



УДК 612.434'73:616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-130-138

РОЛЬ ОКСИТОЦИНА В ЗАЩИТНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

О.В. Боровлева, Д.С. Каскаева, М.М. Петрова, О.Л. Лопатина, А.В. Боровлева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022

Основные положения

• В данном обзоре литературы представлена актуальная информация о связи окситоцина и сердечно-сосудистой системы. Помимо известного действия окситоцин участвует в регуляции и непосредственно синтезируется в сердечно-сосудистой системе. Данный факт свидетельствует о том, что изучение окситоцина как гормона сердечно-сосудистой системы крайне важно, так как при помощи данного пептида в дальнейшем могут быть разработаны механизмы борьбы с патологией сердечно-сосудистой системы.

Резюме

Окситоцин синтезируется в эндотелиальных клетках сердечно-сосудистой системы и осуществляет воздействие путем связывания с окситоциновыми рецепторами. Доказано воздействие окситоцина на тонус сосудистой стенки, артериальное давление, рост и ремоделирование сосудов, а также участие в сердечно-сосудистой регуляции. Хорошо изучено благоприятное влияние окситоцина на размер инфаркта и сократительную функцию сердца при реперфузии. Механизмы этой кардиопротекции окончательно не определены. Опубликованные данные показывают, что лечение окситоцином улучшает работу сердца, уменьшает апоптоз и воспаление и увеличивает васкуляризацию рубцов. Окситоцин стимулирует дифференцировку стволовых клеток в клоны кардиомиоцитов, а также образование эндотелиальных и гладкомышечных клеток, что в свою очередь способствует ангиогенезу. Благоприятное действие окситоцина может включать увеличение поглощения глюкозы кардиомиоцитами, снижение гипертрофии кардиомиоцитов и окислительного стресса. Окситоцин обладает кардиозащитным действием, которое проявляется в уменьшении воспалительной реакции и улучшении сердечно-сосудистой и метаболической функций. Из-за плеiotропной природы эффектов окситоцина последний демонстрирует потенциал в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. В данном обзоре описаны возможные внутриклеточные механизмы действия окситоцина, участвующие в кардиопротекции.

Ключевые слова

Окситоцин • Кардиопротекция • Сердечно-сосудистая система • Рецептор окситоцина • Сердечно-сосудистая регуляция • Заболевания сердечно-сосудистой системы • Ишемическая болезнь сердца

Поступила в редакцию: 01.09.2022; поступила после доработки: 16.10.2022; принята к печати: 25.11.2022

THE ROLE OF OXYTOCIN IN CARDIOVASCULAR PROTECTION

O.V. Borovleva, D.S. Kaskayeva, M.M. Petrova, O.L. Lopatina, A.V. Borovleva

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Partizan Zheleznyak St., 1, Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

Highlights

• This literature review presents up-to-date data on the relationship between oxytocin and cardiovascular system. In addition to widely known action, oxytocin also participates in regulation and is directly synthesized in the cardiovascular system. Thus, studying oxytocin as a hormone of the cardiovascular

Для корреспонденции: Ольга Владимировна Боровлева, olya8516@gmail.com; адрес: ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022

Corresponding author: Olga V. Borovleva, olya8516@gmail.com; address: 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

system is very important, since this peptide can be used for treatment of cardiovascular system pathologies in the future.

Abstract

Oxytocin is synthesized in endothelial cells of the cardiovascular system and exerts its effects by oxytocin receptors. The effect of oxytocin on vascular tone, blood pressure, vascular growth and remodeling, as well as participation in cardiovascular regulation has been proven. The positive effect of oxytocin on infarct size and recovery of contractile function in reperfusion is well studied. It should be noted that the mechanisms of this cardioprotective effect have not yet been studied. Research evidence suggests that oxytocin therapy significantly improves cardiac function, reduces inflammation and apoptosis, and improves scar vascularization. Oxytocin stimulates the transformation of stem cells into clones of cardiomyocytes. Oxytocin promotes angiogenesis by stimulating the formation of endothelial and smooth muscle cells. Increased consumption of glucose by cardiomyocytes, inhibition of cardiomyocyte hypertrophy, and a decrease in oxidative stress are the reasons for the positive effects of oxytocin. Oxytocin reduces inflammation, improves cardiovascular and metabolic function. This is the manifestation of the cardioprotective effect of oxytocin. Potential treatment of cardiovascular diseases with oxytocin is possible due to the pleiotropic nature of oxytocin effects. This review indicates the likely mechanisms of oxytocin action at the cellular level that are involved in cardioprotection.

Keywords

Oxytocin • Cardioprotection • Cardiovascular system • Oxytocin receptor • Cardiovascular regulation • Cardiovascular diseases • Coronary artery disease

Received: 01.09.2022; received in revised form: 16.10.2022; accepted: 25.11.2022

Список сокращений

| | |
|--|---|
| ИМ – инфаркт миокарда | eNOS – эндотелиальная синтаза окиси азота |
| КМЦ – кардиомиоцит | NO – оксид азота |
| ПНП – предсердный натрийуретический пептид | OT – окситоцин |
| Сав – кавеолы | OTR – рецепторы окситоцина |

Окситоцин и сердечно-сосудистая и кардиоренальная системы

В эндотелиальных клетках сердца грызунов и человека присутствует собственная специфическая система окситоцина (OT), которая включает окситоцин и его рецепторы (OTR) [1, 2]. Присутствие OT и OTR в эндотелиальных клетках камер сердца указывает на аутокринную и/или паракринную роль этого пептида. Эффекты OT опосредуются OTR, которые присутствуют в эндотелиальных клетках крупных сосудов [2, 3], а также в микрососудах сердца, которые экспрессируют маркер CD31 и эндотелиальный оксид азота (NO) [4]. У взрослых крыс OTR экспрессируются в клетках во всех камерах сердца, но больше всего их обнаруживается в эндотелии и кардиомиоцитах (КМЦ) [5, 6]. OT выполняет свои функции путем связывания с OTR в клетках сердца или в сосудистой сети, регулируя такую функцию, как уменьшение преднагрузки левого желудочка и инотропное действие на сердце [2].

