Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2019, т. 119, № 12, с. 148-153
https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121148

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 12, pp. 148-153
https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121148

# Окситоцин — нейрогормон доверия и эмоциональной привязанности: влияние на поведение у детей и подростков

© С.Ю. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. СМОЛЬНИКОВА

ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия

**Резюме**

В обзоре представлены данные современной литературы, касающиеся окситоцина и его влияния на поведение в периоды детства и юношества. Основная гормональная роль окситоцина заключается в регуляции процессов вынашивания плода, родов и лактации, а также установления социальных связей от периода младенчества (связь родителей с ребенком) до подросткового и взрослого периодов жизни. Окситоцин принимает участие в когнитивных, эмоциональных и поведенческих процессах, а также в регуляции пищевого и сексуального поведения, в механизмах висцеральной гиперчувствительности и восприятия боли. Проведен анализ публикаций, освещающих важнейшую роль окситоцина в формировании эмоционального взаимодействия родителей и детей в различные возрастные периоды. Представлен краткий анализ генетически детерминированных особенностей продукции и функции рецепторов окситоцина и их роли в регуляции поведенческих реакций. Кроме того, в обзоре кратко освещены аспекты вероятного вовлечения окситоцина в механизмы формирования некоторых психопатологических состояний у детей и подростков.

***Ключевые слова:*** *окситоцин, социальное поведение, ген OXTR, аддитивное поведение, детский возраст.*

**Информация об авторах:**
Терещенко С.Ю. — https://orcid.org/ 0000-0002-1605-7859; e-mail: legise@mail.ru
Смольникова М.В. — https://orcid.org/ 0000-0001-9984-2029; e-mail: smarinv@yandex.ru

**Как цитировать:**
Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Окситоцин — нейрогормон доверия и эмоциональной привязанности: влияние на поведение у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12):148-153. https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121148

# Oxitocin is a hormone of trust and emotional attachment: the influence on behavior of children and adolescents

© S.YU. TERESHCHENKO, M.V. SMOLNIKOVA

Research Institute for Medical Problems in the North-Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS», Krasnoyarsk, Russia

**Abstract**

This review presents current data on the mechanisms of production and reception of oxytocin and its effect on the socio-emotional aspects of behavior in different age periods of childhood and adolescence. The main hormonal role of oxytocin is to regulate the process of carrying a fetus, childbirth and lactation, as well as the establishment of social connections from the infancy period (connection with parents with a child) throughout childhood to adolescence and adult periods of life. Its central action takes the most important part in cognitive, emotional and behavioral processes. In addition, oxytocin plays a role in the regulation of food and sexual behavior, in the mechanisms of visceral hypersensitivity and pain perception. The analysis of publications covering the most important role of oxytocin in the formation of the emotional interaction between parents and children in different age periods: infancy, preschool and adolescence was carried out. A brief analysis of genetically determined features of the production and reception of oxytocin and their role in the regulation of behavioral responses is presented. In addition, the review briefly highlights aspects of the likely involvement of oxytocin in the mechanisms of formation of certain psychopathological conditions in children and adolescents.

***Keywords:*** *oxytocin, social behavior, OXTR gene, additive behavior, children's age.*

**Information about the authors:**
Tereshchenko S.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-1605-7859; e-mail: legise@mail.ru
Smolnikova M.V. — https://orcid.org/0000-0001-9984-2029; e-mail: smarinv@yandex.ru

**Автор, ответственный за переписку:** Терещенко Сергей Юрьевич — e-mail: legise@mail.ru

**Corresponding author:** Tereshchenko S.Yu. — e-mail: legise@mail.ru

**To cite this article:**
Tereshchenko SYu, Smolnikova MV. Oxitocin is a hormone of trust and emotional attachment: the influence on behavior of children and adolescents. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(12):148-153. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121148

Окситоцин — гормон, в основном продуцирующийся в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. Крупноклеточные окситоцин-продуцирующие нейроны гипоталамуса имеют аксональные связи с задней долей гипофиза, в которой происходит депонирование окситоцина и последующее его выделение в кровяное русло, реализация его периферического действия путем активации специфических рецепторов. Кроме того, окситоцин оказывает непосредственное центральное влияние на различные отделы головного мозга через его дендритное высвобождение с диффузией в смежные области. Значительно меньшая часть окситоцина также продуцируется в периферических тканях: в матке, яичках, тимусе, желудочно-кишечном тракте, сердечной мышце и костях, оказывая в основном аутокринный и паракринный эффекты [1], а также вагус-опосредованное действие [2].

