

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ/PATHOPHYSIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.159.3>

«ПАРАДОКСАЛЬНЫЙ» ОКСИТОЦИН. ОБЗОР

Обзор

Марьянкова Н.Е.¹, Ануфриева С.А.², Попугайло М.В.^{3,*}, Гребнев Д.Ю.⁴, Маклакова И.Ю.⁵, Гаврилова К.А.⁶,
Александрова А.Д.⁷, Вечкаева И.В.⁸, Тренина О.А.⁹, Бугаков А.С.¹⁰³ORCID : 0000-0003-4820-5964;^{1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация^{4, 5} Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Российская Федерация⁶ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (pathophis[at]yandex.ru)

Аннотация

Окситоцин — нейропептид, который регулирует не только репродуктивные функции, но и социальное поведение, когнитивные процессы и эмоциональную сферу. Несмотря на растущее количество данных о роли окситоцина в мужском организме, при расстройствах аутистического спектра и нейродегенеративных заболеваниях, многие аспекты его действия и терапевтический потенциал требуют изучения.

Цель работы — провести систематический анализ современных научных данных о влиянии окситоцина на мужской организм, включая его роль в регуляции репродуктивной функции, социального поведения и когнитивных процессов у взрослых и детей, а также оценить потенциальное терапевтическое значение нейропептида в коррекции когнитивных нарушений.

В рамках работы рассмотрены ключевые аспекты действия нейропептида в организме человека. Окситоцин модулирует синтез тестостерона, вариативность его действия определяется гормональным фоном, состоянием рецепторов, факторами микроокружения. При расстройствах аутистического спектра применение окситоцина позволяет говорить о его терапевтическом потенциале, который улучшает социальное распознавание и снижает стереотипное поведение. При болезни Альцгеймера окситоцин проявляет нейропротекторные свойства, восстанавливает пространственную память, уменьшает амилоидные бляшки и тревожность.

Представленные данные существенно расширяют представления о физиологической роли окситоцина как в женском, так и в мужском организме.

Ключевые слова: окситоцин, нейропептид, рецепторы окситоцина, социальное поведение, репродуктивная функция у мужчин, бесплодие, предстательная железа, когнитивные процессы, расстройства аутистического спектра, болезнь Альцгеймера, психосексуальные процессы, физиологические процессы.

THE 'PARADOXICAL' OXYTOCIN. A REVIEW

Review article

Maryankova N.Y.¹, Anufrieva S.A.², Popugailo M.V.^{3,*}, Grebnev D.Y.⁴, Maklakova I.Y.⁵, Gavrilova K.A.⁶, Aleksandrova A.D.⁷, Vechkaeva I.V.⁸, Trenina O.A.⁹, Bugakov A.S.¹⁰³ORCID : 0000-0003-4820-5964;^{1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation^{4, 5} Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russian Federation⁶ Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russian Federation

* Corresponding author (pathophis[at]yandex.ru)

Abstract

Oxytocin is a neuropeptide that regulates not only reproductive functions, but also social behaviour, cognitive processes and the emotional sphere. Despite the growing amount of data on the role of oxytocin in the male body, in autism spectrum disorders and neurodegenerative diseases, many aspects of its action and therapeutic potential require further study.

The aim of the work is to conduct a systematic analysis of current scientific data on the effect of oxytocin on the male body, including its role in regulating reproductive function, social behaviour and cognitive processes in adults and children, as well as to evaluate the potential therapeutic significance of the neuropeptide in the correction of cognitive disorders.

The paper examines key aspects of neuropeptide action in the human body. Oxytocin modulates testosterone synthesis, and the variability of its action is determined by hormonal background, receptor status, and microenvironment factors. In autism spectrum disorders, the use of oxytocin suggests its therapeutic potential, which improves social recognition and reduces stereotypical behaviour. In Alzheimer's disease, oxytocin exhibits neuroprotective properties, restores spatial memory, and reduces amyloid plaques and anxiety.

The presented data significantly expand the understanding of the physiological role of oxytocin in both female and male organisms.

Keywords: oxytocin, neuropeptide, oxytocin receptors, social behaviour, male reproductive function, infertility, prostate gland, cognitive processes, autism spectrum disorders, Alzheimer's disease, psychosexual processes, physiological processes.

Введение

Окситоцин — нейропептид, который продуцируется в крупноклеточных нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса. В этих структурах происходит экспрессия гена, кодирующего синтез окситоцина. После синтеза окситоцин транспортируется по аксонам нейронов в заднюю долю гипофиза — нейрогипофиз. В процессе транспорта он накапливается в везикулах, известных как тельца Геринга. По достижении нейрогипофиза окситоцин высвобождается через аксочазальные синапсы непосредственно в кровеносные капилляры, откуда поступает в системный кровоток и распределяется по организму. Секретция окситоцина регулируется разнообразными факторами, которые можно разделить на три основные группы. К физиологическим стимулам относятся (1) родовая деятельность и лактация. Кроме того, выделение окситоцина провоцируют (2) половое возбуждение и различные стрессовые состояния. На его продукцию влияют (3) фармакологические и химические факторы, такие как эстрадиол, серотонин и психоактивные вещества [1].

Долгое время окситоцин изучался в контексте женской репродуктивной системы — его роль в родах и лактации достаточно исследована. В последние годы накапливается всё больше данных о его значительном влиянии на мужской организм, социальное поведение, когнитивные процессы, эмоциональную регуляцию и патофизиологию различных нейродегенеративных заболеваний, что далеко выходит за рамки общепринятых трактовок его эффектов [2], [3], [4]. Окситоцин выступает важным регулятором социального поведения, влияя на формирование доверия, привязанности, альтруизма, а также агрессии и социальной тревожности [5], [6], [7]. Накоплены данные о его влиянии на сперматогенез, эректильную функцию, поведенческие реакции и эндокринную регуляцию у мужчин. Также есть исследования о положительном влиянии окситоцина на социальное познание, он усиливает восприятие некоторых стимулов у части людей с расстройствами аутистического спектра (РАС). По данным ряда авторов, он способен замедлять прогрессирование болезни Альцгеймера, усиливать активность гиппокампа. Многообразие физиологических эффектов окситоцина и его рецепторов в различных тканях организма свидетельствует о необходимости дополнительного изучения этого нейропептида.

