

**ОКСИТОЦИН: СИНТЕЗ, ВЫДЕЛЕНИЕ, МЕТАБОЛИЗМ
И РЕГУЛЯЦИЯ ЭТИХ ПРОЦЕССОВ (обзор)**

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

*Вятский государственный университет
(г. Киров)

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

Современными учеными получены новые данные о физиологических эффектах окситоцина, его роли в развитии «социального мозга», в формировании просоциального поведения, а также о причастности дефицита окситоцина к патогенезу аутизма, шизофрении, тревожности и других состояний. В связи с этим в статье представлены сведения, касающиеся синтеза окситоцина в ЦНС и за ее пределами, в т. ч. в женской и мужской репродуктивной системе, в сердечно-сосудистой и пищеварительной системах. Обобщены данные о регуляции синтеза окситоцина в ЦНС и на периферии, в т. ч. о роли эстрадиола, прогестерона, тестостерона, глюкокортикоидов, три- и тетраiodтиронинов. Рассмотрен вопрос о регуляции выделения окситоцина в ЦНС, в частности о ключевой роли в этом процессе таких белков, как CD38/АДФ-рибозилциклаза и CD157, участвующих в образовании циклической АДФ-рибозы. Выполняя роль вторичного посредника, цАДФ-рибоза способствует активации Са-канала TRPM2 (transient receptor potential cation channel member 2), или меластатин-связанного канала, с участием которого ионы Са²⁺ выходят из эндоплазматического ретикулума и тем самым индуцируют выделение окситоцина. Дефицит белков CD38, CD157 и TRPM2, вероятно, имеет отношение к формированию аутизма и других психических нарушений. Отмечено, что выделение окситоцина в нейронах ЦНС ингибируется глюкокортикоидами, катехоламинами (при активации бета-адренорецепторов), оксидом азота, ГАМК, а также тестостероном и повышается под влиянием эстрогенов, серотонина, окситоцина (ауторегуляция) и наркотика «экстази». Приведены сведения о метаболизме окситоцина, в т. ч. об участии в этом процессе окситоциназы.

Ключевые слова: окситоцин, эстрогены, прогестерон, тестостерон, глюкокортикоиды, циклическая АДФ-рибоза, CD38/АДФ-рибозилциклаза, CD157.

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

Для цитирования: Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н. Окситоцин: синтез, выделение, метаболизм и регуляция этих процессов (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2018. Т. 6, № 3. С. 270–283. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.270

В современной науке накопилось много новых данных о физиологических эффектах окситоцина и его участии в формировании ряда патологических состояний. Они существенно изменяют взгляд на роль в организме человека и животных окситоцина – как гормона, который способствует сохранению биологического вида. Цель данной статьи – обобщить данные литературы, касающиеся строения окситоцина, гена окситоцина, синтеза и выделения данного гормона в нейронах ЦНС и в висцеральных органах, его метаболизма, а также регуляции этих процессов.

Историческая справка. В 1909 году Генри Дейл обнаружил, что экстракты задней доли гипофиза человека способны сокращать матку беременной кошки [1]. Фактору, который содержался в экстракте и вызывал утеростимулирующий эффект, было дано название окситоцин (от греч. $\omega\kappa\upsilon\zeta$ $\tau\omicron\kappa\omicron\zeta$ – «быстрое рождение») [2]. Окситоцин впервые выделили и синтезировали в биологически активной форме в 1953 году Винсент Дю Виньо и его коллеги [2–4]. В настоящее время окситоцин рассматривается как гормон и нейромедиатор, способствующий сохранению биологического вида [2, 5].

Строение окситоцина. Окситоцин является пептидом, состоящим из 9 аминокислотных остатков со следующей последовательностью: цистеин-тирозин-изолейцин-глутамин-аспарагин-цистеин-пролин-лейцин-глицинамид (Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂). Между двумя цистеиновыми группами имеется дисульфидный мостик, что делает эту молекулу циклической. Она состоит из кольца, образованного первыми шестью аминокислотными остатками, и «хвоста», представленного пролином, лейцином и глицинамидом [2, 4, 6–8]. Молекулярная масса окситоцина – 1007 Да [6]. Окситоцин по структуре похож на вазопрессин, играющий ключевую роль в регуляции реабсорбции воды в почках. Различия 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 [2, 4, 6, 8]. Поэтому вазопрессин называют аргинин-вазопрессином или лизин-вазопрессином [2, 4, 6].

Ген окситоцина. У человека ген окситоцина находится на хромосоме 20 (20p13) [2, 9], а у мышей – на хромосоме 2 [10]. Структура гена была расшифрована в 1984 году [2, 11]. В пределах кодирующих участков гена окситоцина человека содержатся три экзона и два интрона [2, 11]. На этой же хромосоме находится ген вазопрессина, также состоящий из трех экзонов и двух интронов [12]. Считывание этих полипептидов происходит отдельно и в разном направлении [6]. Ген окситоцина кодирует препрогормон – препрогормон, который состоит из сигнального пептида, окситоцина и нейрофизина I [2, 12]. В процессе транспорта к терминалям по аксону препрогормон расщепляется до окситоцина и нейрофизина I, содержащего 93-95 аминокислотных остатков, который, будучи носителем окситоцина, защищает его от разрушения [2, 12]. Распаду препрогормона на окситоцин и нейрофизин способствует фермент пептидилглицин-альфа-амидирующая монооксигеназа [8].

Известно [6, 13], что энхансерная область промотора гена окситоцина человека и крыс содержит сайты связывания рецепторов эстрадиола (ER_{альфа}, ER_{бета}), при активации которых экспрессия гена окситоцина возрастает. Здесь же имеются сайты связывания рецепторов прогестерона (PR-B, PR-A), рецепторов три- и тетрагидротиронинов (TR), рецепторов ретиноевой и цис-ретиноевой кислот (RAR, RXR). Набор сайтов зависит от места продукции окситоцина.

Синтез и выделение окситоцина в нейронах ЦНС. Общеизвестно, что основным местом продукции окситоцина у всех млекопитающих являются крупноклеточные (магноцеллюлярные) нейроны паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса, где и экспрессируется ген окситоцина [2, 4, 6, 11, 14]. Из этих нейронов окситоцин аксональным транспортом доставляется в нейрогипофиз, где хранится в везикулах аксонов (в тельцах Геринга),

из которых он выделяется через аксовазальные синапсы в капилляры нейрогипофиза, а затем поступает в общий кровоток [4, 6, 14]. Помимо аксонального транспорта, окситоцин через дендриты окситоцинпродуцирующих нейронов попадает к другим нейронам ЦНС, в т. ч. к нейронам миндалевидного комплекса [6], прилежащего ядра перегородки (*nucleus accumbens*) [8, 15], эпифиза и других областей мозга [6]. Окситоцин также секретируется нейронами миндалевидного комплекса, перегородки, ствола мозга, в т. ч. нейронами дыхательного центра и спинальных ганглиев [6]. Выделение окситоцина из аксонов и дендритов нейронов происходит путем экзоцитоза [4].

Регуляция выделения окситоцина в ЦНС. Окситоцин выделяется в ответ на множество стимулов, в т. ч. при растяжении шейки матки во время родов, при стимуляции сосков молочной железы в процессе грудного вскармливания, при механическом или электрическом раздражении сосков молочных желез, при половом возбуждении, при стрессах [4, 11, 16]. При повышении выделения окситоцина возрастает социальное взаимодействие людей или животных (крысы, мыши). Выделению окситоцина в ЦНС способствуют эстрадиол [11], серотонин (при активации 5-НТ_{1A}-рецепторов) [6, 17], а также наркотик «экстази», или 3,4-метилендиоксиметамфетамин (MDMA) [18], изучение механизма действия которого повысило интерес к окситоцину как медиатору «социального мозга».

