

УДК 612.2; 612.4, 612.8

*В.И. Циркин<sup>1,2</sup>, С.И. Трухина<sup>1</sup>, А.Н. Трухин<sup>1</sup>, К.Ю. Анисимов<sup>3</sup>***ОКСИТОЦИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Часть 2**<sup>1</sup> Вятский государственный университет, Киров, Российская Федерация;<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация;<sup>3</sup> Уральский государственный медицинский университет; Екатеринбург, Российская Федерация*V.I. Tsirkin<sup>1,2</sup>, S.I. Trukhina<sup>1</sup>, A.N. Trukhin<sup>1</sup>, K.Yu. Anisimov<sup>3</sup>***OXYTOCIN RECEPTORS (LITERATURE REVIEW). Part 2**<sup>1</sup> Vyatsky State University, Kirov, Russian Federation;<sup>2</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;<sup>3</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Резюме.** В части 1 обзора сообщалось о структуре окситоциновых рецепторов (ОР), местах их экспрессии, и о факторах, регулирующих ее. В части 2 сообщается о положительных (эстрогены, ионы  $Mg^{2+}$ , холестерин, тестостерон, простагландины) и отрицательных (прогестерон, предсердный натрийуретический гормон) модуляторах прямого действия, которые соответственно повышают или снижают эффективность активации ОР. Рассматривается роль холестерина как своеобразного «стрелочника», определяющего вид сигнального пути, который активируется окситоцином в конкретной ситуации, и аффинность ОР к его агонистам и антагонистам (атозибану). Обсуждается вопрос о неоднородности ОР. Детально рассматривается процесс десенситизации ОР, который лежит в основе развития слабости родовой деятельности. В частности, рассматриваются такие этапы десенситизации как фосфорилирование ОР (с участием киназы ОР), присоединение бета-аррестина, интернализация ОР, рециклизация ОР, торможение экспрессии мРНК ОР под влиянием агонистов или антагонистов ОР. В целом, сведения, содержащиеся в работе, могут стимулировать разработку новых методов, направленных на использование агонистов и антагонистов ОР с целью индукции родовой деятельности, коррекции слабости родовой деятельности, профилактики атонических маточных кровотечений и лечения угрозы преждевременных родов.

**Ключевые слова:** окситоцин, окситоциновые рецепторы, миометрий, репродуктивный тракт, положительная и отрицательная модуляция окситоциновых рецепторов, десенситизация, бета-аррестин, рециклизация рецепторов, слабость родовой деятельности, преждевременные роды

**Abstract.** Part 1 of the review reported on the structure of oxytocin receptors (OxR), the locations of OxR their expression, and the factors that regulate it. Part 2 reports positive modulators (estrogens,  $Mg^{2+}$  ions, cholesterol, testosterone, prostaglandins) and negative (progesterone, atrial natriuretic hormone) modulators of direct action, which respectively increase or decrease the effectiveness of OxR activation. The role of cholesterol as a kind of «switchman» that determines the kind of signaling pathway that is activated by oxytocin in a particular situation, and the affinity of the OxR to its agonists and antagonists (atosiban) are considered. The question of their homogeneity of OxR is discussed. The process of desensitization of the OxR, which underlies the development of the weakness of labor activity, is considered in detail. In particular, such desensitization steps as phosphorylation of OxR (involving OxR kinase), beta-arrestin addition, internalization of the OxR, recycling of the OxR, inhibition of the expression of the mRNA of OxR under the influence of agonists of OxR or antagonists of OxR are considered. In general, the information contained in the work may stimulate the development of new methods aimed at using agonists and antagonists of the OxR to induction of labor, correction of weakness in labor, prevention of uterine bleeding and treatment of the threat of premature labor.

**Keywords:** oxytocin, oxytocin receptors, myometrium, reproductive tract, positive and negative modulation of oxytocin receptors, desensitization, beta-arrestin, receptor recycling, weakness of labor, premature labor

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Циркин Виктор Иванович  
tsirkin@list.ru

Дата поступления 20.03.2018

Образец цитирования:

Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н., Анисимов К.Ю. Окситоциновые рецепторы. (Обзор литературы) Часть 2. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №4, с. 624–640, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-4-624-640

Contact information of the author responsible for correspondence:

Victor I. Tsirkin  
tsirkin@list.ru

Received 20.03.2018

For citation:

Tsirkin V.I., Trukhina S.I., Trukhin A.N., Anisimov K. Yu. Oxytocin receptors (Literature review) Part 2. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 4, pp. 624–640. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-4-624-640 (In Russ)

## Введение

Статья посвящена окситоциновым рецепторам (ОР), которые относятся к надсемейству рецепторов, ассоциированных с G-белком (GPCR) и уникальность которых заключается в способности инициировать различные сигнальные пути, началом которых являются отдельные представители многочисленного семейства G-белков. Именно с их помощью окситоцин оказывает многочисленные физиологические эффекты, направленные на сохранение биологического вида. В первой части обзора были рассмотрены такие вопросы как строение ОР, ген этих рецепторов, механизмы регуляции экспрессии ОР, локализованных в репродуктивном тракте, и, прежде всего, в миометрии. Часть 2 обзора посвящена механизмам положительной и отрицательной модуляции эффективности активации ОР и явлению десенситизации ОР, которое является не только лабораторным феноменом, но и реально существующим процессом, благодаря которому снижается эффективность активации ОР. Целесообразность детализации этих сведений обусловлена необходимостью понимания природы слабости родовой деятельности, атонии матки в раннем послеродовом периоде и других аспектов клинического акушерства.

**1. Положительная модуляция эффективности активации ОР (эстрогены, прогестерон, тестостерон, ионы  $Mg^{2+}$ , холестерин, простагландины, эндогенный сенситизатор ОР).** Указанные вещества повышают эффективность активации ОР, т.е. проявляют окситоцинсенситизирующее действие.

**Эстрогены.** Имеются единичные сообщения о том, что эстрогены не только повышают экспрессию ОР, но и увеличивают эффективность активации ОР [1, 2]. Так, в опытах с миоцитами матки беременных женщин показано [1], что реакция на окситоцин, в частности, подъем содержания ионов  $Ca^{2+}$  в цитозоле и рост уровня инозитолтрифосфата (ИТФ3) повышается, если клетки предварительно инкубируются совместно с эстрадиолом и, наоборот, эта реакция снижается при воздействии на клетки антиэстрогеновым

препаратом тамоксифеном. Авторы полагают, что окситоцинсенситизирующий эффект эстрогенов обусловлен повышением экспрессии  $G_q$ -белков и/или изоформ фосфолипазы C. В опытах с эритроцитами венозной гепаринизированной крови беременных (все три триметра) женщин показано [2], что окситоцин ( $10^{-7} - 10^{-3}$  МЕ/мл) снижает СОЭ. Эта способность окситоцина частично блокируется антагонистом ОР атозибаном ( $10^{-6}$  г/мл), но усиливается эстрадиола валератом ( $10^{-6}$  г/мл).

**Тестостерон.** Установлено [3], что тестостерон повышает связывание окситоцина с ОР в ЦНС у крыс, но этот эффект объясняется превращением тестостерона в эстрадиол и дигидротестостерон.

**Ионы магния.** Сообщается [4], что для высокого сродства окситоцина к ОР в качестве аллостерического модулятора требуются ионы  $Mg^{2+}$ .

**Холестерин.** Многие авторы полагают, что сродство окситоцина к ОР определяется уровнем холестерина в мембране клетки, т.е. холестерин рассматривается в качестве аллостерического модулятора ОР [4–13]. Это объясняется тем, что холестерин является одним из наиболее распространенных липидов в мембране, определяет текучесть мембраны, а также организацию и функционирование мембранных белков, включая рецепторы, ассоциированные с G-белком (GPCR) [8], к которым относятся и ОР. Так, полагают [8], что липидная сегрегация мембраны имеет решающее значение для сохранения мембранной белковой архитектуры и для направленной транслокации белков (в том числе рецепторов) к сарколемме. Эта сегрегация поддерживается семейством белков (аннексинов) с участием ионов  $Ca^{2+}$ . Показано [6, 12, 13], что содержание холестерина в плазматической мембране определяет аффинность и стабильность связывания окситоцина с ОР, а тем самым влияет на эффективность активации ОР. Это объясняется тем, что холестерин стабилизирует солюбилизированные ОР, защищает их от термической инактивации и протеолитической деградации. В отсутствии необходимого количества холестерина ОР инактивируются в течение нескольких

минут, а в присутствии холестерина ОР повышают свою устойчивость к изменениям pH (pH 4-12). Иначе говоря, холестерин действует как общий стабилизатор ОР. Однако для этого требуется непрерывное поступление холестерина в мембрану из среды, богатой холестерином. В свою очередь на взаимодействие холестерина с ОР влияют стероиды [6]. Если стероиды по своим свойствам схожи с холестерином, то они будут стабилизировать ОР и поддерживать их высокоаффинное состояние, а если стероиды препятствуют транспорту холестерина в мембрану, например, прогестерон, то они будут снижать эффективность активации ОР.