Окситоцин, локализующийся в эндотелиальных

клетках сосудов, участвует в контроле сосудистого тонуса и кровотока, возобновлении роста эндотелиальных клеток и ремоделирования сосудов [7]; в зависимости от сосудистого русла вызывает как сужение, так и расширение сосудов [8]. В результате системное воздействие OT оказывает значительное влияние на сосудистый тонус, кровоток и давление, а также сердечно-сосудистую регуляцию [1, 9]. Однако мыши с дефицитом OT или OTR, по-видимому, не демонстрируют дефицита сердечной функции [10]. Однако стоит отметить, что сердечно-сосудистая функция нарушается у исследуемых взрослых мышей с ожирением и дефицитом функции OTR. Фактически различия отмечены в базальном уровне артериального давления, функции барорефлекса и вегетативной функции у OT-дефицитных мышей, что подтверждает роль системы OT в сердечно-сосудистой функции [11].

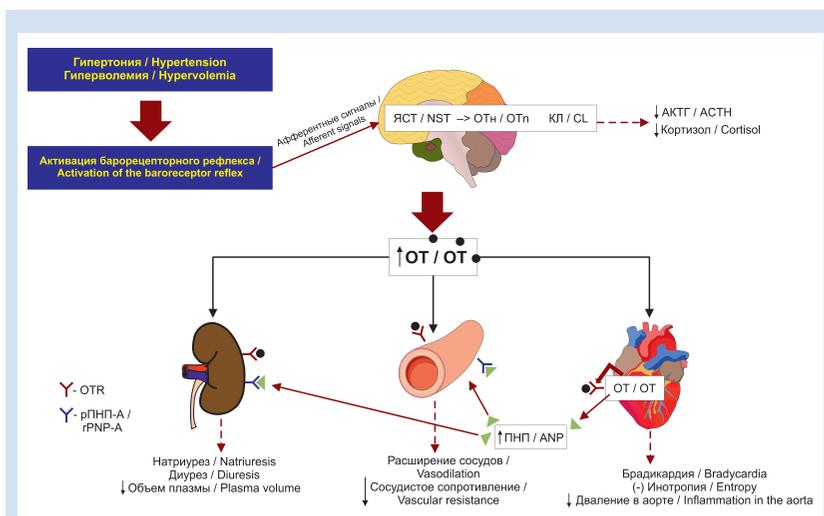
Начиная с первого исследования, посвященного воздействию OT на сердечную систему, четко установлено, что помимо прямого действия OT на сердечно-сосудистую регуляцию эффекты OT также

опосредуются высвобождением предсердного натрийуретического пептида (ПНП) [1]. В экспериментах на изолированном сердце выявлено, что ОТ регулирует коронарное перфузионное давление, индуцируя вазодилатацию артерий коронарного сопротивления. ПНП также участвует во многих полезных действиях, таких как уменьшение внеклеточной жидкости, улучшение фракции выброса сердца и ингибирование как гипертрофии КМЦ, так и фиброза при сердечной недостаточности [1]. ПНП и мозговой натрийуретический пептид являются сильнодействующими диуретическими, натрийуретическими и сосудорасширяющими гормонами, синтезируемыми в сердце, головном мозге и различных периферических тканях [12]. Также NO, ключевой регулятор сердечной и сосудистой функции, участвует во многих действиях в сердце и сосудистом русле с помощью ОТ [1]. Ряд социальных и репродуктивных форм поведения, таких как грудное вскармливание, кожный контакт между матерью и младенцем, а также сексуальная активность наедине или с другими, связаны с сенсорной стимуляцией ОТ [13, 14].

Роль ОТ в регуляции артериального давления изучена достаточно [1, 13, 15, 16]. ОТ регулирует артериальное давление, действуя как через центральные, так и периферические механизмы. Внутричерепные инъекции ОТ воздействуют на артериальное давление. Снижение артериального давления и брадикардия при центральном применении ОТ связаны с повышенной реактивностью α 2-адренергических рецепторов в голубом пятне, ядре солитарного тракта и дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва [13, 16]. Подкожные

инъекции ОТ также могут снижать артериальное давление, воздействуя периферически на сердечно-сосудистую и почечную системы. Действуя через эти системы, ОТ снижает артериальное давление, модулируя вегетативную нервную систему, что приводит к уменьшению частоты сердечных сокращений и сократительной способности. Кроме того, ОТ сокращает сосудистое сопротивление периферических кровеносных сосудов и увеличивает почечный кровоток, оказывая натрийуретический эффект и уменьшая объем циркулирующей крови [15, 16]. Высвобождение ПНП из предсердных КМЦ, опосредованное паракринным действием ОТ, также благоприятно снижает артериальное давление. Это косвенно подавляет синтез ренина и альдостерона и вызывает форсированный диурез [16].

