

РАЗДЕЛ 4 РЕЦЕНЗИИ И ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЕ НОНАПЕПТИДЫ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ: ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ

Томчук О.Н.

HYPOTHALAMIC NONAPEPTIDE AND CARCINOGENESIS: DISCUSSION QUESTIONS

ТОМЧУК О.Н.

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. кафедрой – профессор А.А. Стадников) ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург.

В работе используются данные литературы по проблеме влияния гипоталамических нонапептидов, в частности окситоцина на рост и метастазирование опухоли.

Ключевые слова: Окситоцин, окситоциновые рецепторы, злокачественные новообразования.

The paper used literature data on the impact of hypothalamic nonapeptide oxytocin in particular for tumor growth and metastasis.

Key words: Oxytocin, oxytocin receptors, malignant neoplasms.

Известно, что под гормональным контролем протекают все основные этапы развития организма от момента его рождения до глубокой старости, а также все ключевые процессы его жизнедеятельности. Важным звеном в регуляции многих функций организма выступают гипоталамические нейросекреторные центры [1]. В реализации их функций большая роль отводится гипоталамическим нейропептидам, влияющим на многие процессы в организме: экспрессию генов, формирование клеточного и тканевого фенотипов, цитологическую дифференцировку тканей, поддержание гомеостаза, поведение человека и многие другие [2,3]. Основными нейропептидами являются вазопрессин и окситоцин (ОТ). В то время, как группа гормонов вазопрессина изучена достаточно хорошо, количество исследований, посвященных изучению окситоцина значительно меньше [4]. В связи с этим, целью настоящего обзора явилось освещение данных литературы о структуре, основных свойствах и роли ОТ в регуляции физиологических и патологических процессов

в организме.

ОТ впервые был извлечен Н. Dale из задней доли гипофиза в 1906 г. Химическая структура была установлена Du Vinsand в 1953 г., а ген, кодирующий ОТ открыт в 1983 г. Н. Land [5]. Известно, что ОТ продуцируется и высвобождается крупными нейросекреторными клетками гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы, локализованной в медиальной части передней доли гипоталамуса (включающей парные паравентрикулярные ядра на каждой стороне дорсолатеральной стенки третьего желудочка и парные супраоптические ядра) и в задней доле гипофиза [6]. Паравентрикулярные ядра состоят, в основном, из ОТ-секретирующих нейронов. Аксоны данных пептидхолинергических нейронов идут через гипофизарную ножку в заднюю долю гипофиза, формируя гипоталамо-гипофизарный тракт с образованием аксовазальных контактов, включая формирование телец Геринга. Тельца Геринга представляют расширения терминалей аксонов нейросекреторных клеток гипоталамуса, откуда нейросекрет, по мере необходимости, поступает в общую гемокциркуляцию, оказывая значимое метаболическое действие на весь организм [7].

ОТ представляет собой нонапептид, который состоит из шестичленного кольца, замкнутого дисульфидными связями, а также боковой цепи из 3 аминокислот [8]. Наиболее вероятным предшественником ОТ можно считать аргинин-вазотоцин, сочетающий структурно-функциональные свойства гормонов окситоцинового ряда [9]. Помимо ОТ в гипоталамусе синтезируются белки носители – нейрофизины. Основной функцией нейрофизина, в частности нейрофизина I, является нахождение, связывание, хранение ОТ внутри гранул до выхода в кровоток. ОТ, находящийся в гранулах высвобождается под действием ацетилхолина и катехоламинов. Имеется также небольшое количество ОТ не связанного с нейрофизинем I, самостоятельно проникающего через мембрану нейросекреторных окончаний [10].

Свои физиологические свойства ОТ реализует связываясь с окситоциновым рецептором (ОТР). Его структура была впервые описана в 1992г. [11]. Рецепторы к ОТ экспрессируются в разных тканях организма, но их распространение сильно варьируется как внутри, так и между видами организмов [12]. Основная масса ОТР расположена в цитоплазматической мембране клеток миоэпителиальных клеток молочной железы. В отличие от вазопрессина, имеющего два типа рецепторов, ОТ имеет только один тип рецептора, который кодируется хромосомой 3p26.2. [13].

ОТР представляют собой белки, которые являются представителями семейства родопсина (GPCR), и имеют семь трансмембранных доменов, которые взаимодействуют с семейством G белков [14]. G белки – внутриклеточные белки, передающие информацию с поверхности клетки вглубь нее с последующей активацией различных ферментов. Они могут усиливать или подавлять действие биологически активных веществ [15-19]. Известно три типа G-белков: Gq, Gs и Gi. Белок Gq активирует фосфолипазу C. Белки Gs и Gi, соответственно, стимулируют и ингибируют мембранный фермент аденилатциклазу [20].

Отметим, что G белки по строению являются гетеротримерами, состоящими из трех субъединиц: α , β , γ . Непосредственная роль в передаче сигнала принадлежит α -субъединице, которая отличается от других субъединиц в структурном и функциональном плане, тогда как β - и γ -субъединицы имеют сходное строение. Субъединица α обеспечивает связывание любого G-белка со своим рецептором [21]. Дифференцировка G-белков происходит в зависимости от того, какая α -субъединица ассоциирована с двумя другими субъединицами.

Известно, что связывание ОТ с его рецептором приводит к активации последнего. Этот процесс реализуется тремя различными механизмами с участием G-связывающих протеинов:

1. Основной механизм - Gq11/фосфолипаза C /инозитолтрифосфат каскад. При связывании ОТ с ОТР происходит активация Gq11 и фосфолипазы C, которая расщепляет фосфоинозитолфосфат 2 до инозитолтрифосфата и диацилглицерола. Инозитолтрифосфат связываясь с рецепторами к инозитолтрифосфату и с рианодиновыми рецепторами индуцирует высвобождение кальция из внутриклеточного депо и активацию протеинкиназы C [22].

