

УДК 616.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn636982>

Латеральные особенности распределения окситоцина в головном мозге мышей при интраназальном введении пептида

И.В. Карпова, М.В. Литвинова, И.Ю. Тиссен, Е.Р. Бычков, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Интраназальный способ введения окситоцина рассматривается как эффективный способ его доставки в центральную нервную систему, позволяющий миновать гематоэнцефалический барьер, что делает его перспективным для применения в психиатрической клинике. Ранее было показано, что одновременное введение окситоцина в обе ноздри вызывает унилатеральные изменения обмена моноаминов в головном мозге мышей.

Цель — изучить латеральные особенности проникновения окситоцина в головной мозг при интраназальном введении.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 12 самцах белых беспородных мышей. Животным экспериментальной группы интраназально (5 МЕ/1 мл, по 10 мкл в каждую ноздрю) вводили окситоцин, а мышам контрольной группы — эквивалентный объем физиологического раствора. Уровень окситоцина через 15 мин после инстилляций определяли в гипоталамусе, а также в обонятельных луковицах, стриатумах и гиппокампах левой и правой стороны мозга, используя метод иммуноферментного анализа.

Результаты. У мышей контрольной группы содержание окситоцина в обонятельной луковице и стриатуме было симметричным. Однако в гиппокампе у контрольных мышей была отмечена асимметрия с преобладанием окситоцина справа ($p = 0,0192$). У животных, которым вводили окситоцин, его уровень значимо возрастал в левом гиппокампе ($p = 0,0223$) и в гипоталамусе ($p = 0,0036$); в левой обонятельной луковице была отмечена соответствующая тенденция ($p = 0,0572$).

Выводы. Можно предположить, что при интраназальном введении окситоцин активнее проникает в мозг с левой стороны, проходя через левую обонятельную луковицу и левый гиппокамп, а в конечном итоге — в гипоталамус.

Ключевые слова: окситоцин; интраназальное введение; гиппокамп; асимметрия мозга.

Как цитировать

Карпова И.В., Литвинова М.В., Тиссен И.Ю., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Латеральные особенности распределения окситоцина в головном мозге мышей при интраназальном введении пептида // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 4. С. 347–354. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn636982>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn636982>

Lateral characteristics of oxytocin distribution in the mouse brain following intranasal peptide administration

Inessa V. Karpova, Maria V. Litvinova, Illya Yu. Tissen, Evgeny R. Bychkov, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Intranasal administration of oxytocin is an effective method for delivering the hormone to the central nervous system, bypassing the blood-brain barrier. This approach holds significant promise for psychiatric clinical applications. Previous studies have demonstrated that simultaneous oxytocin administration in both nostrils induces lateralized changes in monoamine metabolism in the mouse brain.

AIM: To investigate the lateral characteristics of oxytocin penetration in the brain following intranasal administration.

MATERIALS AND METHODS: Experiments were conducted on 12 male outbred white mice. The experimental group received intranasal oxytocin (5 IU/1 mL, 10 μ L per nostril), while the control group received an equivalent volume of saline. Oxytocin levels were measured 15 minutes post-instillation in the hypothalamus, olfactory bulbs, striatum, and hippocampus on both sides of the brain using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

RESULTS: In the control group, oxytocin distribution was symmetric in the olfactory bulb and striatum. However, in the hippocampus, control mice exhibited asymmetry with a higher oxytocin concentration on the right side ($p = 0.0192$). In the experimental group, oxytocin levels significantly increased in the left hippocampus ($p = 0.0223$) and hypothalamus ($p = 0.0036$), with a trend observed in the left olfactory bulb ($p = 0.0572$).

CONCLUSION: Intranasal oxytocin administration enhances oxytocin penetration into the left side of the brain, primarily through the left olfactory bulb and hippocampus, ultimately reaching the hypothalamus.

Keywords: oxytocin; intranasal administration; hippocampus; brain asymmetry.