Активация барорецепторного (почечного, аортального и каротидного) рефлекса на увеличение объема крови или гипертонию и последующая интеграция афферентных сигналов в ядро солитарного тракта активируют окситоцинергические нейроны. Это вызывает синтез ОТ из гипоталамуса и выброс его в плазму. В плазме ОТ может связываться с ОТ, обнаруженными в сердце, почках и сосудистой сети. Сердце также является источником ОTR, где он может связываться со своими рецепторами. Активация ОTR в сердце вызывает брадикардию и снижение инотропии, а также высвобождение ПНП и NO. Высвобождение ПНП вызывает расширение сосудов периферических артериол после связывания с рецептором натрийуретического пептида. Воздействие ОТ на периферическую вазодилатацию – это NO-зависимый эффект вазодилатации. ПНП также связывается с рецепторами натрийуретического пептида в почечных сосудах. Физиологические концентрации ОТ и ПНП вызывают расширение артериол, что приводит к диурезу, натрийурезу, калиурезу и уменьшению объема плазмы. Чистый эффект – снижение артериального давления. Известно, что высокие уровни ОТ, центрально продуцируемые окситоцинергической системой или в плазме, подавляют ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». Это снижает высвобождение кортиколиберина из гипоталамуса и выработку адренокортикотропного гормона и кортизола (рисунк).



Роль окситоцина в регуляции артериального давления

Примечание: АКТГ – адренокортикотропный гормон; КЛ – кортиколиберин; ОТ – окситоцин; ОТн – окситоцинергические нейроны; ПНП – предсердный натрийуретический пептид; рПНП-А – рецептор предсердного натрийуретического пептида, тип А; ЯСТ – ядро солитарного тракта; ОTR – рецептор окситоцина.

The role of oxytocin in the regulation of blood pressure

Note: ACTH – adrenocorticotrophic hormone; ANP – atrial natriuretic peptide; CL – corticoliberin; NST – the nucleus of the solitary tract; Oxt – oxytocin; OTn – oxytocinergic neurons; OTR – oxytocin receptor; rPNP-A – atrial natriuretic peptide receptor, type A.

Воздействие окситоцина на регенерацию сердца

Известно об усилении синтеза ОТ и экспрессии ОTR в развивающемся сердце на 21-й день беременности и в первые постнатальные дни [17]. На этой стадии сердечные клетки

интенсивно пролиферируют *in vitro* и содержат многочисленные кардиальные клетки-предшественники (CPCs), которые могут вносить вклад в сердечные репаративные процессы [18]. В нескольких исследованиях предложена роль ОТ в пролиферации клеток [19], а также выдвинуто предположение о том, что ОТ участвует в дифференцировке стволовых клеток в сердечные клоны. В экспериментах для дифференцировки использовали хорошо зарекомендовавшую себя клеточную линию эмбриональной карциномы мыши (P19) для оценки ранней дифференцировки клеток сердца [20]. Эффективная дифференцировка линии клеток P19 зависит от предшествующего образования неадгезирующих клеточных агрегатов, которые могут дифференцироваться во все три зародышевых листка. Обработка агрегатов 10–7M раствором ОТ приводила к образованию колоний пульсирующих клеток, которые были дифференцированы как КМЦ с использованием гистологических, молекулярных и электрофизиологических маркеров [21]. В последующем обнаружено, что активация синтеза NO играет важную роль в ОТ-опосредованной дифференцировке КМЦ, а также что ОТ стимулирует дифференцировку эндотелиальных и гладкомышечных клеток [7], способствуя ангиогенезу.

В ряде сообщений показано, что кардиомиогенез происходит в различных линиях стволовых клеток, включая соматические стволовые клетки (Sca-1) [22], выделенные из предшественников сердечных стволовых клеток взрослых мышей и крыс, идентифицированных как побочная популяция. Эти и другие данные свидетельствуют о том, что ОТ служит естественным кардиоморфогеном [23].

В отличие от системы ОТ в гипоталамусе уровни ОТ и OTR повышаются в постнатальных КМЦ, а затем снижаются у взрослых кардиомиоцитов [17]. Интересно, что хорошо известная и основная кардиомиогенная ретиноевая кислота увеличивает экспрессию ОТ в сердце плода мыши [17]. Соответственно, создание функциональных КМЦ из стволовых клеток с помощью ОТ [21] предложено для сердечной клеточной терапии [19].

Молекулярные сигналы окситоцина в сердце

Кроме того, ОТ участвует в поддержании жизнеспособности и морфологической структуры КМЦ в поврежденном сердце. Чтобы объяснить этот эффект, предложено несколько механизмов действия ОТ в сердечных клетках: снижение апоптоза, гипертрофии и фиброза КМЦ, а также увеличение поглощения и окисления глюкозы. Благоприятные воздействия ОТ также проявляются в результате повышенной клеточной пролиферации и дифференцировки сердечных стволовых клеток [15].

Эффекты ОТ, которые приводят к снижению частоты сердечных сокращений и инотропии, а также расширению сосудов, опосредуются путями через

ПНП – циклический и NO-циклический гуанозинмонофосфат [15]. Существует исследование, которое было выполнено с использованием линии миогенных клеток (H9c2), полученных из эмбрионального миокарда сердца крысы. Эта клеточная линия экспрессирует пути передачи сигналов КМЦ [24] и служит установленной моделью *in vitro* для изучения КМЦ при сердечных патологиях. Исследования подтверждают характеристики кардиоподобных клеток линии H9c2 с точки зрения их сходства со взрослыми КМЦ и скорости митохондриального дыхания, а также актуальности и уязвимости в условиях ишемии и реперфузии [25]. С использованием клеток линии H9c2, подвергнутых моделированию ишемии и реперфузии, исследована роль ОТ в жизнеспособности и устойчивости клеток к апоптозу [26]. Жизнеспособность клеток сохранялась за счет активации OTR, тогда как в клетках, экспрессирующих низкие уровни OTR в результате РНК-опосредованного нокдауна, ОТ увеличивал гибель клеток в условиях ишемии и реперфузии. Лечение ОТ также имело пролиферативное, антиапоптотическое и антифиброзное действия [4].