Относительно недавно стало известно [10, 19–22], что регуляция секреции окситоцина гипоталамусом и его выделение в кровь нейрогипофизом, в т. ч. при реализации просоциального поведения, происходят с участием белка-фермента CD38/АДФ-рибозилциклазы. Благодаря этому ферменту из никотинамидадениннуклеотида образуются аденидинуклеотидфосфат никотиновой кислоты (*nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate*, или NAADP) и циклическая АДФ-рибоза (цАДФ-рибоза). Оба эти соединения (особенно, цАДФ) рассматриваются в качестве вторичных посредников в

процессе нейронального выделения окситоцина. Показано, что CD38/АДФ-рибозилциклаза и цАДФ-рибоза, помимо причастности к регуляции выделения окситоцина, играют ключевую роль в таких физиологических процессах, как клеточная пролиферация, сокращение мускулатуры, регенерация стволовых клеток, секреция гормонов [21–24]. Показано, что цАДФ-рибоза выступает в роли вторичного посредника при активации M₁-холинорецепторов [19], ангиотензиновых и брадикининовых рецепторов [10]. Активация CD38/АДФ-рибозилциклазы происходит путем цГМФ-зависимого фосфорилирования, которое индуцируется протеинкиназами, в т. ч. при активации рецепторов, ассоциированных с G-белками [21–24].

Помимо CD38/АДФ-рибозилциклазы к образованию цАДФ-рибозы причастен также белок CD157/BST-1, или CD157/антиген стромальных клеток костного мозга 1, представляющий собой одноцепочечный гликопротеин, заякоренный G-белком [22]. Он принадлежит к семейству АДФ-рибозилциклаз и необходим для функционирования В-лимфоцитов, гемопоэтических и кишечных стволовых клеток [22]. Дефицит белка CD157 приводит к снижению поведенческих функций и формированию тревожности, к уменьшению объема миндалины, являющейся основным компонентом «социального мозга», в т. ч. по причине низкого уровня CD157 в нейрональных стволовых клетках на стадиях развития мозга [22, 25].

Метаболизм цАДФ-рибозы осуществляется с участием гидролазы цАДФ-рибозы и CD38/АДФ-рибозилциклазы, которая вызывает гидролиз цАДФ при высоком содержании АТФ [22].

Роль цАДФ-рибозы в высвобождении окситоцина заключается в том, что под ее влиянием как вторичного посредника происходит выход ионов Ca²⁺ из эндоплазматического ретикулюма (ЭР), следствием чего является повышение уровня Ca²⁺ в цитозоле нейрона, индуцирующего высвобождение окситоцина из телец Геринга или из дендритов окситоцинергических нейронов [19, 20, 22]. Вопрос о природе кана-

лов, активируемых цАДФ-рибозой, остается открытым. По мнению одних авторов, цАДФ-рибоза активирует рианодиновые каналы ЭР [20, 26], по мнению других [10, 22, 27] – так называемые меластатин-связанные каналы транзитного рецепторного потенциала 2 (transient receptor potential cation channel member 2, или TRPM2). Ранее этот канал рассматривался как разновидность Са-каналов, управляемых Са-депо, т. е. SOC-каналов, и обозначался как TRP7-канал или LTRPC2-канал [22, 27]. Считается [10, 21, 22], что TRPM2-каналы являются компонентом нового сигнального пути, который начинается с активации CD38/АДФ-рибозилциклазы, после чего следует каскад таких событий, как накопление цАДФ-рибозы, активация TRPM2-канала, выход ионов Ca^{2+} из ЭР в цитозоль, высвобождение окситоцина из аксона или из дендрита окситоцинпродуцирующего нейрона. В эксперименте показано, что введение цАДФ-рибозы в цитозоль нейрона действительно вызывает повышение внутриклеточных концентраций Ca^{2+} и усиление выброса окситоцина из нейрона [22].

Выявлено, что при активации окситоциновых рецепторов нейронов под влиянием окситоцина, поступающего из дендритов окситоцинпродуцирующих нейронов, также происходят активация CD38/АДФ-рибозилциклазы и накопление цАДФ-рибозы, что приводит к выбросу окситоцина. Это явление получило название «ауторегуляция выделения окситоцина» [10, 21, 22, 28, 29]. Известно, что механизм ауторегуляции окситоцина имеет место во время родового процесса, т. е. при реализации рефлекса Фергюсона [4, 30, 31], и при грудном вскармливании [29]. В этих случаях медиатором нервных волокон, по которому сигнал приходит к нейронам гипоталамуса, является окситоцин. Ауторегуляция выделения окситоцина проявляется в том, что он взаимодействует с окситоциновыми рецепторами нейронов, после чего сигнал идет по пути: $G_{q_{11}}$ - или G_i -белок \rightarrow активация фосфолипазы C (PLC) \rightarrow повышение продукции инозитолтрифосфата (ИТФ₃) и диацилглицерола (ДАГ) \rightarrow активация протеинкиназы C (PKC).

За счет ИТФ₃ происходит выход ионов Ca^{2+} из ЭР, что и ведет к выделению окситоцина [32]. Этот процесс дополняется также открытием Са-каналов, чувствительных к цАДФ-рибозе, т. е. TRPM2-каналов [10, 22]. Помимо данных механизмов, повышающих выделение окситоцина из аксонов окситоцинергических нейронов гипоталамуса, имеется еще один механизм, связанный с деполяризацией мембраны в ответ на физиологические стимулы, которые возникают, например, при раскрытии шейки матки или стимуляции сосков молочной железы; в то же время дендритная секреция окситоцина может не зависеть от деполяризации [10, 22].

Важно подчеркнуть, что, согласно данным литературы [10, 21], белки CD157 и CD38 участвуют в процессах развития головного мозга, нейропластичности, синаптогенеза, т. к. регулируют секрецию окситоцина в ЦНС, причем на ранних этапах развития мозга особую роль играет белок CD38. Кроме того, белки CD157 и CD38 причастны к процессам нейровоспаления при нейродегенерации [21], а их дефицит имеет прямое отношение к формированию аутизма, шизофрении, тревожных состояний и депрессии [10, 21, 22]. Здесь следует отметить, что, согласно данным О.Л. Лопатиной и соавторов [10], полученным в эксперименте на мышах, дефицитных по гену АДФ-рибозилциклазы, при недостаточной продукции АДФ-рибозилциклазы в нейронах гипоталамуса снижается содержание цАДФ-рибозы, что уменьшает открытие TRPM2-каналов и не позволяет повысить содержание Ca^{2+} в цитозоле до необходимого уровня, а в итоге окситоцин не выделяется из нейронов. У таких мышей проявлялись симптомы, характерные для аутистического статуса.

Ингибирование выделения окситоцина в ЦНС. Выделение окситоцина в ЦНС ингибируют глюкокортикоиды [6, 33, 34], которые реализуют этот эффект негеномно, т. е. за счет воздействия на мембранные рецепторы глюкокортикоидов [33, 34], катехоламины при активации бета-адренорецепторов [6, 35], ацетилхолин при активации М-холинорецепторов

[35], гистамин [35], оксид азота [6], ГАМК [6, 34] и тестостерон [6, 36]. О тормозном влиянии тестостерона на выделение окситоцина в ЦНС свидетельствуют и данные о том, что аутизм, который, вероятнее всего [10], обусловлен дефицитом секреции окситоцина в гипоталамусе, наблюдается чаще среди лиц мужского пола [6, 10, 37]. Независимо от природы ингибитора, дефицит выделения окситоцина во всех этих случаях повышает агрессивность животных и человека, т. к. окситоцин прекращает оказывать тормозное влияние на миндалину, выполняющую функцию центра агрессии [6, 25].