Известно [10, 13], что ОР предпочтительно локализируются в богатых холестерином доменах, или в липидных плотках, которые часто обогащаются белком кавеоллином, образуя инвагинации плазматических мембран, или кавеолы. Если ОР локализованы внутри домена, богатого холестерином, то они проявляют высокое сродство к окситоцину [5, 13]. Показано [5], что истощение (с помощью замещенных циклодекстринов) содержания холестерина в мембране миоцитов миометрия морской свинки снижает эффективность активации ОР, а сами рецепторы утрачивают высокую аффинность к окситоцину. Обработка обедненных холестерином мембран растворимым комплексом циклодекстрина и холестерина восстанавливает содержание холестерина в плазматической мембране и тем самым повышает эффективность активации ОР, т.е. превращает их из низкоаффинных ОР в высокоаффинные ОР. Авторы также установили, что эффект замещения мембранного холестерина другими стероидами зависит от структуры стероида. Однако в опытах с миометрием крысы, морской свинки и человека не удалось подтвердить эту гипотезу [7, 9, 14]. Более того, в этих опытах показано, что избыточное содержание холестерина снижает эффективность активации ОР, а истощение запасов холестерина повышает ее [7, 9, 14]. Так, R. Smith et al. [9] в опытах с полосками миометрия беременных (19-21 день) крыс показали, что повышение содержания холестерина в миоцитах (за счет перфузии полосок раствором, содержащим холестерин или липопротеиды низкой плотности) снижало спонтанную сократительную активность (ССА), судя по частоте и амплитуде фазных сокращений, и реакцию полосок на окситоцин. Удаление же холестерина (перфузия полоски бета-метилциклодекстрином или холестериноксидазой) вызывало противоположный эффект, т.е. повышало эффективность активации ОР. Таким образом, R. Smith et al. [9] подтвердили представление о влиянии холестерина на эффективность активации ОР, но, согласно их данным, направленность этого влияния не совпадает с тем, что предполагали другие авторы [5]. В работе I. Vuxton, J. Vittori [7] также не под-

твердилась гипотеза о том, что истощение запасов холестерина в мембране снижает эффективность активации ОР. Действительно, в опытах с изолированными полосками миометрия морской свинки авторы показали, что истощение холестерина путем обработки полоски бета-метилциклодекстрином (15 мМ) в течение 15 минут повышает ССА, но не снижает реакцию на окситоцин. Все эти изменения были обратимы после того, как полоску вновь обогащали холестерином. Jie Zhang et al. [14] в опытах с полосками миометрия небеременных, беременных и рожаящих женщин показали, что обогащение мембраны миоцитов холестерином (под влиянием липопротеинов низкой плотности или холестерина) снижает ССА и утеростимулирующий эффект окситоцина, а истощение холестерина метил-β-циклодекстрином оказывает противоположное действие.

Таким образом, холестерин влияет на эффективность активации ОР, но характер этого влияния, судя по данным литературы, неоднозначный. Тем не менее, можно утверждать, что все факторы, которые меняют содержание холестерина в мембране, могут изменять эффективность активации ОР. Считается [4, 13], что прогестерон, ингибируя этерификацию холестерина и перенос его в плазматическую мембрану, снижает содержание холестерина в кавеолах. Поэтому непрерывное присутствие высокой концентрации прогестерона во время беременности будет поддерживать ОР миометрия в низкоаффинном состоянии, а предродовое снижение уровня прогестерона, характерное, например, для грызунов, должно повысить транспорт холестерина в мембрану, увеличить содержание холестерина в кавеолах, и тем самым повысить эффективность активации ОР [4, 13]. Однако, у женщин, как известно [15, 16], уровень прогестерона и в родах остается высоким, а, тем не менее, чувствительность к окситоцину возрастает. Мы не исключаем, что этот рост чувствительности к окситоцину обусловлен не повышением эффективности активации ОР, а повышением экспрессии ОР. Известно, что роды у женщин с ожирением часто осложняются слабостью родовой деятельности [15, 17, 18]. Эти данные также не подтверждают гипотезу о том, что наличие холестерина в мембране повышает эффективность активации ОР. Можно согласиться с мнением A. Douglas, M. Ludwig [19] о наличии противоречивых, но интересных данных литературы о способности стероидных гормонов и холестерина модулировать связывание окситоцина с ОР. Очевидно, что вопрос о влиянии холестерина на эффективность активации ОР требует дальнейшего исследования.

**Простагландины (ПГ).** Показано, что физиологический ответ матки на окситоцин зависит от присутствия простагландинов [20, 21]. Однако вопрос о направленности влияния ПГ на эффекты окситоцина

остаётся открытым. Наиболее вероятно, что ПГ повышают эффективность активации ОР, но прямых доказательств этому положению нет. Однако из клинической практики известно, что ПГ не снижают способность окситоцина повышать СДМ [16].

**Эндогенный сенсibilизатор ОР.** Найти эндогенный сенсibilизатор или эндогенный блокатор ОР, т.е. ЭСОР, или ЭБОР в сыворотке крови мужчин, небеременных и беременных женщин и рожениц, подобно найденному нами [15, 22] эндогенному сенсibilизатору бета-АР (ЭСБАР) или эндогенному блокатору бета-АР (ЭББАР), пока не удалось.

**2. Отрицательная модуляция эффективности активации ОР (прогестерон, предсердный натрийуретический гормон).** В литературе имеются сообщения о способности ряда веществ снижать эффективность активации ОР, т.е. проявлять окситоцинблокирующее действие. Среди них — прогестерон и предсердный натрийуретический пептид (ANP).

**Прогестерон.** Выше отмечалось, что прогестерон снижает экспрессию ОР [23–34]. Оказалось, что прогестерон в физиологической концентрации может снижать эффективность активации ОР, т.е. проявлять отрицательную модуляцию, причем, скорее всего, за счет блокирования связывания окситоцина с ОР [32, 35–39]. Так, E. Grazzini et al. [35] сообщили о том, что негативный эффект прогестерона в отношении чувствительности миоэлектрической активности к окситоцину включает прямое, негеномное действие прогестерона на ОР. В опытах с линией клеток яичника китайского хомячка (CHO-cells), в которых искусственно были экспрессированы ОР крысы, прогестерон ингибировал связывание окситоцина с этими рекомбинантными ОР и подавлял окситоцин-индуцированную продукцию инозитолтрифосфата (ИТФ<sub>3</sub>) и мобилизацию ионов Ca<sup>2+</sup>. Эффект прогестерона оказался селективным, так как метаболит прогестерона 5-бета-дигидропрогестерон не оказывал подобного эффекта. Авторы заключают, что их результаты дают первое доказательство прямого взаимодействия между стероидными гормонами и рецепторами, ассоциированными с G-белком, и определяют новый уровень перекрестных взаимных влияний сигнальных путей, индуцируемых пептидными гормонами и стероидными гормонами. K. Dunlap, F. Stormshak [36] сообщали, что прогестерон ингибирует связывание окситоцина с ОР в изолированных мембранах эндометрия мыши. C.V. Bishop, F. Stormshak [37] выявили способность прогестерона ингибировать связывание окситоцина с ОР эндометрия овцы. В частности, в опытах с мембранами эндометрия овариэктомизированных овец прогестерон дозозависимо снижал связывание окситоцина с ОР рецепторами и уменьшал продукцию инозитолтрифосфата (ИТФ<sub>3</sub>) и ПГ в эндометрии, индуцируемую окситоцином. Авторы рассматривают влияние прогестерона как проявление

