DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-470-487

УДК 612.2; 612.4, 612.8

В.И. Циркин[1,2], С.И. Трухина[1], А.Н. Трухин[1], К.Ю. Анисимов[3]

ОКСИТОЦИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Часть 1

[1] Вятский государственный университет, Киров, Российская Федерация;
[2] Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация;
[3] Уральский государственный медицинский университет; Екатеринбург, Российская Федерация

V.I. Tsirkin[1,2], S.I. Trukhina[1], A.N. Trukhin[1], K.Yu. Anisimov[3]

OXYTOCIN RECEPTORS (LITERATURE REVIEW). Part 1

[1] Vyatsky State University, Kirov, Russian Federation;
[2] Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;
[3] Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. Окситоцин является медиатором ЦНС и гормоном, благодаря которому сохраняется биологический вид, так как именно окситоцин способствует аффилированному и сексуальному поведению, зачатию, вынашиванию потомства и его воспитанию. Свои многочисленные и чрезвычайно важные эффекты окситоцин оказывает за счет активации окситоциновых рецепторов (ОР). Они относятся к надсемейству рецепторов, ассоциированных с G-белком (GPCR). Их уникальность заключается в способности инициировать различные сигнальные пути, началом которых являются отдельные представители многочисленного семейства G-белков. В первой части обзора сообщается о структурах, в которых экспрессируются ОР, о регуляции экспрессии ОР в миометрии, в плодных оболочках, в децидуальной ткани женщин, о повышении экспрессии ОР под влиянием эстрогенов, глюкокортикоидов, медиаторов воспаления, цитокинов, липополисахаридов, простагландинов, ряда ядерных транскрипционных факторов (NF-kappaB, MafF) и под влиянием растяжения матки растущим плодом. Сообщается о снижении экспрессии ОР под влиянием прогестерона, длительной активации ОР их агонистом или антагонистом, а также под влиянием факторов, повышающих процесс метилирования гена окситоцина.

Ключевые слова: окситоцин, окситоциновые рецепторы, миометрий, репродуктивный тракт, мозг, эстрогены, прогестерон, цитокины, простагландины

Abstract. Oxytocin is a mediator of the central nervous system and a hormone, thanks to which the biological species is preserved, since it is oxytocin that promotes affiliated and sexual behavior, conception, bearing of the offspring and its upbringing. Its numerous and extremely important effects of oxytocin is due to the activation of oxytocin receptors (OxR). They belong to the superfamily of receptors associated with G-protein (GPCR). Their uniqueness lies in the ability to initiate various signaling pathways, the beginning of which are individual representatives of a large family of G proteins. The article, which is the first part of the review, is reported on the structures in which the OxR is expressed, on the regulation of the expression of the OxR in myometrium, in the fetal membranes, in the decidual tissue of women, on the increase of the expression of the OxR under the influence of estrogens, glucocorticoids, inflammatory mediators, cytokines, lipopolysaccharides, prostaglandins, a number of nuclear transcription factors (NF-kappa B, MafF) and under the influence of uterus dilatation by a growing fetus. It is reported that the expression of the OxR is reduced under the influence of progesterone, prolonged activation of the OxR by their agonist or antagonist, and also under the influence of factors that increase the process of methylation of the oxytocin gene.

Keywords: oxytocin, oxytocin receptors, myometrium, reproductive tract, brain, estrogens, progesterone, cytokines, prostaglandins

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:
Циркин Виктор Иванович
tsirkin@list.ru

Дата поступления 20.03.2018

There is no conflict of interest.

Contact information of the author responsible for correspondence:
Victor I. Tsirkin
tsirkin@list.ru

Received 20.03.2018

print ISSN 2073-9125
on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

Образец цитирования:
Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н., Анисимов К.Ю. Окситоциновые рецепторы (Обзор литературы). Часть 1. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №3, с. 470–487, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-470-487

For citation:
Tsirkin V.I., Trukhina S.I., Trukhin A.N. , Anisimov K.Yu. Oxytocin receptors (Literature review) Part 1. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 3, pp. 470–487. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-470-487 (In Russ)

Введение

Окситоцин является медиатором ЦНС и гормоном, благодаря которому сохраняется биологический вид, так как именно окситоцин способствует аффилированному и сексуальному поведению, зачатию, вынашиванию потомства и его воспитанию. Свои многочисленные и чрезвычайно важные эффекты окситоцин оказывает за счет активации окситоциновых рецепторов (ОР). Целью данного обзора является систематизация сведений об этих рецепторах. В основу обзора положены данные, содержащиеся в статьях отечественных и зарубежных авторов, основная часть которых отражена в библиометрической системе «Pubmed» за период с 1960 по 2017 год.

1. Структура окситоцинового рецептора (ОР). Окситоциновые рецепторы, структура которых была описана в 1992 г. [1, 2], это одно из семейств родопсинового типа (класс 1) рецепторов, ассоциированых с G-белком; в миометрии, как правило, это Gαq-белок, передающий свой сигнал на фосфолипазу С, а в эндометрии, децидуальной ткани, плодных оболочках и в других структурах — это другие G-белки, в том числе GαO/I3-белок, или Gαi 1/2-белок, либо Gαs 1/2-белок [1-8].

Несмотря на то, что окситоцин оказывает самые разнообразные физиологические эффекты, до настоящего времени обнаружен только один вид ОР [2, 7–10], хотя они могут различаться по степени аффинности к окситоцину, как это отмечено в отношении адипоцитов [11], эритроцитов [12] и других клеток. В то же время для вазопрессина, близкого по строению к окситоцину, имеется три рецептора, в том числе V1A-, V1B- и V2-рецепторы [2, 7, 10, 13], из которых окситоцин способен активировать V1A- и V2- рецепторы [2, 7, 14, 15], имеющие, однако, более низкую аффинность к окситоцину, чем ОР [8].

ОР представлен 7 трансмембранными доменами, связанными между собой тремя внеклеточными и тремя внутриклеточными петлями [7, 10]. Для активности рецептора важны 2-й (в том числе мотив E/DRY) и 6-й трансмембранные домены и первая внутриклеточная петля [9, 16]. При мутации гена ОР с заменой остатка тирозина на остаток цистеина аффинность ОР к окситоцину исчезает [9, 16]. Количество аминокислотных остатков (АК) в структуре ОР у млекопитающих видоспецифично: минимально у мыши (315 АК), максимально — у макаки резус (492 АК), а у человека – 389 [10, 16].

2. ОР миоцитов матки животных на различных этапах репродуктивного процесса. Доказано наличие ОР в миоцитах рога матки небеременных крыс [7, 17–23] и беременных крыс [17, 19, 21]. ОР выявлены в миометрии небеременных [24] и беременных коров [25], небеременных [26] и беременных овец [27], беременных собак [28], беременных морских свинок [29], беременных кроликов [30]. Экспрессия ОР в миоцитах матки крысы [17, 19, 21] и других млекопитающих [25, 28, 31] возрастает при беременности, особенно во второй ее половине, достигая максимума в родах. Так, по данным M. Soloff [17], количество ОР в миометрии крысы резко повышается перед родами, достигая максимума в родах. По данным C.X. Liu et al. [19], содержание мРНК ОР в матке беременных крыс не изменяется вплоть до 10 ч 30 мин — 11 ч 21-го дня беременности, увеличивается между 22 ч и 23 ч 30 мин 21-го дня и быстро снижается после родов. Установлено [21], что в середине беременности у крыс содержание ОР ниже (как и сократительные эффекты окситоцина), чем у небеременных крыс, а потом постепенно возрастает (как и чувствительность миометрия к окситоцину), достигая максимума в родах. Показано [30], что у кролика в миометрии концентрация ОР на протяжении всей беременности низкая и только в день родов резко возрастает (примерно в 18 раз), а в амнионе она возрастает, начиная с 29 дня беременности и к моменту родов (30-31 день) превышает исходный уровень в 230 раз. У собак на протяжении беременности уровень ОР в миометрии низкий, а перед родами — возрастает, в том числе при индукции родов антигестагенами [28].

3. ОР миоцитов матки человека на различных этапах репродуктивного процесса. ОР выявлены в миоцитах матки небеременных женщин [3, 32-34], беременных женщин [1, 3, 8, 9, 23, 33, 35–44] и рожениц [3, 7–9, 23, 33, 35-38, 41–44]. Экспрессия ОР возрастает при беременности [3, 7, 33, 35, 36, 39]. Так, поданным A.R. Fuchs et al. [36], концентрация ОР в миометрии низкая в период от 13 до 17 недель, но возрастает примерно в 12 раз на 37–41 неделях. После начала родов (преждевременных или срочных) уровень ОР достигает максимальных значений. При неудачной индукции родов окситоцином или при переношенной беременности (43–46 недель) концентрация ОР в миометрии значительно ниже, чем при спонтанных срочных родах. По данным A. López Bernal et al. [3], концентрация ОР в миометрии женщин при беременности возрастает в 5 раз по сравнению с небеременными.

DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-470-487

По данным T. Kimura et al. [33], в конце беременности локализация ОР в миометрии диффузна и гетерогенна. В частности, в отдельных клетках миометрия экспрессия белка и мРНК ОР очень высокая, и эти клетки окружены клетками с малым количеством или даже с полным отсутствием ОР. Количество мРНК ОР на 32 неделе беременности в 100 раз, а в родах — в 300 раз превышало уровень ОР в миометрии небеременных женщин. Выявлено также увеличение белка, т.е. ОР накануне и в процессе родов. По данным D. Wathes et al. [39], экспрессия ОР существенно возрастает уже на 33 неделе, но дополнительно она повышается перед родами и сохраняется на этом уровне в родах. Многие авторы отмечают, что экспрессия ОР особенно заметно нарастает перед родами, достигая максимальных значений в родах [1, 6, 8, 9, 23, 33, 37–41, 43, 44]. В родах уровень экспрессии ОР, будучи максимальным, сохраняется таким же высоким, как до начала родов [8, 33, 39, 45], либо постепенно снижается [3, 37, 44]. Так, по данным A. Yulia, M. Johnson [44], пик содержания ОР в миометрии женщин приходится на начало родовой деятельности и резко падает в конце родов и в послеродовом периоде, когда матка становится рефрактерной к окситоцину. Полагают [8, 33, 45], что повышение экспрессии ОР в миометрии, происходящее перед родами, отражает процесс индукции родовой деятельности. В послеродовом периоде происходит резкое снижение количества ОР в миометрии, что исключает повышение СДМ во время лактации, когда рефлекторно возрастает уровень окситоцина в плазме крови [7, 46–48]. Важно отметить, что экспрессия Gq- и Gi-белков в миометрии женщин не меняется при беременности, в том числе накануне и во время родов, а уровень Gs-белка при беременности возрастает, но в родах — снижается [3].

В то же время D. Szukiewicz et al. [8] отмечают, что до настоящего времени существуют серьезные разногласия по поводу точной роли ОР миометрия в инициировании сокращений матки при беременности. Остается неясным процесс регуляции предродового увеличения концентрации мРНК ОР в миометрии и в децидуа, а также вклад ОР плацентарной ткани в индукцию родов. Недостаточно ясен вопрос о механизмах противодействия десенситизации ОР в процессе родового акта и взаимосвязь между сократительными эффектами окситоцина и простагландинов (ПГ). В этом аспекте большой интерес вызывает гипотеза, согласно которой окситоцин, активируя ОР, одновременно усиливает регенерацию и пролиферацию миометрия рожающих женщин [8]. Это означает, что окситоцин важен не столько как активатор СДМ, сколько как активатор процесса регенерации и пролиферации миоцитов матки во время родов. Ранее нами была высказана гипотеза [49], согласно которой, в родах у женщин активацию процессов регенерации и пролиферации миоцитов матки вызывает прогестерон, уровень которого в родах сохраняется таким же высоким, как и до родов.

