

**ТРАВМАТИЗАЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА КРЫС ИЗМЕНЯЕТ ПОВЕДЕНИЕ И БАЛАНС ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.**

И.В. Кастыро<sup>1</sup>, В.И. Торшин<sup>1</sup>, Г.В. Хамидулин<sup>1</sup>, А.Н. Иноземцев<sup>2</sup>, Е.В. Якшина<sup>1</sup>, А.В. Роговая<sup>1</sup>, Ф.П. Коврига<sup>1</sup>, Н.Д. Рябухина<sup>1</sup>, С.С. Шилин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Российский Университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. М.-Маклая, д.8;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Московский университет им. М.В. Ломоносова, 119192, Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 12.

ИВК: <https://orcid.org/0000-0001-6134-3080>, [ikastyro@gmail.com](mailto:ikastyro@gmail.com); ВИТ: <https://orcid.org/0000-0002-3950-8296>, [vtorshin@mail.ru](mailto:vtorshin@mail.ru); ГБХ: <https://orcid.org/0000-0001-6583-1890>, [gkhamidulin@mail.ru](mailto:gkhamidulin@mail.ru); АНИ: <https://orcid.org/0000-0002-5059-3241>, [a\\_inozemtsev@mail.ru](mailto:a_inozemtsev@mail.ru); ЕВЯ: <https://orcid.org/0000-0002-2309-9272>, [vizavi.cool@yandex.ru](mailto:vizavi.cool@yandex.ru); АБР: <https://orcid.org/0000-0002-8011-6569>, [rogovaaaleksandra@gmail.com](mailto:rogovaaaleksandra@gmail.com); ФПК: <https://orcid.org/0000-0001-6087-9916>, [kovrizhkin.t@yandex.ru](mailto:kovrizhkin.t@yandex.ru); НДР: <https://orcid.org/0000-0002-6547-3453>, [nruabuhina01@gmail.com](mailto:nruabuhina01@gmail.com); ССШ: <https://orcid.org/0000-0003-2080-608X>, [9060965527@mail.ru](mailto:9060965527@mail.ru)

**TRAUMATISATION THE MUCOSUS MEMBRANE OF NASAL SEPTUM CHANGE BEHAVIOR AND BALANCE OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM OF RATS.**

I.V. Kastyro<sup>1</sup>, V.I. Torshin<sup>1</sup>, G.V. Khamidulin<sup>1</sup>, A.N. Inozemtsev<sup>2</sup>, E.V. Yakshina<sup>1</sup>, A.V. Rogovaya<sup>1</sup>, F.P. Kovriga<sup>1</sup>, N.D. Ryabukhina<sup>1</sup>, S.S. Shilin<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Mikluho-Maklaya st. 8, Moscow 117198, Russia;

<sup>2</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, 119192, Moscow, Leninskie Gory str., 1, p. 12.

**Резюме.** Стресс различного генеза, как было доказано, влияет на структуру нервных клеток, угнетая их пролиферацию и тем самым уменьшая объем гиппокампа. В связи с этим нарушаются важнейшие когнитивные функции, за которые отвечает гиппокамп, поведенческие реакции, также нарушается память.

В настоящем исследовании была показана связь между эффектом травматизации слизистонадхрящичного листка перегородки носа и адаптационными реакциями на примере изменений поведения и баланса вегетативной нервной системы. Было проведено моделирование септопластики на 12 половозрелых беспородных крысах-самцах. После операции животные в течение 6 минут тестировались в установке «Открытое поле» с центральными и периферическими секторами и норками за сутки до операции, что являлось контролем для данных, полученных при повторных наблюдениях на 2 суток после хирургического вмешательства. Результаты за каждые 2 минуты усредняли, получая на гистограмме 3 точки. Для оценки состояния вегетативной нервной системы проводился спектральный анализ вариабельности сердечного ритма крыс до хирургического вмешательства и за 1 час до каждого тестирования в открытом поле после вмешательства. Оценивали состояние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы при помощи анализа высокочастотного компонента сердечного ритма; преимущественное состояние

симпатического отдела вегетативной нервной системы с помощью анализа низкочастотного компонента сердечного ритма. Моделирование септопластики у крыс провоцирует изменения в поведенческих реакциях, проявляющиеся снижением исследовательской активности, проявлением тревожного, депрессивно-подобного состояния. Сравнивая эти реакции с до операционными, можно предположить, что постоперационный стресс тесно связан с метаболическими, физиологическими и морфологическими изменениями в гиппокампальной области.