Основная гормональная роль окситоцина заключается в регуляции процессов вынашивания плода, родов и лактации, а также в установлении социальных связей от периода младенчества (связь родителей с ребенком) до подросткового и взрослого периодов жизни. Он принимает участие в когнитивных, эмоциональных и поведенческих процессах [3]. Кроме того, окситоцин играет роль в регуляции пищевого и сексуального поведения [4], механизмах висцеральной гиперчувствительности [5] и восприятия боли [6], а также из-за структурного сходства с другим, в известной степени антагонистичным, гипоталамическим нанопептидом — вазопрессином (антидиуретический гормон), может снижать диурез и в определенных условиях продукцию адренокортикотропного гормона/кортизола (антивазопрессивный, антистрессорный эффект). Исследования последних лет показывают также важную роль окситоцина в регуляции иммунных функций как в центральной нервной системе — ЦНС (через регуляцию активности микроглии [7]), так и на периферии (через регуляцию функций тимуса и созревания костного мозга [8]).

Продукция окситоцина осуществляется путем гидролизации неактивного прекурсора (кодируется геном *OXT*) с помощью серии ферментов. Конечным энзимом для окситоцина является фермент peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase (PAM), активность которого в значительной степени катализируется аскорбиновой кислотой. При гидролизе происходит формирование более мелких пептидов, в число которых входят, в частности, окситоцин и нейрофизин I (Neurophysin I, известный как «переносчик окситоцина»). Кроме того, важную роль в секреции окситоцина играет CD38 — трансмембранный гликопротеин, катализирующий образование кальций-сигнальных молекул. Было показано, что у CD38-дефицитных мышей резко снижена концентрация окситоцина в плазме крови и имеются существенные нарушения в социальном поведении [9]. Обменные превращения окситоцина происходят путем энзиматической деградации под влиянием нескольких ферментов, в частности окситоциназы и лейцил/цистениламинопептидаз.

Основные гормональные функции окситоцин реализует через специфические окситоциновые рецепторы (oxytocin receptor, OXTR), которые относятся к семейству парных G-протеиновых трансмембранных рецепторов, воспринимающих и передающих экстрацеллюлярный гормональный сигнал (система «второго мессенджера»). Окситоциновые рецепторы экспрессируются в головном мозге, матке (особенно во время беременности), молочных железах, желудочно-кишечном тракте, миокарде и сосудистом эндотелии. Окситоцин кодируется геном *OXTR*, локализованном на хромосомном участке 3p25 и имеющим выраженный популяционный полиморфизм, ассоциированный с поведенческими особенностями личности.

В последние годы пристальное внимание исследователей привлекают генетические аспекты в регуляции продукции и рецепции окситоцина при различных психопатологических состояниях. *rs53576* (oxytocin receptor (*OXTR*) gene) и *rs3796863* (*CD38* gene, facilitate the secretion of oxytocin) — полиморфные участки генов, ассоциированных с регуляцией рецепции и продукции окситоцина. Во многих исследованиях была показана ассоциация указанных полиморфизмов с агрессивностью и плохой переносимостью психологического стресса у подростков [11], склонностью к суицидальному поведению [12], проблемами с поведением и контактированием с родителями [13], синдромом дефицита внимания с гиперактивностью [14].