При рассмотрении матки как целого органа возникает вопрос о месте зарождения волны сокращения с учетом локализации плаценты [50]. При исследовании полосок, иссеченных одновременно из дна, тела и нижнего сегмента экстирпированной (по разным причинам) матки беременных женщин или рожениц, нами было показано, что физиологические свойства миометрия, в том числе сократительные ответы на окситоцин, серотонин, простагландины ПГF2альфа, ПГЕ2, адреналин и гистамин, не зависят от места иссечения полоски [50]. Это дало основание говорить о гомогенности миометрия. Однако в последние годы появились сведения о том, что содержание ОР в миометрии зависит от региона (дно, тело, нижний сегмент) матки [7, 36, 42]. В частности, было показано, что экспрессия ОР выше в дне, чем в теле и нижнем сегменте [36, 42]. Так, по данным A.R. Fuchs et al. [36], концентрации ОР в дне и в теле матки были сходными и значительно выше, чем в нижнем сегменте матки, а шейка матки имела самую низкую концентрацию ОР. По данным A. Blanks et al. [42], экспрессия ОР (как и продукция окситоцина) в области дна матки была выше, чем в области нижнего сегмента. По мнению S. Arrowsmith, S. Wray [7], такая пространственная гетерогенность миометрия позволяет увеличить силу сокращения, возникающего из основного региона (дно матки), тогда как нижний сегмент остается расслабленным. Это должно способствовать оптимальному течению родов. Авторы заключают, что особенности экспрессии ОР (количество и местоположение), а не концентрация окситоцина важны для начала и прогрессирования родовой деятельности. Таким образом, новые данные литературы не подтвердили наше представление о гомогенности миометрия у беременных женщин [50].

4. ОР децидуальной ткани, плодных оболочек и плаценты. Установлено, что ОР содержатся в децидуальной ткани [7, 28, 30, 35, 36, 39, 42, 51-56], в амнионе [7, 30, 42, 51–54, 57–59], в хорионе [39, 42, 51–55, 57], в клетках трофобластов плаценты [60]. Сродство этих рецепторов к окситоцину такое же, как и у рецепторов миометрия, но функция иная: при активации этих ОР окситоцином в децидуальной ткани, в амнионе и хорионе повышается синтез ПГF2альфа и ПГЕ2 [7, 30, 35, 36, 51, 53, 54, 58, 59, 61, 62]. Это, в частности, отмечено в условиях *in vitro* в отношении децидуальной ткани рожениц [35]. По данным G. Acker et al. [62], в культуре ткани хориона продукция ПГ под влиянием окситоцина возрастает в 9 раз. S. Kim et al. [59] подтверждают, что в первичных амниоцитах человека есть ОР, при активации которых возрастает синтез ПГ. Согласно данным V. Terzidou et al. [58], эпителиальные клетки амниона человека содержат ОР. Перед

print ISSN 2073-9125
on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

родами концентрация мРНК этих рецепторов в клетках амниона возрастает, что увеличивает способность окситоцина повышать в них синтез ПГЕ2 (за счет усиления активности циклооксигеназы-2). По данным R. Chibbar et al. [54], децидуальная ткань, амнион и хорион человека содержат гены окситоцина и гены ОР, что указывает на причастность этих структур к индукции родов (за счет активации синтеза ПГF2альфа и ПГЕ2). По данным M. Takemura et al. [55], экспрессия гена ОР в хорио-децидуальной ткани во время родов у человека увеличивается в 5 раз по сравнению с уровнем при беременности. Считается [7, 63], что повышение синтеза ПГ в плодных оболочках и в децидуа человека обусловлено активацией митоген-активированной протеинкиназы (MAP-K), чему способствует и активация протеинкиназы С (PKC). Интерес представляют данные A. Hinko, M. Soloff [30] о динамике содержания ОР в амнионе и в децидуальной ткани у кролика. Концентрация ОР в децидуа (как и в миометрии) не изменялась вплоть до дня родов (день 31) — в этот момент она возрастает в децидуа в 2,5 раза, а в миометрии — в 18 раз. В амнионе рост концентрации ОР начинался с 26-го дня и продолжался до 31 дня, достигая к моменту родов максимума (в 230 раз по сравнению с первыми днями беременности). При активации ОР в амниотической ткани повышалась продукция ПГЕ2, и этот эффект снимался антагонистами окситоцина. Представленные данные говорят о важной роли амниона в индукции родов у кролика. В исследованиях других авторов также показано [59], что при активации ОР амниона и децидуальной ткани происходит усиление синтеза ПГ, при этом сигнал от ОР передается не через Gαq-белки (как в миоцитах матки), а через Gαi-2 и Gαi-3-белки. Оказалось, что эти рецепторы не ингибируются атозибаном, т.е. являются ОР, неблокируемыми атозибаном (ОРНБА), более того, они даже активируются атозибаном (ОРАА), т.е. атозибан усиливает синтез ПГ в этих структурах. По мнению авторов [59], активация синтеза ПГ под влиянием атозибана происходит через Gαi-белок (чувствительный к коклюшному токсину), после чего происходит активация фактора транскрипции NF-kBp65, а затем активация киназы ERK1/2 и белка p38. Попутно отметим, что эти результаты косвенно говорят о том, что эффект блокады ОР атозибаном зависит от того, с участием каких G-белков реализуется эффект окситоцина. По данным этих же авторов, в амниоцитах атозибан повышает не только синтез ПГ, но также и синтез провоспалительных цитокинов (IL-6 и CCL5). В этом случае, как и в отношении индукции синтеза ПГ, активация синтеза цитокинов идет по тому же пути, т.е. Gαi-белок→ активация фактора транскрипции NF-kBp65→ активация киназы ERK1/2 и белка p38. Данные S. Kim et al. [59] о наличии ОРНБА согласуются с данными, полученными ранее [64], согласно которым блокатор ОР препарат CAP у овец ингибирует индуцированную окситоцином сократительную деятельность матки (СДМ), но не влияет на способность окситоцина повышать продукцию ПГ плодом или матерью. По существу, в работе G. Jenkin [64] также имеются указания на два вида ОР – блокируемые атозибаном (ОРБА) и неблокируемые атозибаном (ОРНБА).

Важное наблюдение сделано A.R. Fuchs et al. [25]. По их данным, у коров во время беременности и в родах околоплодные оболочки не содержат ОР, но эти рецепторы имеются в желтом теле. Поэтому авторы пришли к заключению, что во время родов у коров окситоцин, принимающий участие в этом процессе, выделяется только из гипофиза. Это подтверждает представление [50] о выраженных видовых различиях в процессах регуляции СДМ.

Установлено, что ОР экспрессированы в эндометрии [22, 26, 28, 56, 64-68], в том числе у собак [28], коров [25, 66, 68] и овец [26, 65, 67]. При активации ОР эндометрия в нем возрастает синтез PGF2альфа [64, 65].

ОР найдены в плаценте человека [8, 57] и собак [28], хотя ранее в плаценте человека их не находили [39]. Так, D. Szukiewicz et al. [8] выявили ОР в клетках трофобластов, прилегающих к стенке матки. По их мнению, эти рецепторы играют важную роль в третьей стадии родов, т.е. при отслойке и рождении плаценты. Авторы выявили, что в периферийной части плаценты содержание ОР выше, чем в центральной. В родах содержание ОР на периферии и в центральной частях возрастает (соответственно, в 6,5 и 6,9 раз) по сравнению с женщинами, не вступившими в роды, т.е. подвергнутыми плановому кесареву сечению.

5. ОР молочной железы. ОР есть в миоэпителиальных клетках молочной железы [6, 7, 17, 56, 69, 70], в том числе у крыс [17, 69]. Концентрация ОР в молочной железе при беременности возрастает, но достигает максимума в период лактации, т.е. когда в миометрии число ОР уменьшается [6, 17, 69]. При лактации возрастает чувствительность молочной железы к окситоцину [17]. Детальное описание ОР молочной железы в сравнении ОР миометрия было сделано C. Breton et al. [69] при исследовании крыс. Установлено, что в тканях молочной железы имеются две разновидности мРНК ОР – 6,7 кб мРНК и 5,4 кБ мРНК. В миометрии же есть лишь 6,7 кб мРНК, т.е. эта мРНК является общей для молочной железы и матки, в то время как 5,4 кб мРНК уникальна для молочной железы и заканчивается на участке полиаденилирования, специфичном для молочной железы, которому не предшествует классический сигнал полиаденилирования. В то же время анализ RT-PCR не показал каких-либо признаков различий в кодирующих областях. Это говорит о том, что и в матке, и в молочной железе мРНК ОР кодирует один и тот же рецепторный белок. Однако авторы установили различие в специфических сайтах

DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-470-487

инициации транскрипции гена ОР — введение крысам эстрогена в 5 раз повышало уровни мРНК ОР матки, но не изменяло мРНК ОР в молочной железе. Таким образом, эти данные демонстрируют дифференциальный контроль экспрессии ОР в матке по сравнению с молочной железой, а также наличие сайта полиаденилирования мРНК, специфичного для молочной железы. Однако этот дифференциальный контроль, по-видимому, не связан с экспрессией различных рецепторных генов или с использованием сайтов, специфичных для тканевой транскрипции.

6. ОР яичников. ОР выявлены в яичниках [56, 71] — они локализованы в гранулезных клетках антральных и преовуляторных фолликулов, а также в клетках желтого тела. Активируя эти рецепторы, окситоцин способствует лютеинизации, т.е. образованию желтого тела, стероидогенезу и лютеолизу [71]. ОР имеются и в придатках яичника [56].

7. ОР мужской репродуктивной системы. ОР выявлены в яичках [56], в миоцитах семявыносящих протоков [56, 72] и эпидидимиса [72], а также в предстательной железе [72].

8. ОР в других органах и тканях. ОР экспрессированы в вилочковой железе [9, 56], в предсердиях и в желудочках сердца [2, 9, 56, 60, 73 74], в почечном эпителии [2, 9, 55], в поджелудочной железе [9], в адипоцитах [9, 11, 75], в эндотелиоцитах сосудов [2, 60, 76]. Отмечено, что ОР эндотелиоцитов сосудов человека структурно идентичны ОР миометрия и молочной железы [2,77]. ОР содержатся в эритроцитах человека, в том числе в эритроцитах беременных женщин и рожениц — об этом свидетельствует способность окситоцина дозозависимо изменять скорость оседания эритроцитов (СОЭ) или изменять их способность к агглютинации, а эта способность блокировалась атозибаном, хотя и не во всех случаях [12, 78].

9. ОР в ЦНС, в том числе при беременности и в родах. ОР локализованы во многих нейронах головного мозга – в нейронах гипоталамуса, миндалины, коры больших полушарий [2, 56, 79, 80]. У крыс окситоцин играет важную роль в родах, в том числе окситоцин, выделяемый из гипофиза после его образования в гипоталамусе. У крыс экспрессия ОР в нейронах ЦНС, например, в нейронах супраоптического ядра гипоталамуса, зависит от этапа репродукции [7, 81]. Так, S. Meddle et al. [81], используя 35S-меченый рибоплот, комплементарный мРНК ОР, определяли количественно мРНК в отдельных структурах головного мозга крысы в проэструс (у девственных крыс), на 21- и 22-день беременности, у рожающих крыс, родивших (90 мин от рождения 1-го плода) и в послеродовой период (4–12 ч после родов). Авторы установили, что максимальная экспрессия мРНК ОР наблюдается при родоразрешении в супраоптическом ядре и в стволовых структурах мозга, а также в медиальной преоптической области, в кроватном ядре терминальной полоски и в обонятельных луковицах, но изменений в паравентрикулярном ядре и боковой перегородке не наблюдалось. В послеродовом периоде экспрессия ОР во всех областях мозга возвращалась к уровням, характерным для девственных крыс. Таким образом, во время родов в нейронах, экспрессирующих ОР, происходят динамические и зависящие от региона мозга, изменения. Эти изменения отражают решающую роль окситоцина в инициации рождения плодов и плацент и в регуляции материнского поведения. В целом, потребность в таких рецепторах состоит в том, что выделение окситоцина из нейронов головного мозга регулируется по механизму ауторегуляции, т.е. с участием эндогенного окситоцина.

10. ОР в раковых клетках. ОР обнаружены в клетках рака молочной железы [13]. Активируя их, окситоцин ингибирует рост этих клеток. Поэтому предполагают, что перспективно использование агонистов ОР для лечения рака молочной железы. Показано, что ОР имеются в клетках карциномы, а активация этих рецепторов вызывает их пролиферацию [60]. ОР также обнаружены в культуре клеток человеческой эпителиальной остеосаркомы (Saos2), в клетках нейробластомы и аденокарциномы эндометрия человека [2]. Полагают [6, 8, 82, 83], что активация ОР в одних случаях может ингибировать пролиферацию клеток, а в других, наоборот, индуцировать пролиферацию. Это объясняется местом положения рецептора на поверхностной мембране (т.е. определяется концентрацией холестерина в мембране) и участием конкретного вида G-белка, передающего сигнал от ОР к внутриклеточным эффекторам.

