myometrium, and Oviduct of Rabbits // *Endocrinology.* 1988. Vol. 122, № 6. P. 2970–2980. [PMID: 2836178; DOI: 10.1210/endo-122-6-2970]
28. Fuchs A.R., Behrens O., Maschek H., Kupsch E., Einspanier A. Oxytocin and Vasopressin Receptors in Human and Uterine Myomas During Menstrual Cycle and Early Pregnancy // *Hum. Reprod. Update.* 1998. Vol. 4, № 5. P. 594–604. [PMID: 10027613; DOI: 10.1093/humupd/4.5.594]
29. Helmer H., Hackl T., Schneeberger C., Knöfler M., Behrens O., Kaider A., Husslein P. Oxytocin and Vasopressin 1a Receptor Gene Expression in the Cycling or Pregnant Human Uterus // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 179, № 6, Pt. 1. P. 572–578. [PMID: 9855599; DOI: 10.1016/s0002-9378(98)70027-4]
30. Циркин В.И. Физиологические свойства гладких мышц влагалища, рога и шейки матки кролика // *Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова.* 1986. Т. 32, № 4. С. 436–442.
31. Hadeed A.J., Leake R.D., Weitzman R.E., Fisher D.A. Possible Mechanisms of High Blood Levels of Vasopressin During the Neonatal Period // *J. Pediatr.* 1979. Vol. 94, № 5. P. 805–808. [PMID: 448494; DOI: 10.1016/s0022-3476(79)80162-6]

32. Parboosingh J., Lederis K., Ko D., Singh N. Vasopressin Concentration in Cord Blood: Correlation with Method of Delivery and Cord pH // *Obstet. Gynecol.* 1982. Vol. 60, № 2. P. 179–183. [PMID: 7155478]