**Ключевые слова:** септопластика, вариабельность сердечного ритма, открытое поле, стресс, депрессия, вегетативная нервная система.

**DOI:** 10.25792/HN.2022.10.2.S2.20-27

**Для цитирования:** Кастыро И.В., Торшин В.И., Хамидулин Г.В., Иноземцев А.Н., Якшина Е.В., Роговая А.В., Коврига Ф.П., Рябухина Н.Д., Шилин С.С. Травматизация слизистой оболочки перегородки носа крыс изменяет поведение и баланс вегетативной нервной системы. *Head and neck. Russian Journal.* 2022; 10 (2, Прил. 2): 20-27

**Abstract.** Stress of various origins has been proven to affect the structure of neurons, inhibiting their proliferation and thereby reducing the volume of the hippocampus. In this regard, the most important cognitive functions for which the hippocampus is responsible are disrupted, behavioral reactions, and memory is also impaired. In this study, the relationship between the effect of traumatization of

the mucosal cartilaginous leaf of the nasal septum and adaptive reactions is studied by the example of changes in behavior and balance of the autonomic nervous system. A septoplasty simulation was carried out on 12 sexually mature mongrel male rats. After the operation, the animals were tested for 6 minutes in the "Open Field" installation with central and peripheral sectors and minks a day before the operation, which was a control for the data obtained during repeated observations for 2 days after surgery. The results were averaged for every 2 minutes, getting 3 points on the histogram. To assess the state of the autonomic nervous system, a spectral analysis of the heart rate variability of rats was performed before surgery and 1 hour before each test in an open field after the intervention. The state of the parasympathetic part of the autonomic nervous system was assessed by analyzing the high-frequency component of the heart rhythm; the predominant state of the sympathetic part of the autonomic nervous system was assessed by analyzing the low-frequency component of the heart rhythm. It is assumed that the absence of postoperative analgesia in rats undergoing surgery may indirectly indicate that the resulting pain syndrome could provoke an anxious state. Any surgical intervention other than pain syndrome provokes an emotional reaction, in particular irritation, anxiety, anxiety, etc. Based on the data obtained, septoplasty simulation in rats provokes changes in behavioral reactions, manifested by a decrease in research activity, the manifestation of an anxious, depressive-like state. Comparing these reactions with preoperative ones, it can be assumed that postoperative stress is closely related to metabolic, physiological and morphological changes in the hippocampal region.

**Key words:** septoplasty, heart rate variability, open field, stress, depression, autonomic nervous system.

**For citations:** Kastyro I.V., Torshin V.I., Khamidulin G.V., Inozemtsev A.N., Yakshina E.V., Rogovaya A.V., Kovriga F.P., Ryabukhina N.D., Shilin S.S. Traumatization of the mucous membrane of the nasal septum changes behavior and balance of the vegetative nervous system of rats. *Head and neck. Russian Journal.* 2022; 10 (2, Suppl. 2): 20-27 (In Russian).

**Введение.** Вегетативная нервная система (ВНС) через симпатическую и парасимпатическую части обеспечивает быструю реакцию адаптационных механизмов в ответ на внешние и внутренние факторы для обеспечения контроля широкого спектра физиологических функций в условиях стресса [1]. Показано, что дисфункция ВНС провоцирует множество нарушений, включая

заболевания сердечно-сосудистой системы и нижних дыхательных путей [2].