11. Ген ОР. Ген ОР находится на хромосоме 3 p25-3p26.2, а ген окситоцина находится на хромосоме 20 [6, 8, 16, 56, 84]. мРНК гена ОР была детально проанализирована T. Kimura et al. [85]. Ген ОР является геном одной копии, т.е. содержится в одном экземпляре, и состоит из 4 экзонов и 3 интронов [6, 8, 16, 56]. Экзоны 1 и 2 локализованы в некодируемой области гена, а экзоны 3 и 4 кодируют рецептор [16]. Большой интрон, разделяющий некодирующие и кодирующие экзоны, содержит участок, регулирующий экспрессию ОР. В состоянии гипометилирования он усиливает экспрессию ОР в миометрии, а в состоянии гиперметилирования — подавляет экспрессию гена [16, 56]. Таким образом, метилирование гена ОР может способствовать подавлению экспрессии этого гена [56]. Мутации гена ОР пока не обнаружены [13].

Сообщается [9, 16], что сайты связывания в энхансерной области промотора гена ОР содержат ряд важных респонсивных элементов (RE), в том числе к рецепторам эстрадиола (ERE), к белкам острой фазы воспаления APRE (acute phase reactant responsive element). Они также содержат респонсивный элемент

print ISSN 2073-9125
on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

CRE, связывающий цАМФ-зависимый транскрипционный фактор CREB. В ингибиторной области промотора гена ОР локализованы респонсивные элементы к интерферону (IFN-RE), ядерному фактору провоспалительного интерлейкина-6 (NF-IL6) и транскрипционному фактору NF-kappaB, т.е. мишени для многих цитокинов, факторов роста и нейротрофинов, в результате активации которых экспрессия ОР возрастает. Все это указывает на большие возможности различных факторов регулировать экспрессию ОР. Среди них — стероиды, цитокины, нейротрофины и гормоны, действующие через цАМФ-зависимую внутриклеточную систему посредников. Сообщается [8, 10, 85], что мРНК ОР человека имеют два размера — 3,6 кб в молочной железе и 4,4 кб в яичниках, эндометрии и миометрии. Перед родами количество мРНК ОР возрастает во много раз [85].

12. Экспрессия ОР и ее регуляция (общие моменты). Сообщается [13], что в отличие от большинства других мембранных рецепторов, экспрессия ОР проходит очень быстро, т.е. она быстро регулируемая (как усиление, так и снижение). Показано [85], что перед родами экспрессия ОР в миометрии возрастает более, чем в 100 раз, что может быть триггером (индуктором) для родов. По мнению ряда авторов [6, 7], механизмы, регулирующие экспрессию ОР миометрия человека, по-прежнему остаются в значительной степени неопределенными, хотя они, вероятно, являются многофакторными.

13. Роль эстрогенов и прогестерона в регуляции экспрессии ОР. Концентрация мРНК ОР регулируется гормонально — эстрогены увеличивают количество мРНК ОР и количество сайтов связывания окситоцина (т.е. ОР), а прогестерон подавляет экспрессию ОР. Действительно, показано, что экспрессия ОР в миометрии крысы [18, 19, 20, 86, 87], овцы [26, 67, 88], коровы [68] и других животных [31], а также в миометрии женщин [32, 38, 44, 89-92] повышается под влиянием эстрогенов, а этому повышению противодействует прогестерон. Так, введение беременным крысам тамоксифена (антагониста ядерных рецепторов эстрогена) задерживает роды на 24 ч, что обусловлено задержкой нормального увеличения уровня ОР в миометрии [18], а введение крысам антагониста ядерного рецептора прогестерона — препарата RU486 вызывает быстрое и выраженное увеличение экспрессии ОР и индуцирует преждевременные роды [7, 86, 87]. Сообщается [93], что эстрогены положительно влияют на экспрессию ОР в миометрии и в миокарде. В то же время в культуре эндометрия коровы не выявлено влияние эстрогенов или прогестерона на синтез ОР [66], в связи с чем авторы говорят о конститутивной регуляции уровня ОР в эндометрии. В эндометрии небеременных овец синтез ОР повышается и под влиянием эстрогенов, и под влиянием прогестерона [65], хотя по данным D. Wathes et al. [26], синтез ОР в эндометрии небеременных овец возрастает под влиянием эстрогенов, но снижается под влиянием прогестерона. В эндометрии крыс эстрогены повышают экспрессию ОР, а прогестерон снижает ее [47]. Введение крысам эстрогенов не усиливает экспрессию гена ОР в молочной железе, но повышает ее в миометрии [7, 69].

Считается, что эстрогены повышают экспрессию ОР в миометрии за счет активации ядерных эстрогеновых рецепторов (nER), т.е. геномно [16], хотя не исключается негеномный путь — за счет взаимодействия с мембранными рецепторами эстрогенов [16, 94].

Экспрессию ОР, как отмечалось выше, снижает прогестерон, активируя ядерные рецепторы прогестерона типа B, т.е. nPR-B [18, 20, 31, 32, 44, 48, 67, 68, 84, 88, 89, 90, 92, 95]. Предродовое снижение уровня прогестерона, характерное для крыс и многих других животных, объясняет существенное повышение экспрессии ОР в миометрии накануне родов и в родах. У женщин уровень прогестерона накануне родов и в родах не падает, а экспрессия ОР – возрастает, как и у крыс. Для объяснения этой видовой особенности выдвинута гипотеза, согласно которой перед родами у женщин прекращается экспрессия ядерного рецептора прогестерона типа nPR-B и тем самым утрачивается способность прогестерона подавлять экспрессию ОР [7, 92, 96].

В заключение этого раздела приведем данные ряда авторов, подтверждающих роль эстрогенов и прогестерона в регуляции экспрессии ОР. Так, S. Adachi, M. Oku [32] в опытах с культурой клеток матки женщин установили, что эстрадиол (10-7 М) повышает общую концентрацию ОР в клетках миометрия и этот эффект дозозависимо подавлялся прогестероном (10-6 М). T. Engstrom et al. [20] в опытах с крысами показали, что введение эстрогена увеличивает производство мРНК ОР и максимальное связывание 3H–окситоцина с изолированным миометрием, хотя и не влияло на утеростимулирующий эффект окситоцина. Прогестерон сам по себе не изменял уровень мРНК ОР и уровень ОР и не влиял на связывание окситоцина с ОР, но блокировал способность эстрадиола повышать синтез ОР. T. Welsh et al. [91] отметили, что эстрогены, активируя ядерные рецепторы эстрогенов, т.е. ERα и ERβ, известные как ESR1 и ESR2, и активируя рецепторы GPR30 (рецептор 30, ассоциированный с G-белком, известный как ассоциированный с G-белком рецептор эстрогена 1, или G-protein-coupled estrogen receptor 1), повышают экспрессию ОР беременных женщин. Авторы показали, что в миометрии беременных женщин экспрессированы мРНК рецепторов ERα и GPR30, в то время как мРНК рецепторов ERβ отсутствуют. При беременности, несмотря на наличие мРНК рецептора ERα, сами рецепторы отсутствуют, а перед родами в миоцитах появляется белок, т.е. рецептор ERα, что

DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-470-487

способствует экспрессии ОР. Эстрогены также повышают экспрессию ОР негеномно, т.е. за счет активации мембранных рецепторов эстрогенов, при которой происходит активация митогенактивируемой протеинкиназы ERK1/2. Этот эффект ингибировался антагонистом ядерных эстрогеновых рецепторов препаратом ICI 182 780, т.е. влияние активации мембранных рецепторов эстрогена в отношении синтеза ОР реализуется с участием ядерного рецептора ERα. Итак, авторы показали, что эстрогены повышают синтез ОР за счет двух механизмов – при активации ядерных рецепторов эстрогенов (ERα) и за счет активации мембранных рецепторов эстрогенов, которые передают сигнал в ядро через ERK/митогенактивируемую протеинкиназу. C. Bishop [68] указывает, что у коров интенсивность экспрессии ОР в эндометрии повышается под влиянием эстрадиола и тормозится под влиянием прогестерона, который оказывает свой эффект через ядерные и мембранные рецепторы прогестерона, т.е. геномно и негеномно. По данным N. Renthal et al. [92], прогестерон, действуя через ядерный рецептор прогестерона типа PR-B, подавляет экспрессию ОР. Эстрадиол-17бета с участием ядерных эстрогеновых рецепторов ERα блокирует эффект прогестерона. В этой регуляции важную роль играют микроРНК-200 и транскрипционные факторы — ZEB1 (наиболее важный), ZEB2 и STAT5B.

14. Роль растяжения матки растущим плодом в регуляции экспрессии ОР в миометрии. Многие авторы придают большое значение влиянию на экспрессию гена ОР такому явлению, как растяжение матки растущим плодом, происходящее на фоне высокого уровня эстрогенов [7, 31, 44, 87, 88, 90, 97, 98]. Действительно, исследования животных с двурогой маткой, в том числе крысы [87] или овцы [88], или с двойной маткой как у сумчатых типа валлаби (Macropus eugenii) [97], показали, что только в роге или в матке, подвергнутых растяжению растущим плодом, наблюдается увеличение числа ОР. Так, у рожающей овцы уровень мРНК ОР в беременном роге был в 3 раза выше, чем в небеременном роге [88]. В беременной матке валлаби, у которых беременность длится 26 дней, концентрация ОР за три дня до родов была больше, чем в небеременной матке, и чувствительность полосок миометрия к окситоцину была намного выше у полосок, иссеченных из беременной матки [97]. Все это означает, что для стимуляции экспрессии ОР в миометрии одних гормональных изменений недостаточно, и обязательно требуется механическое растяжение. В условиях *in vitro* с первичными культурами миоцитов матки женщин на поздней стадии беременности (до родов) показано [98], что растяжение миоцитов вызывает увеличение экспрессии ОР, а на миоцитах, полученных от рожающих женщин или от небеременных женщин, этот эффект отсутствовал. A. Blanks et al. [31] отмечают, что у животных эстрогены повышают синтез ОР в миометрии, а прогестерон тормозит, но одновременно синтез ОР регулирует растяжение матки растущим плодом. По данным P. Turton et al. [99], реакция миометрия беременных женщин на окситоцин выше при многоплодной (двойня) беременности, чем при одноплодной. Увеличенное, или аберрантное, растяжение матки объясняет высокую частоту преждевременных родов, наблюдаемую при многоводии [7, 100] или при многоплодной беременности [7, 99]. Однако у рожениц при переношенной беременности (43-46 недель), несмотря на наличие фактора растяжения, экспрессия ОР была не выше, а даже ниже, чем при срочных родах [36]. Кроме того, у изолированного миометрия, полученного от женщин с переношенной беременностью, была ниже чувствительность к окситоцину и гиперкалиевому раствору, чем у миометрия женщин, родивших в срок [7, 101]. Это говорит о том, что сам по себе фактор растяжения не является основной причиной повышения экспрессии ОР [90]. По мнению A. Yulia, M. Johnson [44], в миометрии беременных женщин эстрогены повышают экспрессию ОР, а прогестерон снижает ее. Но одновременно повышению экспрессии ОР способствует растяжение миометрия растущим плодом и воспаление.

15. Роль процесса воспаления и его компонентов (цитокинов, липополисахарида и простагландинов) в регуляции экспрессии ОР. Экспрессия ОР в миометрии возрастает при наличии воспалительного процесса в половых путях [31, 44, 95], а также под влиянием липополисахарида [34] и простагландинов (ПГ) [38, 102]. Так, сообщается, что ПГ повышают экспрессию ОР и рецепторов вазопрессина в миометрии беременных женщин [102]. По данным C. Mendelson [95], экспрессию ОР повышает воспалительная реакция и активация ядерного транскрипционного фактора NF-kappaB, блокирующего экспрессию ядерного рецептора прогестерона nPR-B. В опытах с переживающими миоцитами матки человека (UtSM) показано [34], что липополисахарид повышает экспрессию мРНК ОР. Экспрессия ОР возрастает при повышении уровня провоспалительных цитокинов [103], хотя по данным T. Kimura et al. [56], провоспалительные цитокины не повышают экспрессию гена ОР. По мнению A. Yulia, M. Johnson [44], индукцию экспрессии ОР в миометрии женщин вызывает комплекс воздействий – стероидные гормоны, растяжение матки и воспаление.