OTR представляют собой рецепторы, сопряженные с G-белком. Интегральный мембранный белок класса Gq/11α и передача сигналов активируют фосфолипазу C-β, вызывая повышение внутриклеточных уровней образования инозитол-3-фосфата и диацилглицерина при связывании ОТ. В результате стимулируются вход Ca²⁺ из внеклеточного пространства и высвобождение из саркоплазматического ретикулума, что приводит к диссипации митохондриального электрохимического градиента [27]. Активация протеинкиназы C с помощью диацилглицерина сигнализирует о выживании внеклеточной сигнально-регулируемой киназы и нижестоящих мишеней, а мобилизация внутриклеточного Ca²⁺ стимулирует высвобождение ПНП из КМЦ [28]. Сообщалось о кардиозащите с помощью фосфоинозитид-3-киназы и NO при ОТ [29]. Более того, на кроличьей модели инфаркта миокарда (ИМ) активация преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) и внеклеточной сигнально-регулируемой киназы, ключевых молекул, которые обеспечивают передачу сигналов выживания, усиливалась в ишемических областях сердца, обработанного ОТ, но не в контрольных сердцах [29]. Повышенная продукция NO благотворно влияет на функцию сосудов и миокарда и является ключевой молекулой в ангиогенезе, включая передачу сигналов фактора роста эндотелия сосудов через путь фосфоинозитид-3-киназы [30]. Пути киназы кальций-кальмодулинкиназы и активируемой протеинкиназы также активируются в присутствии ОТ в КМЦ. Активация пути активируемой протеинкиназы признана кардиозащитной за счет уменьшения степени апоптоза и повреждения клеток после ишемии и реперфузии [31].

Сигналы, сформированные внутри КМЦ, представляют собой механизм повышения специфичности и эффективности путей передачи сигналов, участвующих в защите [32]. Собранные в кавеолах (Cav), эти везикулярные и мультимолекулярные сигнальные комплексы нацелены на внешнюю митохондриальную мембрану и нарушают активность АТФ-чувствительных калиевых каналов, увеличивая образование активных форм кислорода. Это приводит к активации протеинкиназы С-эпсилон и ингибированию митохондриальной поры в митохондриях и уменьшению повреждения миокарда [33]. В этом отношении известно, что сигналы, действуя через рецептор, связанный с G-белком, вызывают кардиопротекцию как в пре-, так и посткондиционных условиях [34]. Продемонстрировано, что OTR, расположенные внутри и снаружи микродоменов кавеол, инициируют разные сигнальные пути; в зависимости от их локализации OTR может трансактивировать рецептор эпидермального фактора роста и активировать внеклеточную сигнально-регулируемую киназу 1/2, используя разные промежуточные продукты передачи сигналов [35]. Имеются доказательства того, что лечение OT стимулирует образование сигналов в КМЦ. В КМЦ эндотелиальная синтаза окиси азота (eNOS) локализуется в Cav-3, позволяя активировать eNOS рецепторами клеточной поверхности и высвободить NO на клеточной поверхности для межклеточной передачи сигналов [36]. При использовании кардиомиобластов линии H9c2 обнаружено, что ишемия и реперфузия увеличивают экспрессию Cav-3 при значительном взаимодействии с лечением OT. Кроме того, иммунофлуоресцентная микроскопия продемонстрировала, что транслокация Cav-3 с поверхности клетки в перинуклеарную область клетки происходит там, где концентрируются митохондрии [26]. Совместная локализация фосфорилированной протеинкиназы с митохондриальными белками и фосфорилированной формой eNOS подтверждает участие OT в формировании сигналов. Этот эффект подавляется протеинкиназой G. Ингибирование с помощью этого механизма также блокирует благотворное влияние OT на жизнеспособность КМЦ [26]. Вышеописанные механизмы указывают на pleiotropic молекулярные механизмы, участвующие в кардиопротекции.

Защитная роль окситоцина в сердце

Помимо хорошо задокументированной роли OT в классических репродуктивных функциях полученные данные свидетельствуют о том, что активация OT и ПНП-опосредованной передачи сигналов может благоприятствовать сердечно-сосудистой функции во время беременности [14]. Предполагается, что стимуляция OTR и ПНП в сердечно-со-

судистой системе защищает сердечно-сосудистую функцию матери и плода. Однако в литературе представлен ряд сообщений о том, что негативное действие OT после болюсной инъекции при высокой концентрации OT может быть вредным для сердечно-сосудистой системы и повышать риск сердечной недостаточности у матери и потомства [37]. Напротив, продемонстрированы наличие фиброзных отложений, гипертрофия КМЦ, разрежение капилляров в сердце и повышенная экспрессия маркеров сердечной патологии у беременных крыс после ишемии плаценты [38].

Некоторые из этих пагубных последствий предотвращены лечением этанерцептом, растворимым рецептором TNF- α , который активировал eNOS и усиливал OTR, идентифицированный в сердечных микрососудах [38]. Кроме того, активация OTR с использованием эстрогенного стимула генистеина у овариэктомированных крыс была потенциально связана с улучшением структуры аорты и функциональных параметров сердца [4].