2. Активация протеина Gq11 приводит к деполяризации мембраны и активации потенциал-зависимых кальциевых каналов. В результате этого происходит высвобождение внутриклеточного кальция, увеличивается его концентрации в

экстрацеллюлярном матриксе, что стимулирует образование протеина кальмодулина. Комплекс Ca^{2+} /кальмодулин активирует кальмодулинкиназу, которая способствует сокращению мышц во время родов [23,24].

3. Дополнительный каскад активации ОТР реализуется через повышение активности митоген-активированной протеинкиназы. В свою очередь митоген-активированная протеинкиназа запускает транскрипцию генов, отвечающих за пролиферативный эффект в тканях. Повышение активности митоген-активированной протеинкиназы, также стимулирует высвобождение внутриклеточного Ca^{2+} и секрецию простагландинов, что способствует сокращению мышечной ткани [25, 26].

Установлено, что ОТР имеются в матке, молочной железе. Однако в последнее время было открыто много различных типов клеток, имеющих данные рецепторы. ОТР обнаружены на эндотелиальных клетках сосудов [27-31], в сердце [32], гипоталамусе, аденогипофизе [33, 34], почечном эпителии [35], остеобластах и астроцитах [36-38]. Кроме связывания с собственными рецепторами ОТ может связываться с вазопрессиновыми V1a- и V2-рецепторами. V1a-рецепторы расположены на гладкомышечных клетках сосудов, гепатоцитах, тромбоцитах [35]. V2-рецепторы имеются на мембране почечного эпителия и на эндотелиальных клетках [39]. При связывания с вазопрессиновыми рецепторами эффекты ОТ более слабые [40].

Эстрогены и прогестерон, соответственно, стимулируют и ингибируют синтез ОТР, поэтому концентрация этих рецепторов в гладкой мускулатуре матки возрастает к концу беременности, достигая своего максимального уровня в первом периоде родов. Подобная динамика увеличения концентрации ОТР наблюдается и в эндометрии, где ОТ стимулирует продукцию простагландинов. Простагландины оказывают влияние на миоциты матки паракринным путем за счет активации сокращений гладких мышц [41].

В молочной железе основной эффект ОТ связан с лактацией. Наличие ОТР на миоэпителиальных клетках приводит к их сокращению под действием ОТ и освобождению секрета [42-44].

Обращает на себя внимание иммуномодулирующая способность ОТ, которая опосредуется его взаимодействиями со специфическими рецепторами, находящимися на поверхности лимфоидных клеток. Так, в эксперименте клетки селезенки мышей фенотипа CD8^+ , стимулированные стафилококковым энтеротоксином А, продуцировали гамма-интерферон под действием ИЛ-2. При отсутствии ИЛ-2, агонисты ОТ полностью восполняли продукцию гамма-интерферона [45], индуцировали пролиферацию и

рост Т-лимфоцитов, предохраняли их от апоптоза и препятствовали развитию иммунологической толерантности [46, 47]. Также отмечено, что многие лимфокины и цитокины способны влиять на чувствительность ОТР к ОТ. При саркоме Капоши, в развитии которой воспалительный компонент играет важную роль, цитокины, вырабатываемые CD8⁺ и CD4⁺ лимфоцитами, регулировали чувствительность ОТР к ОТ [48]. Именно с этим фактом связывают стимулирующий эффект ОТ на пролиферацию эндотелиальных клеток. В тоже время, фактор некроза опухоли α , ИЛ-2, ИЛ-6 не влияли на чувствительность рецепторов к данному нейропептиду, а ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4 подавляли их активность [49, 50].

Важно отметить, что способность синтезировать ОТ характерна не только для клеток гипоталамуса. Установлено, что этой способностью обладают миоэпителиальные клетки молочной железы, как в норме, так и при раке [49, 51-53], а также клетки мелкоклеточного рака легкого [54].

Кроме перечисленных выше эффектов ОТ способен влиять на пролиферацию, рост и миграцию клеток. Единого мнения авторов относительно стимуляции или ингибирования ОТ этих процессов нет. Так, А.Н. Taylor с соавт. отметили, что ОТ стимулирует пролиферацию клеток [30]. Это было отмечено в клетках миометрии [55], астроцитах [56], остеобластах [57]. Однако в исследовании Р. Cassoni был выявлен, напротив, ингибирующий эффект ОТ на процессы клеточной пролиферации [31]. В свою очередь, Y. Ito не обнаружил влияния ОТ на пролиферацию клеток [58], а отдельные исследователи отметили, что при одинаковых условиях и дозах введения ОТ может стимулировать или подавлять пролиферацию клеток [12]. Объясняя этот факт первоначально считали, что противоположные эффекты ОТ на пролиферацию клеток могут быть связаны с активацией различных сигнальных путей, а именно, взаимодействием ОТ с собственным рецептором или рецептором к вазопрессину 2 типа. Согласно этой точке зрения взаимодействие ОТ с ОТР ингибирует пролиферацию, а с рецептором к вазопрессину – стимулирует. Взаимодействие ОТ с вазопрессиновыми рецепторами 2 типа приводит к активации цАМФ-протеинкиназного пути, который является сигнальным для данных рецепторов [59]. В результате этого происходит увеличение уровня внутриклеточного цАМФ и селективного ингибитора протеинкиназы, что в итоге приводит к антипролиферативному эффекту, так как протеинкиназа в норме стимулирует клеточную пролиферацию [60-62].

Другая точка зрения заключается в том, что влияние ОТ на клеточную пролиферацию может быть связано с концентрацией кавеолина-1 в

липидном слое цитоплазматической мембраны клеток. Кавеолин-1 относится к группе мембранных белков, ответственных за процессы клеточной адгезии, роста и выживаемости. При низкой концентрации кавеолина-1 взаимодействие ОТ с ОТР ингибирует пролиферацию клеток. В случае наличия кавеолина-1 в липидном слое мембраны, ОТ обладает сильным стимулирующим действием на клеточную пролиферацию [63, 64].