To cite this article

Karpova IV, Litvinova MV, Tissen IYu, Bychkov ER, Shabanov PD. Lateral characteristics of oxytocin distribution in the mouse brain following intranasal peptide administration. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(4):347–354. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn636982>

ВВЕДЕНИЕ

Интраназальный метод введения фармакологических веществ рассматривается как потенциально эффективный способ их доставки в центральную нервную систему, позволяющий миновать гематоэнцефалический барьер [1]. Именно этот путь введения представляется наиболее перспективным для применения окситоцина в качестве лекарственного средства для лечения психических расстройств у человека [2]. В экспериментах на лабораторных мышах подтверждается, что интраназальное введение окситоцина способно снижать проявления тревожности [3] и внутривидовой агрессии [4–7]. После инстилляций распределение данного вещества в головном мозге остается неравномерным: содержание окситоцина в гиппокампе оказывается выше, чем в стриатуме [3]. Работы, посвященные изучению путей распространения нейропептидов (в частности, окситоцина) при интраназальном введении, свидетельствуют о том, что вещества могут проникать в мозг напрямую через проекции обонятельного и тройничного нервов [8, 9]. При этом у грызунов окситоцин может накапливаться в миндалине и гиппокампе [10], и его концентрация увеличивается в других областях переднего мозга, богатых окситоциновыми рецепторами [11, 12]. Ранее нами было обнаружено, что у мышей после одновременного введения окситоцина в обе ноздри показатели обмена моноаминов в переднем мозге изменяются унилатерально: либо с правой, либо с левой стороны [4–7]. Однако работ, в которых бы изучались различия в распространении интраназально введенного окситоцина по левой и правой части переднего мозга, нами не было обнаружено.

Цель исследования — изучить латеральные особенности проникновения окситоцина в головной мозг при интраназальном введении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 12 половозрелых самцах белых беспородных мышей массой 20–22 г, полученных из питомника Рапполово (Ленинградская область). В ходе исследования были соблюдены принципы гуманного отношения к лабораторным животным в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации»*. До начала исследования мышей в течение 2 нед содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде.

В день эксперимента животные случайным образом были разделены на 2 группы. Мышам экспериментальной группы (ЭГ, $n = 6$) интраназально вводили окситоцин — в каждую ноздрю по 10 мкл ампулированного раствора,

содержавшего 5 МЕ в 1 мл, а мышам контрольной группы (КГ, $n = 6$) — эквивалентный объем физиологического раствора (Дальхимфарм, Россия). Через 15 мин после инстилляций животных декапитировали.

Из головного мозга выделяли 7 областей: левые и правые обонятельные луковицы, стриатумы, гиппокампы и единым фрагментом — гипоталамус. Ткань мозга немедленно замораживали и хранили до анализа при температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Выделенные из мозга фрагменты ткани гомогенизировали при помощи вибрационной мельницы «Cryomil» (Retsch, Германия) при температуре $-198\text{ }^{\circ}\text{C}$ с применением жидкого азота. Продукт криогенного размельчения образцов суспензировали в 0,5 мл забуференного физиологического раствора (калий-натрий-фосфатный буфер), $\text{pH} = 7,4$. Концентрации окситоцина в различных областях мозга определяли методом иммуноферментного анализа с использованием готовой тест-системы «Набор для высокочувствительного энзим-связанного иммуносорбентного определения окситоцина (ОТ)» (Cloud-Clone Corp., США) в полном соответствии с инструкцией производителя. После окончания реакции измеряли оптическую плотность при длине волны 450 нм.

Общее содержание белка определяли методом Бредфорд [13]. Содержание окситоцина выражали в пг/мг белка.

Содержание окситоцина в различных отделах мозга у мышей каждой группы сравнивали методом дисперсионного анализа (ANOVA), в качестве апостериорного применяли тест множественных сравнений Бонферрони. Далее в каждом отделе мозга по t -критерию Стьюдента оценивали различия по содержанию окситоцина, применяя метод парных сравнений для оценки различий между правыми и левыми структурами и непарных — для оценки различий между показателями контрольной и экспериментальной групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение метода ANOVA показало, что у мышей КГ содержание окситоцина в исследованных областях мозга значительно различается ($F(6; 29) = 5,265$; $P = 0,0009$; рис. 1, а). Минимальная концентрация окситоцина у животных КГ была отмечена в гипоталамусе ($4,22 \pm 0,31$ пг/мг белка), а максимальная — в правом гиппокампе ($13,61 \pm 0,68$ пг/мг белка). По данным апостериорного теста, именно правый гиппокамп был той структурой, в которой уровень окситоцина значительно отличался от наибольшего числа исследуемых областей мозга и превышал данный показатель в контралатеральном (левом) гиппокампе ($p < 0,01$), гипоталамусе ($p < 0,001$), а также в левом и правом стриатуме ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно; см. рис. 1, а).