его негеномного действия. С. Bishop [32] отмечает, что в эндометрии коров экспрессия ОР повышается под влиянием эстрогенов и снижается под влиянием прогестерона, что обусловлено их геномным влиянием. Под влиянием окситоцина в эндометрии повышается синтез ПГФ<sub>2α</sub>. Но этот эффект уменьшается под влиянием прогестерона, который действует негеномно — так как эффект возникает очень быстро, т.е. сразу же после введения прогестерона. Отмечено [5, 40], что прогестерон замедляет связывание окситоцина с ОР и это объясняется тем, что прогестерон уменьшает вход холестерина в мембрану, в результате чего снижается аффинность ОР к окситоцину. Нами [38] в опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс показано, что водорастворимый аналог прогестерона дигидропрогестерон (10<sup>-6</sup> г/мл) при 10-минутном воздействии снижает утеростимулирующий эффект окситоцина (10<sup>-3</sup> МЕ/мл), что расценивается как негеномный эффект прогестерона. A. Patil et al. [39] в опытах с миоэлектрической активностью мышей показали, что прогестерон и 17-гидроксипрогестерона капроат (17-ОНРС) уменьшают силу сокращений, индуцированную окситоцином. В то же время в опытах с эритроцитами венозной гепаринизированной крови беременных (все три триместра) женщин дигидропрогестерон (10<sup>-6</sup> г/мл) повышал способность окситоцина (10<sup>-7</sup> – 10<sup>-3</sup> МЕ/мл) снижать СОЭ, т.е. повышал эффективность активации ОР [41]. Очевидно, что в эритроцитах прогестерон не снижает содержание холестерина и тем самым не уменьшает эффективность активации ОР, а подобно эстрогену, повышает ее. В целом, можно говорить о том, что прогестерон является аллостерическим модулятором ОР, и этот эффект прогестерона является негеномным, т.е. он не обусловлен торможением синтеза ОР, но при этом характер его воздействия может быть как положительным, так и отрицательным, т.е. соответственно, усиливающим эффективность активации ОР, или снижающим. Наиболее вероятно, что направленность действия прогестерона определяется тем сигнальным путем, который начинает функционировать при активации ОР.

**Предсердный натрийуретический пептид (ANP).** Сообщается, что этот пептид снижает эффективность активации ОР [42–44]. Так, W. Potvin, D. Varma [42] в опытах с миоэлектрической активностью крыс (беременных, эстрогено- или прогестерондоминированных) показали, что ANP уменьшает утеростимулирующий эффект окситоцина, как и эффект ПГФ<sub>2α</sub>, вазопрессина, ангиотензина II и серотонина (5-гидрокситриптамина). Аналогично, снижение утеростимулирующего эффекта окситоцина под влиянием ANP выявлено в опытах с миоэлектрической активностью беременных морских свинок [43] и беременных женщин [44].

**Оксид азота.** В опытах с изолированным миоэлектрическим активностью беременных женщин показано [45], что источ-

ник оксида азота препарат глицерилтринитрат ингибирует спонтанную СА, но не предотвращает стимулирующее влияние окситоцина.

**3. Высокочувствительные и низкочувствительные ОР.** Атозибанблокируемые и атозибаннеблокируемые ОР. Многие авторы утверждают, что ОР в отличие от вазопрессиновых рецепторов, представлены только одним типом рецепторов, обладающих высокой аффинностью к окситоцину [4, 13, 21, 46, 47]. Действительно, согласно данным ряда авторов [13, 48], до сих пор клонирован только один тип ОР. Однако в литературе встречаются сообщения о различной чувствительности ОР к окситоцину и различных эффектах атозибана как блокатора ОР, что позволяет предположить наличие подтипов или разновидностей ОР [2, 21, 41, 49–53]. Однако различную аффинность ОР к окситоцину и разнонаправленный эффект атозибана некоторые авторы объясняют различной локализацией ОР в клеточной мембране (в областях, богатых клатрином или, наоборот, бедных клатрином) и/или различными сигнальными путями, которые берут начало от разных G-белков ( $G_q$ -,  $G_s$ -,  $G_i$ -) при активации ОР [5, 13]. В основном, гипотеза о наличии подтипов ОР основана на данных, касающихся влияния окситоцина на адипоциты, на эпителий децидуальной ткани или плодных оболочек, на миоэпителиальные клетки молочной железы и на эритроциты. Действительно, D. Boland, H. Goren [49] говорят о двух типах ОР в адипоцитах – о низкоаффинных и высокоаффинных. При активации ОР адипоцитов, как известно, происходит инсулиноподобный эффект, т.е. липолиз. Авторы нашли, что стабильное связывание радиолгандного 3Н-окситоцина достигается через 45 мин при 21°C и через 10 мин при 37°C. Кроме того, авторы нашли, что при 21°C выявляется один сайт связывания окситоцина, который они идентифицировали как высокоаффинный сайт ( $KD=3,3$  нМ,  $RT=6 \times 10^4$  сайтов на 1 клетку), а при 37°C выявляется два сайта связывания окситоцина — высокоаффинный ( $KD=1,5$  нМ,  $RT=6 \times 10^4$  сайтов на 1 клетку) и низкоаффинный ( $KD=20$  нМ,  $RT=30 \times 10^4$  сайтов на 1 клетку). В обзорной работе М.Е. Григорьева, М.Г. Голубева [21], цитируя эти данные, соглашаются с представлением о неоднородности ОР. Однако в работе K. Yi et al. [52], в которой подтверждено наличие экспрессии мРНК ОР в адипоцитах, указано, что в адипоцитах имеется лишь один вид ОР, но интенсивность экспрессии этих рецепторов зависит от локализации адипоцитов и режима кормления, так как окситоцин способствует липолизу.

Относительно разновидности ОР в клетках амниона и децидуальной ткани известно [53], что при их активации у человека происходит усиление синтеза ПГ, а сигнал от рецепторов передается не через  $G_{\alpha q}$ -белки (как в миоцитах матки), а через  $G_{\alpha i-2}$ - и  $G_{\alpha i-3}$ -белки. При

этом ОР амниона и децидуальной оболочки не ингибируются атозибаном, т.е. являются ОР, не блокируемыми атозибаном ( $OP_{HBA}$ ). Более того, эти рецепторы даже активируются атозибаном, т.е. атозибан усиливает синтез ПГ в этих структурах, в связи с чем эти ОР можно назвать как ОР, активируемые атозибаном ( $OP_{AA}$ ). По мнению этих авторов [53], активация синтеза ПГ под влиянием атозибана происходит через  $G_{\alpha i}$ -белок (чувствительный к коклюшному токсину), после чего происходит активация фактора транскрипции NF- $\kappa B p65$ , а затем активация MAP-киназы ERK1/2 и белка p38. 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.  $G_{\alpha i}$ -белок → активация фактора транскрипции NF- $\kappa B p65$  → активация киназы ERK1/2 и белка p38. Данные S. Kim et al. [53] о наличии  $OP_{HBA}$  в амнионе и децидуальной ткани человека согласуются с данными Jenkin G. [50], согласно которым блокатор ОР препарат САР 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 [50], проведенной на овцах, показано, что имеются два вида ОР, а именно ОР, блокируемые САР, и ОР, не блокируемые САР. С нашей точки зрения, эти данные также указывают на наличие двух подтипов ОР. В то же время, согласно данным A. Hinko, M. Soloff [54], в опытах на кроликах (перед родами и в родах) блокатор ОР блокировал способность окситоцина повышать синтез ПГ в амнионе и в децидуальной ткани и способность окситоцина повышать СДМ. Таким образом, данные A. Hinko, M. Soloff [54] противоречат представлению о существовании  $OP_{BA}$  и  $OP_{HBA}$ . По данным C. Breton et al. [51], в тканях молочной железы крысы во время беременности уровень ОР повышается и достигает максимума при лактации, в то время как в миометрии — уровень ОР достигает максимума в родах, а после родов снижается. Авторы также выявили в тканях молочной железы крысы две разновидности мРНК ОР — 6,7 кб мРНК и 5,4 кб мРНК. В миометрии же крысы 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. В то же время анализ RT-PCR не показал каких-либо признаков различий в кодирующих областях. Это говорит о том, что мРНК ОР в миометрии и мРНК ОР в миоэпителиальных клетках молочной железы кодируют один и тот же рецепторный белок. Введение крысам эстрогена в 5 раз повышало уровни мРНК ОР в миометрии, но не влияло на ее уровень в молочной железе. Эти данные демонстрируют дифференциальный контроль экспрессии ОР в миометрии и

в молочной железе. Однако этот дифференциальный контроль, по-видимому, не связан с экспрессией различных генов ОР. Таким образом, различия между миометрием и молочной железой в отношении ОР касаются лишь размеров мРНК и контроля экспрессии гена.

