

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-12-18>
УДК 616.12:615.038:577.175.346

Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Окситоцин

С.В. Попов, Л.Н. Маслов, А.В. Мухомедзянов,
А.С. Слидневская, А. Кан, Н.В. Нарыжная, Ю.К. Подоксенов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ),
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Повсеместное внедрение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в лечение острого инфаркта миокарда (ОИМ) привело к существенному снижению смертности от ОИМ в развитых странах. Однако в последние 10 лет заметного снижения внутригоспитальной смертности от ОИМ не наблюдается. Вполне очевидно, что назрела настоятельная необходимость в разработке новых лекарственных препаратов, которые смогли бы эффективно предупреждать реперфузионное повреждение сердца после успешной реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии. Прототипом для создания подобных лекарственных препаратов могли бы стать энзимоустойчивые пептидные агонисты окситоциновых рецепторов. Показано, что окситоцин способен избирательно предупреждать реперфузионное повреждение сердца. Кардиопротекторный эффект окситоцина при коронароокклюзии и реперфузии миокарда характеризуется уменьшением размера инфаркта, улучшением сократимости сердца, снижением частоты возникновения желудочковых аритмий. Кроме того, окситоцин ингибирует апоптоз и пироптоз кардиомиоцитов при гипоксии / реоксигенации. Установлено, что в окситоцин-индуцированном повышении устойчивости сердца к ишемии / реперфузии участвуют киназы, NO-синтаза и гуанилилциклаза.

Ключевые слова:	пептиды; кардиопротекторные препараты; ишемия/реперфузия; кардиопротекторный эффект; окситоцин.
Финансирование:	работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-65-10017. Раздел, посвященный ишемическому preconditionированию и посткондиционированию, подготовлен в рамках государственного задания 122020300042-4.
Для цитирования:	Попов С.В., Маслов Л.Н., Мухомедзянов А.В., Слидневская А.С., Кан А., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К. Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Окситоцин. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):12–18. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-12-18 .

Peptides are cardioprotective drugs of the future. Oxytocin

Sergey V. Popov, Leonid N. Maslov, Alexander V. Mukhomedzyanov,
Alisa.S. Slidnevskaya, Artur Kan, Natalia V. Naryzhnaya, Yuri K. Podoksenov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC),
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

The widespread introduction of percutaneous coronary intervention (PCI) in the treatment of acute myocardial infarction (AMI) caused a significant reduction in the mortality rate from AMI in developed countries. However, over the past 10 years, there was no significant reduction in in-hospital mortality from AMI. It is clear that there is an urgent need to develop novel drugs that could effectively prevent reperfusion injury of the heart after successful recanalization of the infarct-related coronary artery.

✉ Мухомедзянов Александр Валерьевич, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Enzyme-resistant peptide agonists of the oxytocin receptor could become a prototype for the creation of such drugs. It was shown oxytocin could selectively prevent cardiac reperfusion injury. The cardioprotective effect of oxytocin in coronary artery occlusion and myocardial reperfusion is distinguished by a decrease in infarct size, an improvement in cardiac contractility, and a decrease in the incidence of ventricular arrhythmias. In addition, oxytocin inhibits apoptosis and pyroptosis of cardiomyocytes in hypoxia/reoxygenation. It has been established that kinases, NO-synthase, and guanylyl cyclase are involved in an oxytocin-induced increase in cardiac resistance to ischemia / reperfusion.

Keywords: peptides; cardioprotective drugs; ischemia/reperfusion; the cardioprotective effect; oxytocin.
Funding: the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-65-10017. The section on ischemic preconditioning and postconditioning was prepared in the framework of the state assignment 122020300042-4.
For citation: Popov S.V., Maslov L.N., Mukhomedyanov A.V., Slidnevskaya A.S., Kan A., Naryzhnaya N.V., Podoksenov Yu.K. Peptides are cardioprotective drugs of the future. Oxytocin. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(3):12–18. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-12-18>.

Введение

Несмотря на несомненный успех в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ), достигнутый за последние 40 лет, смертность при этом заболевании в России, согласно некоторым оценкам, достигает 9,4% [1]. Особенно высока смертность при ОИМ у пациентов с кардиогенным шоком и микроваскулярной обструкцией [2–8]. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), видимо, достигло пика своей эффективности. Этот метод позволяет добиться возобновления коронарного кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии в 95% случаев [9]. Благодаря повсеместному внедрению ЧКВ, на первый план выступают реперфузионные повреждения сердца. Следовательно, фармакотерапия ОИМ должна быть направлена на предупреждение реперфузионного повреждения сердца. Применяемые с этой целью лекарственные препараты антагонисты β -адренорецепторов или блокаторы Ca^{2+} каналов L-типа, видимо, уже исчерпали свои возможности по дальнейшему повышению своей эффективности в терапии ОИМ. Необходимы принципиально новые препараты, которые позволили бы сделать фармакотерапию ОИМ более эффективной. Определенный интерес в этом отношении представляют пептиды, которые отличаются высокой биологической активностью и низкой токсичностью. Подобными пептидами являются окситоцин и его энзимостойчивые аналоги.