Актуальность представленной работы обусловлена мультифункциональностью окситоцина — он действует не только как нейрогормон, регулирующий эмоциональные и социальные реакции, но и как важный модулятор физиологических процессов. При этом многие аспекты его эффектов и возможности терапевтического применения остаются малоисследованными.

На основе ресурсов PubMed, SpringerLink, Google Scholar, elibrary был проведен анализ публикаций, в которых представлены научные данные, посвященные изучению влияния окситоцина на мужской организм и его потенциальной роли в прогрессировании нейродегенеративных процессов у взрослых и детей. В рамках работы рассмотрены ключевые аспекты действия нейропептида в организме человека.

Результаты

Окситоцин (ОТ) действует через специфические окситоциновые рецепторы (OXTR), относящиеся к классу G-белок-связанных рецепторов. Они локализованы в центральной нервной системе (гипоталамус, миндалина, гиппокамп, префронтальная кора) и в периферических тканях (матка, молочные железы, сердце, почки, яички, предстательная железа).

Механизм активации начинается со связывания окситоцина с OXTR. Происходит запуск Gq-белок-зависимого пути и активация фосфолипазы C. Фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат расщепляется на инозитолтрифосфат и диацилглицерин. Затем инозитолтрифосфат открывает кальциевые каналы в эндоплазматическом ретикулуме, повышая уровень внутриклеточного кальция, происходит связывание Ca^{2+} с кальмодулином и активация кальмодулин-зависимых киназ. Диацилглицерин в свою очередь активирует протеинкиназу C, регулируя экспрессию генов [8].

Таким образом, увеличение дофамина в прилежащем ядре, подавление ГАМК в миндалине, активация глутаматергических NMDA-рецепторов обеспечиваются за счет активации кальмодулин-зависимых киназ. Они играют ключевую роль в передаче внутриклеточных сигналов, регулируя метаболические процессы, нейропластичность и тонус мышц. Так, сокращение матки происходит при активации OXTR, повышении внутриклеточного кальция и сокращении гладких мышц во время родов. В молочных железах связывание с OXTR в миоэпителиальных клетках обеспечивает сокращение молочных желез и выброс молока. В яичниках и простате OXTR находятся в клетках Лейдига, усиливая синтез тестостерона и влияя на тонус гладких мышц. Его эффекты зависят от контекста, пола, генетики и состояния организма. Окситоцин стимулирует материнско-детскую и партнерскую связь. У женщин стимулирует роды и лактацию, у мужчин усиливает сперматогенез, эякуляцию. Он снижает активность миндалины, уменьшая страх и улучшает долговременные реакции в гиппокампе. При этом роль окситоцина в регуляции репродуктивной функции у мужчин, социального поведения и когнитивных процессов у взрослых и детей недостаточно изучена [1], [9].

Обсуждение

Современные исследования о роли окситоцина в мужской репродуктивной системе раскрывают его многогранное действие на физиологию, психологию и социальное поведение мужчин. Его эффекты существенно варьируются в зависимости от множества условий: наличия партнерских отношений, уровня стресса. При исследовании влияния окситоцина на мужские половые гормоны различных животных, авторы отмечают, что окситоцин способен стимулировать синтез тестостерона в клетках стенок извитых семенных канальцев. Однако при проведении исследований на культурах клеток Лейдига крыс были получены неоднозначные результаты: в одних случаях окситоцин усиливал выработку тестостерона, в других — не проявлял эффекта. Тем не менее следует признать, что окситоцин играет важную роль в синтезе ключевого андрогена — тестостерона [2], [10].

После получения данных на животных последующие исследования были проведены на человеке. В 2021 году в проанализированных базах публикаций, посвященных исследованию эффектов окситоцина, было выявлено 29 статей,

в которых сообщалось о сборе и анализе содержания нейропептида в биологических жидкостях — в образцах слюны и плазмы крови, с определением уровня окситоцина в зависимости от сексуальной активности, оцениваемых на основе данных пациентов. Исследования показали, что более высокие уровни окситоцина выявлялись у мужчин во время эякуляции. Обнаружение пиковых концентраций окситоцина в период мужской эякуляции позволяет предполагать, как минимум, сложное влияние окситоцина на сексуальную сферу. В связи с этим была выдвинута гипотеза о сложной роли окситоцина в модуляции сексуальных фантазий, которые имеют отношение к сексуальному желанию и помогают вызвать генитальное и сексуальное возбуждение. Согласно этой гипотезе, окситоцин может опосредованно участвовать в формировании эротических мыслей, которые формируют сексуальное влечение и способствуют физиологическим проявлениям возбуждения. Результаты исследований показывают, что окситоцин может быть ключевым посредником между психологическими и физиологическими аспектами половой жизни, влияя на половое поведение [11].

В исследовании С. Lui и соавторов [12] было установлено, что исходный уровень окситоцина в сыворотке крови у мужчин с бесплодием был значительно выше, чем у фертильной контрольной группы. Кроме того, высокий уровень окситоцина не коррелировал с концентрацией лютропина, фоллитропина и тестостерона, что свидетельствовало о его независимом механизме влияния на репродуктивную функцию. А также не было выявлено различий в нуклеотидных последовательностях промоторной области гена OTR и экспрессии мРНК рецептора окситоцина при сравнительном анализе групп фертильных и бесплодных пациентов. Это обстоятельство позволяет говорить о том, что окситоцин может быть потенциальным маркером мужского бесплодия. Повышенная исходная концентрация окситоцина в крови у бесплодных мужчин может указывать на его роль в патогенезе репродуктивных нарушений. Но необходимо отметить, что мутации в этом гене не являются основной причиной бесплодия в исследуемой группе, поэтому повышенный уровень окситоцина, скорее всего, связан с другими регуляторными механизмами.