При интерпретации исследований, направленных на оценку уровня окситоцина в различных биологических жидкостях человека (периферическая кровь, слюна, моча, цереброспинальная жидкость — ЦСЖ), необходимо учитывать несколько важных обстоятельств. Во-первых, коммерчески доступные иммуноферментные и радиоиммунные наборы регистрируют не только собственно окситоцин, но также и его фрагменты, продукты деградации и другие субстанции вследствие кросс-реактивности [15]. Во-вторых, неясным остается вопрос относительно способности периферического уровня нейропептида адекватно отражать его концентрацию в ЦНС, которая в 1000 раз превышает уровень в плазме крови [16]. В-третьих, проведенные исследования показывают низкую корреляцию между содержанием окситоцина в плазме крови и его концентрацией в других биологических жидкостях — ЦСЖ, слюне и моче [17]. К тому же, измерение его концентраций в моче и слюне не является в достаточной мере валидизированными. Кроме того, на концентрацию окситоцина могут влиять такие факторы, как время забора образца, пищевой статус (натощак или нет), а также использование экстракции при анализе образца [18]. Необходимо отметить, что физиологическая и патофизиологическая роли окситоцинергической системы связаны не только с его продукцией и, соответственно, концентрацией в различных биологических жидкостях, но важную роль могут играть также механизмы его рецепции и деградации.

**Влияние окситоцина на социальные и эмоциональные аспекты поведения человека в разные возрастные периоды**

*Грудной возраст*

Результаты большого количества проведенных исследований окситоцинергической системы в грудном возрасте позволяют сделать три важных вывода: 1) окситоцинергическая система активно функционирует, начиная с первых месяцев жизни; 2) концентрация окситоцина в биологических жидкостях младенцев достаточна для измерения в научно-исследовательских целях; 3) уровень окситоцина тесно и предсказуемо ассоциирован со степенью и качеством социальных контактов ребенка [3].

Так, было показано, что окситоцинергическая система ребенка активно реагирует на эпизоды взаимодействия с родителями и может предсказывать степень младенец-родитель синхронизации [19], что подтверждается нейровизуализирующими техниками [20, 21]. Грудные дети с более высоким уровнем окситоцина в возрасте 6 мес проявляют больший интерес к социальным взаимодействиям [22], быстрее успокаиваются при проведении массажа матерью [23], меньше плачут при разлуке с родителями [22]. Было показано, что уровень плазменного окситоцина может увеличиваться после мягкой стимуляции кожных рецепторов [24, 25], что еще раз подчеркивает важность тактильного контакта младенца с родителями. Уровень окситоцина младенца может позитивно коррелировать с уровнем окситоцина у родителей. Это позволило некоторым авторам высказать гипотезу «психобиологической трансмиссии окситоцина» путем активного взаимодействия родителей с ребенком [26].

*Дошкольный и младший школьный возраст*

У детей этого возраста показана позитивная корреляция уровня окситоцина с тесными, эмоционально окрашенными взаимодействиями с родителями и привязанностью к ним [27], щедрыми и великодушными чертами характера [28], большей визуальной фиксацией на выражении лица собеседника [29]. В исследовании Y. Apter-Levy и соавт. [30] было показано, что депрессия у матери ассоциирована с более низкой продукцией окситоцина у 6-летних детей. Указанные находки в некоторой мере подтверждают часто цитируемую гипотезу «социальной значимости», предполагающую важную роль окситоцина в установлении тесных и доверительных взаимоотношений в социальной среде, в частности между родителями и детьми [31].