Септопластика сама по себе является мощным стрессорным фактором из-за наличия диффузного вегетативного ганглия в задненижней части костного отдела перегородки носа, что обеспечивает её особую анатомическую вегетативную иннервацию [3-6]. При этом до сих пор нет достаточно данных по взаимосвязи поведенческих реакций и вегетативной регуляции организма при хирургических вмешательствах на перегородке носа [7-10].

**В настоящем исследовании** представлена работа по изучению эффекта травматизации слизистонадхрящичного листка перегородки носа при моделировании септопластики у крыс адаптационные реакции на примере изменений поведения и баланса вегетативной нервной системы.

**Материалы и методы.** *Хирургическое вмешательство.* Было проведено моделирование септопластики на 12 половозрелых беспородных крысах-самцах массой 185-250 г. За 10 минут перед операцией внутрибрюшинно вводился раствор золетила в дозировке 15 мг/кг. Моделирование септопластики выполнялось посредством скарификации слизистой оболочки перегородки носа на всем протяжении зондом с острым концом зигзагообразно сзади наперед с одной стороны [11]. С целью предотвращения утопления от собственной крови крысам в течение операции проводилась постоянная её аспирация до полного гемостаза.

*Открытое поле (ОП).* Животные в течение 6 минут тестировались в установке «Открытое поле» квадратной формы с центральными и периферическими секторами и норками за сутки до операции, что являлось контролем для данных, полученных при повторных наблюдениях на 2 суток после хирургического вмешательства. Результаты за каждые 2 минуты усредняли, получая на гистограмме 3 точки.

*Вариабельность сердечного ритма (BCP).* Для оценки состояния ВНС проводился спектральный анализ ВСР крыс до хирургического вмешательства (данные контроля) и за 1 час до каждого тестирования в ОП после вмешательства (экспериментальные данные). Крысам в *трех* местах подшивали металлические кольца (два в области холки и одно – на спине), к которым присоединялись электроды. Оценивали состояние парасимпатического отдела ВНС при помощи анализа высокочастотного компонента сердечного ритма (HF); преимущественное состояние симпатического отдела ВНС с помощью анализа низкочастотного компонента сердечного ритма (LF). Состояние парасимпатического и симпатического

отделов ВНС рассчитывали как процентную долю от их общего влания.

Для оценки достоверности различий результатов использовался критерий для связанных выборок Вилкоксона при уровне значимости  $p < 0,05$

**Результаты. Поведение крыс в ОП.** Через двое суток после операции, по сравнению с данными контроля, произошло снижение двигательной активности крыс в открытом поле, что выражалось в уменьшении посещения центральных и периферических секторов, (рис 1 а, б, ж). Кроме этого уменьшилась и исследовательская активность – достоверно снизилось обследование периферических норок и количества стоек (рис. 1 в). Время признаков тревожности (замирание, груминг) после моделирования септопластики достоверно увеличилось, по сравнению с дооперационными данными (рис 1 д., е).