Существуют работы, свидетельствующие о том, что в регуляции роста клеток под действием ОТ важна роль отводится G α -белку (α -субъединице G-белка). Напомним, что существует три вида G-белков: Gq, Gs и Gi-белки (60). Gi-белки расположены за пределами липидного слоя клеточных мембран, а Gq-белки – внутри липидного слоя. Связь ОТР с Gi-белком ингибирует рост клеток, а с Gq-белком – приводит к активации сигнального пути фосфолипаза C/Ca²⁺, что приводит к стимулированию роста клеток [65].

Влияние ОТ на рост клетки также зависит от уровня холестерина в цитоплазматической мембране. При его повышении происходит стимуляция роста клетки. Примером может служить накопление холестерина в миометрии в конце беременности [66], а также его накопление в солидных опухолях [67].

Интересно влияние ОТ процессы ангиогенеза и клеточной миграции. В частности отмечено, что ОТ стимулирует миграцию эндотелиальных клеток, подобно фактору роста эндотелия сосудов [68]. ОТ связываясь с ОТР, через взаимодействие с Gq-белком, активирует фосфолипазу C. Это приводит к повышению концентрации внутриклеточного кальция. Кальций связывается с кальмодулином и этот комплекс (Ca²⁺/кальмодулин) активирует эндотелиальную синтазу азота (eNOS), что ведет к продукции NO, активации ионизантциклазы и стимуляции миграции. Также ОТ активирует фосфатидилизитол-3-киназа/AKT сигнальный путь, который обеспечивает клеточную миграцию через фосфолипаза C механизм

Стимуляция миграции эндотелиальных клеток в норме и при раке молочной железы происходит с участием протеаз, которые участвуют в разрушении базальной мембраны и ВКМ [69-73].

Учитывая связь ОТ с процессами клеточной пролиферации и миграции особый интерес представляет изучение его роли при злокачественных новообразованиях. Важность этих исследований подчеркивает то, что рецепторы к ОТ были обнаружены в опухолевой ткани при многих злокачественных новообразованиях, например, при раке молочной железы [19, 30, 31, 58], раке толстой кишки [22], при саркоме Капоши [5], раке яичника [67], раке эндометрия [78, 79], раке простаты [80-82], мелкоклеточном раке легкого

[83, 84], нейробластоме [85], остеосаркоме [86], хориокарциноме [83, 84]. Однако представленные данные весьма противоречивы. В ряде работ показана способность ОТ стимулировать пролиферацию эндотелиальных клеток [87, 88], в частности, при саркоме Капоши [89], карциноме толстой кишки [90], нейробластоме и глиобластоме [91], остеобластоме [90]. Эти данные могут свидетельствовать о влиянии ОТ на процессы опухолевого ангиогенеза.

Ряд исследований свидетельствует о том, что ОТ может способствовать пролиферации опухолевых клеток при хориокарциноме [92] и мелко-клеточном раке легкого [83, 84]. В тоже время в большинстве исследований показано, что ОТ может ингибировать клеточную пролиферацию. Этот эффект был отмечен при раке молочной железы [31, 78, 90-93], в частности через эффекты эстрогенов [94], опухолях нервной системы [96], раке эндометрия [60, 78, 79], карциноме толстой кишки [90], раке яичника [67, 96-100], раке простаты [80, 81], нейробластоме [85], остеосаркоме [86]. При остеосаркоме ОТ может обладать двойным эффектом, стимулируя или подавляя клеточную пролиферацию [86].

Относительно влияния ОТ на инвазию опухолевых клеток известно значительно меньше, а полученные данные противоречивы. Ряд авторов свидетельствует об усилении инвазивных свойств клеток рака яичника под воздействием ОТ [101, 102]. Этот факт они объясняют тем, что ОТ способен активировать циклоксигеназа 1 и циклоксигеназа 2, которые являются активаторами матричных металлопротеиназ (MMP-14 и MMP-2). Известно, что MMP участвуют в разрушении клеточных мембран и экстрацеллюлярного матрикса. Повышение их уровня способствует инвазии и метастазированию опухолевых клеток [69-75, 97, 98]. В тоже время, Luo J. et al сообщили, что увеличение концентрации Е-кадгерина напротив, способен подавлять активность MMP-2, что приводит к снижению инвазии при раке яичника и простаты [103-105].

Процессы инвазии тесно связаны со способностью опухолевых клеток к миграции. Стимулирующий эффект ОТ на миграцию клеток был отмечен при раке простаты [106]. Однако, при раке яичника получены противоположные результаты [107]. При внутрибрюшинном введении ОТ подавлял миграцию клеток рака яичника и препятствовал их распространению.

Таким образом данные литературы свидетельствуют о том, что ОТ тесно связан с процессами клеточной пролиферации, миграции и ангиогенеза, которые, как известно, играют ключевую роль в опухолевой прогрессии. Рецепторы к ОТ обнаружены в опухолевой ткани при многих