В отношении молочной железы отмечено, что цитокины иммунокомпетентных клеток подавляют экспрессию в ней ОР, в связи, с чем воспаление снижает лактацию [9, 16], но этому противодействует пролактин [16].

16. Агонисты бета2-адренорецепторов (АР) как активаторы экспрессии ОР в миометрии. Экспрессия ОР в миометрии возрастает под влиянием агони-

print ISSN 2073-9125
on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

стов бета2-АР [20, 104]. Так, T. Engstrom et al. [104] показали, что введение небеременным эстрогендоминированным крысам изопротеренола приводит к трехкратному увеличению мРНК ОР и росту (на 91%) числа ОР. Но в условиях *in vitro* этот феномен не наблюдается. Авторы пришли к выводу, что эффект стимуляции бета2-АР отражает процесс гетерологической сенсибилизации синтеза ОР в миометрии эстрогендоминированных крыс. Позже эти авторы показали [20], что у рожающих крыс активация бета2-АР изопротеренолом индуцирует экспрессию ОР в миометрии. Этот эффект блокировался блокаторами бета2-АР. Но у беременных крыс, т.е. до наступления родов агонисты бета2-АР не повышали экспрессию ОР. У эстрогендоминированных и прогестерондоминированных крыс агонист бета2-АР сохранял способность повышать синтез ОР в миометрии, при этом эстроген, прогестерон и их смесь повышала эту способность.

17. Роль других факторов в регуляции экспрессии ОР. Глюкокортикоиды повышают экспрессию ОР в миометрии и в миокарде [93]. Экспрессия ОР возрастает при активация орфановых рецепторов [90], а также под влиянием транскрипционного фактора, который появляется в миометрии накануне родов [56]. Этот фактор именуется как человеческий гомолог куриного фактора, или «human homologue of chicken», или MafF, или человеческий гомолог куриного онкогенного белка мышечной фибросаркомы семейства F [31, 56].

Синтез ОР снижается под влиянием метилирования гена ОР [56]. В опытах с миометрием крысы показано, что длительная активация ОР окситоцином [56, 84] или блокатором ОР атозибаном [20] снижает синтез ОР и это объясняется торможением транскрипции мРНК ОР [56, 84].

В целом, можно утверждать, что торможение синтеза ОР в миометрии может быть одним из важных направлений среди методов профилактики преждевременных родов. Повышение синтеза ОР в конце доношенной беременности, отражающее подготовку сократительного аппарата матки к родам, может быть новым направлением в создании оптимальных методов индукции родов и усиления СДМ при слабости родовой деятельности.

***

В части 2 сообщается о положительных и отрицательных модуляторах прямого действия, которые соответственно повышают или снижают эффективность активации ОР, а также обсуждается вопрос о неоднородности ОР и о процессе десенситизации ОР, который лежит в основе развития слабости родовой деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ivell R., Kimura T., Müller D., Augustin K., Abend N., Bathgate R., Telgmann R., Balvers M., Tillmann G., Fuchs A.R. The structure and regulation of the oxytocin receptor. Experimental Physiology. 2001; 86 (2): 289–296. [PMID: 11429646]

2. Григорьева М.Е., Голубева М.Г. Окситоцин: строение, синтез, рецепторы и основные эффекты. Нейрохимия. 2010; 27 (2): 93–101.

3. López Bernal A., Rivera J., Europe-Finner G.N., Phaneuf S., Asbóth G. Parturition: activation of stimulatory pathways or loss of uterine quiescence? Advances in Experimental Medicine and Biology. 1995; 395: 435–451. [PMID: 8713997]

4. Phaneuf S., Europe-Finner G.N., Carrasco M.P., Hamilton C.H., López Bernal A. Oxytocin signalling in human myometrium. Advances in Experimental Medicine and Biology. 1995; 395: 453–467. [PMID: 8713998]

5. Mhaouty-Kodja S., Houdeau E., Cohen-Tannoudji J., Legrand C. Catecholamines are not linked to myometrial phospholipase C and uterine contraction in late pregnant and parturient mouse. The Journal of Physiology. 2001; 536 (1): 123–131. [PMID:11579162 DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.00123.x]

6. Vrachnis N., Malamas F.M., Sifakis S., Deligeoroglou E., Iliodromiti Z. The oxytocin-oxytocin receptor system and its antagonists as tocolytic agents. International Journal of Endocrinology. 2011; 2011 (350546):

REFERENCES

1. Ivell R., Kimura T., Müller D., Augustin K., Abend N., Bathgate R., Telgmann R., Balvers M., Tillmann G., Fuchs A.R. The structure and regulation of the oxytocin receptor. Experimental Physiology. 2001; 86 (2): 289–296. [PMID: 11429646]

2. Grigor'eva M.E., Golubeva M.G. Oxytocin: structure, synthesis, receptors and basic effects [Oksitocin: stroenie, sintez, receptory i osnovnye jeffekty]. Neurochemistry = Nejrohimija. 2010; 27 (2): 93–101. (in Russ).

3. López Bernal A., Rivera J., Europe-Finner G.N., Phaneuf S., Asbóth G. Parturition: activation of stimulatory pathways or loss of uterine quiescence? Advances in Experimental Medicine and Biology. 1995; 395: 435–451. [PMID: 8713997]

4. Phaneuf S., Europe-Finner G.N., Carrasco M.P., Hamilton C.H., López Bernal A. Oxytocin signalling in human myometrium. Advances in Experimental Medicine and Biology. 1995; 395: 453–467. [PMID: 8713998]

5. Mhaouty-Kodja S., Houdeau E., Cohen-Tannoudji J., Legrand C. Catecholamines are not linked to myometrial phospholipase C and uterine contraction in late pregnant and parturient mouse. The Journal of Physiology. 2001; 536 (1): 123–131. [PMID:11579162 DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.00123.x]

6. Vrachnis N., Malamas F.M., Sifakis S., Deligeoroglou E., Iliodromiti Z. The oxytocin-oxytocin receptor system and its antagonists as tocolytic agents. International

1–8. [PMID: 22190926 PMCID: PMC3235456 DOI: 10.1155/2011/350546]

7. Arrowsmith S., Wray S. Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. Journal of Neuroendocrinology. 2014; 26 (6): 356–369. [PMID: 24888645 DOI: 10.1111/jne.12154]

8. 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; 15: 220. [PMID: 26377392 DOI: 10.1186/s12884-015-0656-3]

9. Gimpl G., Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. Physiological Reviews. 2001; 81 (2): 629–683. [PMID: 11274341 DOI: 10.1152/physrev.2001.81.2.629]

10. Yamashita K., Kitano T. Molecular evolution of the oxytocin-oxytocin receptor system in eutherians. Molecular Phylogenetics and Evolution. 2013; 67 (2): 520–528. [PMID: 23485918 DOI: 10.1016/j.ympev.2013.02.017]

11. Boland D., Goren H.J. Binding and structural properties of oxytocin receptors in isolated rat epididymal adipocytes. Regulatory Peptides. 1987; 18 (1): 7–18. [PMID: 2819958 DOI: 10.1016/0167-0115(87)90045-0]

12. Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Безмельцева О.М., Бушкова Е.Н., Братухина О.А, Дмитриева С.Л., Черепанова Т.В. Окситоцинореактивность эритроцитов беременных женщин и рожениц и влияние на нее атозибана и дидрогестерона. Вестник Уральской медицинской академический науки. 2017; 14 (4): . 399–413 [DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-399-413]

13. Zingg H.H. Vasopressin and oxytocin receptors. Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism. 1996; 10 (1): 75–96. [PMID: 8734452 DOI: 10.1016/s0950-351x(96)80314-4]

14. 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. Cellular and Molecular Neurobiology. 1995; 15 (5): 573–595. [PMID: 8719042 DOI: 10.1007/bf02071318]

15. 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. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1999; 106 (10): 1047–1053. [PMID: 10519430 DOI: 10.1111/j.1471-0528.1999.tb08112.x]

16. Чернышева М.П., Ноздрачев А.Д. Нонапептид окситоцин: соматические и висцеральные функции при некоторых психопатологиях. Психофармакология и биологическая наркология. 2009; 9 (3–4): 2574–2590.

17. Soloff M.S. Regulation of oxytocin action at the

Journal of Endocrinology. 2011; 2011 (350546): 1–8. [PMID: 22190926 PMCID: PMC3235456 DOI: 10.1155/2011/350546]

7. Arrowsmith S., Wray S. Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. Journal of Neuroendocrinology. 2014; 26 (6): 356–369. [PMID: 24888645 DOI: 10.1111/jne.12154]

8. 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; 15: 220. [PMID: 26377392 DOI: 10.1186/s12884-015-0656-3]

9. Gimpl G., Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. Physiological Reviews. 2001; 81 (2): 629–683. [PMID: 11274341 DOI: 10.1152/physrev.2001.81.2.629]

10. Yamashita K., Kitano T. Molecular evolution of the oxytocin-oxytocin receptor system in eutherians. Molecular Phylogenetics and Evolution. 2013; 67 (2): 520–528. [PMID: 23485918 DOI: 10.1016/j.ympev.2013.02.017]

11. Boland D., Goren H.J. Binding and structural properties of oxytocin receptors in isolated rat epididymal adipocytes. Regulatory Peptides. 1987; 18 (1): 7–18. [PMID: 2819958 DOI: 10.1016/0167-0115(87)90045-0]

12. Tsirkin V.I., Anisimov K.Ju., Bezmel'ceva O.M., Bushkova E.N., Bratukhina O.A, Dmitrieva S.L., Cherepanova T.V. Oxytocinoreactivity of erythrocytes in pregnant women and parturient women and the impact on it of atosiban and dydrogesterone. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2017; 14 (4): 399–413 [DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-399-413] (in Russ).

13. Zingg H.H. Vasopressin and oxytocin receptors. Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism. 1996; 10 (1): 75–96. [PMID: 8734452 DOI: 10.1016/s0950-351x(96)80314-4]

14. 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. Cellular and Molecular Neurobiology. 1995; 15 (5): 573–595. [PMID: 8719042 DOI: 10.1007/bf02071318]

15. 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. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1999; 106 (10): 1047–1053. [PMID: 10519430 DOI: 10.1111/j.1471-0528.1999.tb08112.x]

16. Chernysheva M.P., Nozdrachev A.D. Nonapeptide oxytocin: somatic and visceral functions in some psychopathologies. Psychopharmacology and biological

print ISSN 2073-9125
on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

receptor level. Life Sciences. 1979; 25 (17): 1453–1460. [PMID: 229376 DOI: 10.1016/0024-3205(79)90370-9]

18. Fang X., Wong S., Mitchell B.F. Relationships among sex steroids, oxytocin, and their receptors in the rat uterus during late gestation and at parturition. Endocrinology. 1996; 137 (8): 3213–3219. [PMID: 8754742 DOI: 10.1210/endo.137.8.8754742]

19. Liu C.X., Takahashi S., Murata T., Hashimoto K., Agatsuma T., Matsukawa S., Higuchi T. Changes in oxytocin receptor mRNA in the rat uterus measured by competitive reverse transcription-polymerase- chain reaction. The Journal of Endocrinology. 1996; 150 (3): 479–486. [PMID: 8882167]

20. Engstrom T., Bratholm P., Christensen N.J., Vilhardt H. Up-regulation of oxytocin receptors in non-pregnant rat myometrium by isoproterenol: effects of steroids. Journal of Endocrinology. 1999; 161 (3): 403–411. [PMID: 10333543 DOI: 10.1677/joe.0.1610403]

21. Arthur P., Taggart M.J., Zielnik B., Wong S., Mitchell B.F. Relationship between gene expression and function of uterotonic systems in the rat during gestation, uterine activation and both term and preterm labour. The Journal of Physiology. 2008; 586 (24): 6063–6076. [PMID: 18936075 DOI: 10.1113/jphysiol.2008.164004]

22. Zhang Y., Guo J., Lin C., Lu L.U., Li C. Effect of low-intensity focused ultrasound on endothelin-1, nitrogen monoxide and oxytocin receptor in the uterine tissues of Sprague-Dawley rats following abortion. Biomedical Reports. 2016; 4 (3): 340–344. [PMID: 26998272 DOI: 10.3892/br.2016.581]

23. Alotaibi M.F. The response of rat and human uterus to oxytocin from different gestational stages in vitro. General physiology and biophysics. 2017; 36 (1): 75–82. [PMID: 27787232 DOI: 10.4149/gpb_2016022]

24. Robinson R.S., Mann G.E., Lamming G.E., Wathes D.C. The effect of pregnancy on the expression of uterine oxytocin, oestrogen and progesterone receptors during early pregnancy in the cow. The Journal of Endocrinology. 1999; 160 (1): 21–33. [PMID: 9854173 DOI: 10.1677/joe.0.1600021]

25. Fuchs A.R., Fields M.J., Freidman S., Shemesh M., Ivell R. Oxytocin and the timing of parturition. Influence of oxytocin receptor gene expression, oxytocin secretion, and oxytocin-induced prostaglandin F2 alpha and E2 release. Advances in Experimental Medicine and Biology. 1995; 395: 405–420. [PMID: 8713995]

26. Wathes D.C., Mann G.E., Payne J.H., Riley P.R., Stevenson K.R., Lamming G.E. Regulation of oxytocin, oestradiol and progesterone receptor concentrations in different uterine regions by oestradiol, progesterone and oxytocin in ovariectomized ewes. Journal of Endocrinology. 1996; 151 (3): 375–393. [PMID: 8994383 DOI: 10.1677/joe.0.1510375]

27. Caritis S.N., Chiao J.P., Kridgen P. Comparison of pulsatile and continuous ritodrine administration: effects

narcology = Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija. 2009; 9 (3–4): 2574–2590. (in Russ).