Окситоцин и гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Содержание окситоцина в ликворе. Окситоцин обнаруживается в спинномозговой жидкости, где его концентрация меняется в зависимости от физиологического состояния организма [2, 6, 38]. Косвенно это означает, что окситоцин проходит через ГЭБ. По данной причине интраназальное или внутривенное введение окситоцина приводит к быстрым эффектам [6, 39–41]. В частности, T. Watanabe et al. [41], используя магнитно-резонансную томографию, показали, что однократное интраназальное введение окситоцина в дозе 25 МЕ мужчинам с признаками аутистического статуса ($n = 40$) улучшило их состояние и изменило характер активности нейронов мозга в медиальной префронтальной коре. Тем самым было получено первое нейробиологическое доказательство полезного воздействия окситоцина в условиях социально-коммуникационного дефицита. Однако, по мнению ряда авторов [42], есть факты, которые говорят о неспособности или низкой способности окситоцина проходить через ГЭБ. Таким образом, если полагать, что повышение содержания окситоцина в структурах мозга – это способ лечения аутизма и других психотических состояний, то встает вопрос о совершенствовании доставки окситоцина или его аналогов в мозг.

Синтез окситоцина за пределами ЦНС (на периферии). Окситоцин синтезируется в различных тканях и образованиях, в т. ч. в матке, яичниках, плаценте, амнионе, желтом теле,

семенниках, придатках яичка, предстательной железе [2, 4, 6, 7, 9, 11, 13, 16, 43–46]. Так, по данным R. Chibbar et al. [43], окситоцин синтезируется во время беременности в амнионе, хорионе, децидуальной оболочке и плаценте. При этом уровень продукции окситоцина был самым высоким в децидуальной оболочке, значительно меньше – в хорионе и амнионе и крайне низким – в плаценте. Эстрадиол стимулировал синтез мРНК окситоцина в этих тканях во время их инкубации в условиях *in vitro* [43]. По данным H. Zingg et al. [13], у крыс эпителий матки является важным источником окситоцина: уровни мРНК окситоцина увеличиваются в 150 раз во время беременности, а во время родов превышают уровень гипоталамической мРНК в 70 раз. Авторы также показали, что эстрогены действуют как сильный индуктор экспрессии гена окситоцина в матке (*in vivo*) и этот эффект возрастает в 7 раз в присутствии прогестерона. По данным A. Blanks et al. [45], синтез окситоцина происходит в децидуальной ткани, в амнионе и хорионе у женщин перед родами, причем в области дна матки выше, чем в нижнем ее сегменте. Сообщается [46], что в условиях внутриутробной инфекции, которая, как известно, является ведущей причиной преждевременных родов, децидуальная оболочка служит основным источником производства цитокинов, например IL-1 бета, которые, в свою очередь, повышают продукцию простагландинов и окситоцина в децидуальных клетках и тем самым индуцируют срочные или преждевременные роды. Это обстоятельство объясняет низкую эффективность атозибана как антагониста окситоциновых рецепторов в условиях внутриутробной инфекции. В целом считается, что образующийся в миометрии и клетках плодных оболочек окситоцин паракринно достигает с амниотической жидкостью миометрия и тем самым повышает сократительную деятельность матки [46, 47].

Окситоцин также синтезируется в сердце (в желудочках и предсердиях) [6, 48, 49], в стенке дуги аорты [6], в мышечных клетках пищеварительного тракта по всей его длине [6].

Метаболизм окситоцина. Окситоциназа.

Сообщается [2], что метаболизм и инактивация окситоцина осуществляются главным образом почками (40 %) и печенью (около 50 %). Метаболизм окситоцина усиливают тиролиберин, холецистокинин, вещество P, а подавляют его β -эндорфин и энкефалин [2]. В метаболизме окситоцина играет важную роль содержащаяся в крови окситоциназа, которая предназначена для быстрого разрушения окситоцина путем разрыва связи между цистеином и тирозином [2, 5, 6]. От разрушающего действия окситоциназы окситоцин защищает белок-носитель нейрофизин I, кодируемый одним из экзонов гена окситоцина. У беременных женщин окситоциназа вырабатывается плацентой [50, 51]. Активность фермента при беременности прогрессивно возрастает [52, 53], а накануне и во время родов – снижается [53, 54], что расценивается как доказательство участия окситоцина в индукции и поддержании родовой деятельности. Окситоциназа обнаружена и в околоплодных водах, где ее активность при беременности возрастает, а перед родами снижается [55]. Активность окситоциназы может уменьшаться под влиянием простагландинов $PGF_{2\alpha}$ и PGE_2 , индометацина, гипертонического раствора хлористого натрия, мочевины [56]. Период полувыведения окситоцина, по разным расчетам, составляет 3-6 или 10-15 мин [4, 57, 58]. Это обстоятельство существенно ограничивает возможности применения окситоцина в клинической практике и заставляет проводить поиск аналогов окситоцина с более продолжительным периодом выведения из организма [4].

Заключение. В последние годы показано, что окситоцин участвует в регуляции различных функций организма, направленных на сохранение вида, в т. ч. в реализации просоциального поведения человека и животных. Поэтому возникает потребность систематизировать данные об этом гормоне, открытие которого состоялось более 100 лет назад и который с этого же времени начал применяться в акушерстве, а в ближайшем будущем он, вероятно, найдет широкое применение в психиатрии.

Окситоцин синтезируется в магноцеллюлярных нейронах паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса, а также в многочисленных нейронах ЦНС и ряде клеток на периферии. Он представляет собой пептид, состоящий из 9 аминокислотных остатков. Ген окситоцина у человека находится на хромосоме 20 (20p13) и представлен 3 экзонами и 2 интронами. Он кодирует препрогормон (препрогормон), состоящий из сигнального пептида, окситоцина и нейрофизина I. С участием пептидилглицин-альфа-амидирующей монооксигеназы окситоцин высвобождается из этого комплекса и становится активным. Метаболизм и инактивация окситоцина осуществляются почками, печенью и содержащейся в крови окситоциназой. Период полувыведения окситоцина составляет 10-15 мин, что ограничивает возможности его использования при инфузионной терапии.

Регуляция экспрессии гена окситоцина осуществляется с участием эстрадиола, прогестерона, тестостерона, глюкокортикоидов, три- и тетрагидротиронинов и, вероятно, других гормонов, к которым в энхансерной области промотора гена окситоцина имеются специальные сайты связывания. Набор этих сайтов зависит от места продукции окситоцина. Окситоцин из окситоцинпродуцируемых нейронов (паравентрикулярные ядра, супраоптические ядра) может выделяться путем экзоцитоза через аксоны этих нейронов (в кровотоки) и через дендриты (для активации окситоцинчувствительных нейронов ЦНС). В регуляции выделения окситоцина важную роль играют такие белки, как CD38/АДФ-рибозилциклаза и CD157, с участием которых образуется цАДФ-рибоза. Она выполняет роль вторичного мессенджера, благодаря которому активируются Са-каналы из семейства TRPM2-каналов, которые ранее рассматривались как разновидность Са-каналов, управляемых Са-депо, и назывались TRP7-каналами. С участием данных каналов ионы Ca^{2+} выходят из ЭР нейрона и индуцируют выделение окситоцина. В целом эти белки (CD38, CD157, TRPM2), определяющие интенсивность выделения окситоцина, имеют прямое отношение

к процессам развития головного мозга, нейропластичности, синаптогенеза, а их дефицит может быть причастен к формированию таких состояний, как аутизм, шизофрения, тревожные состояния и депрессия, что подтверждают и эксперименты на генномодифицированных мышах.

Показано, что выделение окситоцина в нейронах ЦНС ингибируется глюкокортикоидами, катехоламинами (при активации бета-адренорецепторов), оксидом азота, ГАМК, а также тестостероном, что объясняет большую долю лиц мужского пола среди страдающих аутизмом.

Активаторами выделения окситоцина являются окситоцин (по механизму ауторегуляции), а также эстрадиол и серотонин (за счет активации 5-HT_{1A}-рецепторов). Вопрос о способности окситоцина проходить через ГЭБ дискутируется в литературе, но первые успехи интраназального применения окситоцина у па-

циентов с аутизмом указывают на то, что окситоцин способен проходить через ГЭБ.