При изучении роли системы OT и OTR как полезной или вредной важно учитывать тонкий баланс, который существует между сердечным OTR и уровнями OT, производимыми локально, и концентрацией OT, присутствующей в кровотоке. Более того, опубликованные данные поднимают важный вопрос о том, как естественные вариации в сердечной системе OT могут влиять на патологию и физиологическую обработку OT в сердце. Также важное значение в этой кардиоспецифической сверхэкспрессии модели OTR играет роль аргинин-вазопрессинная система: аргинин-вазопрессин (AVP) и рецепторы к AVP (V1/V2-рецепторы) [1].

OT и ПНП имеют высокое сродство со своими собственными рецепторами, однако, когда эти пептиды вводятся в высоких концентрациях, вероятно перекрестная связь между этими гормонами с OTR и ПНП. Например, в зависимости от концентрации и пути введения OT вызывает диуретические и антидиуретические реакции в почках крыс [39]. При использовании физиологической концентрации диурез и натрийурез стимулируются у грызунов [10] с помощью механизмов, которые включают высвобождение ПНП сердцем и активацию OTR в почках с образованием NO [40]. При наличии фармакологической концентрации OT [41] или хронической инфузии наблюдается антидиуретический эффект. Кроме того, OTR и аналогичные рецепторы (т.е. класс 1 типа родопсина), связанные с G-белком, регулируются изменениями в экспрессии рецептора и резистентности, а также локальными концентрациями OT, подверженными воздействию OTR [42].

Введение экзогенного OT регулирует внутреннюю проводящую систему сердца, обуславливая отрицательный хронотропный эффект [2]. OT вызывает

временный отрицательный инотропный и хронотропный эффекты в изолированном перфузируемом правом предсердии собаки за счет увеличения продукции NO и высвобождения ацетилхолина на парасимпатических постганглионарных нейронах сердца. Снижение хронотропности сердца снижает потребление кислорода и улучшает коронарный и субэндокардиальный кровоток, что приводит к усилению сократительной функции [43]. Продемонстрирована важность этих воздействий ОТ на внутреннюю нервную систему сердца [44]: потребление норадреналина и экспрессия кардиоингибирующих рецепторов стимулировались в сердце хронически социально изолированных животных, получавших ОТ. Это может защитить сердечно-сосудистую систему в условиях стресса, в период активности как симпатической, так и симпатoadrenalной систем. Поэтому с точки зрения фармакотерапии следует разработать аналоги ОТ, чтобы предложить безопасное и эффективное лечение сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Далее рассмотрим механизмы кардиопротективного эффекта ОТ при ишемической болезни сердца, которая в виде острого ИМ и острого коронарного синдрома является частой причиной смерти. Своевременная реперфузия коронарных артерий после острого ИМ имеет решающее значение для восстановления кровотока. Уменьшения объема зоны инфаркта также можно добиться, подвергая сердце повторяющимся коротким периодам ишемии, за которыми следует реперфузия [45].

В доклинических исследованиях на экспериментальных моделях животных выявлены многочисленные молекулярные пути, потенциально участвующие в гибели клеток и доступные для терапевтического вмешательства [46]. Однако применение этих кардиозащитных подходов в соответствующей клинической сфере было разочаровывающим и предложено множество потенциальных причин для этого [47]. Во-первых, пациенты, включенные в данные испытания, как правило, находились в преклонном возрасте и имели несколько коморбидных заболеваний, таких как гиперлипидемия, гипертония, ожирение и диабет; эти условия трудно воспроизвести на животных моделях, используемых в исследовательских целях [46, 48, 49]. Во-вторых, поскольку ИМ является многофакторным, смерть КМЦ происходит через несколько механизмов и путей, влияя на тромбоциты, фибробласты, эндотелиальные, гладкомышечные и иммунные клетки. В этом отношении оптимальная кардиозащита, вероятно, требует применения нескольких комбинаций добавочных или синергетических многоцелевых методов лечения [50].

В этом контексте плейотропная природа ОТ проявляется в качестве значимого гормона, который может обеспечить дополнительные преимущества

при лечении сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Растет признание антиишемического действия ОТ на экспериментальных моделях реперфузионного повреждения. Так, в моделях ишемической болезни сердца у крыс и кроликов ОТ способствовала восстановлению функции левого желудочка за счет уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений и размера зоны инфаркта [29, 43]. Подавление системы ОТ-OTR, вызванное экспериментальным ИМ, может быть купировано с помощью ОТ, вводимого либо до начала ишемии, либо через 7 дней после ишемического повреждения [4].

Кроме того, лечение ОТ улучшило работу сердца, увеличило васкуляризацию рубцов и уменьшило апоптоз. Этот антиапоптотический эффект ОТ и OTR выявлен на проведенных экспериментах с использованием клеток линии H9c2, трансфицированных последовательностями мРНК, комплементарными мРНК OTR. В клетках, экспрессирующих пониженное содержание OTR, обработка ОТ усиливала апоптотический эффект реперфузии, тогда как в контрольных клетках, обработанных скремблированной мРНК, ОТ вызывал значительную защиту [26]. Эти эффекты согласуются с наблюдением, что в ранний период после ИМ у крысы экспрессия мРНК OTR значительно снижается, а затем постепенно увеличивается выше нормальных уровней после лечения ОТ [4].

Заключение

ОТ и OTR продуцируются в сердечно-сосудистой системе и имеют решающее значение в регуляции сердечно-сосудистой функции на раннем этапе развития и во взрослом возрасте. Основные действия ОТ включают регулирование хроно- и инотропии сердца, а также тонуса сосудов сердечного сопротивления. ОТ также участвует в регуляции артериального давления и объема циркулирующей крови через сердечно-почечную ось и высвобождении ПНП и NO. Помимо регуляции и защиты сердечно-сосудистой системы ОТ оказывает сильное антиоксидантное и противовоспалительное действие на КМЦ. В клетках ОТ воздействует на митохондрии, способствуя поглощению глюкозы и уменьшая эффекты активных форм кислорода при реперфузии.