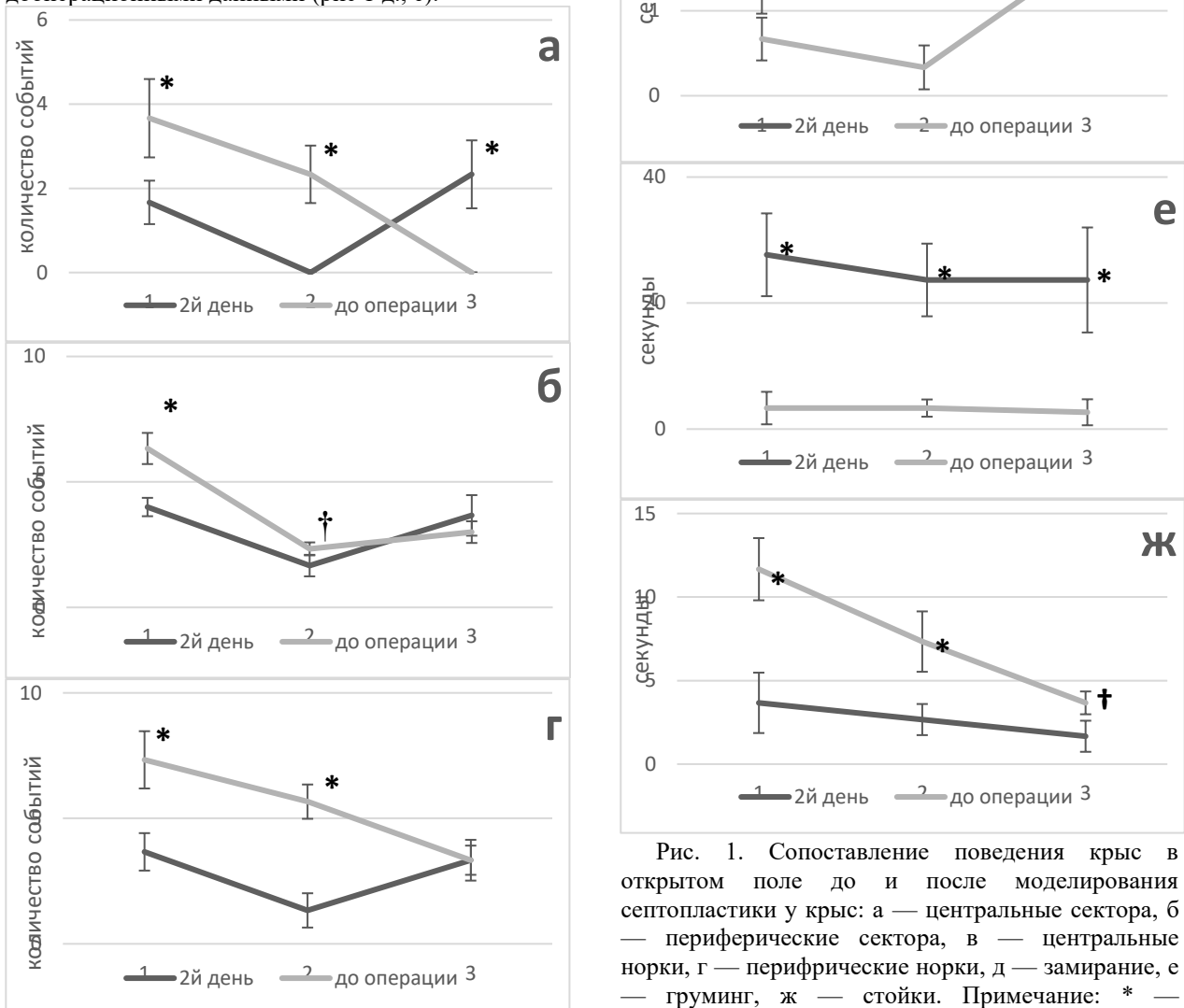


Рис. 1. Сопоставление поведения крыс в открытом поле до и после моделирования септопластики у крыс: а — центральные сектора, б — периферические сектора, в — центральные норки, г — периферические норки, д — замирание, е — груминг, ж — стойки. Примечание: \* — достоверные различия между постоперационными данными и данными контроля ( $p < 0,001$ ); † — достоверные различия между предыдущим и

последующим отрезком наблюдения в группе ( $p < 0,01$ ).

**Анализ ВСП.** Моделирование септопластики привело к достоверно значимым изменениям вагосимпатической регуляции работы сердца. Через сутки после операции произошло снижение относительной мощности ( $40,59 \pm 2,67\%$ ), пиковой частоты ( $0,07 \pm 0,00051$  Гц) и абсолютной мощности ( $7,97 \pm 2,85$   $\text{ms}^2$ ) низкочастотного компонента ВСП, по сравнению с контрольными показателями ( $45,04 \pm 1,77\%$ ,  $0,072 \pm 0,0013$  Гц,  $13,45 \pm 2,69$   $\text{ms}^2$ , соответственно) ( $p < 0,01$ ) (рис 2 а, в, д). На второй день относительная мощность LF достоверно увеличилась ( $47,24 \pm 2,29\%$ ), по сравнению с первым днем, но не достигла показателей контроля ( $p < 0,01$ ); пиковая частота LF продолжала падать и составила  $0,066 \pm 0,0012$  Гц; абсолютная мощность была сопоставима с первым послеоперационным днем ( $8,83 \pm 1,68$   $\text{ms}^2$ ). Нормализованная мощность LF в первые послеоперационные сутки достоверно повысилась ( $219,14 \pm 48,06$  у.е.), по сравнению с контролем ( $144,05 \pm 17,88$  у.е.), и не снижалась на второй день ( $228,73 \pm 44,78$  у.е.) ( $p < 0,01$ ) (рис 2 б).