Показано, что синтез окситоцина происходит и за пределами ЦНС – в миометрии, эндометрии, децидуальной ткани, клетках амниона и хориона, плаценте, желтом теле, а интенсивность этого синтеза у беременных женщин зависит от срока гестации и достигает максимальных значений к началу родов, чему способствует эстрадиол и, в определенной степени, прогестерон. Окситоцин также синтезируется в репродуктивном тракте мужчин – в семенниках, придатках яичка, предстательной железе, способствуя реализации процессов эрекции, эякуляции и сперматогенеза. Окситоцин синтезируется в сердечно-сосудистой системе (предсердия, желудочки, дуга аорты) и в миоцитах пищеварительного тракта, обеспечивая, вероятно, тем самым возможность выполнения репродуктивных функций.

Список литературы

1. Dale H.H. The Action of Extracts of the Pituitary Body // *Biochem. J.* 1909. Vol. 4, № 9. P. 427–447. [PMID: 16742120; PMCID: PMC: 1276314; DOI: 10.1042/bj0040427]
2. Григорьева М.Е., Голубева М.Г. Окситоцин: строение, синтез, рецепторы и основные эффекты // *Нейрохимия.* 2010. Т. 27, № 2. С. 93–101.
3. Du Vigneaud V., Ressler C., Trippett S. The Sequence of Amino Acids in Oxytocin, with a Proposal for the Structure of Oxytocin // *J. Biol. Chem.* 1953. Vol. 205, № 2. P. 949–957. [PMID: 13129273]
4. 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]
5. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров: КГМИ, 1997. 270 с.
6. Чернышева М.П., Ноздрачев А.Д. Нонапептид окситоцин: соматические и висцеральные функции при некоторых психопатологиях // *Психофармакология и биол. наркология.* 2009. Т. 9, вып. 3–4. С. 2574–2590.
7. 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; PMCID: PMC: 3235456; DOI: 10.1155/2011/350546]
8. Szukiewicz D., Bilaska 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]
9. 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]

10. Lopatina O., Inzhutova A., Salmina A.B., Higashida H. The Roles of Oxytocin and CD38 in Social or Parental Behaviors // *Front. Neurosci.* 2013. Vol. 6. Art. № 182. [PMID: 23335873; DOI: 10.3389/fnins.2012.00182]
11. Gimpl G., Fahrenholz F. The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation // *Physiol. Rev.* 2001. Vol. 81, № 2. P. 629–683. [PMID: 11274341; DOI: 10.1152/physrev.2001.81.2.629]
12. Yamashita K., Kitano T. Molecular Evolution of the Oxytocin-Oxytocin Receptor System in Eutherians // *Mol. Phylogenet. Evol.* 2013. Vol. 67, № 2. P. 520–528. [PMID: 23485918; DOI: 10.1016/j.ympev.2013.02.017]
13. Zingg H.H., Rozen F., Breton C., Larcher A., Neculcea J., Chu K., Russo C., Arslan A. Gonadal Steroid Regulation of Oxytocin and Oxytocin Receptor Gene Expression // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995. Vol. 395. P. 395–404. [PMID: 8713994]
14. Тепляшина Е.А., Лопатина О.Л., Екимова М.В., Пожиленкова Е.А., Салмина А.Б. Роль окситоцина и окситоциновых рецепторов в регуляции репродуктивных функций и фолликулогенеза // *Сиб. мед. журн.* 2013. № 8. С. 21–26.
15. Hoge E.A., Lawson E.A., Metcalf C.A., Keshaviah A., Zak P.J., Pollack M.H., Simon N.M. Plasma Oxytocin Immunoreactive Products and Response to Trust in Patients with Social Anxiety Disorder // *Depress. Anxiety.* 2012. Vol. 29, № 11. P. 924–930. [PMID: 22807189; PMCID: PMC: 3751166; DOI: 10.1002/da.21973]
16. Thackare H., Nicholson H.D., Whittington K. Oxytocin – Its Role in Male Reproduction and New Potential Therapeutic Uses // *Hum. Reprod. Update.* 2006. Vol. 12, № 4. P. 437–448. [PMID: 16436468; DOI: 10.1093/humupd/dmk002]
17. Thompson M.R., Callaghan P.D., Hunt G.E., Cornish J.L., McGregor I.S. A Role for Oxytocin and 5-HT(1A) Receptors in the Prosocial Effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (“Ecstasy”) // *Neuroscience.* 2007. Vol. 146, № 2. P. 509–514. [PMID: 17383105; DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.02.032]
18. Parrott A.C. Oxytocin, Cortisol and 3,4-Methylenedioxymethamphetamine: Neurohormonal Aspects of Recreational ‘Ecstasy’ // *Behav. Pharmacol.* 2016. Vol. 27, № 8. P. 649–658. [PMID: 27681116; DOI: 10.1097/FBP.0000000000000262]
19. Higashida H., Bowden S.E., Yokoyama S., Salmina A., Hashii M., Hoshi N., Zhang J.S., Knijnik R., Noda M., Zhong Z.G., Jin D., Higashida K., Takeda H., Akita T., Kuba K., Yamagishi S., Shimizu N., Takasawa S., Okamoto H., Robbins J. Overexpression of Human CD38/ADP-Ribosyl Cyclase Enhances Acetylcholine-Induced Ca²⁺ Signalling in Rodent NG108-15 Neuroblastoma Cells // *Neurosci. Res.* 2007. Vol. 57, № 3. P. 339–346. [PMID: 17173996; DOI: 10.1016/j.neures.2006.11.008]
20. Lee H.C. Cyclic ADP-Ribose and NAADP: Fraternal Twin Messengers for Calcium Signaling // *Sci. China Life Sci.* 2011. Vol. 54, № 8. P. 699–711. [PMID: 21786193; DOI: 10.1007/s11427-011-4197-3]
21. Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., Лопатина О.Л., Инжуртова А.И., Черепанов С.М., Язуина Н.А., Морозова Г.А., Малиновская Н.А., Пожиленкова Е.А., Моргунов А.В., Таранушенко Т.Е., Петрова М.М. Молекулярные механизмы нарушения развития мозга в пре- и неонатальном периоде // *Вопр. соврем. педиатрии.* 2012. Т. 11, № 6. С. 15–20.
22. Zhong J., Amina S., Liang M., Akther S., Yuhi T., Nishimura T., Tsuji C., Tsuji T., Liu H.X., Hashii M., Furuhashi K., Yokoyama S., Yamamoto Y., Okamoto H., Zhao Y.J., Lee H.C., Tominaga M., Lopatina O., Higashida H. Cyclic ADP-Ribose and Heat Regulate Oxytocin Release via CD38 and TRPM2 in the Hypothalamus During Social or Psychological Stress in Mice // *Front. Neurosci.* 2016. Vol. 10. Art. № 304. [PMID: 27499729; DOI: 10.3389/fnins.2016.00304]
23. Deaglio S., Mallone R., Baj G., Arnulfo A., Surico N., Dianzani U., Mehta K., Malavasi F. CD38/CD31, a Receptor/Ligand System Ruling Adhesion and Signaling in Human Leukocytes // *Chem. Immunol.* 2000. Vol. 75. P. 99–120. [PMID: 10851781]
24. Салмина А.Б., Окунева О.С., Малиновская Н.А., Таранушенко Т.Е., Моргунов А.В., Манторова Н.С., Михуткина С.В. НАД⁺-зависимые механизмы нарушения жизнеспособности клеток головного мозга в остром периоде гипоксически-ишемического перинатального поражения // *Нейрохимия.* 2008. Т. 25, № 3. С. 247–254.
25. Успенская Ю.А., Горина Я.В., Лопатина О.Л., Оловяникова Р.Я., Ендржеевская-Шурыгина В.Ю., Труфанова Л.В., Салмина А.Б. Миндалины головного мозга: контроль эмоций и особенности метаболизма глюкозы // *Успехи физиол. наук.* 2017. Т. 48, № 3. С. 45–55.
26. Higashida H., Hashii M., Yokoyama S., Hoshi N., Chen X.L., Egorova A., Noda M., Zhang J.S. Cyclic ADP-Ribose as a Second Messenger Revisited from a New Aspect of Signal Transduction from Receptors to ADP-Ribosyl Cyclase // *Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 90, № 2-3. P. 283–296. [PMID: 11578661; DOI: 10.1016/s0163-7258(01)00142-5]