В опытах с эритроцитами гепаринизированной венозной крови беременных женщин нами также получены данные, косвенно свидетельствующие о наличии двух разновидностей ОР [41] — высокочувствительных и низкочувствительных к окситоцину. При активации первых (при воздействии окситоцина в концентрациях  $10^{-7}$  и  $10^{-6}$  МЕ/мл) СОЭ снижается, а при активации низкочувствительных ОР (при воздействии окситоцина в концентрациях  $10^{-4}$  и  $10^{-3}$  МЕ/мл) СОЭ возрастает. Кроме того, оказалось, что часть ОР эритроцитов блокируется атозибаном ( $10^{-6}$  г/мл) — в основном, это высокочувствительные рецепторы, а часть (низкочувствительные) не блокируется, а даже активируется атозибаном. Это дало повод говорить об ОРБА, ОРНБА и ОРАА. Следует, однако, отметить, что в нашей работе не оценивалось влияние вазопрессина на СОЭ эритроцитов, т.е. не было исключено участие вазопрессинового рецептора в изменении СОЭ под влиянием окситоцина, так как известно [13, 55], что окситоцин может активировать вазопрессинового рецепторы, в том числе  $V_{1A}$ - и  $V_2$ -рецепторы, оказывая при этом, однако, более слабый эффект, чем при активации ОР, а атозибан может блокировать не только ОР, но и вазопрессинового рецепторы типа  $V_{1A}$  [55–58].

В целом, вопрос о подтипах ОР остается открытым, а его решение тесно связано с вопросом о механизмах действия окситоцина, в том числе о сигнальных путях, которые индуцируются при активации ОР. О способности окситоцина индуцировать различные сигнальные системы очень образно сказано в работе A. Strunecká et al. [59], употребивших термин «промискуитет» в отношении ОР. Эти авторы отметили, что во многих тканях выявлены ОР (в ЦНС, кардиомиоцитах, эндотелиальных клетках, различных клетках карциномы), что значительно расширило классические представления о физиологической роли окситоцина. С учетом того, что до сих пор был обнаружен только один единственный тип ОР, авторы полагают, что большое разнообразие физиологических эффектов окситоцина в мозге и в периферических органах объясняется активацией различных сигнальных путей, начинающихся от G-белков. В зависимости от ситуации окситоцин активирует различные G-белки и тем самым индуцирует разные сигнальные пути. Это явление авторы называют как «расщепление» рецептора и G-белка (is called receptor-G-protein promiscuity; промискуитет – неразборчивость, беспорядочность). По мнению этих авторов, даже в одной и той же клет-

ке окситоцин может одновременно активировать несколько сигнальных путей. А сигнальный путь, который будет избран при активации ОР, так же как и его аффинность к окситоцину, вероятнее всего, зависит от места локализации рецептора и наличия в клеточной мембране холестерина [4, 13], о чем детально говорилось выше, а также от способности адаптерного белка бета-аррестина переключать сигнальные пути [60].

**4. Десенситизация ОР и ее механизмы.** Сообщается [13, 24, 60–67], что для миометрии женщин характерно явление десенситизации к окситоцину. Так, согласно данным S. Robinson et al. [65], в опытах с культурой миоцитов матки женщин десенситизация, т.е. снижение утеростимулирующего эффекта окситоцина, наблюдается после 4 часов непрерывного его воздействия. Десенситизация, происходящая после длительной стимуляции окситоцином, может сохраняться в течение нескольких часов или даже дней [67, 68].

Полагают [13, 66, 67, 69], что десенситизация ОР, целью которой является защита клеток от чрезмерной стимуляции окситоцином, реализуется с участием таких механизмов как фосфорилирование ОР, интернализация ОР, подавление транскрипции мРНК ОР и торможение трансляции ОР. Десенситизация может развиваться очень быстро — в течение нескольких секунд или минут, либо медленно. Но во всех случаях она совершается в несколько этапов. Первый этап — это фосфорилирование ОР, которое ингибирует активацию G-белка. Второй этап — связывание ОР с бета-аррестином, что дополнительно предотвращает активацию G-белка и одновременно индуцирует интернализацию (погружение в цитозоль) ОР. Третий этап — это ресенситизация ОР, т.е. возврат части ОР из цитозоля в поверхностную мембрану.

По данным Brenninkmeijer C. [63], фосфорилирование ОР, происходящее на первом этапе десенситизации, возникает при взаимодействии окситоцина с ОР и реализуется с участием киназ рецепторов, ассоциированных с G-белком (GRKs). Они выявлены в миометрии небеременных и беременных женщин и в культивируемых клетках миометрии человека [63]. Среди них имеются такие изоформы как GRK2, GRK4gamma, GRK5 и GRK6[63]. Уже с первых недель беременности повышается экспрессия изоформы GRK6, а в конце беременности возрастает также экспрессия GRK2. Все это повышает скорость развития десенситизации ОР и тем самым препятствует проявлению утеростимулирующего действия окситоцина у беременных женщин. Однако перед родами экспрессия GRK2 и GRK6 снижается, что способствует повышению утеростимулирующего действия окситоцина [63].

Полагают [13, 60], что ключевую роль в развитии десенситизации ОР на втором ее этапе играет бета-аррестин, который после взаимодействия окситоци-

на с ОР привлекается к рецептору. После того, как С-концевой хвост ОР будет фосфорилирован, бета-аррестин присоединяется к ОР и стерически препятствует любой дополнительной связи рецептора с G-белком, т.е. блокирует дальнейшую передачу сигнала от ОР к эффектору. Отметим, что согласно данным литературы [60], бета-аррестины (arrestins) — это универсальные адапторные белки, образующие комплексы с большинством рецепторов, ассоциированных с G-белком, т.е. с GPCR. Этот комплекс образуется после активации рецептора агонистом и его фосфорилирования. За счет присоединения бета-аррестина к рецептору прекращается передача сигнала от него внутрь клетки. Кроме того, бета-аррестин увлекает рецептор в углубление, покрытое клатрином, т.е. в клатриновые ямки, откуда рецептор путем эндоцитоза погружается в цитозоль.

Сообщается [13], что на 3-м этапе десенситизации, т.е. после интернализации фосфорилированного и связанного с бета-аррестином рецептор либо вновь нацеливается на рециркуляцию в клеточную мембрану, либо подвергается деградации с участием лизосомальных ферментов. В работе F. Conti, et al. [69] была проанализирована судьба ОР, погруженных в цитозоль, т.е. после интернализации. В опытах с клетками HEK293T, стабильно экспрессирующие ОР человека, авторы показали, что активация ОР приводит к десенситизации и интернализации. При этом 85% рецепторов возвращаются на поверхность клетки через 4 часа, после чего полностью восстанавливается реакция клеток на окситоцин, судя по изменению активности фосфолипазы C. Авторы убедились в том, что это был именно возврат ОР, т.е. рециркуляция ОР, а не синтез ОР *de novo*. Подобная кинетика интернализации и рециркуляции ОР наблюдалась в отношении эндогенных ОР, т.е. присущих миоцитам матки. Авторы также показали, что взаимодействие ОР с бета-аррестином-2 определяет скорость возвращения рецептора в мембрану клетки — если ОР попадают в везикулы, содержащие малые GTPазы, т.е. Rab5 и Rab4 (маркеры «короткого цикла»), то возврат ОР из цитозоля в мембрану происходит быстро; если же рецепторы попадают в везикулы, в которых есть белок Rab11 (маркер «длинного цикла») или Rab7 (маркер везикул, направляемых в эндосомальные / лизосомальные компартменты), то рецептор, либо возвращается на поверхность клетки, но очень медленно, либо вообще не возвращается, а подвергается лизосомальному расщеплению. Таким образом, судьба ОР определяется тем, какие белки будет содержать везикула, образованная вокруг погруженного в цитозоль рецептора. В целом, авторы заключают, что ОР способны к очень эффективной и полной ресенситизации из-за рециркуляции рецепторов через короткий цикл.