References

1. Grigor'eva M.E., Golubeva M.G. Oxytocin: Structure, Synthesis, Receptors, and Basic Effects. *Neurochem. J.*, 2010, vol. 4, no. 2, pp. 75–83.
2. Yamashita K., Kitano T. Molecular Evolution of the Oxytocin-Oxytocin Receptor System in Eutherians. *Mol. Phylogenet. Evol.*, 2013, vol. 67, no. 2, pp. 520–528. [PMID: 23485918; DOI: 10.1016/j.ympev.2013.02.017]
3. Arrowsmith S., Wray S. Oxytocin: Its Mechanism of Action and Receptor Signalling in the Myometrium. *J. Neuroendocrinol.*, 2014, vol. 26, no. 6, pp. 356–369. [PMID: 24888645; DOI: 10.1111/jne.12154]
4. Chernysheva M.P., Nozdrachev A.D. Nonapeptid oksitotsin: somaticheskie i vistseral'nye funktsii pri nekotorykh psikhopatologiyakh [Nonapeptide Oxytocin: Somatic and Visceral Functions in Some Psychopathologies]. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*, 2009, vol. 9, no. 3–4, pp. 2574–2590.
5. Szukiewicz D., Bilska A., Mittal T.K., Stangret A., Wejman J., Szewczyk G., Pyzlak M., Zamlynski J. Myometrial Contractility Influences Oxytocin Receptor (OXTR) Expression in Term Trophoblast Cells Obtained from the Maternal Surface of the Human Placenta. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, vol. 15. Art. no. 220. [PMID: 26377392; DOI: 10.1186/s12884-015-0656-3]
6. Zingg H.H. Vasopressin and Oxytocin Receptors. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, vol. 10, no. 1, pp. 75–96. [PMID: 8734452; DOI: 10.1016/s0950-351x(96)80314-4]
7. Zeeman G.G., Khan-Dawood F.S., Dawood M.Y. Oxytocin and Its Receptor in Pregnancy and Parturition: Current Concepts and Clinical Implications. *Obstet. Gynecol.*, 1997, vol. 89, no. 5, pt. 2, pp. 873–883. [PMID: 9166360; DOI: 10.1016/s0029-7844(97)00056-2]
8. Kimura T., Saji F., Nishimori K., Ogita K., Nakamura H., Koyama M., Murata Y. Molecular Regulation of the Oxytocin Receptor in Peripheral Organs. *J. Mol. Endocrinol.*, 2003, vol. 30, no. 2, pp. 109–115. [PMID: 12683935]
9. Terrillon S., Durroux T., Mouillac B., Breit A., Ayoub M.A., Taulan M., Jockers R., Barberis C., Bouvier M. Oxytocin and Vasopressin V1a and V2 Receptors Form Constitutive Homo- and Heterodimers During Biosynthesis. *Mol. Endocrinol.*, 2003, vol. 17, no. 4, pp. 677–691. [PMID: 12554793; DOI: 10.1210/me.2002-0222]
10. Strunecká A., Hynie S., Klenerová V. Role of Oxytocin/Oxytocin Receptor System in Regulation of Cell Growth and Neoplastic Processes. *Folia Biol. (Praha)*, 2009, vol. 55, no. 5, pp. 159–165. [PMID: 19863843]
11. Vrachnis N., Malamas F.M., Sifakis S., Deligeoroglou E., Iliodromiti Z. The Oxytocin-Oxytocin Receptor System and Its Antagonists as Tocolytic Agents. *Int. J. Endocrinol.*, 2011, vol. 2011. Art. no. 350546. [PMID: 22190926; PMCID: PMC: 3235456; DOI: 10.1155/2011/350546]
12. Koehbach J., Stockner T., Bergmayr C., Muttenthaler M., Gruber C.W. Insights into the Molecular Evolution of Oxytocin Receptor Ligand Binding. *Biochem. Soc. Trans.*, 2013, vol. 41, no. 1, pp. 197–204. [PMID: 23356283; DOI: 10.1042/BST20120256]
13. Akerlund M., Bossmar T., Brouard R., Kostrzewska A., Laudanski T., Lemancewicz A., Serradeil-Le Gal C., Steinwall M. Receptor Binding of Oxytocin and Vasopressin Antagonists and Inhibitory Effects on Isolated Myometrium from Preterm and Term Pregnant Women. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1999, vol. 106, no. 10, pp. 1047–1053. [PMID: 10519430; DOI: 10.1111/j.1471-0528.1999.tb08112.x]
14. Belovol A.N., Knyaz'kova I.I. Primenenie antagonistov vazopressina pri serdechnoy nedostatochnosti [The Use of Vasopressin Antagonists in Heart Failure]. *Serdtsheva nedostatnist'*, 2011, no. 1, pp. 44–55.
15. Vyshkovskiy G.L. (ed.). *Entsiklopediya lekarstv* [Encyclopaedia of Drugs]. Moscow, 2004. 1503 p.
16. Shoaf S.E., Elizari M.V., Wang Z., Sekar K., Grinfeld L.R., Barbagelata N.A., Lerman J., Bramer S.L., Trongé J., Orlandi C. Tolvaptan Administration Does Not Affect Steady State Amiodarone Concentrations in Patients with Cardiac Arrhythmias. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2005, vol. 10, no. 3, pp. 165–171. [PMID: 16211205; DOI: 10.1177/107424840501000304]