локализациях злокачественных опухолей. Однако противоречивость полученных данных, наличие различных сигнальных путей взаимодействия ОТ с клетками-мишенями свидетельствует о необходимости дальнейших исследований ОТР в опухолевых тканях различного генеза. Эти работы могут способствовать познанию механизмов опухолевой прогрессии и поиску новых направлений в лечении злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Стадников А.А. Фундаментальные и прикладные аспекты нейроэндокринной регуляции взаимодействий про- и эукариот / А.А. Стадников, Л.В. Ковбык, О.Л. Карташова // Известия Челябинского научного центра. — 2001. — № 4 (13). — С. 88-91.
2. Стадников А.А. О влиянии факторов супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса на рост, клеточную репродукцию и цитодифференцировку эпителия аденогипофиза / А.А. Стадников, А.Л. Поленов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 1997. — Т. 83, № 8. — С. 65-73.
3. Стадников А.А. Фундаментальные и прикладные аспекты нейроэндокринной регуляции взаимодействий про- и эукариот / А.А. Стадников, Л.В. Ковбык, О.Л. Карташова // Известия Челябинского научного центра. — 2001. — №4. — С. 88-91.
4. Григорьева М. Е. Окситоцин: строение, синтез, рецепторы и основные эффекты / М. Е. Григорьева, М. Г. Голубева // Нейрохимия. — 2010. — №2. — С. 93-101.
5. Gimpl G. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation / G. Gimpl, F. Fahrenholz // *Physiological Reviews*. — 2001. — V. 81. — P. 629-683.
6. Стадников А.А., Бухарин О.В. Гипоталамическая нейросекреция и структурно-функциональный гомеостаз про- и эукариот (Морфологические основы реактивности, пластичности и регенерации) / А.А. Стадников, О.В. Бухарин. — Оренбург: ОрГМА, 2012. — 296 с.
7. Стадников А.А. Роль гипоталамических нейропептидов во взаимодействиях про- и эукариот: структурно-функциональные аспекты. / А.А. Стадников. — Екатеринбург: УрО РАН, 2001. — 243 с.
8. Gimpl G. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation / G. Gimpl, F. Fahrenholz // *Physiol. Rev.* — 2001. — V. 81. — P. 629-683.
9. Donaldson Z.R. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality / Z.R. Donaldson, L. J. Youn // *Science*. — 2008. — V. 322. — № 7. — P. 900-904.
10. Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции. / А.Н. Смирнов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 351 с.
11. Ivell R. The structure and regulation of the oxytocin

- receptor / R. Ivell, T. Kimura, D. Muller, K. Augustin, N. Abend, R. Bathgate, R. Telgmann, M. Balvers // *Exp. Physiol.* — 2001. — V. 86. — № 2. — P. 289–296.
12. Kimura T. Structure and expression of a human oxytocin receptor / Kimura T, O. Tanizawa, K. Mori, M.J. Brownstein, H. Okayama // *Nature*. — 1992. — V. 356. — P. 526–529.
13. Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins / F. Arias // *Clin Obstetric and Gynecology*. — 2000. — V. 43. — № 3. — P. 455–468.
14. Huang W. Sodium excretion and renin secretion after continuous versus pulsatile infusion of oxytocin in rats / W. Huang, E. Jacobson, O. Skott, E.M. Stricker, A.F. Sved // *J. Endocrinol.* — 1999. — V. 140. — N 6. — P. 2814–2818.
15. Мельников А.П. Окситоцин: современные представления о механизме действия и клиническом использовании / А.П. Мельников, В.А. Петрухин, В.А. Колесникова, Б.А. Слободянюк // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2009. — № 3. — С. 19–26.
16. Terzidou V. Labor and Inflammation Increase the Expression of Oxytocin Receptor in Human Amnion / V. Terzidou, A.M. Blanks, S.H. Kim // *Biol. Reprod.* — 2011. — V. 84. — P. 546–552.
17. Viero C. Oxytocin: Crossing the bridge between basic science and pharmacotherapy CNS / C. Viero, I. Shibuya, N. Kitamura // *Neuroscience & Therapeutics*. — 2010. — V. 16. — № 5. — P. 138–156.
18. Whittington K. Function and localization of oxytocin receptors in the reproductive tissue of rams / K. Whittington, S.J. Assinder, T. Parkinson // *Reproduction*. — 2001. — V. 122. — P. 317–325.
19. Зинчкеконко В.П. Внутриклеточная сигнализация. / В.П. Зинчкеконко, Зинчкеконко, Л.П., Долгачева. Пущино: Аналитическая микроскопия, 2003. 84 с.
20. Филлипов П.П. Как внешние сигналы передаются внутри клетки / П.П. Филлипов // *Соровский образовательный журнал*. — 1998. — №3. — С. 28–34.
21. Кулес Ф.Г. Рецепторы в клинической фармакологии / Ф.Г. Кулес, В.П. Фисенко // *Пособие для студентов медицинских ВУЗов, аспирантов и практических врачей*. М.: Палей-М, 2001. 162с.
22. Тепляшина Е.А. Роль окситоцина и окситоциновых рецепторов в регуляции репродуктивных функций и фолликулогенеза / Е.А. Тепляшина, О.Л. Лопатина, М.В. Екимова, Е.А. Пожиленкова, А.Б. Салмина // *Сибирский медицинский журнал*. — 2013. — №6. С. 21–25.
23. Тепляшина Е.А. Роль окситоцина и окситоциновых рецепторов в регуляции репродуктивных функций и фолликулогенеза / Е.А. Тепляшина, О.Л. Лопатина, М. В. Екимова, Е.А. Пожиленкова, А.Б. Салмина // *Сибирский медицинский журнал*. — 2013. — № 8. — С. 21–26.
24. Voss A.K. Oxytocin secretion by bovine granulosa cells: effects of stage follicular development, gonadotropins, and coculture with theca interna / A.K. Voss, J.E. Fortune // *Endocrinology*. — 1991. — Vol. 128. — P. 1991–1999.
25. Devost D. Oxytocin-induced activation of eukaryotic elongation factor 2 in myometrial cells is mediated by protein kinase C / D. Devost, M. Carrier, H. Zingg // *Endocrinology*. — 2008. — V. 149. — P. 131–138.
26. Rimoldi V. Oxytocin receptor elicits different EGFR/MAPK activation patterns depending on its localization in caveolin-1 enriched domains / V. Rimoldi, A. Reversi, E. Taverna, // *Oncogene*. — 2003. — V. 22. — P. 6054–6060.
27. Thibonnier M. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors / M. Thibonnier, D.M. Conarty, J.A. Preston, C.L. Plesnicher, R.A. Dweik, S.C. Ersurum // *Endocrinology*. — 1999. — V. 140. — P. 1301.
28. Jankowski M. Oxytocin and its receptors are synthesized in the rat vasculature / M. Jankowski, D. Wang, F. Hajjar, S. Mukaddam-Daher, S.M. McCann, J. Gutkowska // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2000. — V. 97. — P. 6207–6211.
29. Svanstrom M.C. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylethylmeprobamate during / M.C. Svanstrom, B. Biber, M. Hanes, G. Johansson, U. Naslund, E.M. Balfors // *Br. J. Anaesthesia*. — 2008. — V. 100. — №5. — P. 683–689.
30. Taylor A.H. Interaction of vasopressin and oxytocin with human breast carcinoma cells. / A.H. Taylor, V.T. Ang, J.S. Jenkins, J.J. Silverlight, R.C. Coombes, Y.A. Luqmani // *Cancer Res*. — 1990. — №50. — P. 7882–7886.
31. Cassoni P. Oxytocin inhibits proliferation of human breast cancer cell lines. / P. Cassoni, A. Sapino, F. Negro, G. Bussolati // *Virchows Arch*. — 1994. — № 425. — P. 467–72.
32. Gutkowska J. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. / J. Gutkowska, M. Jankowski, C. Lambert, D.S. Mukaddam, H.H. Zingg, Mc S.M. Cann // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1997. — V. 94. — P. 11 704–11 709.
33. Douglas A.J. Quo vadis neurohypophyseal hormone research? / A.J. Douglas, M. Ludwig // *Exp. Physiol.* — 2000. — V. 85. — P. 267–272.
34. Kimura T., Saji F., Nishimori K., Ogita K., Nakamura H., Koyama M., Murata Y. Molecular regulation of the oxytocin receptor in peripheral organs / T. Kimura, F. Saji, K. Nishimori, K. Ogita, H. Nakamura, M. Koyama, Y. Murata // *J. Molecular Endocrinol.* — 2003. — V. 30. — № 2. — P. 109–115.
35. Arpin-Bott M.P. Historadiographic localization of oxytocin and V1a vasopressin binding sites in the kidney of developing and adult rabbit, mouse and