Исследования на животных показывают, что ОТ является не только пептидом, защищающим сердечно-сосудистую систему, но также играет важную роль в гомеостазе сердечно-сосудистой системы и уменьшении тяжести сердечно-сосудистых патологий. Значение ОТ в кардиозащитной передаче сигналов требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

О.В. Боровлева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Каскаева заявляет об отсутствии

конфликта интересов. М.М. Петрова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Лопатина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Боровлева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Боровлева Ольга Владимировна, аспирант кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1385-9418

Каскаева Дарья Сергеевна, кандидат медицинских наук доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0794-2530

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8493-0058

Лопатина Ольга Леонидовна, доктор биологических наук доцент Российско-Японской лаборатории изучения социального поведения научно-исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7884-2721

Боровлева Анна Владимировна, студент лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0245-6621

Вклад авторов в статью

БОВ – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КДС – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПММ – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Финансирование

Авторы статьи заявляют об отсутствии финансирования статьи.

Author Information Form

Borovleva Olga V., Postgraduate student at the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1385-9418

Kaskayeva Darya S., PhD, Associate Professor at the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0794-2530

Petrova Marina M., PhD, Professor at the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8493-0058

Lopatina Olga L., PhD, Associate Professor at the Russian-Japanese Laboratory for Studying Social Behavior, Research Institute for Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Department of Biological Chemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7884-2721

Borovleva Anna V., Student of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0245-6621

Author Contribution Statement

BOV – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KDS – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PMM – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ЛОС – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БАВ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