У мышей ЭГ, по результатам ANOVA, уровни окситоцина в различных зонах мозга также не формировали однородную выборку ($F(6; 22) = 2,771$; $P = 0,0368$). Из всех исследованных отделов мозга максимальное содержание

* Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики». Режим доступа <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12079613/>. Дата обращения 05.12.2024.

окситоцина также было отмечено в гиппокампе (в левом — $15,69 \pm 3,02$, в правом — $15,59$ пг/мг белка). Однако при апостериорных множественных попарных сравнениях не было выявлено значимых различий между изученными областями мозга (рис. 1, *b*). Это косвенно свидетельствует о более равномерном распределении окситоцина в мозге животных, получавших интраназальные инстилляции раствора данного вещества.

Результаты сравнения содержания окситоцина у животных КГ и ЭГ в каждой из исследованных зон мозга представлены на рисунке 2.

У мышей, получавших окситоцин, через 15 мин после инстилляций была отмечена выраженная тенденция к возрастанию уровня окситоцина в левой обонятельной

луковице ($p = 0,0572$). Содержание окситоцина в правой обонятельной луковице значимо не изменялось (см. рис. 2).

В гиппокампе мышей КГ была обнаружена асимметрия, которая выражалась в статистически значимом преобладании окситоцина с правой стороны ($p = 0,0192$). После введения окситоцина его уровень в левом гиппокампе становился выше, чем у мышей, получавших физиологический раствор ($p = 0,0223$), и асимметрия исчезала (см. рис. 2).

В гипоталамусе содержание окситоцина у мышей ЭГ также было выше, чем у животных КГ ($p = 0,0036$, см. рис. 2).

В стриатуме различий по содержанию окситоцина между КГ и ЭГ выявлено не было (рис. 2).