17. Soloff M.S. Regulation of oxytocin action at the receptor level. Life Sciences. 1979; 25 (17): 1453–1460. [PMID: 229376 DOI: 10.1016/0024-3205(79)90370-9]

18. Fang X., Wong S., Mitchell B.F. Relationships among sex steroids, oxytocin, and their receptors in the rat uterus during late gestation and at parturition. Endocrinology. 1996; 137 (8): 3213–3219. [PMID: 8754742 DOI: 10.1210/endo.137.8.8754742]

19. Liu C.X., Takahashi S., Murata T., Hashimoto K., Agatsuma T., Matsukawa S., Higuchi T. Changes in oxytocin receptor mRNA in the rat uterus measured by competitive reverse transcription-polymerase- chain reaction. The Journal of Endocrinology. 1996; 150 (3): 479–486. [PMID: 8882167]

20. Engstrom T., Bratholm P., Christensen N.J., Vilhardt H. Up-regulation of oxytocin receptors in non-pregnant rat myometrium by isoproterenol: effects of steroids. Journal of Endocrinology. 1999; 161 (3): 403–411. [PMID: 10333543 DOI: 10.1677/joe.0.1610403]

21. Arthur P., Taggart M.J., Zielnik B., Wong S., Mitchell B.F. Relationship between gene expression and function of uterotonic systems in the rat during gestation, uterine activation and both term and preterm labour. The Journal of Physiology. 2008; 586 (24): 6063–6076. [PMID: 18936075 DOI: 10.1113/jphysiol.2008.164004]

22. Zhang Y., Guo J., Lin C., Lu L.U., Li C. Effect of low-intensity focused ultrasound on endothelin-1, nitrogen monoxide and oxytocin receptor in the uterine tissues of Sprague-Dawley rats following abortion. Biomedical Reports. 2016; 4 (3): 340–344. [PMID: 26998272 DOI: 10.3892/br.2016.581]

23. Alotaibi M.F. The response of rat and human uterus to oxytocin from different gestational stages in vitro. General physiology and biophysics. 2017; 36 (1): 75–82. [PMID: 27787232 DOI: 10.4149/gpb_2016022]

24. Robinson R.S., Mann G.E., Lamming G.E., Wathes D.C. The effect of pregnancy on the expression of uterine oxytocin, oestrogen and progesterone receptors during early pregnancy in the cow. The Journal of Endocrinology. 1999; 160 (1): 21–33. [PMID: 9854173 DOI: 10.1677/joe.0.1600021]

25. Fuchs A.R., Fields M.J., Freidman S., Shemesh M., Ivell R. Oxytocin and the timing of parturition. Influence of oxytocin receptor gene expression, oxytocin secretion, and oxytocin-induced prostaglandin F2 alpha and E2 release. Advances in Experimental Medicine and Biology. 1995; 395: 405–420. [PMID: 8713995]

26. Wathes D.C., Mann G.E., Payne J.H., Riley P.R., Stevenson K.R., Lamming G.E. Regulation of oxytocin, oestradiol and progesterone receptor concentrations in different uterine regions by oestradiol, progesterone and oxytocin in ovariectomized ewes. Journal of Endocrinology. 1996; 151 (3): 375–393. [PMID: 8994383

on uterine contractility and beta-adrenergic receptor cascade. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1991. - V.164, № 4. - P. 1005-1011. [PMID:1849703 DOI: 10.1016/0002-9378(91)90574-b]

28. Gram A., Boos A., Kowalewski M.P. Uterine and placental expression of canine oxytocin receptor during pregnancy and normal and induced parturition. Reproduction in Domestic Animals. 2014; 49 (2): 41–49. [PMID: 24947860 DOI: 10.1111/rda.12295]

29. Chwalisz K. The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery. Human Reproduction. 1994; 9 (1): 131–161. [PMID: 7962460 DOI: 10.1093/humrep/9.suppl_1.131]

30. Hinko A., Soloff M.S. Characterization of oxytocin receptors in rabbit amnion involved in the production of prostaglandin E2. Endocrinology. 1992; 130 (6): 3547–3553. [PMID: 1317789 DOI: 10.1210/endo.130.6.1317789]

31. Blanks A.M., Shmygol A., Thornton S. Regulation of oxytocin receptors and oxytocin receptor signaling. Seminars in Reproductive Medicine. 2007; 25 (1): 52–59. [PMID: 17205423 DOI: 10.1055/s-2006-956775]

32. Adachi S., Oku M. The regulation of oxytocin receptor expression in human myometrial monolayer culture. Journal of Smooth Muscle Research. 1995; 31 (4): 175–187. [PMID: 8589505 DOI: 10.1540/jsmr.31.175]

33. Kimura T., Takemura M., Nomura S., Nobunaga T., Kubota Y., Inoue T., Hashimoto K., Kumazawa I., Ito Y., Ohashi K., Koyama M., Azuma C., Kitamura Y., Saji F. Expression of oxytocin receptor in human pregnant myometrium. Endocrinology. 1996; 137 (2): 780–785. [PMID: 8593830 DOI: 10.1210/endo.137.2.8593830]

34. Thota C., Farmer T., Garfield R., Menon R., Al-Hendy A. Vitamin D elicits anti-inflammatory response, inhibits contractile-associated proteins, and modulates Toll-like receptors in human myometrial cells. Reproductive Sciences. 2013; 20 (4): 463–475. [PMID: 23012315 DOI: 10.1177/1933719112459225]

35. Fuchs A.R., Fuchs F., Husslein P., Soloff M.S., Fernström M.J. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. Science. 1982; 215 (4538): 1396–1398. [PMID: 6278592 DOI: 10.1126/science.6278592]

36. Fuchs A.R., Fuchs F., Husslein P., Soloff M.S. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1984; 150 (6): 734–741. [PMID: 6093538 DOI: 10.1016/0002-9378(84)90677-x]

37. Rivera J., López Bernal A., Varney M., Watson S.P. Inositol 1,4,5-trisphosphate and oxytocin binding in human myometrium. Endocrinology. 1990; 27 (1): 155–162. [PMID: 2163308 DOI: 10.1210/endo-127-1-155]

38. Neulen J., Breckwoldt M. Placental progesterone, prostaglandins and mechanisms leading to initiation of parturition in the human. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 1994; 102 (3): 195–202. DOI: 10.1677/joe.0.1510375]

27. Caritis S.N., Chiao J.P., Kridgen P. Comparison of pulsatile and continuous ritodrine administration: effects on uterine contractility and beta-adrenergic receptor cascade. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1991. - V.164, № 4. - P. 1005-1011. [PMID:1849703 DOI: 10.1016/0002-9378(91)90574-b]

28. Gram A., Boos A., Kowalewski M.P. Uterine and placental expression of canine oxytocin receptor during pregnancy and normal and induced parturition. Reproduction in Domestic Animals. 2014; 49 (2): 41–49. [PMID: 24947860 DOI: 10.1111/rda.12295]

29. Chwalisz K. The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery. Human Reproduction. 1994; 9 (1): 131–161. [PMID: 7962460 DOI: 10.1093/humrep/9.suppl_1.131]

30. Hinko A., Soloff M.S. Characterization of oxytocin receptors in rabbit amnion involved in the production of prostaglandin E2. Endocrinology. 1992; 130 (6): 3547–3553. [PMID: 1317789 DOI: 10.1210/endo.130.6.1317789]

31. Blanks A.M., Shmygol A., Thornton S. Regulation of oxytocin receptors and oxytocin receptor signaling. Seminars in Reproductive Medicine. 2007; 25 (1): 52–59. [PMID: 17205423 DOI: 10.1055/s-2006-956775]

32. Adachi S., Oku M. The regulation of oxytocin receptor expression in human myometrial monolayer culture. Journal of Smooth Muscle Research. 1995; 31 (4): 175–187. [PMID: 8589505 DOI: 10.1540/jsmr.31.175]

33. Kimura T., Takemura M., Nomura S., Nobunaga T., Kubota Y., Inoue T., Hashimoto K., Kumazawa I., Ito Y., Ohashi K., Koyama M., Azuma C., Kitamura Y., Saji F. Expression of oxytocin receptor in humanpregnant myometrium. Endocrinology. 1996; 137 (2): 780–785. [PMID: 8593830 DOI: 10.1210/endo.137.2.8593830]

34. Thota C., Farmer T., Garfield R., Menon R., Al-Hendy A. Vitamin D elicits anti-inflammatory response, inhibits contractile-associated proteins, and modulates Toll-like receptors in human myometrial cells. Reproductive Sciences. 2013; 20 (4): 463–475. [PMID: 23012315 DOI: 10.1177/1933719112459225]

35. Fuchs A.R., Fuchs F., Husslein P., Soloff M.S., Fernström M.J. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. Science. 1982; 215 (4538): 1396–1398. [PMID: 6278592 DOI: 10.1126/science.6278592]

36. Fuchs A.R., Fuchs F., Husslein P., Soloff M.S. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1984; 150 (6): 734–741. [PMID: 6093538 DOI: 10.1016/0002-9378(84)90677-x]

37. Rivera J., López Bernal A., Varney M., Watson S.P. Inositol 1,4,5-trisphosphate and oxytocin binding in human myometrium. Endocrinology. 1990; 27 (1): 155–162. [PMID: 2163308 DOI: 10.1210/endo-127-1-155]

38. Neulen J., Breckwoldt M. Placental progesterone,

[PMID:7995341 DOI: 10.1055/s-0029-1211283]

39. Wathes D.C., Borwick S.C., Timmons P.M., Leung S.T., Thornton S. Oxytocin receptor expression in human term and preterm gestational tissues prior to and following the onset of labour. Journal of Endocrinology. 1999; 161 (1): 143–151. [PMID: 10194538 DOI: 10.1677/joe.0.1610143]

40. Carbillon L., Seince N., Uzan M. Myometrial maturation and labour. Annals of Internal Medicine. 2001; 33 (9): 571–578. [PMID: 11817651]

41. Gibb W., Challis J.R. Mechanisms of term and preterm birth. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2002; 24 (1): 874–883. [PMID: 12417902 DOI: 10.1016/s1701-2163(16)31044-1]

42. 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. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003; 88 (7): 3392–3400. [PMID: 12843193 DOI: 10.1210/jc.2002-021212]

43. Friebe-Hoffmann U. [The oxytocin signal cascade during premature labor]. [Article in German]. Zentralbl Gynakol. 2003; 125 (5): 162–166. [PMID: 14556093 DOI: 10.1055/s-2003-42595]

44. Yulia A., Johnson M.R. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways. Minerva Ginecologica. 2014; 66 (3): 267–280. [PMID: 24971782]

45. Kimura T., Ogita K., Kumasawa K., Tomimatsu T., Tsutsui T. Molecular analysis of parturition via oxytocin receptor expression. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2013; 52 (2): 165–170. [PMID: 23915847 DOI: 10.1016/j.tjog.2013.04.004]

46. McNeilly A.S., Robinson I.C., Houston M.J., Howie P.W. Release of oxytocin and prolactin in response to suckling. British Medical Journal. 1983; 286 (6365): 646–647. [PMID: 6402189 PMCID: PMC1546873 DOI: 10.1136/bmj.286.6361.257]

47. 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. Advances in Experimental Medicine and Biology. 1995; 395: 395–404. [PMID: 8713994]

48. 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. Сибирский медицинский журнал. 2013; (8): 21–26.