*Преподростковый и подростковый периоды*

В указанных возрастных группах было отмечено позитивное влияние успокаивающего постстрессорного влияния матери через создание психофизического комфорта для ребенка на содержание окситоцина в моче [32, 33]. Результаты другого исследования показали, что создание родителями психологического комфорта повышает уровень окситоцина у подростков, находившихся в состоянии стресса [32]; интересно, что поддержка лучших друзей не оказывала такого влияния, что особенно характерно для мальчиков. Было показано, что концентрация окситоцина в моче снижается с возрастом ребенка, кроме того, в подростковом возрасте появляются половые различия, сохраняющиеся, вероятно, к взрослому возрасту — у мальчиков уровень окситоцина становится ниже, чем у девочек. Некоторые авторы считают, что именно половые различия окситоцина определяют стратегии ответа на стресс у лиц разного пола: от поиска поддержки у девочек и женщин, до стратегии «бей или беги» у мальчиков и мужчин [3, 34]. Китайские ученые установили, что у подростков, гомозиготных по минорному аллелю гена окситоцинового рецептора (ген *OXTR*, участок *rs53576*, генотип AA, ассоциирован с низкой функциональностью рецептора) наблюдается больший уровень агрессивности при воздействии стрессорных факторов [11]. D. Andreou и соавт. [13] при генетическом тестировании 1591 шведского подростка выявили ассоциацию G аллеля этого же полиморфного участка у девочек (но не мальчиков) с плохим обращением в семье и проблемами с поведением.

**Окситоцин при некоторых психических нарушениях у детей и подростков**

Результаты исследования концентрации окситоцина при расстройствах аутистического спектра (РАС) несколько противоречивы: результаты большей части проведенных исследований показывают снижение уровней окситоцина, хотя в некоторых исследованиях эти находки не подтверждены [35]. Так, V. Husarova и соавт. [36] показали статистически значимое снижение плазменной концентрации окситоцина у детей с РАС. Такие же результаты получены и в недавнем исследовании H. Abdulamir и соавт. [37] в выборке иракских детей с РАС. R. Taurines и соавт. [38] не выявили значимых различий в содержании окситоцина в плазме крови в группах детей с РАС и здоровых, хотя его уровень коррелировал с выраженностью отдельных симптомов аутизма. H. Zhang и соавт. [39] отметили снижение концентрации окситоцина только у мальчиков с РАС и отсутствие таких изменений у девочек. На наш взгляд, противоречивые результаты исследований в этой области могут быть связаны с гетерогенностью РАС и вероятным наличием эндофенотипов аутизма, ассоциированных с соответствующим нейропептидным профилем. Интересно, что в большинстве исследований концентрация окситоцина тесно коррелировала с уровнем социальной коммуникации как у здоровых детей, так и у детей с аутизмом. Таким образом, хотя определение концентрации окситоцина не имеет к настоящему времени конкретного клинико-диагностического применения, уровень этого нейропептида, вероятно, может быть использован для прогноза восстановления социальных функций у детей с РАС [3]. Результаты большого числа исследований показали связь полиморфных участков гена рецептора окситоцина и гена *CD38* при различных психических заболеваниях, включая РАС (эти данные были подробно проанализированы в обзоре R. Feldman и соавт. [10]).

Существуют данные, свидетельствующие о том, что концентрация окситоцина в слюне негативно коррелирует с выраженностью нарушений поведения, определенных с помощью известного вопросника R. Goodman «Сильные стороны и трудности» (Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) [40]. Кроме того, в этом же исследовании было установлено, что продукция окситоцина уменьшена у детей со сниженной эмоциональной реакцией. Не найдено связи между концентрацией окситоцина в слюне и выраженностью симптомов депрессии у подростков, хотя у пациентов с резистентной к лечению депрессией уровень окситоцина был выше, чем в группах контроля и нерезистентной депрессии [41]. Плазменный уровень окситоцина был снижен у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивно-

стью и к тому же он негативно коррелировал со шкалами импульсивности и невнимательности [42, 43].

Как указывалось выше, окситоцин играет важную роль в регуляции пищевого поведения. В этой связи важными представляются данные, приведенные в недавнем систематическом обзоре F. Plessow и соавт. [4]: имеющиеся к настоящему времени результаты свидетельствуют, что нарушения секреции и рецепции окситоцина принимают участие в патофизиологических механизмах формирования как нервной анорексии, так и нервной булимии. В частности, терапевтическое использование экзогенного окситоцина может редуцировать избыточное потребление пищи при булимии.