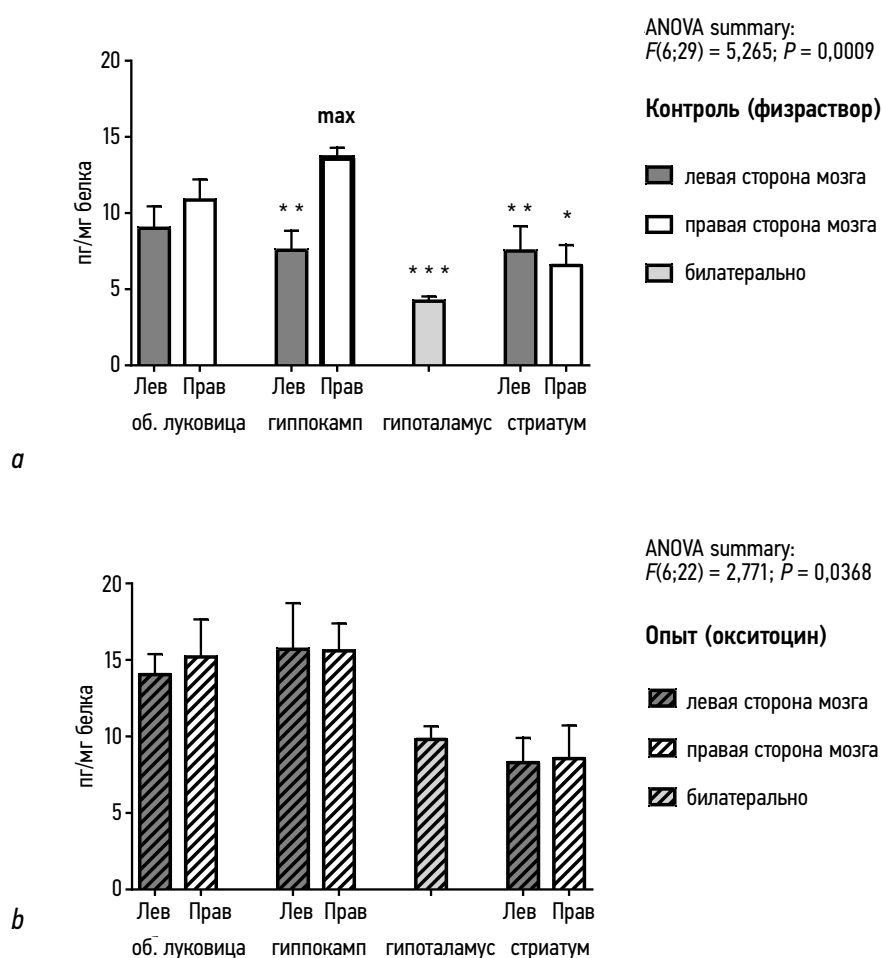


Рис. 1. Уровень окситоцина в головном мозге мышей (пг/мг белка): *a* — после введения физиологического раствора, *b* — после введения окситоцина. Примечания: Лев — левая сторона мозга, Прав — правая сторона мозга; в нижней строке — области мозга, где измеряли уровень окситоцина: об. луковица — обонятельная луковица. На фрагменте *a* жирной линией и надписью «max» выделен столбик, показывающий содержание окситоцина в правом гиппокампе. Высота столбиков соответствует среднему значению, длина вертикального штриха — ошибке среднего ($M \pm SEM$). Отмечены значимые отличия от содержания окситоцина в правом гиппокампе: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ (по результатам ANOVA)

Fig. 1. Oxytocin levels in the mouse brain (pg/mg of protein): *a*, after saline administration; *b*, after oxytocin administration. Notes: "Left", left side of the brain; "Right", right side of the brain. Brain areas assessed: olfactory bulb, hippocampus, hypothalamus, and striatum. In fragment *a*, the bar representing oxytocin concentration in the right hippocampus is highlighted with a bold line and labeled "max". Bar heights represent mean values, with error bars indicating standard error ($M \pm SEM$). Significant differences from oxytocin levels in the right hippocampus: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.001$ (based on ANOVA)

ОБСУЖДЕНИЕ

Способность интраназально вводимого окситоцина проникать в область гиппокампа, обнаруженная в настоящей работе, согласуется с данными, полученными другими исследователями. Известно, что у мышей после введения окситоцина в гиппокампе избирательно активируется регионарный мозговой кровоток [14]. Кроме того, имеются прямые доказательства повышения концентрации окситоцина в гиппокампе и стриатуме у человека, спустя 39–51 мин после интраназального введения данного вещества [15, 16]. Также сообщается о повышении

концентрации меченных пептидов в стриатуме у макаков-резусов [17]. Однако в нашем исследовании при интраназальном введении окситоцина его содержание в данной структуре мозга практически не менялось (см. рис. 2), несмотря на относительно низкое содержание окситоцина в стриатуме животных КГ (см. рис. 1, а). Можно предположить, что стриатум находится за пределами прямого пути проникновения окситоцина в мозг, и если бы время после введения окситоцина превышало 15 мин, мы смогли бы наблюдать повышение уровня окситоцина в стриатуме.

Следует особо подчеркнуть важность учета латерального аспекта при прогнозе распространения вводимого