49. Циркин В.И., Медведев Б.И., Гребенюк Н.Г., Плеханова Л.М., Сашенков С.Л. Повреждение гладкомышечных клеток матки женщин в родах. Акушерство и гинекология. 1986; (12): 25–28.

50. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная активность матки (механизмы регуляции). Киров: КГМИ, 1997: 270.

51. Fuchs A.R. The role of oxytocin in the parturition. prostaglandins and mechanisms leading to initiation of parturition in the human. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 1994; 102 (3): 195–202. [PMID:7995341 DOI: 10.1055/s-0029-1211283]

39. Wathes D.C., Borwick S.C., Timmons P.M., Leung S.T., Thornton S. Oxytocin receptor expression in human term and pretermgestational tissues prior to and following the onset of labour. Journal of Endocrinology. 1999; 161 (1): 143–151. [PMID: 10194538 DOI: 10.1677/joe.0.1610143]

40. Carbillon L., Seince N., Uzan M. Myometrial maturation and labour. Annals of Internal Medicine. 2001; 33 (9): 571–578. [PMID: 11817651]

41. Gibb W., Challis J.R. Mechanisms of term and preterm birth. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2002; 24 (1): 874–883. [PMID: 12417902 DOI: 10.1016/s1701-2163(16)31044-1]

42. 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. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003; 88 (7): 3392–3400. [PMID: 12843193 DOI: 10.1210/jc.2002-021212]

43. Friebe-Hoffmann U. [The oxytocin signal cascade during premature labor]. [Article in German]. Zentralbl Gynakol. 2003; 125 (5): 162–166. [PMID: 14556093 DOI: 10.1055/s-2003-42595]

44. Yulia A., Johnson M.R. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways. Minerva Ginecologica. 2014; 66 (3): 267–280. [PMID: 24971782]

45. Kimura T., Ogita K., Kumasawa K., Tomimatsu T., Tsutsui T. Molecular analysis of parturition via oxytocin receptor expression. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2013; 52 (2): 165–170. [PMID: 23915847 DOI: 10.1016/j.tjog.2013.04.004]

46. McNeilly A.S., Robinson I.C., Houston M.J., Howie P.W. Release of oxytocin and prolactin in response to suckling. British Medical Journal. 1983; 286 (6365): 646–647. [PMID: 6402189 PMCID: PMC1546873 DOI: 10.1136/bmj.286.6361.257]

47. 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. Advances in Experimental Medicine and Biology. 1995; 395: 395–404. [PMID: 8713994]

48. Tepljashina E.A., Lopatina O.L., Ekimova M.V., Pozhilenkova E.A, Salmina A.B. The role of oxytocin and oxytocin receptors in the regulation of reproductive functions and folliculogenesis. Siberian Medical Journal = Sibirskij medicinskij zhurnal. 2013; 8: 21–26. (in Russ).

49. Cirkin V.I., Medvedev B.I., Grebenjuk N.G., Plehanova L.M., Sashenkov S.L. Damage of smooth muscle cells of the uterus of women in childbirth. Obstetrics and gynecology = Akusherstvo i ginekologija. 1986; 12: 25–28. (in Russ).

Curr.Top. Exp. Endocrinol. 1983; 4: 231–265.

52. Fukai H., Den K., Sakamoto H., Kodaira H., Uchida F., Takagi S. Study of oxytocin receptor: II. oxytocin and prostaglandin F2 alpha receptors in human myometria and amnion-decidua complex during pregnancy and labor. Endocrinologia Japonica. 1984; 31 (5): 565–570. [PMID: 6097443 DOI: 10.1507/endocrj1954.31.565]

53. Benedetto M.T., De Cicco F., Rossiello F., Nicosia A.L., Lupi G., Dell'Acqua S. Oxytocin receptor in human fetal membranes at term and during labor. Journal of Steroid Biochemistry. 1990; 35 (2): 205–208. [PMID: 2155353 DOI: 10.1016/0022-4731(90)90276-x]

54. Chibbar R., Miller F.D., Mitchell B.F. Synthesis of oxytocin in amnion, chorion, and decidua may influence the timing of human parturition. Journal of Clinical Investigation. 1993; 91 (1): 185–192. [PMID: 8423217 PMCID: PMC330013 DOI: 10.1172/JCI116169]

55. Takemura M., Kimura T., Nomura S., Makino Y., Inoue T., Kikuchi T., Kubota Y., Tokugawa Y., Nobunaga T., Kamiura S. Expression and localization of human oxytocin receptor mRNA and its protein in chorion and decidua during parturition. Journal of Clinical Investigation. 1994; 93 (6): 2319–2323. [PMID: 8200965 DOI: 10.1172/JCI117236]

56. Kimura T., Saji F., Nishimori K., Ogita K., Nakamura H., Koyama M., Murata Y. Molecular regulation of the oxytocin receptor in peripheral organs. Journal of Molecular Endocrinology. 2003; 30 (2): 109–115. [PMID: 12683935]

57. Petraglia F., Florio P., Nappi C., Genazzani A.R. Peptide signaling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine, and endocrine mechanisms. Endocrine Reviews. 1996; 17 (2): 156–186. [PMID: 8706630 DOI: 10.1210/edrv-17-2-156]

58. Terzidou V., Blanks A.M., Kim S.H., Thornton S., Bennett P.R. Labor and inflammation increase the expression of oxytocin receptor in human amnion. Biology of Reproduction. 2011; 84 (3): 546–552. [PMID: 20926803 DOI: 10.1095/biolreprod.110.086785]

59. Kim S.H., MacIntyre D.A., Hanyaloglu A.C., Blanks A.M., Thornton S., Bennett P.R., Terzidou V. The oxytocin receptor antagonist, Atosiban, activates pro-inflammatory pathways in human amnion via Gαi signalling. Molecular and Cellular Endocrinology. 2016; 420: 11–23. [PMID: 26586210 doi: 10.1016/j.mce.2015.11.012]

60. Strunecká A., Hynie S., Klenerová V. Role of oxytocin/oxytocin receptor system in regulation of cell growth and neoplastic processes. Folia Biologica (Praha). 2009; 55 (5): 159–165. [PMID: 19863843]

61. Fuchs A.R., Husslein P., Fuchs F. Oxytocin and the initiation of human parturition. II. Stimulation of prostaglandin production in human decidua by oxytocin. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1981; 141 (6): 694–697. [PMID: 7315896]

62. Acker G.M., Pesty A., Bianchi A., Chasseray J.E.,

50. Tsirkin V.I., Dvorjanskij S.A. Contractile activity of the uterus (mechanisms of regulation). Kirov: KGMI, 1997: 270. (in Russ).

51. Fuchs A.R. The role of oxytocin in the parturition. Curr.Top. Exp. Endocrinol. 1983; 4: 231–265.

52. Fukai H., Den K., Sakamoto H., Kodaira H., Uchida F., Takagi S. Study of oxytocin receptor: II. oxytocin and prostaglandin F2 alpha receptors in human myometria and amnion-decidua complex during pregnancy and labor. Endocrinologia Japonica. 1984; 31 (5): 565–570. [PMID: 6097443 DOI: 10.1507/endocrj1954.31.565]

53. Benedetto M.T., De Cicco F., Rossiello F., Nicosia A.L., Lupi G., Dell'Acqua S. Oxytocin receptor in human fetal membranes at term and during labor. Journal of Steroid Biochemistry. 1990; 35 (2): 205–208. [PMID: 2155353 DOI: 10.1016/0022-4731(90)90276-x]

54. Chibbar R., Miller F.D., Mitchell B.F. Synthesis of oxytocin in amnion, chorion, and decidua may influence the timing of human parturition. Journal of Clinical Investigation. 1993; 91 (1): 185–192. [PMID: 8423217 PMCID: PMC330013 DOI: 10.1172/JCI116169]

55. Takemura M., Kimura T., Nomura S., Makino Y., Inoue T., Kikuchi T., Kubota Y., Tokugawa Y., Nobunaga T., Kamiura S. Expression and localization of human oxytocin receptor mRNA and its protein in chorion and decidua during parturition. Journal of Clinical Investigation. 1994; 93 (6): 2319–2323. [PMID: 8200965 DOI: 10.1172/JCI117236]

56. Kimura T., Saji F., Nishimori K., Ogita K., Nakamura H., Koyama M., Murata Y. Molecular regulation of the oxytocin receptor in peripheral organs. Journal of Molecular Endocrinology. 2003; 30 (2): 109–115. [PMID: 12683935]

57. Petraglia F., Florio P., Nappi C., Genazzani A.R. Peptide signaling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine, and endocrine mechanisms. Endocrine Reviews. 1996; 17 (2): 156–186. [PMID: 8706630 DOI: 10.1210/edrv-17-2-156]

58. Terzidou V., Blanks A.M., Kim S.H., Thornton S., Bennett P.R. Labor and inflammation increase the expression of oxytocin receptor in human amnion. Biology of Reproduction. 2011; 84 (3): 546–552. [PMID: 20926803 DOI: 10.1095/biolreprod.110.086785]

59. Kim S.H., MacIntyre D.A., Hanyaloglu A.C., Blanks A.M., Thornton S., Bennett P.R., Terzidou V. The oxytocin receptor antagonist, Atosiban, activates pro-inflammatory pathways in human amnion via G(αi) signalling. Molecular and Cellular Endocrinology. 2016; 420: 11–23. [PMID: 26586210 doi: 10.1016/j.mce.2015.11.012]

60. Strunecká A., Hynie S., Klenerová V. Role of oxytocin/oxytocin receptor system in regulation of cell growth and neoplastic processes. Folia Biologica (Praha). 2009; 55 (5): 159–165. [PMID: 19863843]

61. Fuchs A.R., Husslein P., Fuchs F. Oxytocin and the initiation of human parturition. II. Stimulation of

Papiernik E. In vitro influence of steroids, histamine, adrenaline and oxytocin on secretion of prostaglandins PGE2 and PGF2 alpha by human fetal membranes. Developmental Pharmacology and Therapeutics. 1984; 7 (1): 67–71. [PMID: 6596185 DOI: 10.1159/000457230]

63. Burns P.D., Mendes J.O.Jr., Yemm R.S., Clay C.M., Nelson S.E., Hayes S.H., Silvia W.J. Cellular mechanisms by which oxytocin mediates ovine endometrial prostaglandin F2alpha synthesis: role of Gi proteins and mitogen-activated protein kinases. Biology of Reproduction. 2001; 65 (4): 1150–1155. [PMID: 11566737 DOI: 10.1095/biolreprod65.4.1150]

64. Jenkin G. Oxytocin and prostaglandin interactions in pregnancy and at parturition. Journal of reproduction and fertility. Supplement. 1992; 45: 97–111. [PMID: 1304035]

65. Vallet J.L., Lamming G.E., Batten M. Control of endometrial oxytocin receptor and uterine response to oxytocin by progesterone and oestradiol in the ewe. Reproduction. 1990; 90 (2): 625–634. [PMID: 2174461 DOI: 10.1530/jrf.0.0900625]

66. Horn S., Bathgate R., Lioutas C., Bracken K., Ivell R. Bovine endometrial epithelial cells as a model system to study oxytocin receptor regulation. Human Reproduction Update. 1998; 4 (5): 605–614. [PMID: 10027614 DOI: 10.1093/humupd/4.5.605]

67. Leung S.T., Wathes D.C. Regulatory effect of steroid hormones and fetal tissues on expression of oxytocin receptor in the endometrium of late pregnant ewes. Reproduction. 1999; 115 (2): 243–250. [PMID:10434929 DOI: 10.1530/jrf.0.1150243]

68. Bishop C.V. Progesterone inhibition of oxytocin signaling in endometrium. Frontiers in Neuroscience. 2013; 7: art. 138. [PMID: 23966904 PMCID: PMC3735988 DOI: 10.3389/fnins.2013.00138]

69. Breton C., Di Scala-Guenot D., Zingg H.H. Oxytocin receptor gene expression in rat mammary gland: structural characterization and regulation. Journal of Molecular Endocrinology. 2001; 27 (2): 175–189. [PMID: 11564602 DOI: 10.1677/jme.0.0270175]

70. Terzidou V. Preterm labour. Biochemical and endocrinological preparation for parturition. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2007; 21 (5): 729–756. [PMID: 17616441 DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2007.05.001]