Окситоцин – гормон задней доли гипофиза. Датой его открытия считается 1895 г., когда два британских физиолога G. Oliver и E.A. Schäfer обнаружили, что экстракт задней доли гипофиза способен увеличивать артериальное давление у собак при внутривенном введении [10]. Позднее было продемонстрировано, что питуитрин вызывает сокращение матки и стимулирует лактацию [11].

В 1953 г. V. Du Vigneaud и соавт. установили молекулярную структуру окситоцина; оказалось, что это олигопептид, состоящий из 9 аминокислотных остатков [12]. В 1997 г. были обнаружены рецепторы окситоцина в миокарде [13]. Окситоциновые рецепторы (ОР) были найдены в эндотелиоцитах и в стенке артерий [14, 15]. Было продемонстрировано, что окситоцин синтезируется в кардиомиоцитах и кардиофибробластах [16]. Его содержание в ткани правого предсердия в 19 раз выше, чем в ткани матки [16]. Показано, что в миокарде крыс с постинфарктной сердечной недостаточностью экспрессия окси-

тоцина и ОР усиливается [17]. В последние годы появились сообщения о том, что окситоцин способен повышать устойчивость сердца к действию ишемии и реперфузии (И/Р) [18, 19]. Анализ этих публикаций посвящен данный обзор.

Кардиопротекторный эффект агонистов окситоциновых рецепторов

Сердца крыс подвергали глобальной ишемии (25 мин) и реперфузии (120 мин) [18]. Перед ишемией сердца перфузировали раствором, содержащим окситоцин (90 нмоль/л) в течение 25 мин. Окситоцин способствовал уменьшению соотношения «зона некроза / левый желудочек» [18]. У кроликов воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (2 и 14 дней) [19]. Окситоцин вводили в дозе 10 мг/кг/день в течение 3 дней после инфаркта миокарда (ИМ). Окситоцин увеличивал фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Окситоцин уменьшал соотношение «зона инфаркта / область риска» («область риска – зона И/Р»). Эффект был достоверен на 14-й день после ИМ [19].

Крыс подвергали коронароокклюзии (25 мин) и реперфузии (120 мин) [20]. Окситоцин в дозе 30 нг/кг внутривенно за 30 мин до И/Р уменьшал размер инфаркта на 50%. Антагонист ОР атосибан (1 мг/кг) устранял инфаркт-лимитирующий эффект окситоцина [20]. Следовательно, стимуляция ОР перед ишемией увеличивает толерантность сердца к И/Р. У свиней воспроизводили коронароокклюзию (60 мин) и реперфузию (2, 8, 24 ч) [21]. Окситоцин инфузирвали внутривенно сразу же после начала реперфузии (10 нг/кг/ч). Гормон не влиял на уровень тропонина Т в плазме крови во время реперфузии, то есть не оказывал инфаркт-лимитирующего эффекта [21]. Отсутствие кардиопротекторного эффекта окситоцина в данном исследовании, возможно, связано с тем, что гормон вводили в низкой концентрации и в начале реперфузии, а не перед ней или до моделирования коронароокклюзии, как это было в других экспериментах. Крыс подвергали коронароокклюзии (25 мин) и реперфузии (120 мин) [22]. Окситоцин вводили в дозе 30 нг/кг внутривенно за 25 мин до И/Р. Гормон уменьшал размер инфаркта на 50%. Атосибан (1,5 мкг/кг внутривенно) устранял инфаркт-лимитирующий эффект окситоцина [22]. Следовательно, кардиопротекторный эффект окситоцина связан с активацией ОР.

Показано, что применение окситоцина (30 нг/кг внутривенно) снижает частоту возникновения желудочковых аритмий у крыс с коронароокклюзией [23]. В исследовании, выполненном на изолированном перфузируемом сердце крысы, было продемонстрировано, что окситоцин (10 пмоль/л) предупреждает реперфузионное повреждение сердца [24]. Кроликов подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [25]. Окситоцин (30 нг/кг внутривенно) уменьшал размер инфаркта в 2 раза. Атосибан устранял этот эффект окситоцина [25]. Эти данные подтверждают важную роль ОР в обеспечении устойчивости сердца к И/Р.