Таким образом, одним из проявлений десенситиза-

ции помимо снижения эффективности активации ОР является уменьшение числа «функционально активных» ОР в составе поверхностной мембраны, что обусловлено процессом быстрой интернализации ОР после их активации и уменьшением их возврата в мембрану или уменьшением их синтеза, о чем свидетельствует и снижение уровня мРНК ОР [13, 24, 61, 62, 64, 67, 70]. Так, по данным С. Plested, A. Bernal [64], число ОР в миоцитах матки значительно уменьшается после воздействия на них окситоцина. S. Adachi, M. Oku [24] показали, что при добавлении окситоцина (1 нМ) к культуре клеток миометрия женщин общая концентрация ОР не изменяется в течение первых 30 минут инкубации, но снижается примерно на 70% через 24 часа. При этом уменьшение поверхностной концентрации ОР подавлялось конканавалином А (ConA), который ингибирует интернализацию рецепторов с клеточной поверхности. Авторы [24] полагают, что длительное воздействие окситоцина приводит не только к дислокации ОР с поверхностной мембраны, но и к их исчезновению в цитозоле. S. Phaneuf et al. [61] в опытах с культурой миоцитов матки женщин показали, что если до начала воздействия окситоцина миоциты содержали  $220 \times 10^3$  мест связывания окситоцина (в расчете на 1 клетку), то после 20-часового непрерывного воздействия окситоцина — лишь  $27 \times 10^3$  мест. Авторы считают, что причиной десенситизации является не столько процесс интернализации, сколько блокада транскрипции и трансляции. Позже эти авторы [62], исследуя миометрий женщин, прооперированных в родах, показали, что при длительных (более 12 часов) родах содержание мРНК ОР было в 50 раз меньше, чем при менее продолжительных (не более 12 ч) родах. Авторы полагают, что снижение мРНК ОР отражает процесс десенситизации и объясняет механизм этого процесса. В следующей работе эти же авторы [70] показали, что потеря в миометрии женщин ОР возникает не только во время спонтанных родов, но и при окситоцин-индуцированных и окситоцин-стимулируемых родах. Они показали, что концентрация ОР перед родами составляет 477 (175–641) фмоль на мг белка (медиана, квартили). Она уменьшалась до 140 (72–206) и 118 (69–75) фмоль на мг белка соответственно при родостимуляции или при индукции родов окситоцином. При этом концентрации мРНК ОР снижались соответственно в 60 и 300 раз. Это говорит о том, что десенситизация ОР — это не лабораторный феномен, а реальный процесс, происходящий в условиях *in vivo*.

Показано [27], что введение беременным крысам *in vivo* атозибана уменьшает уровень ОР, т.е. индуцирует феномен даун-регуляции. Это означает, что десенситизация ОР может быть «спровоцирована» атозибаном как блокатором ОР. При борьбе с преждевременными родами (ПР) при использовании атозибана в ка-

честве токолитика эта ситуация должна способствовать блокаде ПР.

В заключение этого раздела отметим, что согласно данным литературы [60], бета-аррестины участвуют не только в десенситизации ОР, но и реализуют другие, не менее важные функции. В частности, показано, что бета-аррестины могут образовывать комплексы с различными сигнальными белками, включая тирозинкиназу Src и компоненты каскадов киназы ERK1/2 или киназы JNK3, которые являются вариантами MAP-киназы, т.е. активировать эти киназы. Это означает, что с помощью бета-аррестина сигнал от ОР может передаваться на другие сигнальные пути. Иначе говоря, бета-аррестины выполняют роль «стрелочника». Это означает, что привязка бета-аррестина к ОР (или к другим рецепторам) может инициировать вторую волну сигнализации. Это представляет собой новый механизм передачи сигнала от GPCR к эффектору.

### Заключение

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 ОР. Эти рецепторы относятся к родопсиновому типу (класс 1) надсемейства рецепторов, ассоциированных с G-белком (GPCR). До настоящего времени обнаружен только один вид ОР, хотя окситоцин оказывает многочисленные физиологические эффекты. Это объясняется уникальностью ОР, которая состоит в их способности инициировать различные сигнальные пути, передавая сигнал от рецепторов к различным представителям многочисленного семейства G- белков.

ОР представляет собой 7-доменный белок с 3 внеклеточными и 3 внутриклеточными петлями, и у человека состоит из 389 аминокислот, из которых остаток тирозина определяет аффинность к окситоцину. ОР экспрессируются в репродуктивном тракте мужчин и женщин, в многочисленных нейронах головного мозга, в том числе в «просоциальном мозге» и в «эмоциональном мозге», в сердце, в эндотелии сосудов, в пищеварительном тракте, в поджелудочной железе, в тимусе, адипоцитах, в почечном эпителии, в эритроцитах, миоэпителиальных клетках молочных желез, в опухолевых клетках. Особое значение для репродукции имеет экспрессия ОР в миометрии, плодных оболочках, плаценте и децидуальной ткани человека и животных, так как эти рецепторы обеспечивают участие окситоцина в индукции родов и их завершении (в том числе с участием простагландинов) и поэтому экспрессия ОР строго соответствует теку-

щему этапу репродукции и механике родового процесса. Ген ОР находится на хромосоме 3 p25-3p26.2. Он является геном одной копии, состоит из 4 экзонов и 3 интронов, а энхансерная область промотора этого гена содержит ряд важных респонсивных элементов, позволяющих очень тонко регулировать экспрессию ОР, а тем самым – и эффективность их активации окситоцином. Показано, что повышение экспрессии ОР происходит под влиянием эстрогенов, глюкокортикоидов, медиаторов воспаления, цитокинов, липополисахаридов, простагландинов, ядерных транскрипционных факторов, в том числе таких как NF-κB и человеческий гомолог куриного фактора, или MafF, а также под влиянием растяжения матки растущим плодом. Снижение экспрессии ОР происходит под влиянием прогестерона и факторов, повышающих процесс метилирования гена ОР, а также при длительном воздействии на ОР окситоцина как агониста ОР или атозибана как блокатора ОР. Все эти влияния осуществляются за счет воздействия соответствующих ядерных рецепторов или транскрипционных факторов на промотор гена. Существуют и модуляторы, которые негеномно, т.е. не влияя на экспрессию рецепторов, повышают эффективность активации ОР (положительные модуляторы, или экзогенные сенсibilizаторы ОР), либо снижают ее (отрицательные модуляторы). К первой группе факторов относятся эстрогены, ионы Mg<sup>2+</sup>, холестерин, тестостерон и простагландины. Ко второй группе относятся прогестерон и предсердный натрийуретический гормон. Обнаружить эндогенный сенсibilizатор ОР или эндогенный блокатор ОР пока не удалось.

Особая роль для процесса взаимодействия окситоцина с ОР принадлежит холестерину, так как, вероятнее всего, он является своеобразным «стрелочником», определяющим конкретный вид сигнального пути, который активируется под влиянием окситоцина в конкретной ситуации, а также определяет аффинность ОР к его агонистам (окситоцину) и антагонистам (атозибану), что порождает представление о неоднородности ОР.

Для процесса взаимодействия окситоцина с ОР характерно явление десенситизации, т.е. снижение эффективности активации ОР. Десенситизация может развиваться сравнительно быстро (минуты, часы). Десенситизация связана, прежде всего, с фосфорилированием ОР, которое реализуется с участием киназ рецепторов, ассоциированных с G-белком (GRKs). На последующем этапе десенситизации ключевую роль играют бета-аррестины, т.е. адапторные белки, которые увлекают фосфорилированные рецепторы внутрь клетки, т.е. подвергают рецепторы интернализации. Оба этих процесса снижают число функционально активных ОР на поверхностной мембране. В цитозоле часть ОР подвергается разрушению, но боль-

шая часть возвращается в мембрану, т.е. подвергается рециклизации, что приводит к частичному восстановлению эффективности активации этих рецепторов. Еще одним механизмом десенситизации ОР является подавление экспрессии их мРНК под влиянием окситоцина. Явление десенситизации не является лабораторным феноменом, а проявляется в условиях целого организма, что, например, в родах может приводить к развитию слабости родовой деятельности.