71. Saller S., Kunz L., Dissen G.A., Stouffer R., Ojeda S.R., Berg D., Berg U., Mayerhofer A. Oxytocin receptors in the primate ovary: molecular identity and link to apoptosis in human granulosa cells. Human Reproduction. 2010; 25 (4): 969–976. [PMID: 20097922 DOI: 10.1093/humrep/dep467]

72. Thackare H., Nicholson H.D., Whittington K. Oxytocin-its role in male reproduction and new potential therapeutic uses. Human Reproduction Update. 2006; 12 (4): 437–448. [PMID: 16436468 DOI: 10.1093/humupd/dmk002]

prostaglandin production in human decidua by oxytocin. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1981; 141 (6): 694–697. [PMID: 7315896]

62. Acker G.M., Pesty A., Bianchi A., Chasseray J.E., Papiernik E. In vitro influence of steroids, histamine, adrenaline and oxytocin on secretion of prostaglandins PGE2 and PGF2 alpha by human fetal membranes. Developmental Pharmacology and Therapeutics. 1984; 7 (1): 67–71. [PMID: 6596185 DOI: 10.1159/000457230]

63. Burns P.D., Mendes J.O.Jr., Yemm R.S., Clay C.M., Nelson S.E., Hayes S.H., Silvia W.J. Cellular mechanisms by which oxytocin mediates ovine endometrial prostaglandin F2alpha synthesis: role of G(i) proteins and mitogen-activated protein kinases. Biology of Reproduction. 2001; 65 (4): 1150–1155. [PMID: 11566737 DOI: 10.1095/biolreprod65.4.1150]

64. Jenkin G. Oxytocin and prostaglandin interactions in pregnancy and at parturition. Journal of reproduction and fertility. Supplement. 1992; 45: 97–111. [PMID: 1304035]

65. Vallet J.L., Lamming G.E., Batten M. Control of endometrial oxytocin receptor and uterine response to oxytocin by progesterone and oestradiol in the ewe. Reproduction. 1990; 90 (2): 625–634. [PMID: 2174461 DOI: 10.1530/jrf.0.0900625]

66. Horn S., Bathgate R., Lioutas C., Bracken K., Ivell R. Bovine endometrial epithelial cells as a model system to study oxytocin receptor regulation. Human Reproduction Update. 1998; 4 (5): 605–614. [PMID: 10027614 DOI: 10.1093/humupd/4.5.605]

67. Leung S.T., Wathes D.C. Regulatory effect of steroid hormones and fetal tissues on expression of oxytocin receptor in the endometrium of late pregnant ewes. Reproduction. 1999; 115 (2): 243–250. [PMID:10434929 DOI: 10.1530/jrf.0.1150243]

68. Bishop C.V. Progesterone inhibition of oxytocin signaling in endometrium. Frontiers in Neuroscience. 2013; 7: art.138. [PMID: 23966904 PMCID: PMC3735988 DOI: 10.3389/fnins.2013.00138]

69. Breton C., Di Scala-Guenot D., Zingg H.H. Oxytocin receptor gene expression in rat mammary gland: structural characterization and regulation. Journal of Molecular Endocrinology. 2001; 27 (2): 175–189. [PMID: 11564602 DOI: 10.1677/jme.0.0270175]

70. Terzidou V. Preterm labour. Biochemical and endocrinological preparation for parturition. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2007; 21 (5): 729–756. [PMID: 17616441 DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2007.05.001]

71. Saller S., Kunz L., Dissen G.A., Stouffer R., Ojeda S.R., Berg D., Berg U., Mayerhofer A. Oxytocin receptors in the primate ovary: molecular identity and link to apoptosis in human granulosa cells. Human Reproduction. 2010; 25 (4): 969–976. [PMID: 20097922 DOI: 10.1093/humrep/dep467]

72. Thackare H., Nicholson H.D., Whittington K.

73. 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. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 1997; 94 (21): 11704–11709. [PMID: 9326674 PMCID: PMC23602 DOI: 10.1073/pnas.94.21.11704]

74. Jankowski M., Danalache B., Wang D., Bhat P., Hajjar F., Marcinkiewicz M., Paquin J., McCann S.M., Gutkowska J. Oxytocin in cardiac ontogeny. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2004; G101 (35): 13074–13079. [PMID: 15316117 DOI: 10.1073/pnas.0405324101]

75. Yi K.J., So K.H., Hata Y., Suzuki Y., Kato D., Watanabe K., Aso H., Kasahara Y., Nishimori K., Chen C., Katoh K., Roh S.G. The regulation of oxytocin receptor gene expression during adipogenesis. Journal of Neuroendocrinology. 2015; 27 (5): 335–342. [PMID: 25702774 DOI: 10.1111/jne.12268]

76. Svanström M.C., Biber B., Hanes M., Johansson G., Näslund U., Bålfors E.M. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during Caesarean section. British Journal of Anaesthesia. 2008; 100 (5): 683–689. [PMID: 18385263 DOI: 10.1093/bja/aen071]

77. Reis W.L., Giusti-Paiva A., Ventura R.R., Margatho L.O., Gomes D.A., Elias L.L., Antunes-Rodrigues J. Central nitric oxide blocks vasopressin, oxytocin and atrial natriuretic peptide release and antidiuretic and natriuretic responses induced by central angiotensin II in conscious rats. Experimental Physiology. 2007; 92 (5): 903–911. [PMID: 17513344 DOI: 10.1113/expphysiol.2007.037911]

78. Циркин В.И., Бурова М.В., Бушкова Е.Н. Влияние окситоцина и эстрадиола на скорость оседания эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных женщин. Биодиагностика состояния природных и природно-техногенных систем: Материалы XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 4–6 декабря 2017 г. Книга 1. Киров 2017; 275–280.

79. Douglas A.J., Ludwig M. Quo vadis neurohypophysial hormone research? Experimental Physiology. 2000; 85 (s1): 267S–272S. [PMID: 10795931 DOI: 10.1111/j.1469-445x.2000.tb00032.x]

80. Lopatina O, Inzhutova A, Salmina AB, Higashida H. The roles of oxytocin and CD38 in social or parental behaviors.// Front Neurosci. 2013; .6. art:182.[PMID: 23335873 DOI: 10.3389/fnins.2012.00182]

81. Meddle S.L., Bishop V.R., Gkoumassi E., van Leeuwen F.W., Douglas A.J. Dynamic changes in oxytocin receptor expression and activation at parturition in the rat brain. Endocrinology. 2007; 148 (10): 5095–5104. [PMID: 17628000 DOI: 10.1210/en.2007-0615]

82. Rimoldi V., Reversi A., Taverna E., Rosa P., Oxytocin-its role in male reproduction and new potential therapeutic uses. Human Reproduction Update. 2006; 12 (4): 437–448. [PMID: 16436468 DOI: 10.1093/humupd/dmk002]

73. 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. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 1997; 94 (21): 11704–11709. [PMID: 9326674 PMCID: PMC23602 DOI: 10.1073/pnas.94.21.11704]

74. Jankowski M., Danalache B., Wang D., Bhat P., Hajjar F., Marcinkiewicz M., Paquin J., McCann S.M., Gutkowska J. Oxytocin in cardiac ontogeny. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2004; G101 (35): 13074–13079. [PMID: 15316117 DOI: 10.1073/pnas.0405324101]

75. Yi K.J., So K.H., Hata Y., Suzuki Y., Kato D., Watanabe K., Aso H., Kasahara Y., Nishimori K., Chen C., Katoh K., Roh S.G. The regulation of oxytocin receptor gene expression during adipogenesis. Journal of Neuroendocrinology. 2015; 27 (5): 335–342. [PMID: 25702774 DOI: 10.1111/jne.12268]

76. Svanström M.C., Biber B., Hanes M., Johansson G., Näslund U., Bålfors E.M. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during Caesarean section. British Journal of Anaesthesia. 2008; 100 (5): 683–689. [PMID: 18385263 DOI: 10.1093/bja/aen071]

77. Reis W.L., Giusti-Paiva A., Ventura R.R., Margatho L.O., Gomes D.A., Elias L.L., Antunes-Rodrigues J. Central nitric oxide blocks vasopressin, oxytocin and atrial natriuretic peptide release and antidiuretic and natriuretic responses induced by central angiotensin II in conscious rats. Experimental Physiology. 2007; 92 (5): 903–911. [PMID: 17513344 DOI: 10.1113/expphysiol.2007.037911]

78. Tsirkin V.I., Burova M.V., Bushkova E.N. Effect of oxytocin and estradiol on the rate of erythrocyte sedimentation of heparinized venous blood in pregnant women. Biodiagnostics of the state of natural and natural-technogenic systems: Proceedings of the XV All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation, December 4-6, 2017. Book 1 [Vlijanie oksitocina i jestradiola na skorost' osedanija jeritrocitov geparinizirovannoj venoznoj krovi beremennyh zhenshhin. Biodiagnostika sostojanija prirodnyh i prirodno-tehnogennyh sistem: Materialy XV Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, 4–6 dekabrja 2017 g. Kniga 1]. Kirov 2017; 275–280. (in Russ).

79. Douglas A.J., Ludwig M. Quo vadis neurohypophysial hormone research? Experimental Physiology. 2000; 85 (s1): 267S–272S. [PMID: 10795931 DOI: 10.1111/j.1469-445x.2000.tb00032.x]

Francolini M., Cassoni P., Parenti M., Chini B. Oxytocin receptor elicits different EGFR/MAPK activation patterns depending on its localization in caveolin-1 enriched domains. Oncogene. 2003; 22 (38): 6054–6060. [PMID: 12955084 DOI: 10.1038/sj.onc.1206612]

83. Klenerová V., Hynie S. [Some newer findings concerning oxytocin receptor signaling]. [Article in Czech]. Ceskoslovenska fysiologie. 2008; 57 (2-3): 76–82. [PMID: 19323417]

84. Zeeman G.G., Khan-Dawood F.S., Dawood M.Y. Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications. Obstetrics & Gynecology. 1997; 89 (5): 873–883. [PMID: 9166360 DOI: 10.1016/s0029-7844(97)00056-2]

85. Kimura T., Tanizawa O., Mori K., Brownstein M.J., Okayama H. Structure and expression of a human oxytocin receptor. Nature. 1992; 356 (6369): 526–529. [PMID: 1313946 DOI: 10.1038/356526a0]

86. Fang X., Wong S., Mitchell B.F. Effects of RU486 on estrogen, progesterone, oxytocin, and their receptors in the rat uterus during late gestation. Endocrinology. 1997; 138 (7): 2763–2768. [PMID: 9202215 DOI: 10.1210/endo.138.7.5247]

87. Ou C.W., Chen Z.Q., Qi S., Lye S.J. Increased expression of the rat myometrial oxytocin receptor messenger ribonucleic acid during labor requires both mechanical and hormonal signals. Biology of Reproduction. 1998; 59 (5): 1055–1061. [PMID: 9780309 DOI: 10.1095/biolreprod59.5.1055]

88. Wu W.X., Ma X.H., Yoshizato T., Shinozuka N., Nathanielsz P.W. Differential expression of myometrial oxytocin receptor and prostaglandin H synthase 2, but not estrogen receptor alpha and heat shock protein 90 messenger ribonucleic acid in the gravid horn and nongravid horn in sheep during betamethasone-induced labor. Endocrinology. 1999; 140 (12): 5712–5718. [PMID: 10579336 DOI: 10.1210/endo.140.12.7201]

89. Egarter C.H., Husslein P. Biochemistry of myometrial contractility. Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology. 1992; 6 (4): 755–769. [PMID: 1335853 DOI: 10.1016/s0950-3552(05)80187-7]

90. Mitchell B.F., Schmid B. Oxytocin and its receptor in the process of parturition. Journal of the Society for Gynecologic Investigation. 2001; 8 (3): 122–133. [PMID:11390246 DOI: 10.1177/107155760100800302]

91. Welsh T., Paul J., Palliser H.K., Tabatabaee H., Hirst J., Mesiano S., Zakar T. 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase expression and localization in guinea pig gestational tissues during late pregnancy and parturition. Reproductive Sciences. 2012; 19 (10): 1099–10109. [PMID: 22565111 DOI: 10.1177/1933719112442247]

92. Renthal N.E., Williams K.C., Mendelson C.R. MicroRNAs-mediators of myometrial contractility during pregnancy and labour. Nature Reviews Endocrinology. 2013; 9 (7): 391–401. [PMID: 23669656 DOI: 10.1038/