Крыс подвергали коронароокклюзии (25 мин) и реперфузии (120 мин) [26]. Инъекция окситоцина (30 нг/кг) способствовала уменьшению размера инфаркта и предупреждала апоптоз кардиомиоцитов в зоне И/Р. Изолированные сердца крыс подвергали глобальной ишемии (25 мин) и реперфузии (120 мин) [27]. Перед изоляцией сердца крысам в течение 14 дней с помощью минипомпы инфузироваали окситоцин. Гормон способствовал быстрому восстановлению сократимости сердца во время реперфузии и уменьшал размер ИМ [27]. Следовательно, хроническое введение гормона способствует усилению толерантности сердца к И/Р.

Крыс подвергали коронароокклюзии (25 мин) и реперфузии (120 мин) [28]. Окситоцин вводили внутривенно перед ишемией в дозе 30 нг/кг. Пептид уменьшал размер инфаркта и снижал частоту возникновения желудочковых аритмий [28]. Следовательно, окситоцин не только ограничивает размер инфаркта, но и предотвращает возникновение аритмий. В экспериментах на изолированном сердце крысы было показано, что предварительная перфузия сердца крыс раствором, содержащим окситоцин (10 нмоль/л), повышает устойчивость сердца к действию И/Р [29].

Изолированные сердца крыс подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [30]. Окситоцин (10 пмоль/л) вносили в перфузионный раствор за 5 мин до реперфузии и перфузировали этим раствором на протяжении 25 мин. Окситоцин уменьшал размер инфаркта на 70%. Атосибан устранял этот эффект [30]. Однако гормон не влиял на восстановление сократимости сердца во время реперфузии. Таким образом, было продемонстрировано, что активация кардиальных ОР предупреждает гибель кардиомиоцитов в зоне реперфузии.

Культуру кардиомиоцитов H9c2 подвергали аноксии (2 ч) реоксигенации (2 ч) [31]. Окситоцин увеличивал выживаемость клеток, если его вносили в среду инкубации во время реоксигенации. Цитопротекторный эффект пептида достигал максимума при использовании концентрации 31 нмоль/л [31]. Эти данные говорят о том, что окситоцин предупреждает реоксигенационное повреждение клеток H9c2. Возможно, что инфаркт-лимитирующий эффект окситоцина *in vivo* реализуется за счет активации ОР в кардиомиоцитах. Изолированные сердца крыс подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (100 мин) [32, 33]. Реперфузию осуществляли раствором, содержащим окситоцин (10 нмоль/л), в первые 15 мин реперфузии. Окситоцин уменьшал размер инфаркта на 50% и предупреждал появление реперфузионных желудочковых аритмий. Атосибан (100 нмоль/л) устранял инфаркт-лимитирующий и антиаритмический эффект пептида [32, 33]. Эти данные демонстрируют, что активация ОР, локализованных в миокарде, повышает резистентность сердца к реперфузии.

Пироптоз является регулируемой формой гибели клеток, которая сопровождается локальным воспалением тканей и разрывом клеточной мембраны, как это имеет место в случае некроза [34]. Гипоксия (3 ч) и реоксигенация (2 ч) клеток H9c2 индуцировала апоптоз и пироптоз этих клеток [35]. Окситоцин (10 нмоль/л) ингибировал апоптоз и пироптоз клеток H9c2 [35].

Таким образом, активация ОР повышает толерантность сердца к И/Р, окситоцин способен избирательно повышать устойчивость сердца к патогенному действию реперфузии, что делает его перспективным соединением для терапии ОИМ при ЧКВ. Кардиопротекторный эффект пептида характеризуется уменьшением размера инфаркта, улучшением насосной функции сердца при реперфузии, снижением частоты возникновения желудочковых аритмий. Гормон предупреждает апоптоз и пироптоз кардиомиоцитов, повышает выживаемость кардиомиоцитов в условиях гипоксии / реоксигенации.

Роль окситоцина в ишемическом пре- и посткондиционировании

Ишемическим preconditionированием (ИПре) принято называть повышение толерантности сердца к длительной И/Р после нескольких сеансов кратковременной коронароокклюзии и реперфузии [36]. Ишемическим посткондиционированием (ИПост) называют повышение толерантности сердца к действию реперфузии с помощью нескольких сеансов кратковременной И/Р после возобновления коронарного кровотока [36].

У крыс моделировали ИПре с помощью коронароокклюзии (5 мин) и реперфузии (5 мин) перед длительной коронароокклюзией (25 мин) и реперфузией (60 мин) [23]. ИПре способствовало уменьшению размера инфаркта на 60%. Антагонист ОР атосибан (1,5 мкг/кг внутривенно) устранял инфаркт-лимитирующий эффект ИПре [23]. Следовательно, эндогенный окситоцин участвует в инфаркт-лимитирующем эффекте ИПре. ИПост воспроизводили с помощью 6 циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с) после 30-минутной коронароокклюзии изолированного сердца крысы с последующей реперфузией (120 мин) [24]. ИПост способствовало уменьшению размера инфаркта на 50%. Реперфузия сердца раствором, содержащим окситоцин (10 пмоль/л), способствовало уменьшению размера инфаркта на 70% [24]. На основании этих данных исследователи заключили, что окситоцин имитирует инфаркт-лимитирующий эффект ИПост [24].