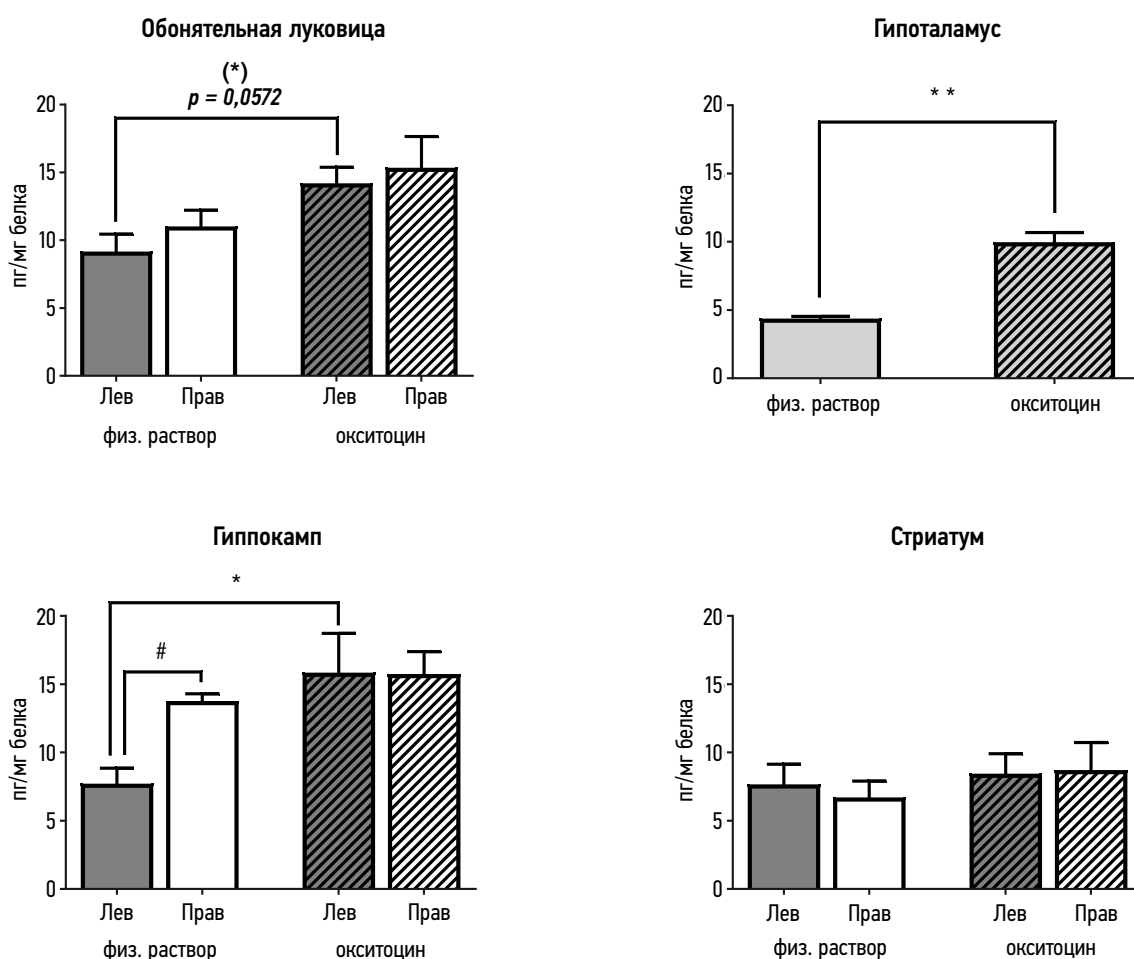


Рис. 2. Изменение содержания окситоцина в различных областях головного мозга после интраназального введения окситоцина. Лев — левая сторона мозга (темные столбики), Прав — правая сторона мозга (светлые столбики); гипоталамус, ткань которого забирали билатерально, обозначен светло-серыми столбиками; в нижней строке — группы животных: физ. раствор — мыши контрольной группы, которым вводили физиологический раствор (гладкие столбики); окситоцин — мыши опытной группы, получавшие окситоцин (заштрихованные столбики). Высота столбиков соответствует среднему значению, длина вертикального штриха — ошибке среднего ($M \pm SEM$). Различия между группами: (*) $p = 0,0572$ — тенденция к возрастанию уровня окситоцина в левой обонятельной луковице; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; различия между уровнем окситоцина в левом и правом гиппокампе: # — $p < 0,05$ (по t -критерию Стьюдента)