В исследовании G. Alfven [44] было показано, что при сравнении с детьми без абдоминальных жалоб плазменный уровень окситоцина был статистически значимо ниже у детей с рецидивирующей абдоминальной болью (которая, как известно, носит преимущественно психосоматический характер) и у детей с синдромом раздраженного кишечника — классическим функциональным психосоматическим заболеванием желудочно-кишечного тракта.

Наконец, в значительном числе исследований показана связь функционирования окситоцинергической системы с формированием различных форм аддиктивного поведения [45]. В связи с этим представляют интерес исследования, касающиеся эффективности применения «экзогенного» окситоцина в терапии различных видов аддикций (особенно, алкоголизма). Это было продемонстрировано как в экспериментальных исследованиях на животных [46], так и в целой серии клинических исследований [45]. Предполагается, что основными механизмами терапевтического действия окситоцина при химических аддикциях являются облегчение физических симптомов и повышение эмоционального тонуса при абстиненции, уменьшение тревожности, повышение восприимчивости к словесным интервенциям, облегчение восстановления социальных контактов и, наконец, физиологическая редукция толерантности к психоактивным веществам. Поскольку психологический стресс является важным фактором развития патологических аддикций, убедительной выглядит гипотеза антистрессорного эффекта окситоцина как возможного защитного фактора [47]. Антистрессорный эффект окситоцина реализуется через ингибирование чрезмерной стрессорной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, регуляции мезолимбической дофаминовой системы вознаграждения и продукции кортикотропин-рилизинг-гормона.

Установлено, что возможна генетически детерминированная предрасположенность к аддиктивному поведению, ассоциированная с недостаточной эффективностью окситоцинергической системы. Так, на основании генетического тестирования 593 15-летних подростков было показано, что у мальчиков (но не у девочек) гомозиготность по аллельному варианту A полиморфного участка rs53576 гена-рецептора окситоцина (предположительно свидетельствующего о менее эффективной рецепции) была ассоциирована с более частым употреблением алкоголя и формированием алкогольной зависимости к 25-летнему возрасту [48]. Связь этого же гомозиготного варианта гена *OXTR* с суицидальным поведением у подростков была выявлена в исследовании M. Parris и соавт. [12].

Заключая настоящий обзор, хотелось бы отметить, что окситоцин в настоящее время является одним из наиболее интенсивно изучаемых нейропептидов. Так, количество статей, оценивающих его роль как при естественном становлении социальной функции ребенка/подростка, так и при самых разнообразных психопатологических состояниях, увеличилась с 2006 по 2016 г. в 10 раз [3]. Хотелось бы надеяться, что изложенные данные о возрастных аспектах продукции и рецепции окситоцина в регуляции поведения у детей и подростков и его роли при некоторых психопатологических состояниях окажутся полезными для широкого круга исследователей и клиницистов в области возрастной психологии и психиатрии.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-29-22032/18.*