Следующая работа заключалась в изучении активации, сенсibilизации и десенсibilизации рецепторов окситоцина (OXTR), а также окситоциназ как потенциальных терапевтических инструментов [10]. Авторы выдвинули гипотезу о том, что предполагаемое существование рецепторов, связанных с G-белком, в виде димеров/олигомеров и целенаправленная активация специфических субъединиц G-белка окситоцином кажутся очень перспективными для терапевтического использования этого нейропептида. Окситоцин участвует в регуляции уровня андрогенов в органах мужской репродуктивной системы — яичках, придатках яичек, предстательной железе. Этот эффект осуществляется через активацию фермента 5 α -редуктазы, который катализирует конверсию тестостерона в его более активную форму — 5 α -дигидротестостерон. Таким образом, окситоцин усиливает активность андрогенов через 5 α -редуктазу. 5 α -дигидротестостерон очень важен для развития мужских половых признаков, поддержания сперматогенеза за счет ОТ-агонистов, функционирования простаты.

Окситоцин является ауто- и паракринным регулятором функции предстательной железы, поскольку был доказан локальный синтез данного гормона в предстательной железе и показано его взаимодействие с другими простатотропными гормонами (андрогенами, эстрогенами, вазопрессинном). В связи с этим антагонисты рецепторов к вазопрессину типа V1 и агонисты рецепторов к вазопрессину типа V2 изучаются с точки зрения возможности лечебного воздействия на них при доброкачественной гиперплазии предстательной железы и раке предстательной железы [13]. В работе Julien Demiselle и соавторов [14] изучался сосудоуживающий эффект вазопрессина, который был обусловлен активацией рецепторов V1a. Кроме того, вазопрессин взаимодействует не только со своими классическими рецепторами (V1 и V2), но также активирует рецепторы окситоцина, что расширяет спектр его физиологических эффектов за счет стимуляции ограничения диуреза [15]. Через V2-рецепторы он усиливает торможение диуреза, а через V1b и окситоциновые рецепторы может влиять на процессы коагуляции, оказывая прокоагулянтное действие. Благодаря этим свойствам вазопрессин и его аналоги рассматриваются как перспективные препараты в терапии сепсиса — как в монотерапии, так и в комбинации с норэпинефрином, особенно на ранних стадиях заболевания. Синергическое действие вазопрессина и окситоцина может играть важную роль в модуляции сосудистого тонуса, гемостаза и воспалительного ответа.

Рецепторы к окситоцину в предстательной железе обнаруживаются в эпителиальных и стромальных клетках в зависимости от вида млекопитающих. При этом экспрессия рецепторов к окситоцину в ткани гиперплазированной предстательной железе оказалась выше, чем в здоровой ткани. Кроме того, экзогенный окситоцин ускоряет пролиферацию эпителиальных клеток предстательной железы крысы и стромальных клеток предстательной железы человека. Предполагается, что OXTR участвуют в развитии аденомы простаты, и система регуляции продукции окситоцина может стать потенциальной новой мишенью для лечения аденомы простаты [13].

С другой стороны, стоит учесть, что в работе М. L. Gould и Н. D. Nicholson [16] было обнаружено, что окситоцин и андрогены по отдельности оказывают стимулирующее пролиферацию действие на андрогеннезависимые раковые клетки, но при совместном воздействии их комбинированное применение не приводит к усилению роста опухоли. Это указывает на возможный антагонистический/модулирующий эффект при совместном действии гормонов.

Косвенное влияние окситоцина на миграцию клеток рака предстательной железы было изучено в работе Miao Zhong и соавторов [17]. Ученые исследовали экспрессию OXTR в тканях и клетках предстательной железы. При проведении ПЦР было обнаружено, что мРНК окситоцина присутствует во всех исследованных клеточных линиях предстательной железы, что подтверждает экспрессию мРНК в предстательной железе человека. Это, в свою очередь, подтверждает предположение о потенциальной аутокринной/паракринной роли окситоцина в функционировании предстательной железы человека в норме и при её заболеваниях [12]. Кроме того, окситоцин вызывает миграцию раковых клеток предстательной железы. Окситоциновые рецепторы связаны с несколькими G-белками, включая Gq и Gi. При этом, эти G-белки могут передавать сигналы окситоцина по различным внутриклеточным путям, что приводит к изменению клеточных функций. Было показано, что миграция клеток рака предстательной железы связана с активацией рецепторов, которые взаимодействуют исключительно с Gi-белком. Следовательно, окситоцин может

вызывать миграцию клеток рака предстательной железы, если эндогенные рецепторы окситоцина эффективно взаимодействуют с Gi-белками.

В целом, современные исследования демонстрируют, что окситоцин является ключевым регулятором мужской репродуктивной системы, влияет на социальное поведение, половую функцию и эндокринную регуляцию, андрогенный метаболизм и развитие патологии простаты. Нарушение регуляции выработки и действия окситоцина может способствовать бесплодию, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и прогрессированию рака [12].

Была показана важная роль окситоцина в регуляции когнитивных процессов [18], [19], [20]. Клинические исследования свидетельствуют о значимом влиянии окситоцина на когнитивно-поведенческие характеристики у пациентов с расстройствами аутистического спектра (РАС): окситоцин способствует сохранению социальной информации и сокращению повторяющихся действий у лиц с РАС. В работе [21] отмечается, что введение экзогенного окситоцина пациентам с диагнозом аутизм, уменьшало основные проявления аутистического повторяющегося поведения. На фоне приема окситоцина со временем уменьшалась не только тяжесть нарушений поведения, но и количество различных стереотипных, повторяющихся наборов интересов и занятий. Полученные данные свидетельствуют о том, что окситоцин может играть определенную роль в тяжести распространенного компульсивного/повторяющегося поведения при РАС [18], [21].

Особый интерес представляют результаты исследований на подростке с РАС с применением интраназального введения окситоцина. В ходе клинических испытаний, проводившихся в течение 2–6 месяцев, было зафиксировано: улучшение параметров социального взаимодействия, развитие коммуникативных навыков, повышение способности к распознаванию социальных сигналов. Эти результаты позволяют говорить о том, что длительный прием назального спрея с окситоцином является перспективным и хорошо переносимым средством для лечения социальных нарушений у пациентов с РАС [19].