17. Bossmar T., Rasmussen T., Akerlund M. Effect of the Non-Peptide, Vasopressin V_{1a} Receptor Antagonist, SR 49059 and Its Enantiomer, SR 49770, on Isolated Human Myometrium. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1996, vol. 75, no. 6, pp. 516–519. [PMID: 8693925; DOI: 10.3109/00016349609054663]
18. Maggi M., Del Carlo P., Fantoni G., Giannini S., Torrissi C., Casparis D., Massi G., Serio M. Human Myometrium During Pregnancy Contains and Responds to V1 Vasopressin Receptors as Well as Oxytocin Receptors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, vol. 70, no. 4, pp. 1142–1154. [PMID: 2156888; DOI: 10.1210/jcem-70-4-1142]
19. Bossmar T., Akerlund M., Fantoni G., Szamatowicz J., Melin P., Maggi M. Receptors for and Myometrial Responses to Oxytocin and Vasopressin in Preterm and Term Human Pregnancy: Effects of the Oxytocin Antagonist Atosiban. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, vol. 171, no. 6, pp. 1634–1642. [PMID: 7802081; DOI: 10.1016/0002-9378(94)90415-4]
20. Bossmar T., Akerlund M., Szamatowicz J., Laudanski T., Fantoni G., Maggi M. Receptor-Mediated Uterine Effects of Vasopressin and Oxytocin in Nonpregnant Women. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1995, vol. 102, no. 11, pp. 907–912. [PMID: 8534628; DOI: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb10880.x]
21. Thornton S., Vatish M., Slater D. Oxytocin Antagonists: Clinical and Scientific Considerations. *Exp. Physiol.*, 2001, vol. 86, no. 2, pp. 297–302. [PMID: 11429647; DOI: 10.1113/eph8602186]
22. Pierzynski P. Oxytocin and Vasopressin V(1A) Receptors as New Therapeutic Targets in Assisted Reproduction. *Reprod. Biomed. Online*, 2011, vol. 22, no. 1, pp. 9–16. [PMID: 21130036; DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.09.015]
23. Peter J., Burbach H., Adan R.A., Lolait S.J., van Leeuwen F.W., Mezey E., Palkovits M., Barberis C. Molecular Neurobiology and Pharmacology of the Vasopressin/Oxytocin Receptor Family. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 1995, vol. 15, no. 5, pp. 573–595. [PMID: 8719042; DOI: 10.1007/bf02071318]
24. Bossmar T. Treatment of Preterm Labor with the Oxytocin and Vasopressin Antagonist Atosiban. *J. Perinat. Med.*, 1998, vol. 26, no. 6, pp. 458–465. [PMID: 10224602; DOI: 10.1515/jpme.1998.26.6.458]
25. Chan W.Y., Wo N.C., Manning M. The Role of Oxytocin Receptors and Vasopressin V_{1a} Receptors in Uterine Contractions in Rats: Implications for Tocolytic Therapy with Oxytocin Antagonists. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, vol. 175, no. 5, pp. 1331–1335. [PMID: 8942510; DOI: 10.1016/s0002-9378(96)70050-9]
26. Mackler A.M., Ducsay C.A., Veldhuis J.D., Yellon S.M. Maturation of Spontaneous and Agonist-Induced Uterine Contractions in the Peripartum Mouse Uterus. *Biol. Reprod.*, 1999, vol. 61, no. 4, pp. 873–878. [PMID: 10491618; DOI: 10.1095/biolreprod61.4.873]
27. Maggi M., Genazzani A.D., Giannini S., Torrissi C., Baldi E., di Tomaso M., Munson P.J., Rodbard D., Serio M. Vasopressin and Oxytocin Receptors in Vagina, Myometrium, and Oviduct of Rabbits. *Endocrinology*, 1988, vol. 122, no. 6, pp. 2970–2980. [PMID: 2836178; DOI: 10.1210/endo-122-6-2970]
28. Fuchs A.R., Behrens O., Maschek H., Kupsch E., Einspanier A. Oxytocin and Vasopressin Receptors in Human and Uterine Myomas During Menstrual Cycle and Early Pregnancy. *Hum. Reprod. Update*, 1998, vol. 4, no. 5, pp. 594–604. [PMID: 10027613; DOI: 10.1093/humupd/4.5.594]
29. Helmer H., Hackl T., Schneeberger C., Knöfler M., Behrens O., Kaider A., Husslein P. Oxytocin and Vasopressin 1a Receptor Gene Expression in the Cycling or Pregnant Human Uterus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, vol. 179, no. 6, pt. 1, pp. 572–578. [PMID: 9855599; DOI: 10.1016/s0002-9378(98)70027-4]
30. Tsirkin V.I. Fiziologicheskie svoystva gladkikh myshts vlagalishcha, roga i sheyki matki krolika [Physiological Properties of Smooth Muscles of Rabbit Vagina, Horns and Cervix]. *Fiziologicheskiy zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova*, 1986, vol. 32, no. 4, pp. 436–442.
31. Hadeed A.J., Leake R.D., Weitzman R.E., Fisher D.A. Possible Mechanisms of High Blood Levels of Vasopressin During the Neonatal Period. *J. Pediatr.*, 1979, vol. 94, no. 5, pp. 805–808. [PMID: 448494; DOI: 10.1016/s0022-3476(79)80162-6]
32. Parboosingh J., Lederis K., Ko D., Singh N. Vasopressin Concentration in Cord Blood: Correlation with Method of Delivery and Cord pH. *Obstet. Gynecol.*, 1982, vol. 60, no. 2, pp. 179–183. [PMID: 7155478]