Fig. 2. Changes in oxytocin levels in different brain regions after intranasal administration of oxytocin. "Left", left side of the brain (dark bars); "Right", right side of the brain (light bars). The hypothalamus (sampled bilaterally) is represented by light gray bars. Groups: "Saline", control mice receiving saline (solid bars); "Oxytocin", experimental mice receiving oxytocin (hatched bars). Bar heights represent mean values, with error bars indicating standard error ($M \pm SEM$). Differences between groups: (*) $p = 0.0572$ — a trend toward increased oxytocin levels in the left olfactory bulb; * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; differences between oxytocin levels in the left and right hippocampus: # — $p < 0.05$ (Student's t -test)

вещества в головном мозге. К сожалению, большинство современных протоколов исследований игнорирует латеральный аспект, по умолчанию считая мозг билатерально симметричным. По нашим данным, у мышей существует исходная правосторонняя асимметрия по содержанию окситоцина в гиппокампе, и после симметричной инстилляции содержание данного вещества избирательно увеличивается в левом гиппокампе. Поэтому последствия интраназального введения окситоцина в отношении левых и правых одноименных областей головного мозга могут быть принципиально различными.

Ранее нами было показано, что у мышей при одновременном введении окситоцина в обе ноздри обмен моноаминов изменяется только в одной из симметричных областей переднего мозга — либо справа, либо слева [4–6]. При этом с проявлениями агрессии коррелируют показатели обмена моноаминов только в левом (но не в правом!) гиппокампе: у мышей низкоагрессивной линии BALB/c — показатель обмена дофамина, а у высокоагрессивных белых беспородных мышей — серотонина [7].

Можно предположить, что при интраназальном введении окситоцин активнее проникает в мозг с левой стороны, проходя через левую обонятельную луковицу и левый гиппокамп, и достигает гипоталамической области. Таким образом, полученные результаты позволяют объяснить ранее полученные нами данные об изменениях обмена моноаминов в левом гиппокампе при симметричном интраназальном введении окситоцина мышам [4–7].

ВЫВОДЫ

1. Распределение окситоцина в головном мозге мышей неравномерно: минимальная концентрация данного вещества отмечена в гипоталамусе, а максимальная — в правом гиппокампе, причем существует исходная правосторонняя асимметрия по содержанию окситоцина в гиппокампе.

2. При одновременном введении в обе ноздри окситоцин преимущественно распространяется по левой стороне мозга, охватывая структуры лимбической системы, что подтверждается возрастанием его концентрации в левой обонятельной луковице, в левом гиппокампе, в гипоталамусе, но не в стриатуме.

3. Исследовательские протоколы, основанные на предположении о синхронных изменениях показателей в симметричных левых и правых областях мозга, нуждаются в пересмотре.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: И.В. Карпова — анализ данных, написание статьи; М.В. Литвинова, И.Ю. Тиссен, Е.Р. Бычков — проведение эксперимента; П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. All authors made a significant contribution to the development of the concept, conducting the study, and preparing the article, read and approved the final version before publication. Contribution of each author: I.V. Karpova — data analysis, writing the article; M.V. Litvinova, I.Yu. Tissen, E.R. Bychkov — conducting the experiment; P.D. Shabanov — development of the general concept.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Institute of Experimental Medicine, Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yao S., Kendrick K.M. Effects of intranasal administration of oxytocin and vasopressin on social cognition and potential routes and mechanisms of action // *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, N 2. P. 323. doi: 10.3390/pharmaceutics14020323
2. Rae M., Lemos Duarte M., Gomes I., et al. Oxytocin and vasopressin: Signalling, behavioural modulation and potential therapeutic effects // *Br J Pharmacol*. 2022. Vol. 179, N 8. P. 1544–1564. doi: 10.1111/bph.15481
3. Литвинова М.В., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., и др. Анализ действия окситоцина на центральную нервную систему при различных путях введения // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2023. Т. 14, № 2. С. 139–147. EDN: ANORKE doi: 10.17816/phbn501752