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**
**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ohlsson B, Truedsson M, Djerf P, Sundler F. Oxytocin is expressed throughout the human gastrointestinal tract. *Regul Pept.* 2006;135(1-2):7-11. https://doi.org/10.1016/j.regpep.2006.03.008
2. Iwasaki Y, Maejima Y, Suyama S, Yoshida M, Arai T, Katsurada K, Kumari P, Nakabayashi H, Kakei M, Yada T. Peripheral oxytocin activates vagal afferent neurons to suppress feeding in normal and leptin-resistant mice: a route for ameliorating hyperphagia and obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015;308(5):360-369. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00344.2014
3. Torres N, Martins D, Santos AJ, Prata D, Verissimo M. How do hypothalamic nonapeptides shape youth's sociality? A systematic review on oxytocin, vasopressin and human socio-emotional development. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;90:309-331. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.004
4. Plessow F, Eddy KT, Lawson EA. The Neuropeptide Hormone Oxytocin in Eating Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20(10):91. https://doi.org/10.1007/s11920-018-0957-0
5. Xu S, Qin B, Shi A, Zhao J, Guo X, Dong L. Oxytocin inhibited stress induced visceral hypersensitivity, enteric glial cells activation, and release of proinflammatory cytokines in maternal separated rats. *Eur J Pharmacol.* 2018;818:578-584. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.11.018
6. Rash JA, Aguirre-Camacho A, Campbell TS. Oxytocin and pain: a systematic review and synthesis of findings. *Clin J Pain.* 2014;30(5):453-462. https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31829f57df
7. Yuan L, Liu S, Bai X, Gao Y, Liu G, Wang X, Liu D, Li T, Hao A, Wang Z. Oxytocin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in microglial cells and attenuates microglial activation in lipopolysaccharide-treated mice. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):77. https://doi.org/10.1186/s12974-016-0541-7
8. Li T, Wang P, Wang SC, Wang YF. Approaches Mediating Oxytocin Regulation of the Immune System. *Front Immunol.* 2016;7:693. https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00693
9. Jin D, Liu HX, Hirai H, Torashima T, Nagai T, Lopatina O, Shnayder NA, Yamada K, Noda M, Seike T, Fujita K, Takasawa S, Yokoyama S, Koizumi K, Shiraishi Y, Tanaka S, Hashii M, Yoshihara T, Higashida K, Islam MS, Yamada N, Hayashi K, Noguchi N, Kato I, Okamoto H, Matsushima A, Salmina A, Munesue T, Shimizu N, Mochida S, Asano M, Higashida H.

CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. *Nature*. 2007;446(7131):41-45.
https://doi.org/10.1038/nature05526