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.106

*Viktor I. Tsirkin**/**, *Svetlana I. Trukhina**, *Andrey N. Trukhin**

*Vyatka State University
(Kirov, Russian Federation)

**Kazan State Medical University
(Kazan, Russian Federation)

**ON THE POSSIBLE INVOLVEMENT OF VASOPRESSIN
IN THE REGULATION OF UTERINE CONTRACTILE ACTIVITY
IN HUMANS AND ANIMALS (Review)**

Vasopressin is in many respects similar to oxytocin in its structure and uterostimulating effect. This review reports on the production of vasopressin and its metabolism, as well as on three types of vasopressin receptors (V_{1A} , V_{1B} and V_2) and their association with the corresponding G-proteins. Data are provided on the physiological effects of vasopressin depending on the receptor activated, as well as on vasopressin receptor agonists and antagonists. Further, the paper reports on the ability of oxytocin to exert a stimulating effect not only by activating oxytocin receptors of uterine myocytes, but also by activating V_{1A} and V_2 receptors. By activating V_{1A} receptors, vasopressin, like oxytocin, increases the contractile activity of isolated myometrium in animals (rats, mice, rabbits and monkeys) and humans. In the myometrium of nonpregnant women, the uterostimulating effect of vasopressin is much greater than that of oxytocin. This gives grounds for individual authors to assert that vasopressin, activating V_{1A} receptors, is the main cause of primary dysmenorrhea. In the myometrium of pregnant women, V_{1A} receptors are detected starting from week 32. Their number stays unchanged until delivery, while the concentration of oxytocin receptors increases in late pregnancy, reaching the maximum values in the first hours of spontaneous delivery. This indicates that it is the oxytocin-oxytocin receptor system, not the vasopressin-vasopressin receptor system, that is directly related to labour induction. In general, the literature data allow us to conclude that vasopressin along with oxytocin can participate in the regulation of uterine contractile activity (UCA) and that the share of these two peptides in UCA regulation depends on the stage of reproduction.

Keywords: *oxytocin, oxytocin receptors, vasopressin, vasopressin receptors, uterine contractile activity, myometrium, vasopressin receptor agonists, vasopressin receptor antagonists.*

Поступила 22.03.2018

Принята 06.12.2018

Received 22 March 2018

Accepted 6 December 2018

Corresponding author: Viktor Tsirkin, *address:* ul. Moskovskaya 36, Kirov, 610000, Russian Federation; *e-mail:* esbartsirkin@list.ru

For citation: Tsirkin V.I., Trukhina S.I., Trukhin A.N. On the Possible Involvement of Vasopressin in the Regulation of Uterine Contractile Activity in Humans and Animals (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. 106–117. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.106