В следующей работе ученые оценили экспрессию гена рецептора окситоцина (OXTR) в ткани височной коры головного мозга с помощью количественной полимеразной цепной реакции. Анализ метилирования ДНК центра, который регулирует экспрессию OXTR, выявил повышение статуса метилирования ДНК у лиц с аутизмом по сравнению с контрольными образцами. А экспрессия мРНК OXTR в тканях височной коры головного мозга пациентов с аутизмом была снижена по сравнению с контрольной группой. Таким образом, появились доказательства роли OXTR и сигнального пути окситоцина в этиологии аутизма, но до сих пор не хватает определенности в понимании данного вопроса среди исследователей, что, скорее всего, связано с гетерогенной природой РАС и огромным количеством генов, вовлеченных в данный патологический процесс [22].

Интересен тот факт, что у лиц с аутизмом изменяется содержание нейропептида окситоцина в сыворотке крови. В исследовании LeeAnne Green и соавторов [23], используя окситоциновую антисыворотку с различной специфичностью к пептидным формам, было проведено определение окситоцина в плазме крови у взрослых пациентов с аутистическим расстройством и контрольной группы без психических расстройств. Было выявлено снижение окситоцина в плазме у пациентов с аутизмом. Авторы работы связали пониженный уровень окситоцина в плазме крови с увеличением содержания связанной (неактивной) формы окситоцина. Полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушения в обмене пептидов окситоцина у детей с аутизмом могут играть важную роль в развитии этого синдрома.

На данный момент нет доказательств того, что окситоцин провоцирует развитие РАС. Напротив, исследования показывают, что у людей с аутизмом часто наблюдается дисфункция окситоциновой системы, как следствие заболевания. Однако это обстоятельство позволяет говорить о том, что использование окситоцина в лечении может улучшать социальные и коммуникативные навыки у людей с РАС [4], [24].

В ряде работ представлены результаты изучения механизмов влияния окситоцина на развитие болезни Альцгеймера. Память социального распознавания — это когнитивный механизм, позволяющий запоминать, узнавать и различать других особей своего вида по их социальным сигналам. Это играет важную роль для здорового социального поведения, формирования связей и стабильных социальных отношений. При болезни Альцгеймера нарушается узнавание даже близких людей, что создает проблемы как для пациента, так и для его окружения. Согласно теории Leslie Brothers [25], за социальное поведение отвечает сложная нейронная сеть, включающая кору нижней части височной доли (ее функция — распознавание лиц), миндалевидное тело (распознавание эмоций), верхнюю височную борозду (распознавание биологического движения), систему зеркальных нейронов (эмпатия) и области височно-теменного узла. Эта сеть контролирует разные формы мотивированного социального поведения, такие как агрессия в целях защиты, социальная память, родительское поведение и общение. Важно, что окситоцин, вазопрессин и их рецепторы присутствуют во всех областях этой сложной нейронной сети, что говорит об их существенной роли в регуляции социального поведения [26], [27].

Согласно исследованию Y.-T. Lin и соавторов [28], окситоцин играет ключевую роль в регуляции памяти социального распознавания. Эксперименты с использованием трехкамерного теста на общительность показали, что у мышей с удаленным геном OXTR (рецептора окситоцина) в областях CA2/CA3а гиппокампа нарушалось формирование памяти социального распознавания. Такие мыши испытывали трудности с сохранением долгосрочной памяти: через 7 дней после обучения их память о социальных взаимодействиях ухудшалась по сравнению с мышами дикого типа. Это указывает на то, что передача сигналов через рецепторы окситоцина играет важную роль для сохранения информации о социальных контактах в долгосрочной перспективе.

Исследования, представленные в работе Junpei Takahashi и соавторов [29], показывают, что окситоцин положительно влияет на пространственную память. Эксперименты на мышах линии ddY, в которых окситоцин в исходной форме вводился в мозг интрацеребровентрикулярно или в виде спрея в нос (интраназально), продемонстрировали восстановление пространственной памяти, нарушенной введением бета-амилоида 25-35. При

этом блокирование OXTR отменяло положительный эффект окситоцина на спонтанное чередование и ухудшало пространственную память. Полученные данные указывают на то, что окситоцин также способен участвовать в восстановлении нарушенной пространственной памяти при нейродегенеративных заболеваниях. Более перспективным представляется интраназальное введение, так как этот метод неинвазивен и удобен в применении.

В связи с тем, что активация микроглии играет важную роль в развитии болезни Альцгеймера, Maria Clara Selles и соавторы [30] изучили способность различных веществ подавлять ее активность. Они обнаружили, что у старых мышей линии APP/PS1 (модели болезнь Альцгеймера) в области CA1 гиппокампа наблюдалась повышенная иммунореактивность маркера активированной микроглии, что свидетельствовало о ее активации. Интраназальное введение окситоцина приводило к снижению этой иммунореактивности вокруг амилоидных бляшек по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор. При этом было показано, что интраназальное введение окситоцина приводило к уменьшению площади бляшек и снижению иммунореактивности β -амилоидного пептида в гиппокампе. Кроме того, нейропептид оказывал влияние на морфологию амилоидных бляшек: у опытных групп мышей, получавших окситоцин, были обнаружены бляшки с более плотным ядром по сравнению с контрольными группами. Поскольку гиперактивация микроглии усугубляет повреждение нейронов при болезни Альцгеймера, способность окситоцина подавлять этот процесс является потенциальной перспективой для терапии этого заболевания [30].