У кроликов воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин) [25]. ИПре моделировали с помощью коронароокклюзии (5 мин) и реперфузии (10 мин) перед длительной И/Р. ИПре обеспечивало уменьшение размера инфаркта на 56%. Антагонист ОР атосибан (1,5 мкг/кг внутривенно) устранял инфаркт-лимитирующий эффект ИПре [25]. Эти данные подтверждают важную роль ОР в ИПре. Изолированные сердца крыс подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (10 мин) [32]. ИПост воспроизводили с помощью трех циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с). ИПост способствовало уменьшению размера инфаркта в 2 раза. Атосибан устранял инфаркт-лимитирующий эффект ИПост [32]. Следовательно, окситоцин, синтезируемый в ткани миокарда, и ОР участвуют в кардиопротекторном эффекте ИПост.

Результаты представленных исследований свидетельствуют о том, что окситоцин и ОР принимают участие в кардиопротекторном эффекте ИПре и ИПост.

Сигнальный механизм кардиопротекторного эффекта окситоцина

Известно, что кардиопротекторный эффект ИПРе и ИПост зависит от активации ряда протеинкиназ: протеинкиназа С (ПКС), цГМФ-зависимая протеинкиназа G (PKG), extracellular signal-regulated kinase-1/2 (ERK1/2), phosphoinositide 3-kinase (PI3K), Akt, AMP-activated kinase (AMPK) [36], а также от активации NO-синтазы (NOS) и циклооксигеназы-2 [36]. Активность glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β), напротив, снижается [36]. Роль внутриклеточных мессенджеров, обеспечивающих повышение толерантности сердца к И/Р, играют цГМФ и активные формы кислорода (АФК) [36]. Гипотетическими конечными эффекторами являются АТФ-чувствительные K⁺-каналы (K_{АТФ}-каналы) и mitochondrial permeability transition pore (MPT-пора) [36]. Важную роль в повышении устойчивости сердца к И/Р играет транскрипционный фактор signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) [36]. Были основания предполагать, что перечисленные выше молекулярные структуры играют ключевую роль в кардиопротекторном эффекте окситоцина.

Действительно, было продемонстрировано, что окситоцин вызывает фосфорилирование (активацию) эндотелиальной NOS (eNOS), Akt, STAT3, ERK1/2 в ткани инфарктированного миокарда [19]. Кроме того, окситоцин усиливал экспрессию ОР и vascular endothelial growth factor (VEGF, фактор роста эндотелия сосудов), который стимулирует неоваскулогенез в ишемизированном миокарде [19]. Показано, что блокатор митохондриальных K_{АТФ}-каналов 5-гидроксидеканоат устраняет инфаркт-лимитирующий эффект окситоцина [22].

У кроликов воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин) [25]. Окситоцин уменьшал размер инфаркта в 2 раза. Антагонист митохондриальных K_{АТФ}-каналов 5-гидроксидеканоат устранял этот эффект. L-NAME, антагонист NOS, устранял кардиопротекторный эффект окситоцина [25]. Эти данные демонстрируют, что митохондриальные K_{АТФ}-каналы и NOS играют важную роль в инфаркт-лимитирующем эффекте окситоцина. Крыс подвергали коронароокклюзии (25 мин) и реперфузии (120 мин) [26]. Инъекция окситоцина (30 нг/кг) способствовала уменьшению размера инфаркта. Блокатор митохондриальных K_{АТФ}-каналов 5-гидроксидеканоат и «открыватель» MPT-поры атрактилозид устраняли инфаркт-лимитирующий эффект гормона [26]. Следовательно, окситоцин активирует митохондриальные K_{АТФ}-каналы, блокирует MPT-поры в митохондриях кардиомиоцитов, тем самым обеспечивая усиление толерантности сердца к И/Р.