10. Feldman R, Monakhov M, Pratt M, Ebstein RP. Oxytocin Pathway Genes: Evolutionary Ancient System Impacting on Human Affiliation, Sociality, and Psychopathology. *Biol Psychiatry.* 2016;79(3):174-184.
https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.008
11. Shao D, Zhang HH, Long ZT, Li J(1), Bai HY(3), Li JJ(4), Cao FL(5). Effect of the interaction between oxytocin receptor gene polymorphism (rs53576) and stressful life events on aggression in Chinese Han adolescents. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;96:35-41.
https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.06.002
12. Parris MS, Grunebaum MF, Galfalvy HC, Andronikashvili A, Burke AK, Yin H, Min E, Huang YY, Mann JJ. Attempted suicide and oxytocin-related gene polymorphisms. *J Affect Disord*. 2018;238:62-68.
https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.022
13. Andreou D, Comasco E, Aslund C, Nilsson KW, Hodgins S. Maltreatment, the Oxytocin Receptor Gene, and Conduct Problems Among Male and Female Teenagers. *Front Hum Neurosci*. 2018;12:112.
https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00112
14. Ayaz AB, Karkucak M, Ayaz M, Gokce S, Kayan E, Güler EE, Güngen BD, Kuşcu TD, Ocakoğlu G, Yakut T. Oxytocin system social function impacts in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015;168(7):609-616.
https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32343
15. McCullough ME, Churchland PS, Mendez AJ. Problems with measuring peripheral oxytocin: can the data on oxytocin and human behavior be trusted? *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1485-1492.
https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.018
16. Valstad M, Alvares GA, Egknud M, Matziorinis AM, Andreassen OA, Westlye LT, Quintana DS. The correlation between central and peripheral oxytocin concentrations: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;78:117-124.
https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.017
17. Hoffman ER, Brownley KA, Hamer RM, Bulik CM. Plasma, salivary, and urinary oxytocin in anorexia nervosa: a pilot study. *Eat Behav.* 2012;13(3):256-259.
https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2012.02.004
18. Leng G, Sabatier N. Measuring Oxytocin and Vasopressin: Bioassays, Immunoassays and Random Numbers. *J Neuroendocrinol.* 2016;28(10).
https://doi.org/10.1111/jne.12413
19. Feldman R. Oxytocin and social affiliation in humans. *Horm Behav.* 2012;61(3):380-391.
https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.01.008
20. Mu Y, Guo C, Han S. Oxytocin enhances inter-brain synchrony during social coordination in male adults. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2016;11(12):1882-1893.
https://doi.org/10.1093/scan/nsw106
21. Levy J, Goldstein A, Zagoory-Sharon O, Weisman O, Schneiderman I, Eidelman-Rothman M, Feldman R. Oxytocin selectively modulates brain response to stimuli probing social synchrony. *Neuroimage.* 2016;124(Pt A):923-930.
https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.066
22. Clark CL, St John N, Pasca AM, Hyde SA, Hornbeak K, Abramova M, Feldman H, Parker KJ, Penn AA. Neonatal CSF oxytocin levels are associated with parent report of infant soothability and sociability. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(7):1208-1212.
https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.10.017
23. White-Traut R, Powlesland J, Gelhar D, Chatterton R, Morris M. Methodologic issues in the measurement of oxytocin in human neonates. *J Nurs Meas.* 1998;6(2):155-174.
24. Walker SC, Trotter PD, Swaney WT, Marshall A, McGlone FP. C-tactile afferents: Cutaneous mediators of oxytocin release during affiliative tactile interactions? *Neuropeptides*. 2017;64:27-38.
https://doi.org/10.1016/j.npep.2017.01.001
25. Uvnas-Moberg K, Handlin L, Petersson M. Self-soothing behaviors with particular reference to oxytocin release induced by non-noxious sensory stimulation. *Front Psychol*. 2014;5:1529.
https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01529
26. Weisman O, Zagoory-Sharon O, Feldman R. Oxytocin administration to parent enhances infant physiological and behavioral readiness for social engagement. *Biol Psychiatry.* 2012;72(12):982-989.
https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.011
27. Feldman R, Gordon I, Influs M, Gutbir T, Ebstein RP. Parental oxytocin and early caregiving jointly shape children's oxytocin response and social reciprocity. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(7):1154-1162.
https://doi.org/10.1038/npp.2013.22
28. Fujii T, Schug J, Nishina K, Takahashi T, Okada H, Takagishi H. Relationship between Salivary Oxytocin Levels and Generosity in Preschoolers. *Sci Rep*. 2016;6:38662.
https://doi.org/10.1038/srep38662
29. Nishizato M, Fujisawa TX, Kosaka H, Tomoda A. Developmental changes in social attention and oxytocin levels in infants and children. *Sci Rep.* 2017;7(1):2540.
https://doi.org/10.1038/s41598-017-02368-x
30. Apter-Levy Y, Feldman M, Vakart A, Ebstein RP, Feldman R. Impact of maternal depression across the first 6 years of life on the child's mental health, social engagement, and empathy: The moderating role of oxytocin. *Am J Psychiatry.* 2013;170(10):1161-1168.