В целом, сведения, содержащиеся в обзоре, могут стимулировать разработку новых методов, направленных на использование агонистов и антагонистов ОР с целью индукции родовой деятельности, коррекции слабости родовой деятельности, профилактики атонических маточных кровотечений и лечения угрозы преждевременных родов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 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]
2. 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.
3. Johnson A.E., Coirini H., Insel T.R., McEwen B.S. The regulation of oxytocin receptor binding in the ventromedial hypothalamic nucleus by testosterone and its metabolites. *Endocrinology*. 1991; 128 (2): 891–896. [PMID: 1846593 DOI: 10.1210/endo-128-2-891]
4. 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]
5. Fahrenholz F., Klein U., Gimpl G. Conversion of the myometrial oxytocin receptor from low to high affinity state by cholesterol. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1995; 395: 311–319. [PMID: 8713981]
6. Gimpl G., Fahrenholz F. Cholesterol as stabilizer of the oxytocin receptor. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2002; 1564 (2): 384–392. [PMID: 12175921 DOI: 10.1016/s0005-2736(02)00475-3]
7. Buxton I.L., Vittori J.C. Cholesterol depletion enhances both spontaneous and agonist-evoked uterine smooth muscle contractions in a reversible manner. *Proc West Pharmacol Soc*. 2005; 48: 126–1288. [PMID: 16416677]
8. Draeger A., Wray S., Babiychuk E.B. Domain architecture of the smooth-muscle plasma membrane: regulation by annexins. *Biochemical Journal*. 2005; 387 (2): 309–314. [PMID: 15537390 DOI: 10.1042/BJ20041363]
9. Smith R.D., Babiychuk E.B., Noble K., Draeger A., Wray S. Increased cholesterol decreases uterine activity: functional effects of cholesterol alteration in pregnant rat myometrium. *American Journal of Physiology*

#### REFERENCES

1. 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]
2. 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 [Vliyanie oksitocina i jestradiola na skorost' osedanija jericitocitov 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 Russian).
3. Johnson A.E., Coirini H., Insel T.R., McEwen B.S. The regulation of oxytocin receptor binding in the ventromedial hypothalamic nucleus by testosterone and its metabolites. *Endocrinology*. 1991; 128 (2): 891–896. [PMID: 1846593 DOI: 10.1210/endo-128-2-891]
4. 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]
5. Fahrenholz F., Klein U., Gimpl G. Conversion of the myometrial oxytocin receptor from low to high affinity state by cholesterol. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1995; 395: 311–319. [PMID: 8713981]
6. Gimpl G., Fahrenholz F. Cholesterol as stabilizer of the oxytocin receptor. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2002; 1564 (2): 384–392. [PMID: 12175921 DOI: 10.1016/s0005-2736(02)00475-3]
7. Buxton I.L., Vittori J.C. Cholesterol depletion enhances both spontaneous and agonist-evoked uterine smooth muscle contractions in a reversible manner. *Proc West Pharmacol Soc*. 2005; 48: 126–1288. [PMID: 16416677]
8. Draeger A., Wray S., Babiychuk E.B. Domain architecture of the smooth-muscle plasma membrane: regulation by annexins. *Biochemical Journal*. 2005;

Cell Physiology. 2005; 288 (5): C982–C988. [PMID: 15613497 DOI: 10.1152/ajpcell.00120.2004]

10. Noble K., Zhang J., Wray S. Lipid rafts, the sarcoplasmic reticulum and uterine calcium signalling: an integrated approach. *The Journal of Physiology*. 2006; 570 (1): 29–35. [PMID: 16239270 DOI: 10.1113/jphysiol.2005.098475]

11. Zhang J., Hadlock T., Gent A., Strichartz G.R. Tetracaine-membrane interactions: effects of lipid composition and phase on drug partitioning, location, and ionization. *Biophysical Journal*. 2007; 92 (11): 3988–4001 [PMID: 17351014 DOI: 10.1529/biophysj.106.102434]

12. Sladek C.D., Song Z. Diverse roles of G-protein coupled receptors in the regulation of neurohypophyseal hormone secretion. *Journal of Neuroendocrinology*. 2012; 24 (4): 554–565. [PMID: 22151700 DOI: 10.1111/j.1365-2826.2011.02268.x]

13. 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]

14. Jie Zhang, Kendrick A., Quenby S., Wray S. Contractility and calcium signaling of human myometrium are profoundly affected by cholesterol manipulation: implications for labor? *Reproductive Sciences*. 2007; 14 (5): 456–466. [PMID: 17913965 DOI: 10.1177/1933719107306229]

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

16. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 1218.

17. Bogaerts A., Witters I., Van den Bergh B.R., Jans G., Devlieger R. Obesity in pregnancy: altered onset and progression of labour. *Midwifery*. 2013; 29 (12): 1303–1313. [PMID: 23427851 DOI: 10.1016/j.midw.2012.12.013]

18. O'Brien M., Carbin S., Morrison J.J., Smith T.J. Decreased myometrial p160 ROCK-1 expression in obese women at term pregnancy. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2013; 11 (1): 79. [PMID: 23948067 DOI: 10.1186/1477-7827-11-79]

19. 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]

20. Лейкок Д.Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии. М.: Медицина, 2000: 502.

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

22. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сизова Е.Н., Полежаева Т.В., Хлыбова С.В. Эндогенный сенсibili-

387 (2): 309–314. [PMID: 15537390 DOI: 10.1042/BJ20041363]

9. Smith R.D., Babiychuk E.B., Noble K., Draeger A., Wray S. Increased cholesterol decreases uterine activity: functional effects of cholesterol alteration in pregnant rat myometrium. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2005; 288 (5): C982–C988. [PMID: 15613497 DOI: 10.1152/ajpcell.00120.2004]

10. Noble K., Zhang J., Wray S. Lipid rafts, the sarcoplasmic reticulum and uterine calcium signalling: an integrated approach. *The Journal of Physiology*. 2006; 570 (1): 29–35. [PMID: 16239270 DOI: 10.1113/jphysiol.2005.098475]

11. Zhang J., Hadlock T., Gent A., Strichartz G.R. Tetracaine-membrane interactions: effects of lipid composition and phase on drug partitioning, location, and ionization. *Biophysical Journal*. 2007; 92 (11): 3988–4001 [PMID: 17351014 DOI: 10.1529/biophysj.106.102434]

12. Sladek C.D., Song Z. Diverse roles of G-protein coupled receptors in the regulation of neurohypophyseal hormone secretion. *Journal of Neuroendocrinology*. 2012; 24 (4): 554–565. [PMID: 22151700 DOI: 10.1111/j.1365-2826.2011.02268.x]

13. 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]

14. Jie Zhang, Kendrick A., Quenby S., Wray S. Contractility and calcium signaling of human myometrium are profoundly affected by cholesterol manipulation: implications for labor? *Reproductive Sciences*. 2007; 14 (5): 456–466. [PMID: 17913965 DOI: 10.1177/1933719107306229]

15. Tsirkin V.I., Dvorjanskij S.A. Contractile activity of the uterus (mechanisms of regulation) [Sokratitel'naja aktivnost' matki (mehanizmy reguljaccii)]. Киров: КГМИ, 1997: 270. (in Russian).

16. Ajlamazjan Je.K., Kulakov V.I., Radzinskij V.E., Savel'eva G.M. Obstetrics. National leadership [Akusherstvo. Nacional'noe rukovodstvo]. Moscow: GEOTAR-Media [M.: GJeOTAR-Media], 2009: 1218.

17. Bogaerts A., Witters I., Van den Bergh B.R., Jans G., Devlieger R. Obesity in pregnancy: altered onset and progression of labour. *Midwifery*. 2013; 29 (12): 1303–1313. [PMID: 23427851 DOI: 10.1016/j.midw.2012.12.013]

18. O'Brien M., Carbin S., Morrison J.J., Smith T.J. Decreased myometrial p160 ROCK-1 expression in obese women at term pregnancy. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2013; 11 (1): 79. [PMID: 23948067 DOI: 10.1186/1477-7827-11-79]

19. 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]

затвор бета-адренорецепторов (ЭСБАР) как компонент гуморального звена автономной нервной системы и его аналоги (обзор литературы). Успехи физиологических наук. 2016; 47 (4): 18–42.