27. Perraud A.L., Fleig A., Dunn C.A., Bagley L.A., Launay P., Schmitz C., Stokes A.J., Zhu Q., Bessman M.J., Penner R., Kinet J.P., Scharenberg A.M. ADP-Ribose Gating of the Calcium-Permeable LTRPC2 Channel Revealed by Nudix Motif Homology // *Nature*. 2001. Vol. 411, № 6837. P. 595–599. [PMID: 11385575; DOI: 10.1038/35079100]
28. Moos F., Freund-Mercier M.J., Guerné Y., Guerné J.M., Stoeckel M.E., Richard P. Release of Oxytocin and Vasopressin by Magnocellular Nuclei *in vitro*: Specific Facilitatory Effect of Oxytocin on Its Own Release // *J. Endocrinol.* 1984. Vol. 102, № 1. P. 63–72. [PMID: 6539805; DOI: 10.1677/joe.0.1020063]
29. Moos F., Poulain D.A., Rodriguez F., Guerné Y., Vincent J.D., Richard P. Release of Oxytocin Within the Supraoptic Nucleus During the Milk Ejection Reflex in Rats // *Exp. Brain Res.* 1989. Vol. 76, № 3. P. 593–602. [PMID: 2792248; DOI: 10.1007/bf00248916]
30. Ferguson J.K.W. A Study of the Motility of the Intact Uterus at Term // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1941. Vol. 73, № 3. P. 359–366.
31. Richard P., Moos F., Freund-Mercier M.J. Central Effects of Oxytocin // *Physiol. Rev.* 1991. Vol. 71, № 2. P. 331–370. [PMID: 1672455; DOI: 10.1152/physrev.1991.71.2.331]
32. Lambert R.C., Dayanithi G., Moos F.C., Richard P. A Rise in the Intracellular Ca²⁺ Concentration of Isolated Rat Supraoptic Cells in Response to Oxytocin // *J. Physiol.* 1994. Vol. 478, № 2. P. 275–287. [PMID: 7525943; DOI: 10.1113/jphysiol.1994.sp020249]
33. Tasker J.G., Di S., Malcher-Lopes R. Minireview: Rapid Glucocorticoid Signaling via Membrane-Associated Receptors // *Endocrinology*. 2006. Vol. 147, № 12. P. 5549–5556. [PMID: 16946006; DOI: 10.1210/en.20060981]
34. Di S., Tasker J.G. Rapid Synapse-Specific Regulation of Hypothalamic Magnocellular Neurons by Glucocorticoids // *Prog. Brain Res.* 2008. Vol. 170. P. 379–388. [PMID: 18655897; DOI: 10.1016/S0079-6123(08)00431-7]
35. Scantamburlo G., Anseau M., Legros J.J. Role of the Neurohypophysis in Psychological Stress // *Encephale*. 2001. Vol. 27, № 3. P. 245–259. [PMID: 11488255]
36. Kirilov G., Lang R.E., Kraft K., Ganten D. The Effects of Orchidectomy and Testosterone Replacement Therapy on Plasma and Brain Oxytocin in Normal Rats // *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* 1987. Vol. 13, № 2. P. 30–35. [PMID: 3673599]
37. Hollander E., Novotny S., Hanratty M., Yaffe R., DeCaria C.M., Aronowitz B.R., Mosovich S. Oxytocin Infusion Reduces Repetitive Behaviors in Adults with Autistic and Asperger’s Disorders // *Neuropsychopharmacology*. 2003. Vol. 28, № 1. P. 193–198. [PMID: 12496956; DOI: 10.1038/sj.npp.1300021]
38. Douglas A.J., Ludwig M. *Quo vadis* Neurohypophysial Hormone Research? // *Experimental Physiology*. 2000. Vol. 85S. P. 267S–272S. [PMID: 10795931]
39. Neumann I.D., Maloumy R., Beiderbeck D.I., Lukas M., Landgraf R. Increased Brain and Plasma Oxytocin After Nasal and Peripheral Administration in Rats and Mice // *Psychoneuroendocrinology*. 2013. Vol. 38, № 10. P. 1985–1993. [PMID: 23579082; DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.003]
40. Gordon I., Vander Wyk B.C., Bennett R.H., Cordeaux C., Lucas M.V., Eilbott J.A., Zagoory-Sharon O., Leckman J.F., Feldman R., Pelphrey K.A. Oxytocin Enhances Brain Function in Children with Autism // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013. Vol. 110, № 52. P. 20953–20958. [PMID: 24297883; DOI: 10.1073/pnas.1312857110]
41. Watanabe T., Abe O., Kuwabara H., Yahata N., Takano Y., Iwashiro N., Natsubori T., Aoki Y., Takao H., Kawakubo Y., Kamio Y., Kato N., Miyashita Y., Kasai K., Yamasue H. Mitigation of Sociocommunicational Deficits of Autism Through Oxytocin-Induced Recovery of Medial Prefrontal Activity: A Randomized Trial // *JAMA Psychiatry*. 2014. Vol. 71, № 2. P. 166–175. [PMID: 24352377; DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3181]
42. Ring R.H., Schechter L.E., Leonard S.K., Dwyer J.M., Platt B.J., Graf R., Grauer S., Pulicchio C., Resnick L., Rahman Z., Sukoff-Rizzo S.J., Luo B., Beyer C.E., Logue S.F., Marquis K.L., Hughes Z.A., Rosenzweig-Lipson S. Receptor and Behavioral Pharmacology of WAY-267464, a Non-Peptide Oxytocin Receptor Agonist // *Neuropharmacology*. 2010. Vol. 58, № 1. P. 69–77. [PMID: 19615387; DOI: 10.1016/j.neuropharm.2009.07.016]
43. Chibbar R., Miller F.D., Mitchell B.F. Synthesis of Oxytocin in Amnion, Chorion, and Decidua May Influence the Timing of Human Parturition // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91, № 1. P. 185–192. [PMID: 8423217; PMCID: PMC: 330013; DOI: 10.1172/JCI116169]
44. Shojo H., Kaneko Y. Characterization and Expression of Oxytocin and the Oxytocin Receptor // *Mol. Genet. Metab.* 2000. Vol. 71, № 4. P. 552–558. [PMID: 11136546; DOI: 10.1006/mgme.2000.3094]