https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12121597
31. Shamay-Tsoory SG, Abu-Akel A. The Social Salience Hypothesis of Oxytocin. *Biol Psychiatry.* 2016;79(3):194-202.
https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.020
32. Doom JR, Doyle CM, Gunnar MR. Social stress buffering by friends in childhood and adolescence: Effects on HPA and oxytocin activity. *Soc Neurosci.* 2017;12(1):8-21.
https://doi.org/10.1080/17470919.2016.1149095
33. Carson DS, Berquist SW, Trujillo TH, Garner JP, Hannah SL, Hyde SA, Sumiyoshi RD, Jackson LP, Moss JK, Strehlow MC, Cheshier SH, Partap S, Hardan AY, Parker KJ. Cerebrospinal fluid and plasma oxytocin concentrations are positively correlated and negatively predict anxiety in children. *Mol Psychiatry.* 2015;20(9):1085-1090.
https://doi.org/10.1038/mp.2014.132
34. Olff M, Frijling JL, Kubzansky LD, Bradley B, Ellenbogen MA, Cardoso C, Bartz JA, Yee JR, van Zuiden M. The role of oxytocin in social bonding, stress regulation and mental health: an update on the moderating effects of context and interindividual differences. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(9):1883-1894.
https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.019
35. Ooi YP, Weng SJ, Kossowsky J, Gerger H, Sung M. Oxytocin and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacopsychiatry.* 2017;50(1):5-13.
https://doi.org/10.1055/s-0042-109400
36. Husarova VM, Lakatosova S, Pivovarciova A, Babinska K, Bakos J, Durdiakova J, Kubranska A, Ondrejka I, Ostatnikova D. Plasma Oxytocin in Children with Autism and Its Correlations with Behavioral Parameters in Children and Parents. *Psychiatry Investig.* 2016;13(2):174-183.
https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.2.174
37. Abdulamir HA, Abdul-Rasheed OF, Abdulghani EA. Low oxytocin and melatonin levels and their possible role in the diagnosis and prognosis in Iraqi autistic children. *Saudi Med J.* 2016;37(1):29-36.
https://doi.org/10.15537/smj.2016.1.13183
38. Taurines R, Schwenck C, Lyttwin B, Schecklmann M, Jans T, Reefschläger L, Geissler J, Gerlach M, Romanos M. Oxytocin plasma concentrations in children and adolescents with autism spectrum disorder: correlation with autistic symptomatology. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2014;6(3):231-239.
https://doi.org/10.1007/s12402-014-0145-y
39. Zhang HF, Dai YC, Wu J, Jia MX, Zhang JS, Shou XJ, Han SP, Zhang R, Han JS. Plasma Oxytocin and Arginine-Vasopressin Levels in Children with Autism Spectrum Disorder in China: Associations with Symptoms. *Neurosci Bull.* 2016;32(5):423-432.
https://doi.org/10.1007/s12264-016-0046-5
40. Levy T, Bloch Y, Bar-Maisels M, Gat-Yablonski G, Djalovski A, Borodkin K, Apter A. Salivary oxytocin in adolescents with conduct problems and callous-unemotional traits. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015;24(12):1543-1551.
https://doi.org/10.1007/s00787-015-0765-6
41. Sasaki T, Hashimoto K, Oda Y, Ishima T, Yakita M, Kurata T, Kunou M, Takahashi J, Kamata Y, Kimura A, Niitsu T, Komatsu H, Hasegawa T, Shiina A, Hashimoto T, Kanahara N, Shimizu E, Iyo M. Increased Serum Levels of Oxytocin in 'Treatment Resistant Depression in Adolescents (TRDIA)' Group. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160767.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160767
42. Demirci E, Ozmen S, Oztop DB. Relationship between Impulsivity and Serum Oxytocin in Male Children and Adolescents with Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder: A Preliminary Study. *Noro Psikiyatr Ars.* 2016;53(4):291-295.
https://doi.org/10.5152/npa.2015.10284

43. Demirci E, Ozmen S, Kilic E, Oztop DB. The relationship between aggression, empathy skills and serum oxytocin levels in male children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *Behav Pharmacol.* 2016;27(8):681-688. https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000234

44. Alfven G. Plasma oxytocin in children with recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(5):513-517.

45. Pedersen CA. Oxytocin, Tolerance, and the Dark Side of Addiction. *Int Rev Neurobiol.* 2017;136:239-274. https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.08.003

46. Leong KC, Cox S, King C, Becker H, Reichel CM. Oxytocin and Rodent Models of Addiction. *Int Rev Neurobiol.* 2018;140:201-247. https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.07.007

47. Lee MR, Weerts EM. Oxytocin for the treatment of drug and alcohol use disorders. *Behav Pharmacol.* 2016;27(8):640-648. https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000258

48. Vaht M, Kurrikoff T, Laas K, Veidebaum T, Harro J. Oxytocin receptor gene variation rs53576 and alcohol abuse in a longitudinal population representative study. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;74:333-341. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.09.018

Поступила 12.04.19
Received 12.04.19
Принята к печати 02.08.19
Accepted 02.08.19