4. Karpova I.V., Mikheev V.V., Marysheva V.V., et al. Oxytocin-induced changes in monoamine level in symmetric brain structures of isolated aggressive C57BL/6 Mice // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. Vol. 160, N 5. P. 605–609. (In Russ.) EDN: WWDND doi: 10.1007/s10517-016-3228-2
5. Karpova I.V., Bychkov E.R., Marysheva V.V., et al. Effects of oxytocin on the levels and metabolism of monoamines in the brain of white outbred mice during long-term social isolation // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017. Vol. 163, N 6. P. 714–717. EDN: XPAABR doi: 10.1007/s10517-017-3887-7
6. Карпова И.В., Бычков Е.Р., Марышева В.В., и др. Влияние окситоцина на уровень и обмен моноаминов в мозге изолированных мышей высоко- и низкоагрессивных линий // *Обзоры*

по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. Т. 15, № 2. С. 23–30. EDN: ZCJIRN doi: 10.17816/RCF15223-30

7. Карпова И.В. Асимметрия моноаминергических систем мозга. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Санкт-Петербург, 2021. 46 с.

8. Erdő F., Bors L.A., Farkas D., et al. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting // *Brain Res Bull.* 2018. Vol. 143. P. 155–170. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.10.009

9. Quintana D.S., Lischke A., Grace S., et al. Advances in the field of intranasal oxytocin research: lessons learned and future directions for clinical research // *Mol Psychiatry.* 2021. Vol. 26, N 1. P. 80–91. doi: 10.1038/s41380-020-00864-7

10. Beard R., Singh N., Grundschober C., et al. High-yielding ^{18}F radiosynthesis of a novel oxytocin receptor tracer, a probe for nose-to-brain oxytocin uptake in vivo // *Chem Commun (Camb).* 2018. Vol. 54, N 58. P. 8120–8123. doi: 10.1039/c8cc01400k

11. Neumann I.D., Maloumy R., Beiderbeck D.J., et al. Increased brain and plasma oxytocin after nasal and peripheral administration in rats and mice // *Psychoneuroendocrinology.* 2013. Vol. 38, N 10. P. 1985–1993. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.003

12. Smith A.S., Korgan A.C., Young W.S. Oxytocin delivered nasally or intraperitoneally reaches the brain and plasma of normal and

oxytocin knockout mice // *Pharmacol Res.* 2019. Vol. 146. P. 104324. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104324

13. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Anal Biochem.* 1976. Vol. 72, N. 1-2. P. 248–254. doi: 10.1016/0003-2697(76)90527-3

14. Galbusera A., De Felice A., Girardi S., et al. Intranasal oxytocin and vasopressin modulate divergent brainwide functional substrates // *Neuropsychopharmacology.* 2017. Vol. 42, N 7. P. 1420–1434. doi: 10.1038/npp.2016.283

15. Martins D.A., Mazibuko N., Zelaya F., et al. Effects of route of administration on oxytocin-induced changes in regional cerebral blood flow in humans // *Nat Commun.* 2020. Vol. 11, N 1. P. 1160. doi: 10.1038/s41467-020-14845-5

16. Paloyelis Y., Doyle O.M., Zelaya F.O., et al. A spatiotemporal profile of in vivo cerebral blood flow changes following intranasal oxytocin in humans // *Biol Psychiatry.* 2016. Vol. 79, N 8. P. 693–705. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.10.005

17. Lee M.R., Shnitko T.A., Blue S.W., et al. Labeled oxytocin administered via the intranasal route reaches the brain in rhesus macaques // *Nat Commun.* 2020. Vol. 11, N 1. P. 2783. doi: 10.1038/s41467-020-15942-1

REFERENCES

1. Yao S, Kendrick KM. Effects of intranasal administration of oxytocin and vasopressin on social cognition and potential routes and mechanisms of action. *Pharmaceutics.* 2022;14(2):323. doi: 10.3390/pharmaceutics14020323

2. Rae M, Lemos Duarte M, Gomes I, et al. Oxytocin and vasopressin: Signalling, behavioural modulation and potential therapeutic effects. *Br J Pharmacol.* 2022;179(8):1544–1564. doi: 10.1111/bph.15481

3. Litvinova MV, Tissen IYu, Lebedev AA, et al. Influence of oxytocin on the central nervous system by different routes of administration. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2023;14(2):139–147. (In Russ.) EDN: ANORKE doi: 10.17816/phbn501752