При болезни Альцгеймера нейровоспаление сопровождается избыточной выработкой провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и TNF α , а также активацией ферментов, участвующих в синтезе медиаторов воспаления. Экспериментальные данные указывают на противовоспалительные свойства окситоцина. Предварительная обработка клеток микроглии окситоцином снижала синтез провоспалительных цитокинов, индуцированный липополисахаридом. Этот противовоспалительный эффект окситоцина был обусловлен ингибированием киназ, воздействующих на eIF-2 α — ключевой участник трансляции белка, что приводило к подавлению сигнального пути стресса (p-eIF-2 α -ATF4) и снижению экспрессии TNF α и IL-6. Таким образом, окситоцин оказывает противовоспалительное действие, воздействуя на ключевые звенья воспалительного процесса при болезни Альцгеймера [31].

В работе Lin Yuan и соавторов [32] предварительная обработка первичной микроглии и клеток микроглии BV-2 окситоцином существенно снижала активацию микроглии, вызванную повреждающим действием липополисахарида. Это проявлялось в уменьшении выработки и высвобождения циклооксигеназы-2 и индуцибельной синтазы оксида азота. Нейровоспаление, характеризующееся накоплением провоспалительных цитокинов в глии, способствует повреждению нейронов и развитию нейродегенеративных заболеваний. В связи с этим важной стратегией лечения болезни Альцгеймера является подавление нейровоспаления, и окситоцин рассматривается как потенциальное терапевтическое средство для достижения этой цели.

Одним из симптомов болезни Альцгеймера является повышенная тревожность, что делает анксиолитический эффект окситоцина особенно интересным. Влияние нейропептида на уровень тревоги исследовали с помощью теста «Темно-светлая камера». При введении окситоцина в паравентрикулярное ядро гипоталамуса и активации TRP-каналов у самцов крыс было зафиксировано снижение тревожности, что актуально для болезни Альцгеймера, при которой проявляется повышенная тревожность [33].

Заключение

На данный момент показана многофункциональная роль окситоцина в мужской репродуктивной системе. Он модулирует синтез тестостерона, что указывает на его значение для андрогенного метаболизма. Однако вариативность его эффектов — стимуляция или отсутствие реакции в клетках Лейдига говорит о контекстной зависимости его эффектов, которая может определяться гормональным фоном, состоянием рецепторов или локальными факторами микроокружения. Пиковые концентрации окситоцина во время эякуляции подтверждают его роль в реализации психосексуальных и физиологических процессов.

При расстройствах аутистического спектра введение окситоцина может вызывать позитивный терапевтический эффект за счет улучшения социального распознавания и снижения стереотипное поведение пациентов. Однако его эффекты во многом зависят от индивидуальных особенностей пациентов, включая метилирование гена OXTR и нарушения обработки пептидных форм окситоцина.

При болезни Альцгеймера окситоцин способен оказать нейропротекторное действие за счет уменьшения амилоидных бляшек, клинически восстанавливая пространственную память и снижая уровень тревожности. Есть все основания говорить о перспективности терапевтического использования окситоцина, но для этого необходимо продолжить изучение его долгосрочных эффектов и разрабатывать персонализированные схемы терапии с учетом пола, генетики и гормонального фона.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Бабаева С.М., Азербайджанский Медицинский
Университет, Баку Азербайджан
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.159.3.1>

Conflict of Interest

None declared.

Review

Babaeva S.M., Azerbaijan Medical University, Baku
Azerbaijan
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.159.3.1>