LOS – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BAV – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Gutkowska J., Jankowski M., Antunes-Rodrigues J. The role of oxytocin in cardiovascular regulation. *Braz J Med Biol Res.* 2014; 47(3): 206-214.
- Houshmand F., Faghihi M., Zahedi S. Role of atrial natriuretic peptide in oxytocin induced cardioprotection. *Heart Lung Circ.* 2015; 24(1): 86-93. doi: 10.1016/j.hlc.2014.05.023.
- Klenerova V., Chottova-Dvorakova M., Skopek P., Sida P., Mistrova E., Slavikova J., et al. Expression of heart oxytocin receptor and its mRNA in two rat strains with different activity of HPA axis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011; 32(6): 805- 810.
- Jankowski M., Wang D., Danalache B., Gangal M., Gutkowska J. Cardiac oxytocin receptor blockade stimulates adverse cardiac remodeling in ovariectomized spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 299(2): 265-274. doi: 10.1152/ajpheart.00487.2009.
- Lipari A., Farina E., Gerbino A., Lipari L. Atrial natriuretic peptide (ANP) and oxytocin-expression in the adult rat and mouse cerebellum. *Cerebellum Ataxias.* 2015; 2: 12. doi: 10.1186/s40673-015-0031-1.
- Wang P., Wang S.C., Yang H., Lv C., Jia S., Liu X., Wang X., Meng D., Qin D., Zhu H., Wang Y.F. Therapeutic Potential of Oxytocin in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Mechanisms and Signaling Pathways. *Front Neurosci.* 2019; 13: 454. doi: 10.3389/fnins.2019.00454.
- Cattaneo M.G., Lucci G., Vicentini L.M. Oxytocin stimulates in vitro angiogenesis via a Pyk-2/Src-dependent mechanism. *Exp Cell Res.* 2009; 315(18): 3210-9. doi: 10.1016/j.yexcr.2009.06.022.
- Japundžić-Žigon N., Lozić M., Šarenac O., Murphy D. Vasopressin & Oxytocin in Control of the Cardiovascular System: An Updated Review. *Curr Neuropharmacol.* 2020; 18(1): 14-33. doi: 10.2174/1570159X17666190717150501.
- Szczepanska-Sadowska E., Wsol A., Cudnoch-Jedrzejewska A., Żera T. Complementary Role of Oxytocin and Vasopressin in Cardiovascular Regulation. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21): 11465. doi: 10.3390/ijms222111465.
- Jankowski M., Danalache B.A., Plante E., Menaouar A., Florian M., Tan J.J., Grygorczyk R., Broderick T.L., Gutkowska J. Dissociation of natriuresis and diuresis by oxytocin molecular forms in rats. *PLoS One.* 2019; 14(7): e0219205. doi: 10.1371/journal.pone.0219205.
- Takayanagi Y., Kasahara Y., Onaka T., Takahashi N., Kawada T., Nishimori K. Oxytocin receptor-deficient mice developed late-onset obesity. *Neuroreport.* 2008; 19(9): 951-955. doi: 10.1097/WNR.0b013e3283021ca9.
- Rubattu S., Calvieri C., Pagliaro B., Volpe M. Atrial natriuretic peptide and regulation of vascular function in hypertension and heart failure: implications for novel therapeutic strategies. *J Hypertens.* 2013; 31(6): 1061-1072. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835ed5eb.
- Buemann B., Uvnäs-Moberg K. Oxytocin may have a therapeutic potential against cardiovascular disease. Possible pharmaceutical and behavioral approaches. *Med Hypotheses.* 2020; 138: 1095- 1097. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109597.
- Szczepanska-Sadowska E., Cudnoch-Jedrzejewska A., Wsol A. The role of oxytocin and vasopressin in the pathophysiology of heart failure in pregnancy and in fetal and neonatal life. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020; 318(3): 639-651. doi: 10.1152/ajpheart.00484.2019.
- Gutkowska J., Jankowski M. Oxytocin revisited: its role in cardiovascular regulation. *J Neuroendocrinol.* 2012; 24(4): 599-608. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02235.x.
- Pyner S. The heart is lost without the hypothalamus. *Handb Clin Neurol.* 2021;182:355-67. doi: 10.1016/B978-0-12-819973-2.00024-1. PubMed PMID: 34266605.
- Danalache B.A., Yu C., Gutkowska J., Jankowski M. Oxytocin-Gly-Lys-Arg stimulates cardiomyogenesis by targeting cardiac side population cells. *J Endocrinol.* 2014; 220(3): 277-89. doi: 10.1530/JOE-13-0305.
- Bollini S., Smart N., Riley P.R. Resident cardiac progenitor cells: at the heart of regeneration. *J Mol Cell Cardiol.* 2011; 50(2): 296-303. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.07.006.
- Noiseux N., Borie M., Desnoyers A., Menaouar A., Stevens L.M., Mansour S., Danalache B.A., Roy D.C., Jankowski M., Gutkowska J. Preconditioning of stem cells by oxytocin to improve their therapeutic potential. *Endocrinology.* 2012; 153(11): 5361-5372. doi: 10.1210/en.2012-1402.
- Zhu H., Zhang Z., Liu Y., Chen Y., Tan Y. Molecular mechanism of cardiac differentiation in P19 embryonal carcinoma cells regulated by Foxa2. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2013; 38(4): 356-364. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.04.004.
- Jankowski M., Broderick T.L., Gutkowska J. The Role of Oxytocin in Cardiovascular Protection. *Front Psychol.* 2020; 11: 21-39. doi: 10.3389/fpsyg.2020.02139.
- Ye J., Boyle A., Shih H., Sievers R.E., Zhang Y., Prasad M., Su H., Zhou Y., Grossman W., Bernstein H.S., Yeghiazarians Y. Sca-1+ cardiosphere-derived cells are enriched for Isl1-expressing cardiac precursors and improve cardiac function after myocardial injury. *PLoS One.* 2012; 7(1): e30329. doi: 10.1371/journal.pone.0030329.
- Danalache B.A., Gutkowska J., Slusarz M.J., Berezowska I., Jankowski M. Oxytocin-Gly-Lys-Arg: a novel cardiomyogenic peptide. *PLoS One.* 2010; 5(10): e13643. doi: 10.1371/journal.pone.0013643.
- Branco A.F., Pereira S.P., Gonzalez S., Gusev O., Rizvanov A.A., Oliveira P.J. Gene Expression Profiling of H9c2 Myoblast Differentiation towards a Cardiac-Like Phenotype. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0129303. doi: 10.1371/journal.pone.0129303.
- Bøtker H.E., Hausenloy D., Andreadou I., Antonucci S., Boengler K., Davidson S.M., Deshwal S., Devaux Y., Di Lisa F., Di Sante M., Efentakis P., Femminò S., García-Dorado D., Gircz Z., Ibanez B., Ilidromitis E., Kaludercic N., Kleinbongard P., Neuhäuser M., Ovize M., Pagliaro P., Rahbek-Schmidt M., Ruiz-Meana M., Schlüter K.D., Schulz R., Skyschally A., Wilder C., Yellon D.M., Ferdinandy P., Heusch G. Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection. *Basic Res Cardiol.* 2018; 113(5): 39. doi: 10.1007/s00395-018-0696-8.
- Gonzalez-Reyes A., Menaouar A., Yip D., Danalache B., Plante E., Noiseux N., Gutkowska J., Jankowski M. Molecular mechanisms underlying oxytocin-induced cardiomyocyte protection from simulated ischemia-reperfusion. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 412: 170-181. doi: 10.1016/j.mce.2015.04.028.
- Gravina F.S., Jobling P., Kerr K.P., de Oliveira R.B., Parkington H.C., van Helden D.F. Oxytocin depolarizes mitochondria in isolated myometrial cells. *Exp Physiol.* 2011; 96(9): 949-956. doi: 10.1113/expphysiol.2011.058388.
- Quan H.X., Jin J.Y., Wen J.F., Cho K.W. Beta1-adrenergic receptor activation decreases ANP release via cAMP-Ca²⁺ signaling in perfused beating rabbit atria. *Life Sci.* 2010; 87(7-8): 246-253. doi: 10.1016/j.lfs.2010.06.022.