45. Blanks A.M., Vatish M., Allen M.J., Ladds G., de Wit N.C., Slater D.M., Thornton S. Paracrine Oxytocin and Estradiol Demonstrate a Spatial Increase in Human Intrauterine Tissues with Labor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88, № 7. P. 3392–3400. [PMID: 12843193; DOI: 10.1210/jc.2002-021212]
46. Friebe-Hoffmann U., Baston D.M., Hoffmann T.K., Chiao J.P., Rauk P.N. The Influence of Interleukin-1beta on Oxytocin Signalling in Primary Cells of Human Deciduas // *Regul. Pept.* 2007. Vol. 142, № 3. P. 78–85. [PMID: 17428554; DOI: 10.1016/j.regpep.2007.01.012]
47. Edwards D., Good D.M., Granger S.E., Hollingsworth M., Robson A., Small R.C., Weston A.H. The Spasmogenic Action of Oxytocin in the Rat Uterus – Comparison with Other Agonists // *Br. J. Pharmacol.* 1986. Vol. 88, № 4. P. 899–908. [PMID: 3742162; PMCID: PMC: 1917071; DOI: 10.1111/j.1476-5381.1986.tb16264.x]
48. Gutkowska J., Jankowski M., Lambert C., Mukaddam-Daher S., Zingg H.H., McCann S.M. Oxytocin Releases Atrial Natriuretic Peptide by Combining with Oxytocin Receptors in the Heart // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997. Vol. 94, № 21. P. 11704–11709. [PMID: 9326674; PMCID: PMC: 23602; DOI: 10.1073/pnas.94.21.11704]
49. Jankowski M., Danalache B., Wang D., Bhat P., Hajjar F., Marcinkiewicz M., Paquin J., McCann S.M., Gutkowska J. Oxytocin in Cardiac Ontogeny // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004. Vol. G101, № 35. P. 13074–13079. [PMID: 15316117; DOI: 10.1073/pnas.0405324101]
50. Константинова М.С., Наточин Ю.В. Гормоны нейрогипофиза вазопрессин и окситоцин // *Физиология эндокринной системы.* Л.: Наука, 1979. С. 90–119.
51. Mizutani S., Hayakawa H., Akiyama H., Sakura H., Yoshino M., Oya M., Kawashima Y. Simultaneous Determinations of Plasma Oxytocin and Serum Placental Leucine Aminopeptidase (P-LAP) During Late Pregnancy // *Clin. Biochem.* 1982. Vol. 15, № 3. P. 141–145. [PMID: 7116622; DOI: 10.1016/s0009-9120(82)90582-3]
52. Голумб С.Б. Активность окситоциназы в крови при нормальной беременности и в родах // *Вопр. охраны материнства и детства.* 1976. Т. 21, № 7. С. 70–72.
53. Schumann K., Fähmann M., Schneider J. The Activity of L-Cysteine Aminopeptidase (Oxytocinase) During Premature Labour and Tocolytic Treatment (Author's Transl.) // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1977. Vol. 37, № 2. P. 156–160. [PMID: 838265]
54. Roy A.C., Karim S.M. Review: Significance of the Inhibition by Prostaglandins and Cyclic GMP of Oxytocinase Activity in Human Pregnancy and Labour // *Prostaglandins.* 1983. Vol. 25, № 1. P. 55–70. [PMID: 6302740; DOI: 10.1016/0090-6980(83)90135-1]
55. Blum M., Shabtay F., Halbrecht I. Relationship Between Postpartum Serum Oxytocinase Levels and Afterpains // *Harefuah.* 1975. Vol. 88, № 7. P. 316. [PMID: 1132837]
56. Roy A.C., Yeang M., Karim S.M. Inhibition of Serum Oxytocinase Activity by Prostaglandins // *Prostaglandins Med.* 1981. Vol. 6, № 6. P. 577–587. [PMID: 6267639; DOI: 10.1016/0161-4630(81)90119-1]
57. Rydén G., Sjöholm I. Half-Life of Oxytocin in Blood of Pregnant and Non-Pregnant Women // *Acta Endocrinol. (Copenh.).* 1969. Vol. 61, № 3. P. 425–431. [PMID: 5820054; DOI: 10.1530/acta.0.0610425]
58. Gonser M. Labor Induction and Augmentation with Oxytocin: Pharmacokinetic Considerations // *Arch. Gynecol. Obstet.* 1995. Vol. 256, № 2. P. 63–66. [PMID: 7611820; DOI: 10.1007/bf00634710]

References

1. Dale H.H. The Action of Extracts of the Pituitary Body. *Biochem. J.*, 1909, vol. 4, no. 9, pp. 427–447. [PMID: 16742120; PMCID: PMC: 1276314; DOI: 10.1042/bj0040427]
2. Grigor'eva M.E., Golubeva M.G. Oxytocin: Structure, Synthesis, Receptors, and Basic Effects. *Neurochem. J.*, 2010, vol. 4, no. 2, pp. 75–83.
3. Du Vigneaud V., Ressler C., Trippett S. The Sequence of Amino Acids in Oxytocin, with a Proposal for the Structure of Oxytocin. *J. Biol. Chem.*, 1953, vol. 205, no. 2, pp. 949–957. [PMID: 13129273]
4. 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]
5. Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A. *Sokratitel'naya deyatel'nost' matki (mekhanizmy regulyatsii)* [Uterine Activity (Regulation Mechanisms)]. Kirov, 1997. 270 p.

6. 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.

7. 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]

8. Szukiewicz D., Bilska A., Mittal T.K., Stangret A., Wejman J., Szweczyk 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]

9. 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]

10. Lopatina O., Inzhutova A., Salmina A.B., Higashida H. The Roles of Oxytocin and CD38 in Social or Parental Behaviors. *Front. Neurosci.*, 2013, vol. 6. Art. no. 182. [PMID: 23335873; DOI: 10.3389/fnins.2012.00182]

11. Gimpl G., Fahrenholz F. The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. *Physiol. Rev.*, 2001, vol. 81, no. 2, pp. 629–683. [PMID: 11274341; DOI: 10.1152/physrev.2001.81.2.629]

12. 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]

13. Zingg H.H., Rozen F., Breton C., Larcher A., Neculcea J., Chu K., Russo C., Arslan A. Gonadal Steroid Regulation of Oxytocin and Oxytocin Receptor Gene Expression. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1995, vol. 395, pp. 395–404. [PMID: 8713994]

14. Teplyashina E.A., Lopatina O.L., Ekimova M.V., Pozhilenkova E.A., Salmina A.B. Rol' oksitotsina i oksitotsinovykh retseptorov v regulyatsii reproduktivnykh funktsiy i follikulogeneza [Role of Oxytocin and Oxytocin Receptors in the Regulation of the Reproductive Function and Folliculogenesis]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2013, no. 8, pp. 21–26.

15. Hoge E.A., Lawson E.A., Metcalf C.A., Keshaviah A., Zak P.J., Pollack M.H., Simon N.M. Plasma Oxytocin Immunoreactive Products and Response to Trust in Patients with Social Anxiety Disorder. *Depress. Anxiety*, 2012, vol. 29, no. 11, pp. 924–930. [PMID: 22807189; PMCID: PMC: 3751166; DOI: 10.1002/da.21973]

16. Thackare H., Nicholson H.D., Whittington K. Oxytocin – Its Role in Male Reproduction and New Potential Therapeutic Uses. *Hum. Reprod. Update*, 2006, vol. 12, no. 4, pp. 437–448. [PMID: 16436468; DOI: 10.1093/humupd/dmk002]

17. Thompson M.R., Callaghan P.D., Hunt G.E., Cornish J.L., McGregor I.S. A Role for Oxytocin and 5-HT(1A) Receptors in the Prosocial Effects of 3,4-Methylenedioxyamphetamine (“Ecstasy”). *Neuroscience*, 2007, vol. 146, no. 2, pp. 509–514. [PMID: 17383105; DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.02.032]

18. Parrott A.C. Oxytocin, Cortisol and 3,4-Methylenedioxyamphetamine: Neurohormonal Aspects of Recreational ‘Ecstasy’. *Behav. Pharmacol.*, 2016, vol. 27, no. 8, pp. 649–658. [PMID: 27681116; DOI: 10.1097/FBP.0000000000000262]

19. Higashida H., Bowden S.E., Yokoyama S., Salmina A., Hashii M., Hoshi N., Zhang J.S., Knijnik R., Noda M., Zhong Z.G., Jin D., Higashida K., Takeda H., Akita T., Kuba K., Yamagishi S., Shimizu N., Takasawa S., Okamoto H., Robbins J. Overexpression of Human CD38/ADP-Ribosyl Cyclase Enhances Acetylcholine-Induced Ca²⁺ Signalling in Rodent NG108-15 Neuroblastoma Cells. *Neurosci. Res.*, 2007, vol. 57, no. 3, pp. 339–346. [PMID: 17173996; DOI: 10.1016/j.neures.2006.11.008]

20. Lee H.C. Cyclic ADP-Ribose and NAADP: Fraternal Twin Messengers for Calcium Signaling. *Sci. China Life Sci.*, 2011, vol. 54, no. 8, pp. 699–711. [PMID: 21786193; DOI: 10.1007/s11427-011-4197-3]

21. Salmina A.B., Komleva Yu.K., Kuvacheva N.V., Lopatina O.L., Inzhutova A.I., Cherepanov S.M., Yauzina N.A., Morozova G.A., Malinovskaya N.A., Pozhilenkova E.A., Morgun A.V., Taranushenko T.E., Petrova M.M. Molekulyarnye mekhanizmy narusheniya razvitiya mozga v pre- i neonatal'nom periode [Molecular Mechanisms of Neurodevelopmental Alterations in Prenatal and Neonatal Periods]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*, 2012, vol. 11, no. 6, pp. 15–20.