Крыс подвергали коронароокклюзии (25 мин) и реперфузии (120 мин) [28]. Окситоцин уменьшал размер инфаркта. Ингибитор ПКС хелеритрин, L-NAME, антиоксидант N-ацетилцистеин устраняли инфаркт-лимитирующий эффект гормона [28]. Эти данные демонстрируют, что инфаркт-лимитирующий эффект окситоцина связан с увеличением продукции АФК, активацией ПКС и NOS. У крыс воспроизводили коронароокклюзию (25 мин) и реперфузию (120 мин) [37]. Окситоцин (30 нг/кг внутривенно) уменьшал размер инфаркта на 70%. Атосибан устранял этот эффект пептида. Также действовал L-NAME. Анантин

(1,2 мг/кг), ингибитор рецепторов предсердного натрийуретического пептида (ПНП), устранял инфаркт-лимитирующий эффект окситоцина [37]. ПНП способствует повышению толерантности сердца к И/Р за счет активации NOS, синтеза цГМФ и последующей активации ПКС [38]. Можно предположить, что кардиопротекторный эффект окситоцина осуществляется за счет активации сигнального пути: ОР/ПНП/ПНП рецептор/NOS/NO/гуанилилциклаза/цГМФ/PKG. Рецептор ПНП сам является гуанилилциклазой [38], поэтому возможен следующий сигнальный путь без NOS: ОР/ПНП/ПНП рецептор/цГМФ/PKG.

Изолированные сердца крыс подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [30]. Окситоцин оказывал инфаркт-лимитирующий эффект при реперфузии сердца. Этот эффект не проявлялся после предварительной блокады митохондриальных K_{АТФ}-каналов и NOS [30]. Индометацин, ингибитор циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2 также устраняли кардиопротекторный эффект пептида [30]. Представленные данные демонстрируют, что в кардиопротекторном эффекте пептида задействованы не только митохондриальные K_{АТФ}-каналы, NOS, но, возможно, и циклооксигеназа-2. Показано, что окситоцин предупреждает реперфузионное повреждение сердца крысы *in vitro* [32, 33]. Ингибитор PI3K вортманнин и PD98059, ингибитор ERK1/2, устраняли инфаркт-лимитирующий эффект пептида при реперфузии [32]. Блокада митохондриальных K_{АТФ}-каналов и NOS приводила к устранению инфаркт-лимитирующего эффекта гормона при реперфузии сердца [33]. AG490, ингибитор JAK/STAT3, устранял кардиопротекторный эффект окситоцина [33]. Эти данные демонстрируют, что в кардиопротекторном эффекте окситоцина при реперфузии участвуют не только митохондриальные K_{АТФ}-каналы и NOS, но и JAK/STAT3.

Показано, что окситоцин предупреждал гибель клеток H9c2 во время реоксигенации [31]. Пептид индуцировал кратковременный всплеск продукции АФК в условиях нормоксии, но ингибировал продукцию АФК в условиях аноксии / реоксигенации. Кроме того, окситоцин индуцировал фосфорилирование eNOS, Akt, ERK1/2 [31], что косвенно указывает на участие этих ферментов в цитопротекторном эффекте окситоцина. Цитопротекторный эффект гормона не проявлялся в условиях блокады PI3K, ингибирования PKG и блокады гуанилилциклазы [31]. Эти данные убедительно демонстрируют участие PI3K, PKG и гуанилилциклазы в цитопротекторном эффекте окситоцина при реоксигенации клеток H9c2. Очевидно, что реализуется сигнальный путь: гуанилилциклаза/цГМФ/PKG.

У крыс воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин) [39]. Компаунд 48/80, который вызывает дегрануляцию тучных клеток, вводили внутривенно перед И/Р. Компаунд 48/80 усиливал И/Р повреждение сердца, активировал экспрессию транскрипционного фактора NF κ B. Окситоцин (100 нг/кг) вводили внутривенно перед И/Р. Гормон уменьшал размер инфаркта на 20%, снижал частоту возникновения желудочковых аритмий, увеличивал ФВЛЖ, уменьшал отек миокарда. Кардиопротекторный эффект пептида сохранялся в условиях дегрануляции тучных клеток. Окситоцин ингибировал дегрануляцию тучных клеток и супрессировал экспрессию NF κ B [39].

Как мы уже отмечали выше, гипоксия / реоксигенация индуцирует пироптоз клеток H9c2 [35]. Окситоцин

ингибировал пироптоз этих клеток. Ингибитор АМРК компаунд С устранял антиапоптозный эффект пептида. Также действовал индуктор пироптоза нигерицин [35]. Следовательно, антиапоптозный эффект пептида связан с активацией АМРК.

Представленные данные демонстрируют, что кардиопротекторный эффект окситоцина связан с активацией следующих ферментов: ПКС, PI3K, Akt, PI3K, АМРК, ERK1/2, Jak, eNOS, PKG, гуанилилциклаза. Конечным эффектором, обеспечивающим толерантность сердца к И/Р после стимуляции ОР, по всей видимости, являются митохондриальные K_{ATP} -каналы или МРТ-пора. В инфаркт-лимитирующем эффекте гормона могут принимать участие ПНП, VEGF, STAT3.