4. Karpova IV, Mikheev VV, Marysheva VV, et al. Oxytocin-induced changes in monoamine level in symmetric brain structures of isolated aggressive C57BL/6 Mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2016;160(5):605–609. EDN: WVWDND doi: 10.1007/s10517-016-3228-2

5. Karpova IV, Bychkov ER, Marysheva VV, et al. Effects of oxytocin on the levels and metabolism of monoamines in the brain of white outbred mice during long-term social isolation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017;163(6):714–717. EDN: XPAABR doi: 10.1007/s10517-017-3887-7

6. Karpova IV, Bychkov ER, Marysheva VV, et al. The effect of oxytocin on the level and monoamines turnover in the brain of isolated mice of high and low-aggressive lines. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2017;15(2):23–30. EDN: ZCJIRN doi: 10.17816/RCF15223-30

7. Karpova IV. *Asymmetry of monoaminergic systems of the brain.* [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2021. 46 p. (In Russ.)

8. Erdő F, Bors LA, Farkas D, et al. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Res Bull.* 2018;143:155–170. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.10.009

9. Quintana DS, Lischke A, Grace S, et al. Advances in the field of intranasal oxytocin research: lessons learned and future

directions for clinical research. *Mol Psychiatry.* 2021;26(1):80–91. doi: 10.1038/s41380-020-00864-7

10. Beard R, Singh N, Grundschober C, et al. High-yielding ^{18}F radiosynthesis of a novel oxytocin receptor tracer, a probe for nose-to-brain oxytocin uptake in vivo. *Chem Commun (Camb).* 2018;54(58):8120–8123. doi: 10.1039/c8cc01400k

11. Neumann ID, Maloumy R, Beiderbeck DI, et al. Increased brain and plasma oxytocin after nasal and peripheral administration in rats and mice. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(10):1985–1993. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.003

12. Smith AS, Korgan AC, Young WS. Oxytocin delivered nasally or intraperitoneally reaches the brain and plasma of normal and oxytocin knockout mice. *Pharmacol Res.* 2019;146:104324. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104324

13. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976;72(1-2):248–254. doi: 10.1016/0003-2697(76)90527-3

14. Galbusera A, De Felice A, Girardi S, et al. Intranasal oxytocin and vasopressin modulate divergent brainwide functional substrates. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(7):1420–1434. doi: 10.1038/npp.2016.283

15. Martins DA, Mazibuko N, Zelaya F, et al. Effects of route of administration on oxytocin-induced changes in regional cerebral blood flow in humans. *Nat Commun.* 2020;11(1):1160. doi: 10.1038/s41467-020-14845-5

16. Paloyelis Y, Doyle OM, Zelaya FO, et al. A spatiotemporal profile of in vivo cerebral blood flow changes following intranasal oxytocin in humans. *Biol Psychiatry.* 2016;79(8):693–705. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.10.005

17. Lee MR, Shnitko TA, Blue SW, et al. Labeled oxytocin administered via the intranasal route reaches the brain in rhesus macaques. *Nat Commun.* 2020;11:2783. doi: 10.1038/s41467-020-15942-1

ОБ АВТОРАХ

***Инеcса Владимировна Карпова**, д-р биол. наук,
Институт экспериментальной медицины;
адрес: Россия 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика
Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0001-8725-8095;
eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Мария Владимировна Литвинова, аспирант;
eLibrary SPIN: 9548-4683; e-mail: litvinova-masha@bk.ru

Илья Юрьевич Тиссен, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-8710-9580;
eLibrary SPIN: 9971-3496; e-mail: iljatis@gmail.com

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799;
e-mail: bychkov@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Inessa V. Karpova**, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology),
Institute of Experimental Medicine;
address: Russia, 197022, Saint Petersburg, Academician
Pavlov str., 12; ORCID: 0000-0001-8725-8095;
eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Maria V. Litvinova, post-graduate student;
eLibrary SPIN: 9548-4683; e-mail: litvinova-masha@bk.ru

Illya Yu. Tissen, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-8710-9580; eLibrary SPIN: 9971-3496;
e-mail: iljatis@gmail.com

Evgeny R. Bychkov, Dr. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799;
e-mail: bychkov@mail.ru

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author