Список литературы / References

1. Циркин В.И. Окситоцин: синтез, выделение, метаболизм и регуляция этих процессов (обзор). / В.И. Циркин, С.И. Трухина, А.Н. Трухин // Журнал медико-биологических исследований. — 2018. — 3. — С. 270–283. — DOI: 10.17238/issn2542-1298-2018-6-3-270
2. Тюзиков И.А. Окситоцин – незаслуженно забытый гормон у мужчин?. / И.А. Тюзиков, Е.А. Греков, А.В. Смирнов // Андрология и генитальная хирургия. — 2023. — 2. — С. 66–76. — DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-66-76
3. Литвинова М.В. Анализ действия окситоцина на центральную нервную систему при различных путях введения. / М.В. Литвинова, И.Ю. Тиссен, А.А. Лебедев и др. // Психофармакология и биологическая наркология. — 2023. — 2. — С. 139–147. — DOI: 10.17816/phbn501752
4. Чернышева М.П. Нонапептид окситоцин: соматические и висцеральные функции при некоторых психопатологиях. / М.П. Чернышева, А.Д. Ноздрачев // Психофармакология и биологическая наркология. — 2009. — 3-4. — С. 2574–2590.
5. Aydogan G. The effect of oxytocin on group formation and strategic thinking in men / G. Aydogan, A. Jobst, F. Loy et al. // Horm Behav. — 2018. — 100. — P. 100–106. — DOI: 10.1016/j.yhbeh
6. Marsh N. Oxytocin and the neurobiology of prosocial behavior. / N. Marsh, A.A. Marsh, M.R. Lee et al. // Neuroscientist. — 2021. — 27(6). — P. 604–619. — DOI: 10.1177/1073858420960111
7. Xu L. Oxytocin facilitates social learning by promoting conformity to trusted individuals. / L. Xu, B. Becker, K.M. Kendrick // Front Neurosci. — 2019. — 13. — P. 56. — DOI: 10.3389/fnins.2019.00056
8. Zhang S. Therapeutic uses of oxytocin in stress-related neuropsychiatric disorders / S. Zhang, Y.-D. Zhang, D.-D. Shi et al. // Cell Biosci. — 2023. — 13(1). — P. 216. — DOI: 10.1186/s13578-023-01173-6
9. Althammer F. Central and peripheral release of oxytocin: Relevance of neuroendocrine and neurotransmitter actions for physiology and behavior / F. Althammer, M. Eliava, V. Grinevich // Handb Clin Neurol. — 2021. — 180. — P. 25–44. — DOI: 10.1016/B978-0-12-820107-7.00003-3
10. Stadler B. Oxytocin in the Male Reproductive Tract; The Therapeutic Potential of Oxytocin-Agonists and-Antagonists / B. Stadler, M.R. Whittaker, B. Exintaris et al. // Front Endocrinol (Lausanne). — 2020. — 22(11). — P. 565731. — DOI: 10.3389/fendo.2020.565731
11. Cera N. How Relevant is the Systemic Oxytocin Concentration for Human Sexual Behavior? A Systematic Review / N. Cera, S. Vargas-Cáceres, C. Oliveira et al. // Sex Med. — 2021. — 9(4). — P. 100370. — DOI: 10.1016/j.esxm.2021.100370
12. Lui Z. Association between neuropeptide oxytocin and male infertility / Z. Lui, X.G. Cui, Y.X. Wang et al. // J Assist Reprod Genet. — 2010. — 27(9-10). — P. 525–531. — DOI: 10.1007/s10815-010-9451-2
13. Li Z. Upregulation of Oxytocin Receptor in the Hyperplastic Prostate / Z. Li, H. Xiao, K. Wang et al. // Front Endocrinol (Lausanne). — 2018. — 3(9). — P. 403. — DOI: 10.3389/fendo.2018.00403
14. Demiselle J. Vasopressin and its analogues in shock states: a review / J. Demiselle, N. Fage, P. Radermacher et al. // Ann Intensive Care. — 2020. — 10(1). — P. 9. — DOI: 10.1186/s13613-020-0628-2
15. Шварц П.Г. Расстройства мочеиспускания у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. / П.Г. Шварц, В.В. Дутов, А.В. Бершадский // Уральский медицинский журнал. — 2018. — 7. — С. 132–138. — DOI: 10.25694/URMJ.2018.04.139
16. Gould M.L. Changes in receptor location affect the ability of oxytocin to stimulate proliferative growth in prostate epithelial cells. / M.L. Gould, H.D. Nicholson // Reprod Fertil Dev. — 2019. — 31(6). — P. 1166–1179. — DOI: 10.1071/RD18362
17. Zhong M. Oxytocin induces migration of prostate cancer cells: involvement of the Gi-coupled signaling pathway. / M. Zhong, M.L. Bowman, A.S. Millena et al. // Mol Cancer Res. — 2010. — 8(8). — P. 1164–1172. — DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-09-0329
18. Авлиякульева А.М. Роль нейропептидов (окситоцин, вазопрессин, нейропептид S) в развитии когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера / А.М. Авлиякульева, Е.К. Киндякова, С.В. Кузьмина и др. // Бюллетень сибирской медицины. — 2024. — Т. 23, № 1. — С. 105–115. — DOI: 10.20538/1682-0363-2024-1-105-115
19. John S. Oxytocin levels tend to be lower in autistic children: A meta-analysis of 31 studies. / S. John, A.V. Jaeggi // Autism. — 2021. — 25(8). — P. 2152–2161. — DOI: 10.1177/13623613211034375
20. Иванова М.А. Окситоцин и нейropsychиатрические расстройства. Окситоцин и аутизм. Обзор зарубежных исследований. / М.А. Иванова // Форум молодых ученых. — 2017. — 8(12). — С. 106–113. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/oksitotsin-i-neyropsihiatricheskie-rasstroystva-oksitotsin-i-autizm-obzor-zarubezhnyh-issledovaniy>
21. Kosaka H. Long-term oxytocin administration improves social behaviors in a girl with autistic disorder.. / H. Kosaka, T. Munesue, M. Ishitobi et al. // BMC Psychiatry. — 2012. — 12. — P. 110. — DOI: 10.1186/1471-244X-12-110
22. Gregory S.G. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. / S.G. Gregory, J.J. Connelly, A.J. Towers et al. // BMC Med. — 2009. — 7. — P. 62. — DOI: 10.1186/1741-7015-7-62
23. Green L. Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms. / L. Green, D. Fein, C. Modahl et al. // Biol Psychiatry. — 2001. — 50(8). — P. 609–613. — DOI: 10.1016/s0006-3223(01)01139-8
24. Горшков-Кантакузен В.А. Корреляции уровней окситоцина у детей разных этнических групп с аутизмом и расстройствами аутистического спектра. / В.А. Горшков-Кантакузен, М.А. Шпикалова // Бюллетень науки и практики. — 2016. — 12(13). — С. 171–178.
25. Brothers L. Brain mechanisms of social cognition. / L. Brothers // J Psychopharmacol. — 1996. — 10(1). — P. 2–8. — DOI: 10.1177/026988119601000102

26. Rae M. Oxytocin and vasopressin: Signalling, behavioural modulation and potential therapeutic effects. / M. Rae, M. Lemos Duarte, I. Gomes et al. // *Br J Pharmacol.* — 2022. — 179(8). — P. 1544–1564. — DOI: 10.1111/bph.15481
27. Bartz J.A. Oxytocin selectively improves empathic accuracy: a replication in men and novel insights in women. / J.A. Bartz, J.P. Nitschke, S.A. Krol et al. // *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* — 2019. — 4(12). — P. 1042–1048. — DOI: 10.1016/j.bpsc.2019.01.014
28. Lin Y.T. Conditional Deletion of Hippocampal CA2/CA3a Oxytocin Receptors Impairs the Persistence of Long-Term Social Recognition Memory in Mice. / Y.T. Lin, T.Y. Hsieh, T.C. Tsai et al. // *J Neurosci.* — 2018. — 38(5). — P. 1218–1231. — DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1896-17.2017
29. Takahashi J. Intracerebroventricular administration of oxytocin and intranasal administration of the oxytocin derivative improve β -amyloid peptide (25-35)-induced memory impairment in mice. / J. Takahashi, Y. Ueta, D. Yamada et al. // *Neuropsychopharmacol Rep.* — 2022. — 42(4). — P. 492–501. — DOI: 10.1002/npr.12292
30. Selles M.C. Oxytocin attenuates microglial activation and restores social and non-social memory in APP/PS1 Alzheimer model mice / M.C. Selles, J.T.C. Fortuna, Y.P.R. de Faria et al. // *iScience.* — 2023. — 26(4). — P. 106545. — DOI: 10.1016/j.isci.2023.106545
31. Inoue T. Oxytocin Suppresses Inflammatory Responses Induced by Lipopolysaccharide through Inhibition of the eIF-2-ATF4 Pathway in Mouse Microglia / T. Inoue, H. Yamakage, M. Tanaka et al. // *Cells.* — 2019. — 8(6). — P. 527. — DOI: 10.3390/cells8060527
32. Yuan L. Oxytocin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in microglial cells and attenuates microglial activation in lipopolysaccharide-treated mice / L. Yuan, S. Liu, X. Bai et al. // *J Neuroinflammation.* — 2016. — 13(1). — P. 77. — DOI: 10.1186/s12974-016-0541-7
33. Van den Burg E.H. Oxytocin Stimulates Extracellular Ca^{2+} Influx Through TRPV2 Channels in Hypothalamic Neurons to Exert Its Anxiolytic Effects. / E.H. Van den Burg, J. Stindl, T. Grund et al. // *Neuropsychopharmacology.* — 2015. — 40(13). — P. 2938–2947. — DOI: 10.1038/npp.2015.147