- merione and of adult human / M.P. Arpin-Bott, B. Kaissling, E. Waltisperger, M. Rahin, P. Saussine, M.J. Freund-Mercier, M.E. Stoeckel // *Exp. Nephrol.* — 2002. — V. 10. — № 3. — P. 196–208.
36. Copland A.J. Functional oxytocin receptors discovered in human osteoblasts / A.J. Copland, K.L. Ives, D.J. Simmons, M.S. Soloff // *J. Endocrinol.* — 1999. — V. 140. — P. 4371–4375.
37. Cassioni P. Oxytocin receptors in human adenocarcinomas of the endometrium: presence and biological significance / P. Cassioni, E. Fulcheri, M.L. Carcangiu, A. Stella, S. Deaglio, G. Bussolati // *J. Pathol.* — 2000. — V. 190. — P. 470–477.
38. Cassoni P. Oxytocin induces proliferation and migration in immortalized human dermal microvascular endothelial cells and human breast tumor-derived endothelial cells / P. Cassoni, T. Marrocco, B. Bussolati, E. Allia, I. Munaron, A. Sapino, A. Bussolati // *Mol. Cancer Res.* — 2006. — № 4. — P. 351–359.
39. Голубева М.Г. Участие адренорецепторов в реакциях системы гемостаза на введение дез-глицил-амид-аргинил-вазопрессина. / М.Г. Голубева, Т.М. Калишевская, М.Е. Соловьева // *Вестн. МГУ. Сер. биол.* — 1999. — Т. 36. — № 3. — С. 25–30.
40. Russell J.A. Sex, parturition and motherhood without oxytocin? / J.A. Russell, G. Leng // *J. Endocrinol.* — 1998. — V. 75. — P. 343–359.
41. Фролов Б.А. Физиология и патология нейроэндокринной регуляции. / Б.А. Фролов — М.: Медицина, 2006. 320 с.
42. Nishimori K. Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. / K. Nishimori, L.J. Young, Q. Guo, Z. Wang, T.R. Insel, M.M. Matzuk // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 1996. — № 93. — P. 11699–11704.
43. Olins G.M. Oxytocin-stimulated myosin phosphorylation in mammary myoepithelial cells: roles of calcium ions and cyclic nucleotides. / G.M. Olins, R.D. Bremel // *Endocrinology.* — 1984. — № 114. — P. 1617–1626.
44. Cassoni P. Oxytocin synthesis within the normal and neoplastic breast: First evidence of a local peptide source / P. Cassoni, T. Marrocco, A. Sapino, E. Allia, G. Bussolati // *International journal of oncology.* — 2006. — № 28. — P. 1263–1268.
45. Ширшев С.В. Механизмы действия белково-пептидных гормонов, катехоламинов и простагландинов (глава 2.2) / С.В. Ширшев // *Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции.* Екатеринбург: УрО РАН, 2002. — Т. 1. — С. 161–202.
46. Лебедев В. Ф. Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 тяжелых ранений и травм / В. Ф. Лебедев, В. К. Козлов, С. В. Гаврилин [и др.]. — СПб.: Изд-во Санкт-Петербург. ун-та. — 2002. — 72 с.
47. Самотруева М.А. Пути реализации нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий / М.А. Самотруева, Д.Л. Теплый, И.Н. Тюренков // *Естественные науки.* — 2009. — № 4. — С. 112–130.
48. Cassoni P. Oxytocin is a growth factor for Kaposi's sarcoma cells: evidence of endocrine-immunological cross-talk. / P. Cassoni, A. Sapino, S. Deaglio, B. Bussolati, M. Volante, L. Munaron, A. Albini, A. Torrisi, G. Bussolati // *Res.* — 2002. — № 62. — P. 2406–2413.
49. Rauk P. N. Interleukin-1 β down-regulates the oxytocin receptor in cultured uterine smooth muscle cells. / P.N. Rauk, U. Friebe-Hoffman // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2000. — № 43. — P. 85–91.
50. Schmid B. Transcriptional regulation of oxytocin receptor by interleukin-1 β and interleukin-6. / B. Schmid, S. Wong, B.F. Mitchell // *Endocrinology.* — 2001. — № 142. — P. 1380–1385.
51. Cassoni P. Oxytocin inhibits proliferation of human breast cancer cell lines. / P. Cassoni, A. Sapino, F. Negro, G. Bussolati // *Virchows Arch.* — 1994. — № 425. P. — 467–472.
52. Cassoni P. Oxytocin and oxytocin-analogue F314 inhibit cell proliferation and tumor growth of rat and mouse mammary carcinomas. / P. Cassoni, A. Sapino, M. Papotti, G. Bussolati // *Int J Cancer.* — 1996. — № 66. — P. 817–820.
53. Cassoni P. Oxytocin synthesis within the normal and neoplastic breast: First evidence of a local peptide source / P. Cassoni, T. Marrocco, A. Sapino, E. Allia, G. Bussolati // *international journal of oncology.* — 2006. — № 28. — P. 1263–1268.
54. Péqueux C. Oxytocin synthesis and oxytocin receptor expression by cell lines of human small cell carcinoma of the lung stimulate tumor growth through autocrine/paracrine signaling. / C. Pequeux, C. Breton, J.C. Hendrick, M.T. Hagelstein, H. Martens, R. Winkler, V. Geenen, J.J. Legros // *Cancer Res.* — 2002. — № 62. — P. 4623–4629.
55. Tahara A. Pharmacologic characterization of the oxytocin receptor in human uterine smooth muscle cells. / A. Tahara, J. Tsukada, Y. Tomura, K. Wada, T. Kusayama, N. Ishii, T. Yatsu, W. Uchida, A. Tanaka // *Br J Pharmacol.* — 2000. — № 129. — P. 131–139.
56. Lucas R.L. Astroglia proliferate in response to oxytocin and vasopressin. / R.L. Lucas, A.K. Salm // *Brain Res.* — 1995. — № 681. — P. 218–222.
57. Petersson M. Oxytocin stimulates proliferation of human osteoblast-like cells. / M. Petersson, A. Lagumdzija, A. Stark, E. Bucht // *Peptides.* — 2002. — № 23. — P. 1121–1126.
58. Ito Y. Investigation of the oxytocin receptor expression in human breast cancer tissue using newly established monoclonal antibodies. / Y. Ito, T. Kobayashi, T. Kimura, N. Matsuura, E. Wakasugi, T. Takeda, T. Shimano, Y. Kubota, T. Nobunaga, Y. Makino, C. Azuma, F. Saji, M. Monden // *Endocrinology.* — 1996. — № 137. — P. 773–779.