22. Zhong J., Amina S., Liang M., Akther S., Yuhi T., Nishimura T., Tsuji C., Tsuji T., Liu H.X., Hashii M., Furuhashi K., Yokoyama S., Yamamoto Y., Okamoto H., Zhao Y.J., Lee H.C., Tominaga M., Lopatina O., Higashida H. Cyclic ADP-Ribose and Heat Regulate Oxytocin Release via CD38 and TRPM2 in the Hypothalamus During Social or Psychological Stress in Mice. *Front. Neurosci.*, 2016, vol. 10. Art. no. 304. [PMID: 27499729; DOI: 10.3389/fnins.2016.00304]
23. Deaglio S., Mallone R., Baj G., Arnulfo A., Surico N., Dianzani U., Mehta K., Malavasi F. CD38/CD31, a Receptor/Ligand System Ruling Adhesion and Signaling in Human Leukocytes. *Chem. Immunol.*, 2000, vol. 75, pp. 99–120. [PMID: 10851781]
24. Salmina A.B., Okuneva O.S., Malinovskaya N.A., Taranushenko T.E., Morgun A.V., Mantorova N.S., Mikhutkina S.V. NAD⁺-Dependent Mechanisms of Disturbances of Viability of Brain Cells During the Acute Period of Hypoxic-Ischemic Perinatal Injury. *Neurochem. J.*, 2008, vol. 25, no. 3, pp. 247–254.
25. Uspenskaya Yu.A., Gorina Ya.V., Lopatina O.L., Olovyannikova R.Ya., Endrzhhevskaya-Shurygina V.Yu., Trufanova L.V., Salmina A.B. Mindalina golovnogo mozga: kontrol' emotsiy i osobennosti metabolizma glyukozy [The Amygdala: Emotion Control and Glucose Metabolism Features]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, 2017, vol. 48, no. 3, pp. 45–55.
26. Higashida H., Hashii M., Yokoyama S., Hoshi N., Chen X.L., Egorova A., Noda M., Zhang J.S. Cyclic ADP-Ribose as a Second Messenger Revisited from a New Aspect of Signal Transduction from Receptors to ADP-Ribosyl Cyclase. *Pharmacol. Ther.*, 2001, vol. 90, no. 2-3, pp. 283–296. [PMID: 11578661; DOI: 10.1016/s0163-7258(01)00142-5]
27. Perraud A.L., Fleig A., Dunn C.A., Bagley L.A., Launay P., Schmitz C., Stokes A.J., Zhu Q., Bessman M.J., Penner R., Kinet J.P., Scharenberg A.M. ADP-Ribose Gating of the Calcium-Permeable LTRPC2 Channel Revealed by Nudix Motif Homology. *Nature*, 2001, vol. 411, no. 6837, pp. 595–599. [PMID: 11385575; DOI: 10.1038/35079100]
28. Moos F., Freund-Mercier M.J., Guerné Y., Guerné J.M., Stoessel M.E., Richard P. Release of Oxytocin and Vasopressin by Magnocellular Nuclei *in vitro*: Specific Facilitatory Effect of Oxytocin on Its Own Release. *J. Endocrinol.*, 1984, vol. 102, no. 1, pp. 63–72. [PMID: 6539805; DOI: 10.1677/joe.0.1020063]
29. Moos F., Poulain D.A., Rodriguez F., Guerné Y., Vincent J.D., Richard P. Release of Oxytocin Within the Supraoptic Nucleus During the Milk Ejection Reflex in Rats. *Exp. Brain Res.*, 1989, vol. 76, no. 3, pp. 593–602. [PMID: 2792248; DOI: 10.1007/bf00248916]
30. Ferguson J.K.W. A Study of the Motility of the Intact Uterus at Term. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1941, vol. 73, no. 3, pp. 359–366.
31. Richard P., Moos F., Freund-Mercier M.J. Central Effects of Oxytocin. *Physiol. Rev.*, 1991, vol. 71, no. 2, pp. 331–370. [PMID: 1672455; DOI: 10.1152/physrev.1991.71.2.331]
32. Lambert R.C., Dayanithi G., Moos F.C., Richard P. A Rise in the Intracellular Ca²⁺ Concentration of Isolated Rat Supraoptic Cells in Response to Oxytocin. *J. Physiol.*, 1994, vol. 478, no. 2, pp. 275–287. [PMID: 7525943; DOI: 10.1113/jphysiol.1994.sp020249]
33. Tasker J.G., Di S., Malcher-Lopes R. Minireview: Rapid Glucocorticoid Signaling via Membrane-Associated Receptors. *Endocrinology*, 2006, vol. 147, no. 12, pp. 5549–5556. [PMID: 16946006; DOI: 10.1210/en.20060981]
34. Di S., Tasker J.G. Rapid Synapse-Specific Regulation of Hypothalamic Magnocellular Neurons by Glucocorticoids. *Prog. Brain Res.*, 2008, vol. 170, pp. 379–388. [PMID: 18655897; DOI: 10.1016/S0079-6123(08)00431-7]
35. Scantamburlo G., Anseau M., Legros J.J. Role of the Neurohypophysis in Psychological Stress. *Encephale*, 2001, vol. 27, no. 3, pp. 245–259. [PMID: 11488255]
36. Kirilov G., Lang R.E., Kraft K., Ganten D. The Effects of Orchidectomy and Testosterone Replacement Therapy on Plasma and Brain Oxytocin in Normal Rats. *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.*, 1987, vol. 13, no. 2, pp. 30–35. [PMID: 3673599]
37. Hollander E., Novotny S., Hanratty M., Yaffe R., DeCaria C.M., Aronowitz B.R., Mosovich S. Oxytocin Infusion Reduces Repetitive Behaviors in Adults with Autistic and Asperger's Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2003, vol. 28, no. 1, pp. 193–198. [PMID: 12496956; DOI: 10.1038/sj.npp.1300021]
38. Douglas A.J., Ludwig M. *Quo vadis* Neurohypophysial Hormone Research? *Exp. Physiol.*, 2000, vol. 85S, pp. 267S–272S. [PMID: 10795931]
39. Neumann I.D., Maloumy R., Beiderbeck D.I., Lukas M., Landgraf R. Increased Brain and Plasma Oxytocin After Nasal and Peripheral Administration in Rats and Mice. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, vol. 38, no. 10, pp. 1985–1993. [PMID: 23579082; DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.003]