Список литературы на английском языке / References in English

1. Cirkin V.I. Oksitocin: sintez, vy'delenie, metabolism i regulyaciya e'tix processov (obzor) [Oxytocin: synthesis, excretion, metabolism and regulation of these processes (review)]. / V.I. Cirkin, S.I. Truxina, A.N. Truxin // *Journal of Biomedical Research.* — 2018. — 3. — P. 270–283. — DOI: 10.17238/issn2542-1298-2018-6-3-270 [in Russian]
2. Tyuzikov I.A. Oksitocin – nezasluzhenno zabytyj gormon u muzhchin? [Oxytocin is an undeservedly forgotten hormone in men?]. / I.A. Tyuzikov, E.A. Grekov, A.V. Smirnov // *Andrology and genital surgery.* — 2023. — 2. — P. 66–76. — DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-66-76 [in Russian]
3. Litvinova M.V. Analiz dejstviya oksitocina na central'nyu nervnyu sistemu pri razlichnyx putyax vvedeniya [Analysis of the effect of oxytocin on the central nervous system with various routes of administration]. / M.V. Litvinova, I.Yu. Tissen, A.A. Lebedev et al. // *Psychopharmacology and biological narcology.* — 2023. — 2. — P. 139–147. — DOI: 10.17816/phbn501752 [in Russian]
4. Cherny'sheva M.P. Nonapeptid oksitocin: somaticheskie i visceral'ny'e funkcii pri nekotoryx psixopatologiyax [Nonapeptide oxytocin: somatic and visceral functions in some psychopathologies]. / M.P. Cherny'sheva, A.D. Nozdrachev // *Psychopharmacology and biological narcology.* — 2009. — 3-4. — P. 2574–2590. [in Russian]
5. Aydogan G. The effect of oxytocin on group formation and strategic thinking in men / G. Aydogan, A. Jobst, F. Loy et al. // *Horm Behav.* — 2018. — 100. — P. 100–106. — DOI: 10.1016/j.yhbeh
6. Marsh N. Oxytocin and the neurobiology of prosocial behavior. / N. Marsh, A.A. Marsh, M.R. Lee et al. // *Neuroscientist.* — 2021. — 27(6). — P. 604–619. — DOI: 10.1177/1073858420960111
7. Xu L. Oxytocin facilitates social learning by promoting conformity to trusted individuals. / L. Xu, B. Becker, K.M. Kendrick // *Front Neurosci.* — 2019. — 13. — P. 56. — DOI: 10.3389/fnins.2019.00056
8. Zhang S. Therapeutic uses of oxytocin in stress-related neuropsychiatric disorders / S. Zhang, Y-D. Zhang, D-D. Shi et al. // *Cell Biosci.* — 2023. — 13(1). — P. 216. — DOI: 10.1186/s13578-023-01173-6
9. Althammer F. Central and peripheral release of oxytocin: Relevance of neuroendocrine and neurotransmitter actions for physiology and behavior / F. Althammer, M. Eliava, V. Grinevich // *Handb Clin Neurol.* — 2021. — 180. — P. 25–44. — DOI: 10.1016/B978-0-12-820107-7.00003-3
10. Stadler B. Oxytocin in the Male Reproductive Tract; The Therapeutic Potential of Oxytocin-Agonists and-Antagonists / B. Stadler, M.R. Whittaker, B. Exintaris et al. // *Front Endocrinol (Lausanne).* — 2020. — 22(11). — P. 565731. — DOI: 10.3389/fendo.2020.565731
11. Cera N. How Relevant is the Systemic Oxytocin Concentration for Human Sexual Behavior? A Systematic Review / N. Cera, S. Vargas-Cáceres, C. Oliveira et al. // *Sex Med.* — 2021. — 9(4). — P. 100370. — DOI: 10.1016/j.esxm.2021.100370
12. Lui Z. Association between neuropeptide oxytocin and male infertility / Z. Lui, X.G. Cui, Y.X. Wang et al. // *J Assist Reprod Genet.* — 2010. — 27(9-10). — P. 525–531. — DOI: 10.1007/s10815-010-9451-2
13. Li Z. Upregulation of Oxytocin Receptor in the Hyperplastic Prostate / Z. Li, H. Xiao, K. Wang et al. // *Front Endocrinol (Lausanne).* — 2018. — 3(9). — P. 403. — DOI: 10.3389/fendo.2018.00403
14. Demiselle J. Vasopressin and its analogues in shock states: a review / J. Demiselle, N. Fage, P. Radermacher et al. // *Ann Intensive Care.* — 2020. — 10(1). — P. 9. — DOI: 10.1186/s13613-020-0628-2
15. Shvarcz P.G. Rasstrojstva mocheispushkaniya u pacientov s sosudisty'mi zabolevaniyami golovnogogo mozga [Urination disorders in patients with vascular diseases of the brain]. / P.G. Shvarcz, V.V. Dutov, A.V. Bershadskij // *Ural Medical Journal.* — 2018. — 7. — P. 132–138. — DOI: 10.25694/URMJ.2018.04.139 [in Russian]