59. Fay M.J. Oxytocin does not induce a rise in intracellular free calcium in human breast cancer cells. / M.J. Fay, K.A. Longo, W.G. North // *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. — 1999. — № 103. — P. 115–128.
60. Amico J.A. Estradiol and progesterone regulate oxytocin receptor binding and expression in human breast cancer cell lines. / J.A. Amico, P.N. Rauk, H.M. Cai // *Endocrine*. — 2002. — № 18. — P. 79–84.
61. Cassoni P. Presence and significance of oxytocin receptors in human neuroblastomas and glial tumors. / P. Cassoni, A. Sapino, N. Fortunati, G. Bussolati // *Int J Cancer*. — 1998. — № 77. — P. 695–700.
62. Cassoni P. Oxytocin inhibits the proliferation of MDA-MB231 human breast-cancer cells via cyclic adenosine monophosphate and protein kinase A. / P. Cassoni, A. Sapino, N. Fortunati, L. Munaron, B. Chini, G. Bussolati // *Int J Cancer*. — 1997. — V. 72. — P. 340–344.
63. Guzzi F. Localization of the human oxytocin receptor in caveolin-1 enriched domains turns the receptor-mediated inhibition of cell growth into a proliferative response. / F. Guzzi, D. Zanchetta, P. Cassoni, V. Guzzi, M. Francolini, M. Parenti, B. Chini // *Oncogene*. — 2002. — № 7. — P. 1658–1667.
64. Cassoni P. Oxytocin and oxytocin receptors in cancer cells and proliferation. / P. Cassoni, A. Sapino, T. Marrocco, B. Chini, G. Bussolati. // *J Neuroendocrinol*. — 2004. — № 16. — P. 362–364.
65. Reversi A. Receptor Signaling in Myoepithelial and Cancer Cells / A. Reversi, P. Cassoni, B. Chini // *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. — 2005. — № 3. P. 364–367.
66. Rimoldi V. Oxytocin receptor elicits different EGFR/MAPK activation patterns depending on its localization in caveolin-1 enriched domains. / V. Rimoldi, A. Reversi, E. Taverna, P. Rosa, M. Francolini, P. Cassoni, M. Parenti, B. Chini // *Oncogene*. — 2003. — № 22. — P. 6054–6060.
67. Morita T. Oxytocin inhibits the progression of human ovarian carcinoma cells in vitro and in vivo. / T. Morita, K. Shibata, F. Kikkawa, H. Kajiyama, K. Ino, S. Mizutani // *Int J Cancer*. — 2004. — № 109. — P. 525–532.
68. Marchio S. Vascular endothelial growth factor-C stimulates the migration and proliferation of Kaposi's sarcoma cells. / S. Marchio, L. Primo, M. Pagano, G. Palestro, A. Albini, T. Veikkola, I. Cascone, K. Alitalo, F. Bussolino // *J. Biol. Chem*. — 1999. — № 274. — P. 27617–27622.
69. Cassoni P. Oxytocin induces proliferation and migration in immortalized human dermal microvascular endothelial cells and human breast tumor-derived endothelial cells. / P. Cassoni, T. Marrocco, B. Bussolati, E. Allia, L. Munaron, A. Sapino, G. Bussolati // *Mol Cancer Res*. — 2006. — № 4. — P. 351–359.
70. Grange C. Isolation and characterization of breast tumor-derived endothelial cells. / C. Grange, B. Bussolati, S. Bruno, A. Sapino, G. Camussi // *Oncol Rep*. — 2006. — № 15. — P. 381–386.
71. Reversi A. The oxytocin receptor antagonist atosiban inhibits cell growth via a “biased agonist” mechanism. / A. Reversi, V. Rimoldi, T. Marrocco // *J Biol Chem* 2005; № 22: 16311–8.
72. Thibonnier M. Human Vascular Endothelial Cells Express Oxytocin Receptors / M. Thibonnier, D. M. Conarty, J. A. Preston, C. L. Plesnicher, R. A. Dweik, S. C. Erzurum // *Endocrinology*. — 1999. — Vol. 140. — № 3. — P. 1301–1309.
73. Otani A. Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced angiogenic activity in retinal microcapillary endothelial cells. / A. Otani, H. Takagi, K. Suzuma, Y. Honda // *Circ Res*. — 1998. — № 82. — P. 619–628.
74. Thibonnier M. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. / M. Thibonnier, DM. Conarty, JA. Preston, CL. Plesnicher, RA. Dweik, SC. Erzurum // *Endocrinology*. — 1999. — № 140. — P. 1301–1309.
75. Cassoni P. Oxytocin is a growth factor for Kaposi's sarcoma cells: evidence of endocrine-immunological cross-talk. / P. Cassoni, A. Sapino, S. Deaglio // *Cancer Res*. — 2002. — № 62. — P. 2406–2413.
76. Sapino A. Oxytocin receptor within the breast: biological function and distribution. / Sapino A, P. Cassoni, A. Stella, G. Bussolati // *Anticancer Res*. — 1998. — № 18. — P. 2181–2186.
77. Cassoni P. Oxytocin inhibits the proliferation of MDA-MB231 human breast-cancer cells via cyclic adenosine monophosphate and protein kinase A. / P. Cassoni, A. Sapino, N. Fortunati, L. Munaron, B. Chini, G. Bussolati // *Int J Cancer*. — 1997. — № 72. — P. 340–344.
78. Suzuki Y. Possible role of placental leucine aminopeptidase in the antiproliferative effect of oxytocin in human endometrial adenocarcinoma. / Y. Suzuki, K. Shibata, F. Kikkawa, H. Kajiyama, K. Ino, S. Nomura, M. Tsujimoto, S. Mizutani // *Clin Cancer Res*. — 2003. — № 9. — P. 1528–1534.
79. Cassoni P. Oxytocin receptors in human adenocarcinomas of the endometrium: Presence and biological significance. / P. Cassoni, E. Fulcheri, ML. Carcangiu, A. Stella, S. Deaglio, G. Bussolati // *J Pathol*. — 2000. — № 190. — P. 470–477.
80. Cassoni P. Evidence of oxytocin/oxytocin receptor interplay in human prostate gland and carcinomas. / P. Cassoni, T. Marrocco, A. Sapino, E. Allia, G. Bussolati // *Int J Oncol*. — 2004. — № 25. — P. 899–904.
81. Reversi A. The oxytocin receptor antagonist atosiban inhibits cell growth via a “biased agonist” mechanism. / A. Reversi, V. Rimoldi, T. Marrocco, P. Cassoni, G. Bussolati, M. Parenti, B. Chini // *J Biol*