Нерешенные вопросы

Многие вопросы, касающиеся окситоцина и ОР, еще ждут своего ответа. Неизвестно, как влияет окситоцин на смертность животных с экспериментальным ИМ. Неясна роль пептида в кардиопротекторном эффекте дистантного пре- и посткондиционирования, в инфаркт-лимитирующем эффекте адаптации к гипоксии, в регуляции устойчивости сердца к стресс-индуцированному повреждению. Неизвестно, может ли хроническая стимуляция ОР предупредить развитие постинфарктного ремоделирования. Многие вопросы, касающиеся внутриклеточного сигнала кардиопротекторного эффекта окситоцина, пока остаются без ответа. Так, известно, что ОР относится к G белок-сопряженным рецепторам, сигнал от ОР в клетку передается с помощью G белков: G_q , G_i , G_o [40]. Какой из этих белков участвует в кардиопротекторном эффекте

окситоцина, неизвестно. Выше мы сообщали, что гормон может предотвращать апоптоз и пироптоз кардиомиоцитов, а то, как он влияет на другие регулируемые формы гибели кардиомиоцитов (ферроптоз, аутофагию, некроптоз), неизвестно. Список подобных вопросов можно продолжить.

Заключение

Представленные данные демонстрируют, что активация ОР повышает толерантность сердца к И/Р. Окситоцин способен избирательно повышать устойчивость сердца к действию реперфузии, что делает его перспективным соединением для терапии ОИМ при ЧКВ, по крайней мере, у больных мужского пола, поскольку у женщин гормон стимулирует сократимость матки и лактацию. Кардиопротекторный эффект гормона характеризуется уменьшением размера инфаркта, улучшением насосной функции сердца при реперфузии, снижением частоты возникновения желудочковых аритмий. Пептид проявляет антиапоптозный и антиапоптозный эффект в условиях гипоксии / реоксигенации кардиомиоцитов.

Получены убедительные данные о том, что окситоцин и ОР участвуют в кардиопротекторном эффекте Ипре и ИПост. Установлено, что в окситоцин-индуцированном повышении устойчивости сердца к И/Р участвуют следующие ферменты: eNOS, PKG, ПКС, PI3K, АМРК, Akt, ERK1/2, Jak, гуанилилциклаза. Наиболее вероятными конечными эффекторами в кардиопротекторном эффекте стимуляции ОР являются митохондриальные K_{ATP} -каналы или МРТ-пора. В инфаркт-лимитирующем эффекте гормона могут быть вовлечены ПНП, VEGF, STAT3.

Литература / References

1. Мотова А.В., Каретникова В.Н., Осокина А.В., Поликутина О.М., Барбараш О.Л. Инфаркт миокарда 2-го типа: особенности диагностики в реальной клинической практике. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):75–82. Motova A.V., Karetnikova V.N., Osokina A.V., Polikutina O.M., Barbarash O.L. Type 2 myocardial infarction: Diagnostic features in real clinical practice. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):75–82. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82.
2. Вышлов Е.В., Алексеева Я.В., Усов В.Ю., Мочула О.В., Рябов В.В. Синдром микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: распространенность и связь с клиническими характеристиками. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(1):36–46. Vyshlov E.V., Alexeeva Y.A., Ussov W.Yu., Mochula O.V., Ryabov V.V. Phenomena of microvascular myocardial injury in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction: Prevalence and association with clinical characteristics. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(1):36–46. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-36-46.
3. Ashraf S., Farooq U., Shahbaz A., Khaliq F., Ashraf M., Akmal R. et al. Factors responsible for worse outcomes in STEMI patients with early vs delayed treatment presenting in a tertiary care center in a Third World Country. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1 Pt B):102049. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102049.
4. Currey E.M., Falconer N., Isoardi K.Z., Barras M. Impact of pharmacists during in-hospital resuscitation or medical emergency response events: A systematic review. *Am. J. Emerg. Med.* 2024;75:98–110. DOI: 10.1016/j.ajem.2023.10.020.
5. Hti Lar Seng N.S., Zeratsion G., Pena Zapata O.Y., Tufail M.U., Jim B. Utility of cardiac troponins in patients with chronic kidney disease. *Cardiol. Rev.* 2024;32(1):62–70. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000461.
6. Li M., Hu L., Li L. Research progress of intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of acute myocardial infarction with cardiogenic shock: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(49):e36500. DOI: 10.1097/MD.00000000000036500.
7. Luo Q., Sun W., Li Z., Sun J., Xiao Y., Zhang J. et al. Biomaterials-mediated targeted therapeutics of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomaterials*. 2023;303:122368. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2023.122368.
8. Nanavaty D., Sinha R., Kaul D., Sanghvi A., Kumar V., Vachhani B. et al. Impact of COVID-19 on Acute myocardial infarction: A national inpatient sample analysis. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1 Pt A):102030. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102030.
9. McCartney P.J., Berry C. Redefining successful primary PCI. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2019;20(2):133–135. DOI: 10.1093/ehjci/eyj159.
10. Oliver G., Schäfer E.A. On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs: Preliminary communication. *J. Physiol.* 1895;18(3):277–279. DOI: 10.1113/jphysiol.1895.sp000565.
11. Camerino C. The long way of oxytocin from the uterus to the heart in 70 years from its discovery. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2556. DOI: 10.3390/ijms24032556.
12. Du Vigneaud V., Ressler C., Trippet S. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J. Biol. Chem.* 1953;205(2):949–957.
13. Gutkowska J., Jankowski M., Lambert C., Mukaddam-Daher S., Zingg H.H., McCann S.M. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997;94(21):11704–11709. DOI: 10.1073/pnas.94.21.11704.
14. Jankowski M., Wang D., Hajjar F., Mukaddam-Daher S., McCann S.M., Gutkowska J. Oxytocin and its receptors are synthesized in the rat vasculature. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000;97(11):6207–6211. DOI: 10.1073/pnas.110137497.
15. Thibonnier M., Conarty D.M., Preston J.A., Plesnicher C.L., Dweik R.A., Erzurum S.C. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology*. 1999;140(3):1301–1309. DOI: 10.1210/endo.140.3.6546.
16. Jankowski M., Hajjar F., Kawas S.A., Mukaddam-Daher S., Hoffman G., McCann S.M., Gutkowska J. Rat heart: a site of oxytocin production and action. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998;95(24):14558–14563. DOI: 10.1073/pnas.95.24.14558.
17. Wsol A., Kasarello K., Kuch M., Gala K., Cudnoch-Jedrzejewska A. Increased activity of the intracardiac oxytocinergic system in the development of postinfarction heart failure. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:3652068. DOI: 10.1155/2016/3652068.