16. Gould M.L. Changes in receptor location affect the ability of oxytocin to stimulate proliferative growth in prostate epithelial cells. / M.L. Gould, H.D. Nicholson // *Reprod Fertil Dev.* — 2019. — 31(6). — P. 1166–1179. — DOI: 10.1071/RD18362
17. Zhong M. Oxytocin induces migration of prostate cancer cells: involvement of the Gi-coupled signaling pathway. / M. Zhong, M.L. Bowman, A.S. Millena et al. // *Mol Cancer Res.* — 2010. — 8(8). — P. 1164–1172. — DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-09-0329
18. Avliyakulieva A.M. Rol neuropeptidov (oksitotsin, vazopressin, neuropeptid S) v razvitii kognitivnykh narushenii pri bolezni Altsgeimera [The role of neuropeptides (oxytocin, vasopressin, neuropeptide S) in the development of cognitive impairment in Alzheimer's disease] / A.M. Avliyakulieva, Ye.K. Kindyakova, S.V. Kuzmina et al. // *Byulleten sibirskoi meditsini* [Bulletin of Siberian Medicine]. — 2024. — Vol. 23, № 1. — P. 105–115. — DOI: 10.20538/1682-0363-2024-1-105-115 [in Russian]
19. John S. Oxytocin levels tend to be lower in autistic children: A meta-analysis of 31 studies. / S. John, A.V. Jaeggi // *Autism.* — 2021. — 25(8). — P. 2152–2161. — DOI: 10.1177/13623613211034375
20. Ivanova M.A. Oksitotsin i nejropsixiatricheskie rasstrojstva. Oksitotsin i autizm. Obzor zarubezhny'x issledovanij [Oxytocin and neuropsychiatric disorders Oxytocin and autism. Review of foreign studies]. / M.A. Ivanova // *Forum of Young Scientists.* — 2017. — 8(12). — P. 106–113. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/oksitotsin-i-nejropsixiatricheskie-rasstrojstva-oksitotsin-i-autizm-obzor-zarubezhnyh-issledovaniy> [in Russian]
21. Kosaka H. Long-term oxytocin administration improves social behaviors in a girl with autistic disorder. / H. Kosaka, T. Munesue, M. Ishitobi et al. // *BMC Psychiatry.* — 2012. — 12. — P. 110. — DOI: 10.1186/1471-244X-12-110
22. Gregory S.G. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. / S.G. Gregory, J.J. Connelly, A.J. Towers et al. // *BMC Med.* — 2009. — 7. — P. 62. — DOI: 10.1186/1741-7015-7-62
23. Green L. Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms. / L. Green, D. Fein, C. Modahl et al. // *Biol Psychiatry.* — 2001. — 50(8). — P. 609–613. — DOI: 10.1016/s0006-3223(01)01139-8
24. Gorshkov-Kantakuzen V.A. Korrelyatsii urovnej oksitotsina u detej razny'x e'tnicheskix grupp s autizmom i rasstrojstvami autisticheskogo spektra [Correlations of oxytocin levels in children of different ethnic groups with autism and autism spectrum disorders]. / V.A. Gorshkov-Kantakuzen, M.A. Shpikalova // *Bulletin of Science and Practice.* — 2016. — 12(13). — P. 171–178. [in Russian]
25. Brothers L. Brain mechanisms of social cognition. / L. Brothers // *J Psychopharmacol.* — 1996. — 10(1). — P. 2–8. — DOI: 10.1177/026988119601000102
26. Rae M. Oxytocin and vasopressin: Signalling, behavioural modulation and potential therapeutic effects. / M. Rae, M. Lemos Duarte, I. Gomes et al. // *Br J Pharmacol.* — 2022. — 179(8). — P. 1544–1564. — DOI: 10.1111/bph.15481
27. Bartz J.A. Oxytocin selectively improves empathic accuracy: a replication in men and novel insights in women. / J.A. Bartz, J.P. Nitschke, S.A. Krol et al. // *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* — 2019. — 4(12). — P. 1042–1048. — DOI: 10.1016/j.bpsc.2019.01.014
28. Lin Y.T. Conditional Deletion of Hippocampal CA2/CA3a Oxytocin Receptors Impairs the Persistence of Long-Term Social Recognition Memory in Mice. / Y.T. Lin, T.Y. Hsieh, T.C. Tsai et al. // *J Neurosci.* — 2018. — 38(5). — P. 1218–1231. — DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1896-17.2017
29. Takahashi J. Intracerebroventricular administration of oxytocin and intranasal administration of the oxytocin derivative improve β -amyloid peptide (25–35)-induced memory impairment in mice. / J. Takahashi, Y. Ueta, D. Yamada et al. // *Neuropsychopharmacol Rep.* — 2022. — 42(4). — P. 492–501. — DOI: 10.1002/npr2.12292
30. Selles M.C. Oxytocin attenuates microglial activation and restores social and non-social memory in APP/PS1 Alzheimer model mice / M.C. Selles, J.T.C. Fortuna, Y.P.R. de Faria et al. // *iScience.* — 2023. — 26(4). — P. 106545. — DOI: 10.1016/j.isci.2023.106545
31. Inoue T. Oxytocin Suppresses Inflammatory Responses Induced by Lipopolysaccharide through Inhibition of the eIF-2-ATF4 Pathway in Mouse Microglia / T. Inoue, H. Yamakage, M. Tanaka et al. // *Cells.* — 2019. — 8(6). — P. 527. — DOI: 10.3390/cells8060527
32. Yuan L. Oxytocin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in microglial cells and attenuates microglial activation in lipopolysaccharide-treated mice / L. Yuan, S. Liu, X. Bai et al. // *J Neuroinflammation.* — 2016. — 13(1). — P. 77. — DOI: 10.1186/s12974-016-0541-7
33. Van den Burg E.H. Oxytocin Stimulates Extracellular Ca^{2+} Influx Through TRPV2 Channels in Hypothalamic Neurons to Exert Its Anxiolytic Effects. / E.H. Van den Burg, J. Stindl, T. Grund et al. // *Neuropsychopharmacology.* — 2015. — 40(13). — P. 2938–2947. — DOI: 10.1038/npp.2015.147