- Chem. — 2005. — № 280. — P. 16311–16318.
82. Cassoni P. Evidence of oxytocin/oxytocin receptor interplay in human prostate gland and carcinomas. / P. Cassoni, T. Marrocco, A. Sapino, E. Allia, G. Bussolati // *Int J Oncol.* — 2004. — №25. — P. 899–904.
83. Pequeux C. Oxytocin- and vasopressin-induced growth of human small-cell lung cancer is mediated by the mitogen-activated protein kinase pathway. / C. Pequeux, B.P. Keegan, M.T. Hagelstein, V. Geenen, J.J. Legros, W.G. North. // *Endocr Relat Cancer.* — 2004. — № 11. — P. 871–885.
84. Pequeux C. Oxytocin synthesis and oxytocin receptor expression by cell lines of human small cell carcinoma of the lung stimulate tumor growth through autocrine/paracrine signaling. / C. Pequeux, C. Breton, J.C. Hendrick, M.T. Hagelstein, H. Martens, R. Winkler, V. Geenen, J.J. Legros // *Cancer Res.* — 2002. — №62. — P. 4623–4629.
85. Cassoni P. Presence and significance of oxytocin receptors in human neuroblastomas and glial tumors. / P. Cassoni, A. Sapino, A. Stella, N. Fortunati, G. Bussolati // *Int J Cancer.* — 1998. — №77. — P. 695–700.
86. Novak JF. A plasmin-derived hexapeptide from the carboxyl end of osteocalcin counteracts oxytocin-mediated growth inhibition of osteosarcoma cells. / JF. Novak, M.B. Judkins, M.I. Chernin, P. Cassoni, G. Bussolati, J.A. Nitcher, S.K. Nishimoto. // *Cancer Res.* — 2000. — №60. — P. 3470–3476.
87. Thibonnier M. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. / M. Thibonnier, D.M. Conarty, J.A. Preston, C.L. Plesnicher, R.A. Dweik, S.C. Erzurum // *Endocrinology.* — 1999. — № 140. — P. 1301–1305.
88. Cassoni P. Oxytocin is a growth factor for Kaposi's sarcoma cells: Evidence of endocrine-immunological cross-talk. / P. Cassoni, A. Sapino, S. Deaglio, B. Bussolati, M. Volante, L. Munaron, A. Albini, A. Torrisi, G. Bussolati // *Cancer Res.* — 2002. — № 62. — P. 2406–2413.
89. Cassoni P. Oxytocin is a growth factor for Kaposi's sarcoma cells: evidence of endocrine-immunological cross-talk. / P. Cassoni, A. Sapino, S. Deaglio, B. Bussolati, M. Volante, L. Munaron, A. Albini, A. Torrisi, G. Bussolati // *Cancer Res.* — 2002. — №62. — P. 2406–2413.
90. Cassoni P. Oxytocin and oxytocin-analogue F314 inhibit cell proliferation and tumour growth of rat and mammary carcinomas. / P. Cassoni, A. Sapino, M. Papotti, G. Bussolati // *Int J Cancer.* — 1996. — № 66. — P. 817–820.
91. Bakos J. Effect of oxytocin on neuroblastoma cell viability and growth. / J. Bakos, V. Strbak, N. Ratulovska, Z. Bacova // *Cell Mol Neurobiol.* — 2012. — №32. — P. 891–896.
92. Morita T. Oxytocin inhibits the progression of human ovarian carcinoma cells in vitro and in vivo / T. Morita, K. Shibata, F. Kikkawa, H. Kajiyama, K. Ino, S. Mizutani // *Int. J. Cancer.* — 2004. — № 109. — P. 525–532.
93. Cassoni P. Oxytocin inhibits proliferation of human breast cancer cell lines. / P. Cassoni, A. Sapino, F. Negro, G. Bussolati // *Virchows Arch.* — 1994. — № 425. — P. 467–72.
94. Reversi A. Oxytocin Receptor Signaling in Myoepithelial and Cancer Cells / A. Reversi, P. Cassoni, B. Chini // *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia.* — 2005. — № 3. P. 365–369.
95. Cassoni P. Presence and significance of oxytocin receptors in human neuroblastomas and glial tumors. / P. Cassoni, A. Sapino, A. Stella, N. Fortunati, and G. Bussolati // *Int. J. Cancer.* — 1998. — № 77. — P. 695–700.
96. Cassoni P. Antiproliferative effect of oxytocin through specific oxytocin receptors in human neuroblastoma and astrocytoma cell lines. / P. Cassoni, A. Sapino, A. Stella, G. Bussolati // *Exp Med Biol.* — 1998. — № 449. — P. 245–246.
97. Cassoni P. Presence and significance of oxytocin receptors in human neuroblastomas and glial tumors. / P. Cassoni, A. Sapino, A. Stella, N. Fortunati, G. Bussolati // *Int J Cancer.* — 1998. — № 77. — P. 695–700.
98. Fay M. J. Oxytocin does not induce a rise in intracellular free calcium in human breast cancer cells. / M.J. Fay, J. Du, K.A. Longo, W.G. North // *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* — 1999. — № 103. — P. 115–28.
99. Cassoni P. Oxytocin receptors in human adenocarcinoma of the endometrium: presence and biological significance. / P. Cassoni, E. Fulcheri, M.L. Carcangiu, A. Stella, S. Deaglio, G. Bussolati // *J Pathol.* — 2000. — №190. — P. 470–477.
100. Suzuki Y. Possible role of placental leucine aminopeptidase (P-LAP) in the antiproliferative effect of oxytocin in human endometrial adenocarcinoma. / Y. Suzuki, K. Shibata, F. Kikkawa, H. Kajiyama, K. Ino, S. Nomura, M. Tsujimoto, S. Mizutani // *Clin Cancer Res.* — 2003. — № 9. — P. 1528–1534.
101. Mignon C. Assignment of the human membrane-type matrix metalloproteinase (MMP14) gene to 14q11-q12 by in situ hybridization. / C. Mignon, A. Okada, M.G. Mattei, P. Basset // *Genomics.* — 1995. — № 28. — P. 360–361.
102. Dery M-C. Oxytocin Increases Invasive Properties of Endometrial Cancer Cells Through Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT-Dependent Up-Regulation of Cyclooxygenase-1, -2, and X-Linked Inhibitor of Apoptosis Protein / M-C. Dery, P. Chaudhry, V. Leblanc, S. Parent, A. Fortier, E. Asselin // *Biology of reproduction.* — 2011. — № 85. — P. 1133–1142.
103. Morita T. Oxytocin inhibits the progression of