29. Kobayashi H., Yasuda S., Bao N., Iwasa M., Kawamura I., Yamada Y., Yamaki T., Sumi S., Ushikoshi H., Nishigaki K., Takemura G., Fujiwara T., Fujiwara H., Minatoguchi S. Postinfarct treatment with oxytocin improves cardiac function and remodeling via activating cell-survival signals and angiogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009; 54(6): 510-519. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181bfac02.
30. Moraes M.S., Costa P.E., Batista W.L., Paschoalin T., Curcio M.F., Borges R.E., Taha M.O., Fonseca F.V., Stern A., Monteiro H.P. Endothelium-derived nitric oxide (NO) activates the NO-epidermal growth factor receptor-mediated signaling pathway in bradykinin-stimulated angiogenesis. *Arch Biochem Biophys.* 2014; 558: 14-27. doi: 10.1016/j.abb.2014.06.011.
31. Gélinas R., Mailloux F., Dontaine J., Bultot L., Demeulder B., Ginion A., Daskalopoulos E.P., Esfahani H., Dubois-Deruy E., Lauzier B., Gauthier C., Olson A.K., Bouchard B., Des Rosiers C., Viollet B., Sakamoto K., Balligand J.-L., Vanoverschelde J.-L., Beauloye C., Horman S., Bertrand L. AMPK activation counteracts cardiac hypertrophy by reducing O-GlcNAcylation. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 374. doi: 10.1038/s41467-017-02795-4.
32. Negro A., Dodge-Kafka K., Kapiloff M.S. Signalosomes as Therapeutic Targets. *Prog Pediatr Cardiol.* 2008; 25(1): 51-56. doi: 10.1016/j.ppedcard.2007.11.012.
33. Pagliaro P., Femminò S., Popara J., Penna C. Mitochondria in Cardiac Postconditioning. *Front Physiol.* 2018; 9: 287. doi: 10.3389/fphys.2018.00287.
34. Quinlan C.L., Costa A.D., Costa C.L., Pierre S.V., Dos Santos P., Garlid K.D. Conditioning the heart induces formation of signalosomes that interact with mitochondria to open mitoKATP channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 295(3): 953-961. doi: 10.1152/ajpheart.00520.2008.
35. 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. doi: 10.1038/sj.onc.1206612.
36. Sanon V.P., Sawaki D., Mjaatvedt C.H., Jourdan-Le Saux C. Myocardial tissue caveolae. *Compr Physiol.* 2015; 5(2): 871-886. doi: 10.1002/cphy.c140050.
37. 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 methylethylgometriner during Caesarean section. *Br J Anaesth.* 2008; 100(5): 683-689. doi: 10.1093/bja/aen071.
38. Gutkowska J., Granger J.P., Lamarca B.B., Danalache B.A., Wang D., Jankowski M. Changes in cardiac structure in hypertension produced by placental ischemia in pregnant rats: effect of tumor necrosis factor blockade. *J Hypertens.* 2011; 29(6): 1203-1212. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283468392.
39. Song Z., Albers H.E. Cross-talk among oxytocin and arginine-vasopressin receptors: Relevance for basic and clinical studies of the brain and periphery. *Front Neuroendocrinol.* 2018; 51: 14-24. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.10.004.
40. Natochin Y.V., Shakhmatova E.I., Bogolepova A.E. Mechanism of Natriuretic Effect of Oxytocin. *Bull Exp Biol Med.* 2020; 168(5): 634-636. doi: 10.1007/s10517-020-04768-y.
41. Natochin Y.V., Golosova D.V. Vasopressin receptor subtypes and renal sodium transport. *Vitam Horm.* 2020; 113: 239-258. doi: 10.1016/bs.vh.2019.08.013.
42. Iovino M., Messana T., Tortora A., Giusti C., Lisco G., Giagulli V.A., Guastamacchia E., De Pergola G., Triggiani V. Oxytocin Signaling Pathway: From Cell Biology to Clinical Implications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021; 21(1): 91-110. doi: 10.2174/1871530320666200520093730.
43. Ondrejčáková M., Ravingerová T., Bakos J., Pancza D., Jezova D. Oxytocin exerts protective effects on in vitro myocardial injury induced by ischemia and reperfusion. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009; 87(2): 137-142. doi: 10.1139/Y08-108.
44. Jovanovic P., Spasojevic N., Puskas N., Stefanovic B., Dronjak S. Oxytocin modulates the expression of norepinephrine transporter, β . Peptides. 2019; 111:132-141. doi: 10.1016/j.peptides.2018.06.008.
45. Penna C., Granata R., Tocchetti C.G., Gallo M.P., Alloati G., Pagliaro P. Endogenous Cardioprotective Agents: Role in Pre and Postconditioning. *Curr Drug Targets.* 2015; 16(8): 843-867. doi: 10.2174/1389450116666150309115536.
46. Ruiz-Meana M., Boengler K., Garcia-Dorado D., Hausenloy D.J., Kaambre T., Kararigas G., Perrino C., Schulz R., Ytrehus K. Ageing, sex, and cardioprotection. *Br J Pharmacol.* 2020; 177(23): 5270-5286. doi: 10.1111/bph.14951.
47. Kleinbongard P., Bøtker H.E., Ovize M., Hausenloy D.J., Heusch G. Co-morbidities and co-medications as confounders of cardioprotection-Does it matter in the clinical setting? *Br J Pharmacol.* 2020; 177(23): 5252-5269. doi: 10.1111/bph.14839.
48. Femminò S., Pagliaro P., Penna C. Obesity and Cardioprotection. *Curr Med Chem.* 2020; 27(2): 230-239. doi: 10.2174/0929867326666190325094453.
49. Penna C., Andreadou I., Aragno M., Beauloye C., Bertrand L., Lazou A., Falcão-Pires I., Bell R., Zuurbier C.J., Pagliaro P., Hausenloy D.J. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols. *Br J Pharmacol.* 2020; 177(23): 5312-5335. doi: 10.1111/bph.14993.
50. Davidson S.M., Ferdinandy P., Andreadou I., Bøtker H.E., Heusch G., Ibáñez B., Ovize M., Schulz R., Yellon D.M., Hausenloy D.J., Garcia-Dorado D.; CARDIOPROTECTION COST Action (CA16225). Multitarget Strategies to Reduce Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(1): 89-99. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.086.

Для цитирования: Боровлева О.В., Каскаева Д.С., Петрова М.М., Лопатина О.Л., Боровлева А.В. Роль окситоцина в защитной функции сердечно-сосудистой системы. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(4): 130-138. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-130-138

To cite: Borovleva O.V., Kaskayeva D.S., Petrova M.M., Lopatina O.L., Borovleva A.V. The role of oxytocin in cardiovascular protection. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(4): 130-138. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-130-138