23. 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]

24. 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]

25. 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]

26. 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]

27. 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]

28. 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]

29. 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]

30. 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]

31. 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]

32. 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]

33. 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]

34. Yulia A., Johnson M.R. Myometrial oxytocin

20. Lejkok D.F., Vajs P.G. Fundamentals of endocrinology [Osnovy jendokrinologii]. M.: Medicine [M.: Medicina], 2000: 502.

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

22. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Sizova E.N., Polezhaeva T.V., Hlybova S.V. Endogenous sensitizer of beta-adrenergic receptors (ESBAR) as a component of the humoral unit of the autonomic nervous system and its analogues (literature review) [Jendogennyj sensibilizator beta-adrenoreceptorov (JeSBAR) kak komponent gumoral'nogo zvena avtonomnoj nervnoj sistemy i ego analogi (obzor literatury)]. *Successes of physiological sciences [Uspehi fiziologicheskikh nauk]*. 2016; 47 (4): 18–42.

23. 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]

24. 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]

25. 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]

26. 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]

27. 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]

28. 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]

29. 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]

30. 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]

31. Mendelson C.R. Minireview: fetal-maternal

- receptor expression and intracellular pathways. *Minerva Ginecologica*. 2014; 66 (3): 267–280. [PMID: 24971782]
35. Grazzini E., Guillon G., Mouillac B., Zingg H.H. Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature*. 1998; 392 (6675): 509–512. [PMID: 9548257 DOI: 10.1038/33176]
36. Dunlap K.A., Stormshak F. Nongenomic inhibition of oxytocin binding by progesterone in the ovine uterus. *Biology of Reproduction*. 2004; 70 (1): 65–69. [PMID: 12954727 DOI: 10.1095/biolreprod.103.020180]
37. Bishop C.V., Stormshak F. Nongenomic action of progesterone inhibits oxytocin-induced phosphoinositide hydrolysis and prostaglandin F<sub>2</sub>α secretion in the ovine endometrium. *Endocrinology*. 2006; 147 (2): 937–942. [PMID: 16254031 DOI: 10.1210/en.2005-0869]
38. Кадочникова А.С., Крикун А.Д., Марьина А.В., Суворов М.Ю. Влияние 10-минутного воздействия прогестерона на сократительные эффекты окситоцина и серотонина и влияние atosибана на сократительные эффекты окситоцина в опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс. Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: Материалы VIII всероссийской молодежной научной конференции. Киров: ВятГУ, 2016: 74–79.
39. Patil A.S., Swamy G.K., Murtha A.P., Heine R.P., Zheng X., Grotegut C.A. Progesterone Metabolites Produced by Cytochrome P450 3A Modulate Uterine Contractility in a Murine Model. *Reproductive Sciences*. 2015; 22 (12): 1577–1586. [PMID: 26037300 DOI: 10.1177/1933719115589414]
40. 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.
41. 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 atosибана и дидрогестерона. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2017; 14 (4): 399–413 [DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-399-413]
42. Potvin W., Varma D.R. Refractoriness of the gravid rat uterus to tocolytic and biochemical effects of atrial natriuretic peptide. *British Journal of Pharmacology*. 1990; 100 (2): 341–347. [PMID: 1974161 DOI: 10.1111/j.1476-5381.1990.tb15806.x]
43. Carvajal J.A., Buhimschi I.A., Thompson L.P., Aguan K., Weiner C.P. Chorion releases a factor that inhibits oxytocin-stimulated myometrial contractility in the pregnant guinea pig. *Human Reproduction*. 2001; 16 (4): 638–643. [PMID: 11278210 DOI: 10.1093/humrep/16.4.638]
44. Cootauco A.C., Murphy J.D., Maleski J., hormonal signaling in pregnancy and labor. *Molecular Endocrinology*. 2009; 23 (7): 947–9454. [PMID: 19282364 DOI: 10.1210/me.2009-0016]
32. 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]
33. 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]
34. Yulia A., Johnson M.R. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways. *Minerva Ginecologica*. 2014; 66 (3): 267–280. [PMID: 24971782]
35. Grazzini E., Guillon G., Mouillac B., Zingg H.H. Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature*. 1998; 392 (6675): 509–512. [PMID: 9548257 DOI: 10.1038/33176]
36. Dunlap K.A., Stormshak F. Nongenomic inhibition of oxytocin binding by progesterone in the ovine uterus. *Biology of Reproduction*. 2004; 70 (1): 65–69. [PMID: 12954727 DOI: 10.1095/biolreprod.103.020180]
37. Bishop C.V., Stormshak F. Nongenomic action of progesterone inhibits oxytocin-induced phosphoinositide hydrolysis and prostaglandin F<sub>2</sub>α secretion in the ovine endometrium. *Endocrinology*. 2006; 147 (2): 937–942. [PMID: 16254031 DOI: 10.1210/en.2005-0869]
38. Kadochnikova A.S., Krikun A.D., Mar'ina A.V., Suvorov M.Ju. The effect of 10-minute exposure to progesterone on the contractile effects of oxytocin and serotonin and the effect of atosiban on the contractile effects of oxytocin in experiments with longitudinal strips of the uterine horn of non-pregnant rats [Vliyanie 10-minutnogo vozdejstvija progesterona na sokratitel'nye jeffekty oksitocina i serotonina i vliyanie atosibana na sokratitel'nye jeffekty oksitocina v opytah s prodol'nymi poloskami roga matki neberemennyh krysl]. Questions of fundamental and applied physiology in the research of university students: Proceedings of the VIII All-Russian Youth Scientific Conference. [Voprosy fundamental'noj i prikladnoj fiziologii v issledovaniyah studentov vuzov: Materialy VIII vserossijskoj molodezhnoj nauchnoj konferencii]. Kirov: VyatGU, 2016: 74–79.
39. Patil A.S., Swamy G.K., Murtha A.P., Heine R.P., Zheng X., Grotegut C.A. Progesterone Metabolites Produced by Cytochrome P450 3A Modulate Uterine Contractility in a Murine Model. *Reproductive Sciences*. 2015; 22 (12): 1577–1586. [PMID: 26037300 DOI: 10.1177/1933719115589414]
40. 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 [Rol' oksitocina i oksitocinovyh receptorov v reguljacii reproductivnyh

- Blakemore K.J., Slodzinski M.K. Atrial natriuretic peptide production and natriuretic peptide receptors in the human uterus and their effect on myometrial relaxation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008; 199 (4): 429.e1–429.e6. [PMID: 18691685 DOI: 10.1016/j.ajog.2008.05.019]
45. Lau L.C., Adaikan P.G., Arulkumaran S., Ng S.C. Oxytocics reverse the tocolytic effect of glyceryl trinitrate on the human uterus. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2001; 108 (2): 164–168. [PMID:11236116 DOI: 10.1016/s0306-5456(00)00035-8]
46. 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]
47. 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]
48. 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]
49. 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]
50. Jenkin G. Oxytocin and prostaglandin interactions in pregnancy and at parturition. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*. 1992; 45: 97–111. [PMID: 1304035]
51. 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]
52. 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]
53. 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 $\alpha$ i signalling. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016; 420: 11–23. [PMID: 26586210 DOI: 10.1016/j.mce.2015.11.012]
54. Hinko A., Soloff M.S. Characterization of oxytocin receptors in rabbit amnion involved in the funkcij i follikulogeneza]. *Siberian Medical Journal [Sibirskij medicinskij zhurnal]*. 2013; 8: 21–26. (in Russian).
41. Tsirkin V.I., Anisimov K.Ju., Bezmel'ceva O.M., Bushkova E.N., Bratuhina 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 [Oksitocinoreaktivnost' jeritroцитов беремных женщин и рожениц и влияние на нее atosibana i didrogesterona]. *Bulletin of the Ural Medical Medical Sciences [Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskij nauki]*. 2017; 14 (4): 399–413 [ DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-399-413] (in Russian).
42. Potvin W., Varma D.R. Refractoriness of the gravid rat uterus to tocolytic and biochemical effects of atrial natriuretic peptide. *British Journal of Pharmacology*. 1990; 100 (2): 341–347. [PMID: 1974161 DOI: 10.1111/j.1476-5381.1990.tb15806.x]
43. Carvajal J.A., Buhimschi I.A., Thompson L.P., Aguan K., Weiner C.P. Chorion releases a factor that inhibits oxytocin-stimulated myometrial contractility in the pregnant guinea pig. *Human Reproduction*. 2001; 16 (4): 638–643. [PMID:11278210 DOI: 10.1093/humrep/16.4.638]
44. Cootauco A.C., Murphy J.D., Maleski J., Blakemore K.J., Slodzinski M.K. Atrial natriuretic peptide production and natriuretic peptide receptors in the human uterus and their effect on myometrial relaxation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008; 199 (4): 429.e1–429.e6. [PMID: 18691685 DOI: 10.1016/j.ajog.2008.05.019]
45. Lau L.C., Adaikan P.G., Arulkumaran S., Ng S.C. Oxytocics reverse the tocolytic effect of glyceryl trinitrate on the human uterus. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2001; 108 (2): 164–168. [PMID:11236116 DOI: 10.1016/s0306-5456(00)00035-8]
46. 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]
47. 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]
48. 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]
49. 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]