human ovarian carcinoma cells in vitro and in vivo / T. Morita, K. Shibata, F. Kikkawa, H. Kajiyama, K. Ino, S. Mizutani // *Int. J. Cancer*. — 2004. — № 109. — P. 525–532.

104. Luo J. Suppression of prostate cancer invasive potential and matrix metalloproteinase activity by E-cadherin transfection. / J. Luo, D.M. Lubaroff, M. J. Hendrix // *Cancer Res*. — 1999. — № 59. — P. 3552–3556.

105. Yano T, Yamasaki H. Regulation of cellular invasion and matrix metalloproteinase activity in HepG2 cell by connexin 26 transfection / T. Yano, H. Yamasaki // *Mol Carcinog*. — 2001. — V 31. — P 101–109.

106. Kajiyama H. Peptidase IV overexpression induces up-regulation of E-cadherin and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, resulting in decreased

invasive potential in ovarian carcinoma cells / H. Kajiyama, F. Kikkawa, E. Khin, K. Shibata, K. Ino, S. Mizutani // *Dipeptidyl Cancer Res*. — 2003. — V 63. — P. 2278 – 2283.

107. Morita T. Oxytocin inhibits the progression of human ovarian carcinoma cells in vitro and in vivo / T. Morita, K. Shibata, F. Kikkawa, H. Kajiyama, K. Ino, S. Mizutani // *Int J Cancer*. — 2004. — V. 109. — P 525–532.

Авторская справка

Томчук Олеся Николаевна, Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, аспирант. 460021 г.Оренбург, ул. Мало-луговая, 3г; Тел.: 89228364051; e-mail: Tom-chukk@yandex.ru