80. Lopatina O, Inzhutova A, Salmina AB, Higashida H. The roles of oxytocin and CD38 in social or parental behaviors. Front Neurosci. 2013; 6. Art.182. [PMID: 23335873 DOI: 10.3389/fnins.2012.00182]

81. Meddle S.L., Bishop V.R., Gkoumassi E., van Leeuwen F.W., Douglas A.J. Dynamic changes in oxytocin receptor expression and activation at parturition in the rat brain. Endocrinology. 2007; 148 (10): 5095–5104. [PMID: 17628000 DOI: 10.1210/en.2007-0615]

82. Rimoldi V., Reversi A., Taverna E., Rosa P., Francolini M., Cassoni P., Parenti M., Chini B. Oxytocin receptor elicits different EGFR/MAPK activation patterns depending on its localization in caveolin-1 enriched domains. Oncogene. 2003; 22 (38): 6054–6060. [PMID: 12955084 DOI: 10.1038/sj.onc.1206612]

83. Klenerová V., Hynie S. [Some newer findings concerning oxytocin receptor signaling]. [Article in Czech]. Ceskoslovenska fysiologie. 2008; 57 (2-3): 76–82. [PMID: 19323417]

84. Zeeman G.G., Khan-Dawood F.S., Dawood M.Y. Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications. Obstetrics & Gynecology. 1997; 89 (5): 873–883. [PMID: 9166360 DOI: 10.1016/s0029-7844(97)00056-2]

85. Kimura T., Tanizawa O., Mori K., Brownstein M.J., Okayama H. Structure and expression of a human oxytocin receptor. Nature. 1992; 356 (6369): 526–529. [PMID: 1313946 DOI: 10.1038/356526a0]

86. Fang X., Wong S., Mitchell B.F. Effects of RU486 on estrogen, progesterone, oxytocin, and their receptors in the rat uterus during late gestation. Endocrinology. 1997; 138 (7): 2763–2768. [PMID: 9202215 DOI: 10.1210/endo.138.7.5247]

87. Ou C.W., Chen Z.Q., Qi S., Lye S.J. Increased expression of the rat myometrial oxytocin receptor messenger ribonucleic acid during labor requires both mechanical and hormonal signals. Biology of Reproduction. 1998; 59 (5): 1055–1061. [PMID: 9780309 DOI: 10.1095/biolreprod59.5.1055]

88. Wu W.X., Ma X.H., Yoshizato T., Shinozuka N., Nathanielsz P.W. Differential expression of myometrial oxytocin receptor and prostaglandin H synthase 2, but not estrogen receptor alpha and heat shock protein 90 messenger ribonucleic acid in the gravid horn and nongravid horn in sheep during betamethasone-induced labor. Endocrinology. 1999; 140 (12): 5712–5718. [PMID: 10579336 DOI: 10.1210/endo.140.12.7201]

89. Egarter C.H., Husslein P. Biochemistry of myometrial contractility. Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology. 1992; 6 (4): 755–769. [PMID: 1335853 DOI: 10.1016/s0950-3552(05)80187-7]

90. Mitchell B.F., Schmid B. Oxytocin and its receptor in the process of parturition. Journal of the Society for Gynecologic Investigation. 2001; 8 (3): 122–133. [PMID:11390246 DOI: 10.1177/107155760100800302]

nrendo.2013.96]

93. Баркалина Н.В., Мишиева Н.Г., Абубакиров А.Н. Антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2012; (1): 65–69.

94. Micevych P.E., Mermelstein P.G. Membrane estrogen receptors acting through metabotropic glutamate receptors: an emerging mechanism of estrogen action in brain. Molecular Neurobiology. 2008; 38 (1): 66–77. [PMID: 18670908 DOI: 10.1007/s12035-008-8034-z]

95. Mendelson C.R. Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. Molecular Endocrinology. 2009; 23 (7): 947–9454. [PMID:19282364 DOI: 10.1210/me.2009-0016]

96. Mesiano S., Chan E.C., Fitter J.T., Kwek K., Yeo G., Smith R. Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002; 87 (6): 2924–2930. [PMID: 12050275 DOI: 10.1210/jcem.87.6.8609]

97. Parry L.J., Bathgate R.A., Shaw G., Renfree M.B., Ivell R. Evidence for a local fetal influence on myometrial oxytocin receptors during pregnancy in the tammar wallaby (Macropus eugenii). Biology of Reproduction. 1997; 56 (1): 200–207. [PMID: 9002650 DOI: 10.1095/biolreprod56.1.200]

98. Terzidou V., Sooranna S.R., Kim L.U., Thornton S., Bennett P.R., Johnson M.R. Mechanical stretch up-regulates the human oxytocin receptor in primary human uterine myocytes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005; 90 (1): 237–246. [PMID: 15494465 DOI: 10.1210/jc.2004-0277]

99. Turton P., Arrowsmith S., Prescott J., Ballard C., Bricker L., Neilson J., Wray S. A comparison of the contractile properties of myometrium from singleton and twin pregnancies. PLoS One. 2013; 8 (5): e63800. [PMID: 23671701 PMCID: PMC3646038 DOI: 10.1371/journal.pone.0063800]

100. Many A., Hill L.M., Lazebnik N., Martin J.G. The association between polyhydramnios and preterm delivery. Obstetrics & Gynecology. 1995; 86 (3): 389–391. [PMID: 7651648 DOI: 10.1016/0029-7844(95)00179-U]

101. Arrowsmith S., Quenby S., Weeks A., Burdyga T., Wray S. Poor spontaneous and oxytocin-stimulated contractility in human myometrium from postdates pregnancies. PLoS One. 2012; 7 (5): e36787. [PMID: 22590608 DOI: 10.1371/journal.pone.0036787]

102. Ivanisević M., Djelmis J., Buković D. Review on prostaglandin and oxytocin activity in preterm labor. Collegium Antropologicum. 2001; 25 (2): 687–694. [PMID:11811300]

103. Saji F., Samejima Y., Kamiura S., Sawai K., Shimoya K., Kimura T. Cytokine production in chorioamnionitis. Journal of Reproductive Immunology.

91. Welsh T., Paul J., Palliser H.K., Tabatabaee H., Hirst J., Mesiano S., Zakar T. 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase expression and localization in guinea pig gestational tissues during late pregnancy and parturition. Reproductive Sciences. 2012; 19 (10): 1099–10109. [PMID: 22565111 DOI: 10.1177/1933719112442247]

92. Renthal N.E., Williams K.C., Mendelson C.R. MicroRNAs-mediators of myometrial contractility during pregnancy and labour. Nature Reviews Endocrinology. 2013; 9 (7): 391–401. [PMID: 23669656 DOI: 10.1038/nrendo.2013.96]

93. Barkalina N.V., Mishieva N.G., Abubakirov A.N. Gonadotropin-releasing hormone antagonists in programs of assisted reproductive technologies (literature review). Reproduction problems = Problemy reprodukcii. 2012; 1: 65–69. (in Russ).

94. Micevych P.E., Mermelstein P.G. Membrane estrogen receptors acting through metabotropic glutamate receptors: an emerging mechanism of estrogen action in brain. Molecular Neurobiology. 2008; 38 (1): 66–77. [PMID: 18670908 DOI: 10.1007/s12035-008-8034-z]

95. Mendelson C.R. Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. Molecular Endocrinology. 2009; 23 (7): 947–9454. [PMID:19282364 DOI: 10.1210/me.2009-0016]

96. Mesiano S., Chan E.C., Fitter J.T., Kwek K., Yeo G., Smith R. Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002; 87 (6): 2924–2930. [PMID: 12050275 DOI: 10.1210/jcem.87.6.8609]

97. Parry L.J., Bathgate R.A., Shaw G., Renfree M.B., Ivell R. Evidence for a local fetal influence on myometrial oxytocin receptors during pregnancy in the tammar wallaby (Macropus eugenii). Biology of Reproduction. 1997; 56 (1): 200–207. [PMID: 9002650 DOI: 10.1095/biolreprod56.1.200]

98. Terzidou V., Sooranna S.R., Kim L.U., Thornton S., Bennett P.R., Johnson M.R. Mechanical stretch up-regulates the human oxytocin receptor in primary human uterine myocytes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005; 90 (1): 237–246. [PMID: 15494465 DOI: 10.1210/jc.2004-0277]

99. Turton P., Arrowsmith S., Prescott J., Ballard C., Bricker L., Neilson J., Wray S. A comparison of the contractile properties of myometrium from singleton and twin pregnancies. PLoS One. 2013; 8 (5): e63800. [PMID: 23671701 PMCID: PMC3646038 DOI: 10.1371/journal.pone.0063800]

100. Many A., Hill L.M., Lazebnik N., Martin J.G. The association between polyhydramnios and preterm delivery. Obstetrics & Gynecology. 1995; 86 (3): 389–391. [PMID: 7651648 DOI: 10.1016/0029-7844(95)00179-U]

101. Arrowsmith S., Quenby S., Weeks A., Burdyga T., Wray S. Poor spontaneous and oxytocin-stimulated

2000; 47 (2): 185–196. [PMID: 10924750 DOI: 10.1016/s0165-0378(00)00064-4]

104. Engstrom T., Bratholm P., Vilhardt H., Christensen N.J. Beta2-adrenoceptor desensitization in non-pregnant estrogen-primed rat myometrium involves modulation of oxytocin receptor gene expression. Journal of Molecular Endocrinology. 1998; 20 (2): 261–270. [PMID: 9584840 DOI: 10.1677/jme.0.0200261]

contractility in human myometrium from postdates pregnancies. PLoS One. 2012; 7 (5): e36787. [PMID: 22590608 DOI: 10.1371/journal.pone.0036787]

102. Ivanisević M., Djelmis J., Buković D. Review on prostaglandin and oxytocin activity in preterm labor. Collegium Antropologicum. 2001; 25 (2): 687–694. [PMID:11811300]

103. Saji F., Samejima Y., Kamiura S., Sawai K., Shimoya K., Kimura T. Cytokine production in chorioamnionitis. Journal of Reproductive Immunology. 2000; 47 (2): 185–196. [PMID: 10924750 DOI: 10.1016/s0165-0378(00)00064-4]

104. Engstrom T., Bratholm P., Vilhardt H., Christensen N.J. Beta2-adrenoceptor desensitization in non-pregnant estrogen-primed rat myometrium involves modulation of oxytocin receptor gene expression. Journal of Molecular Endocrinology. 1998; 20 (2): 261–270. [PMID: 9584840 DOI: 10.1677/jme.0.0200261]

Авторы
Циркин Виктор Иванович
Вятский государственный университет
Д.м.н., профессор кафедры биологии и методики обучения биологии
Российская Федерация, 610000, г. Киров, ул. Московская, 36
Казанский государственный медицинский университет
Старший научный сотрудник института нейронаук
Российская Федерация, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
tsirkin@list.ru

Трухина Светлана Ивановна
Вятский государственный университет
К.б.н., доцент кафедры биологии и методики обучения биологии Российская Федерация, 610000, г. Киров, ул. Московская, 36
trukhinasvetlana@yandex.ru

Трухин Андрей Николаевич.
Вятский государственный университет
К.б.н., доцент кафедры биологии и методики обучения биологии Российская Федерация, 610000, г. Киров, ул. Московская, 36
trukhinandrey@rambler.ru

Анисимов Константин Юрьевич
Уральский государственный медицинский университет
К.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3
kuanisimov@mail.ru

Authors
Victor I. Tsirkin
Vyatka State university
Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Biology and Methods of Biology
Russian Federation, 610000, Kirov, ul. Moskovskaja, 36
Kazan State Medical University
Senior Researcher, Institute of Neurosciences
Russian Federation, 420012, Kazan, ul. Butlerova, 49
tsirkin@list.ru

Svetlana I. Trukhina
Vyatka State University
Cand. Sci (Biolog.), Associate Professor of Department of Biology and Methods of Biology
Russian Federation, 610000, Kirov, ul. Moscow, 36
trukhinasvetlana@yandex.ru

Andrey N. Trukhin
Vyatka State University
Cand. Sci (Biolog.), Associate Professor of Department of Biology and Methods of Biology
Russian Federation, 610000, Kirov, ul. Moscow, 36
trukhinandrey@rambler.ru

Konstantin Yu. Anisimov
Ural State Medical University
Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology
Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, ul. Repina, 3
kuanisimov@mail.ru