- production of prostaglandin E2. *Endocrinology*. 1992; 130 (6): 3547–3553. [PMID: 1317789 DOI: 10.1210/endo.130.6.1317789]
55. 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]
56. Bossmar T. Treatment of preterm labor with the oxytocin and vasopressin antagonist Atosiban. *Journal of Perinatal Medicine*. 1998; 26 (6): 458–465. [PMID: 10224602 DOI: 10.1515/jpme.1998.26.6.458]
57. Thornton S., Vatish M., Slater D. Oxytocin antagonists: clinical and scientific considerations. *Experimental Physiology*. 2001; 86 (2): 297–302. [PMID: 11429647 DOI: 10.1113/eph8602186]
58. Pierzynski P. Oxytocin and vasopressin V1A receptors as new therapeutic targets in assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011; 22 (1): 9–16. [PMID: 21130036 DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.09.015]
59. 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]
60. Luttrell L.M., Lefkowitz R.J. The role of beta-arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals. *Journal of Cell Science*. 2002; 115 (3): 455–465. [PMID: 11861753]
61. Phaneuf S., Asbóth G., Carrasco M.P., Europe-Finner G.N., Saji F., Kimura T., Harris A., López Bernal A. The desensitization of oxytocin receptors in human myometrial cells is accompanied by down-regulation of oxytocin receptor messenger RNA. *Journal of Endocrinology*. 1997; 154 (1): 7–18. [PMID: 9246933 DOI: 10.1677/joe.0.1540007]
62. Phaneuf S., Asbóth G., Carrasco M.P., Liñares B.R., Kimura T., Harris A., Bernal A.L. Desensitization of oxytocin receptors in human myometrium. *Human Reproduction*. 1998; 4 (5): 625–633. [PMID: 10027616]
63. Brenninkmeijer C.B., Price S.A., Lypez Bernal A., Phaneuf S. Expression of G-protein-coupled receptor kinases in pregnant term and non-pregnant human myometrium. *Journal of Endocrinology*. 1999; 162 (3): 401–408. [PMID: 10467231 DOI: 10.1677/joe.0.1620401]
64. Plested C.P., Bernal A.L. Desensitisation of the oxytocin receptor and other G-protein coupled receptors in the human myometrium. *Experimental Physiology*. 2001; 86 (2): 303–312. [PMID: 11429648 DOI: 10.1113/eph8602187]
65. Robinson C., Schumann R., Zhang P., Young 50. Jenkin G. Oxytocin and prostaglandin interactions in pregnancy and at parturition. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*. 1992; 45: 97–111. [PMID: 1304035]
51. 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]
52. 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]
53. 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]
54. 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]
55. 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]
56. Bossmar T. Treatment of preterm labor with the oxytocin and vasopressin antagonist Atosiban. *Journal of Perinatal Medicine*. 1998; 26 (6): 458–465. [PMID: 10224602 DOI: 10.1515/jpme.1998.26.6.458]
57. Thornton S., Vatish M., Slater D. Oxytocin antagonists: clinical and scientific considerations. *Experimental Physiology*. 2001; 86 (2): 297–302. [PMID: 11429647 DOI: 10.1113/eph8602186]
58. Pierzynski P. Oxytocin and vasopressin V1A receptors as new therapeutic targets in assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011; 22 (1): 9–16. [PMID: 21130036 DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.09.015]
59. 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]
60. Luttrell L.M., Lefkowitz R.J. The role of beta-arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals. *Journal of Cell Science*. 2002; 115 (3): 455–465. [PMID: 11861753]
61. Phaneuf S., Asbóth G., Carrasco M.P., Europe-

- R. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003; 188 (2): 497–502. [PMID: 12592262 DOI: 10.1067/mob.2003.22]
66. 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]
67. 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): 1–8. [PMID: 22190926 PMCID: PMC3235456 DOI: 10.1155/2011/350546]
68. 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]
69. Conti F., Sertic S., Reversi A., Chini B. Intracellular trafficking of the human oxytocin receptor: evidence of receptor recycling via a Rab4/Rab5 «short cycle». *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2009; 296 (3): E532–E542. [PMID: 19126785 DOI: 10.1152/ajpendo.90590.2008]
70. Phaneuf S., Rodríguez Liñares B., Tamby Raja R.L., MacKenzie I.Z., López Bernal A. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-ugmented labour. *J Reprod Fertil*. 2000; 120 (1): 91–97. [PMID: 11006150 DOI: 10.1530/reprod/120.1.91]
- Finner G.N., Saji F., Kimura T., Harris A., López Bernal A. The desensitization of oxytocin receptors in human myometrial cells is accompanied by down-regulation of oxytocin receptor messenger RNA. *Journal of Endocrinology*. 1997; 154 (1): 7–18. [PMID: 9246933 DOI: 10.1677/joe.0.1540007]
62. Phaneuf S., Asbóth G., Carrasco M.P., Liñares B.R., Kimura T., Harris A., Bernal A.L. Desensitization of oxytocin receptors in human myometrium. *Human Reproduction*. 1998; 4 (5): 625–633. [PMID: 10027616]
63. Brennkmeijer C.B., Price S.A., Lypez Bernal A., Phaneuf S. Expression of G-protein-coupled receptor kinases in pregnant term and non-pregnant human myometrium. *Journal of Endocrinology*. 1999; 162 (3): 401–408. [PMID: 10467231 DOI: 10.1677/joe.0.1620401]
64. Plested C.P., Bernal A.L. Desensitisation of the oxytocin receptor and other G-protein coupled receptors in the human myometrium. *Experimental Physiology*. 2001; 86 (2): 303–312. [PMID: 11429648 DOI: 10.1113/eph8602187]
65. Robinson C., Schumann R., Zhang P., Young R. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003; 188 (2): 497–502. [PMID: 12592262 DOI: 10.1067/mob.2003.22]
66. 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]
67. 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): 1–8. [PMID: 22190926 PMCID: PMC3235456 DOI: 10.1155/2011/350546]
68. 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]
69. Conti F., Sertic S., Reversi A., Chini B. Intracellular trafficking of the human oxytocin receptor: evidence of receptor recycling via a Rab4/Rab5 «short cycle». *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2009; 296 (3): E532–E542. [PMID: 19126785 DOI: 10.1152/ajpendo.90590.2008]
70. Phaneuf S., Rodríguez Liñares B., Tamby Raja R.L., MacKenzie I.Z., López Bernal A. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-ugmented labour. *J Reprod Fertil*. 2000; 120 (1): 91–97. [PMID: 11006150 DOI: 10.1530/reprod/120.1.91]

## Авторы

Циркин Виктор Иванович  
Вятский государственный университет  
Доктор медицинских наук, 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. Булгерова, 49  
tsirkin@list.ru

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

Трухин Андрей Николаевич.  
Вятский государственный университет  
Кандидат биологических наук, 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  
Кандидат медицинских наук, 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