18. Ondrejčáková M., Ravingerova 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.
19. Kobayashi H., Yasuda S., Bao N., Iwasa M., Kawamura I., Yamada Y. et al. 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.
20. Houshmand F., Faghihi M., Zahediasl S. Biphasic protective effect of oxytocin on cardiac ischemia/reperfusion injury in anaesthetized rats. *Peptides.* 2009;30(12):2301–2308. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.09.010.
21. Authier S., Tanguay J.F., Geoffroy P., Gauvin D., Bichot S., Ybarra N. et al. Cardiovascular effects of oxytocin infusion in a porcine model of myocardial infarct. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010;55(1):74–82. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181c5e7d4.
22. Alizadeh A.M., Faghihi M., Sadeghipour H.R., Mohammadghasemi F., Imani A., Houshmand F. et al. Oxytocin protects rat heart against ischemia-reperfusion injury via pathway involving mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Peptides.* 2010;31(7):1341–1245. DOI: 10.1016/j.peptides.2010.04.012.
23. Alizadeh A.M., Faghihi M., Sadeghipour H.R., Mohammadghasemi F., Khor V. Role of endogenous oxytocin in cardiac ischemic preconditioning. *Regul. Pept.* 2011;167(1):86–90. DOI: 10.1016/j.regpep.2010.11.004.
24. Anvari M.A., Imani A., Faghihi M., Karimian S.M., Moghimian M., Khansari M. The administration of oxytocin during early reperfusion, dose-dependently protects the isolated male rat heart against ischemia/reperfusion injury. *Eur. J. Pharmacol.* 2012;682(1–3):137–141. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.02.029.
25. Das B., Sarkar C. Is preconditioning by oxytocin administration mediated by iNOS and/or mitochondrial K(ATP) channel activation in the *in vivo* anesthetized rabbit heart? *Life Sci.* 2012;90(19–20):763–769. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.03.030.
26. Alizadeh A.M., Faghihi M., Khor V., Sohanaki H., Pourkhalili K., Mohammadghasemi F. et al. Oxytocin protects cardiomyocytes from apoptosis induced by ischemia-reperfusion in rat heart: role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel and permeability transition pore. *Peptides.* 2012;36(1):71–77. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.03.023.
27. Ondrejčáková M., Barancik M., Bartekova M., Ravingerova T., Jezova D. Prolonged oxytocin treatment in rats affects intracellular signaling and induces myocardial protection against infarction. *Gen. Physiol. Biophys.* 2012;31(3):261–270. DOI: 10.4149/gpb.2012.030.
28. Faghihi M., Alizadeh A.M., Khor V., Latifpour M., Khodayari S. The role of nitric oxide, reactive oxygen species, and protein kinase C in oxytocin-induced cardioprotection in ischemic rat heart. *Peptides.* 2012;37(2):314–319. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.08.001.
29. Wang M., Zhou R., Xiong W., Wang Z., Wang J., He L. et al. Oxytocin mediated cardioprotection is independent of coronary endothelial function in rats. *Peptides.* 2020;130:170333. DOI: 10.1016/j.peptides.2020.170333.
30. Imani A., Khansari M., Azizi Y., Rakhshan K., Faghihi M. Stimulation of oxytocin receptor during early reperfusion period protects the heart against ischemia/reperfusion injury: the role of mitochondrial ATP-sensitive potassium channel, nitric oxide, and prostaglandins. *Acta Med. Iran.* 2015;53(8):491–500.
31. Gonzalez-Reyes A., Menaouar A., Yip D., Danalache B., Plante E., Noisieux N. et al. 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.
32. Polshakan M., Jamialahmadi K., Khor V., Alizadeh A.M., Saeidi M., Ghayour-Mobarhan M. et al. RISK pathway is involved in oxytocin postconditioning in isolated rat heart. *Peptides.* 2016;86:55–62. DOI: 10.1016/j.peptides.2016.10.001.
33. Polshakan M., Khor V., Alizadeh A.M., Ghayour-Mobarhan M., Saeidi M., Jand Y. et al. The SAFE pathway is involved in the postconditioning mechanism of oxytocin in isolated rat heart. *Peptides.* 2019;111:142–151. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.04.002.
34. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N., Popov S.V., Mukhomezyanov A.V., Ryabov V.V., Kurbatov B.K. et al. Pyroptosis is a drug target for prevention of adverse cardiac remodeling: The crosstalk between pyroptosis, apoptosis, and autophagy. *J. Biomed. Res.* 2022;36(6):375–389. DOI: 10.7555/JBR.36.20220123.
35. Yao M., Wang Z., Jiang L., Wang L., Yang Y., Wang Q., et al. Oxytocin ameliorates high glucose- and ischemia/reperfusion-induced myocardial injury by suppressing pyroptosis via AMPK signaling pathway. *Biomed. Pharmacother.* 2022;153:113498. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113498.
36. de Miranda D.C., de Oliveira Faria G., Hermidorff M.M., Dos Santos Silva F.C., de Assis L.V.M., Isoldi M.C. Pre- and post-conditioning of the heart: An overview of cardioprotective signaling pathways. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2021;19(5):499–524. DOI: 10.2174/1570161119666201120160619.
37. Houshmand F., Faghihi M., Zahediasl 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.
38. Krylatov A.V., Tsubulnikov S.Y., Mukhomezyanov A.V., Boshchenko A.A., Goldberg V.E., Jaggi A.S. et al. The role of natriuretic peptides in the regulation of cardiac tolerance to ischemia/reperfusion and postinfarction heart remodeling. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2021;26(2):131–148. DOI: 10.1177/1074248420952243.
39. Xiong W., Yao M., Zhou R., Qu Y., Yang Y., Wang Z. et al. Oxytocin ameliorates ischemia/reperfusion-induced injury by inhibiting mast cell degranulation and inflammation in the rat heart. *Biomed. Pharmacother.* 2020;128:110358. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110358.
40. Stadler B., Whittaker M.R., Exintaris B., Middendorff R. Oxytocin in the Male Reproductive Tract; The Therapeutic Potential of Oxytocin-Agonists and-Antagonists. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020;11:565731. DOI: 10.3389/fendo.2020.565731.