40. Gordon I., Vander Wyk B.C., Bennett R.H., Cordeaux C., Lucas M.V., Eilbott J.A., Zagoory-Sharon O., Leckman J.F., Feldman R., Pelphrey K.A. Oxytocin Enhances Brain Function in Children with Autism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2013, vol. 110, no. 52, pp. 20953–20958. [PMID: 24297883; DOI: 10.1073/pnas.1312857110]
41. Watanabe T., Abe O., Kuwabara H., Yahata N., Takano Y., Iwashiro N., Natsubori T., Aoki Y., Takao H., Kawakubo Y., Kamio Y., Kato N., Miyashita Y., Kasai K., Yamasue H. Mitigation of Sociocommunicational Deficits of Autism Through Oxytocin-Induced Recovery of Medial Prefrontal Activity: A Randomized Trial. *JAMA Psychiatry*, 2014, vol. 71, no. 2, pp. 166–175. [PMID: 24352377; DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3181]
42. Ring R.H., Schechter L.E., Leonard S.K., Dwyer J.M., Platt B.J., Graf R., Grauer S., Pulicchio C., Resnick L., Rahman Z., Sukoff Rizzo S.J., Luo B., Beyer C.E., Logue S.F., Marquis K.L., Hughes Z.A., Rosenzweig-Lipson S. Receptor and Behavioral Pharmacology of WAY-267464, a Non-Peptide Oxytocin Receptor Agonist. *Neuropharmacology*, 2010, vol. 58, no. 1, pp. 69–77. [PMID: 19615387; DOI: 10.1016/j.neuropharm.2009.07.016]
43. Chibbar R., Miller F.D., Mitchell B.F. Synthesis of Oxytocin in Amnion, Chorion, and Decidua May Influence the Timing of Human Parturition. *J. Clin. Invest.*, 1993, vol. 91, no. 1, pp. 185–192. [PMID: 8423217; PMCID: PMC: 330013; DOI: 10.1172/JCI116169]
44. Shojo H., Kaneko Y. Characterization and Expression of Oxytocin and the Oxytocin Receptor. *Mol. Genet. Metab.*, 2000, vol. 71, no. 4, pp. 552–558. [PMID: 11136546; DOI: 10.1006/mgme.2000.3094]
45. Blanks A.M., Vatish M., Allen M.J., Ladds G., de Wit N.C., Slater D.M., Thornton S. Paracrine Oxytocin and Estradiol Demonstrate a Spatial Increase in Human Intrauterine Tissues with Labor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, vol. 88, no. 7, pp. 3392–3400. [PMID: 12843193; DOI: 10.1210/jc.2002-021212]
46. Friebe-Hoffmann U., Baston D.M., Hoffmann T.K., Chiao J.P., Rauk P.N. The Influence of Interleukin-1 β on Oxytocin Signalling in Primary Cells of Human Deciduas. *Regul. Pept.*, 2007, vol. 142, no. 3, pp. 78–85. [PMID: 17428554; DOI: 10.1016/j.regpep.2007.01.012]
47. Edwards D., Good D.M., Granger S.E., Hollingsworth M., Robson A., Small R.C., Weston A.H. The Spasmogenic Action of Oxytocin in the Rat Uterus – Comparison with Other Agonists. *Br. J. Pharmacol.*, 1986, vol. 88, no. 4, pp. 899–908. [PMID: 3742162; PMCID: PMC: 1917071; DOI: 10.1111/j.1476-5381.1986.tb16264.x]
48. Gutkowska J., Jankowski M., Lambert C., Mukaddam-Daher S., Zingg H.H., McCann S.M. Oxytocin Releases Atrial Natriuretic Peptide by Combining with Oxytocin Receptors in the Heart. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1997, vol. 94, no. 21, pp. 11704–11709. [PMID: 9326674; PMCID: PMC: 23602; DOI: 10.1073/pnas.94.21.11704]
49. Jankowski M., Danalache B., Wang D., Bhat P., Hajjar F., Marcinkiewicz M., Paquin J., McCann S.M., Gutkowska J. Oxytocin in Cardiac Ontogeny. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2004, vol. 101, no. 35, pp. 13074–13079. [PMID: 15316117; DOI: 10.1073/pnas.0405324101]
50. Konstatinova M.S., Natochin Yu.V. Gormony neyrogipofiza vazopressin i oksitotsin [Neurohypophysial Hormones Vasopressin and Oxytocin]. *Fiziologiya endokrinnoy sistemy* [Physiology of the Endocrine System]. Leningrad, 1979, pp. 90–119.
51. Mizutani S., Hayakawa H., Akiyama H., Sakura H., Yoshino M., Oya M., Kawashima Y. Simultaneous Determinations of Plasma Oxytocin and Serum Placental Leucine Aminopeptidase (P-LAP) During Late Pregnancy. *Clin. Biochem.*, 1982, vol. 15, no. 3, pp. 141–145. [PMID: 7116622; DOI: 10.1016/s0009-9120(82)90582-3]
52. Golumb S.B. Aktivnost' oksitotsinazy v krovi pri normal'noy beremennosti i v rodakh [Oxytocinase Activity in the Blood During Normal Pregnancy and in Labour]. *Voprosy okhrany materinstva i detstva*, 1976, vol. 21, no. 7, pp. 70–72.
53. Schumann K., Fähmann M., Schneider J. The Activity of L-Cysteine Aminopeptidase (Oxytocinase) During Premature Labour and Tocolytic Treatment (Author's Transl.). *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, 1977, vol. 37, no. 2, pp. 156–160. [PMID: 838265]
54. Roy A.C., Karim S.M. Review: Significance of the Inhibition by Prostaglandins and Cyclic GMP of Oxytocinase Activity in Human Pregnancy and Labour. *Prostaglandins*, 1983, vol. 25, no. 1, pp. 55–70. [PMID: 6302740; DOI: 10.1016/0090-6980(83)90135-1]
55. Blum M., Shabtay F., Halbrecht I. Relationship Between Postpartum Serum Oxytocinase Levels and Afterpains. *Harefuah*, 1975, vol. 88, no. 7, p. 316. [PMID: 1132837]
56. Roy A.C., Yeang M., Karim S.M. Inhibition of Serum Oxytocinase Activity by Prostaglandins. *Prostaglandins Med.*, 1981, vol. 6, no. 6, pp. 577–587. [PMID: 6267639; DOI: 10.1016/0161-4630(81)90119-1]

57. Rydén G., Sjöholm I. Half-Life of Oxytocin in Blood of Pregnant and Non-Pregnant Women. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1969, vol. 61, no. 3, pp. 425–431. [PMID: 5820054; DOI: 10.1530/acta.0.0610425]

58. Gonser M. Labor Induction and Augmentation with Oxytocin: Pharmacokinetic Considerations. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 1995, vol. 256, no. 2, pp. 63–66. [PMID: 7611820; DOI: 10.1007/bf00634710]

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.270

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

*Vyatka State University
(Kirov, Russian Federation)

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

OXYTOCIN: SYNTHESIS, RELEASE, METABOLISM AND THE REGULATION OF THESE PROCESSES (Review)

Contemporary scientists have reported new findings on the physiological effects of oxytocin, its role in the development of the “social brain” and in the formation of prosocial behaviour, as well as on the contribution of oxytocin deficit to the pathogenesis of autism, schizophrenia, anxiety, and other syndromes. This article presents data on the synthesis of oxytocin in the central nervous system and beyond, including the male and female reproductive systems as well as the cardiovascular and digestive systems. Further, it generalizes the findings about the regulation of the synthesis of oxytocin in the central nervous system and on the periphery, including the role of oestradiol, progesterone, testosterone, glucocorticoids, and tri- and tetraiodothyronines. Further, the paper covers the data on the regulation of oxytocin release in the central nervous system, in particular, the key role in this process of such proteins as CD38/ADP-ribosyl cyclase and CD157, which are involved in the formation of cyclic ADP-ribose (cADPR). Serving as a secondary mediator, cADPR promotes the activation of a TRPM2 Ca channel (transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 2), or melastatin-related channel, which contributes to the release of Ca²⁺ ions from the endoplasmic reticulum, thereby inducing the release of oxytocin. Deficiency of CD38, CD157 and TRPM2 proteins is, probably, related to the formation of autism and other mental disorders. It is reported that oxytocin release in neurons of the central nervous system is inhibited by glucocorticoids, catecholamines (at beta-adrenoceptor activation), nitric oxide, GABA, and testosterone and increases under the influence of oestrogens, serotonin, oxytocin (autoregulation) and the ecstasy drug. In addition, data are provided on the metabolism of oxytocin, including the role of oxytocinase in this process.

Keywords: oxytocin, oestrogens, progesterone, testosterone, glucocorticoids, cyclic ADP-ribose, CD38/ADP-ribosyl cyclase, CD157.

Поступила 20.03.2018
Received 20 March 2018

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

For citation: Tsirkin V.I., Trukhina S.I., Trukhin A.N. Oxytocin: Synthesis, Release, Metabolism and the Regulation of These Processes (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2018, vol. 6, no. 3, pp. 270–283. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.270