Информация о вкладе авторов

Попов С.В., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Мухомедзянов А.В., Подоксенов Ю.К., Кан А., Слидневская А.С. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, оформление и отправка рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>.

E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

Information on author contributions

Popov S.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V. – study concept and design, data collection, analysis and systematization, substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication.

Mukhomezyanov A.V., Podoksenov Yu.K., Kan A., Slidnevskaya A.S. – literature search, data analysis and interpretation, review of critical intellectual content, manuscript drafting, preparation and submission.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>.

E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.



Мухомедзянов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.
E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Слидневская Алиса Сергеевна, старший лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0009-0004-2215-5414>.
E-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com.

Кан Артур, старший лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.
E-mail: kan989817@gmail.com.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.
E-mail: natalynar@yandex.ru.

Подоксенов Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.
E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

 **Мухомедзянов Александр Валерьевич**, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Alexander V. Mukhomedzyanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.
E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Alisa S. Slidnevskaya, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0004-2215-5414>.
E-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com.

Arthur Kan, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.
E-mail: kan989817@gmail.com.

Natalia V. Naryzhnaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.
E-mail: natalynar@yandex.ru.

Yuri K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.
E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

 **Alexander V. Mukhomedzyanov**, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Received 22.12.2023;
review received 26.02.2024;
accepted for publication 13.03.2024.

Поступила 22.12.2023;
рецензия получена 26.02.2024;
принята к публикации 13.03.2024.