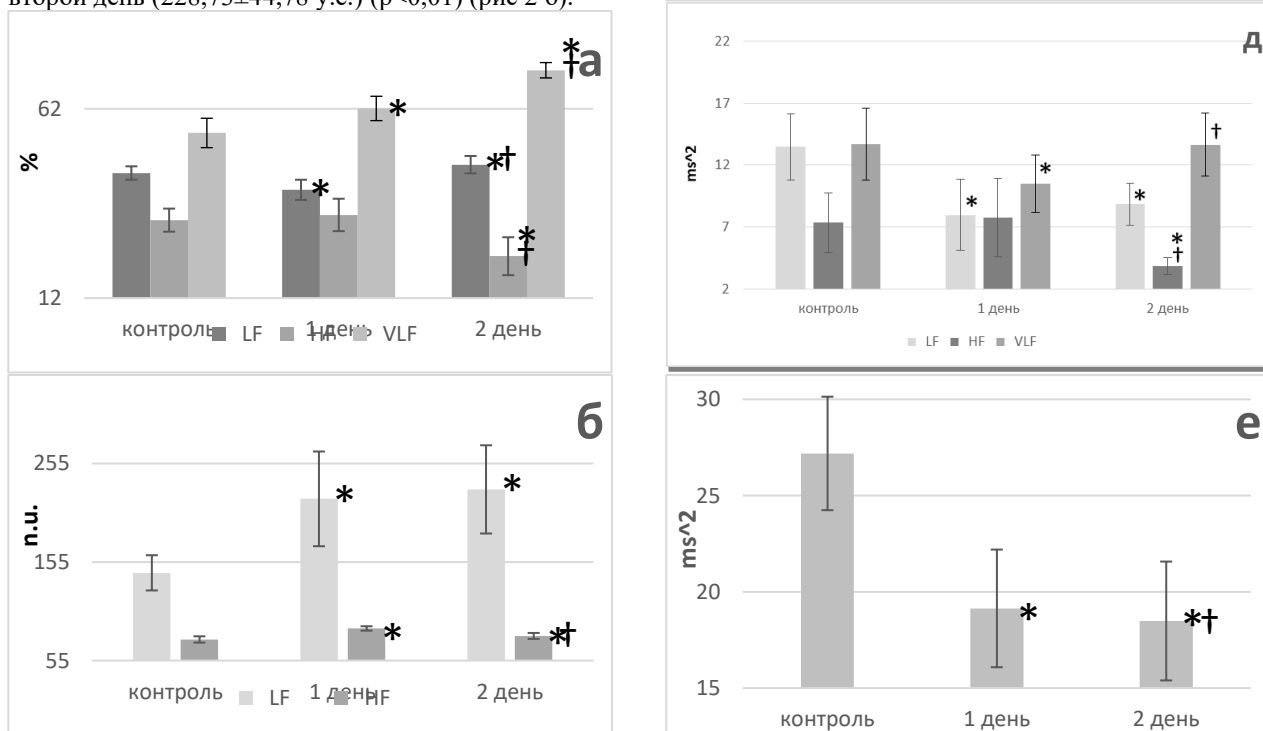


Рис. 2. Вариабельность сердечного ритма до и после моделирования септопластики: а — относительные мощности, б — нормализованные мощности, в — пиковые частоты, г — вагосимпатический индекс, д — абсолютные мощности, е — общая мощность; \* — достоверные различия между послеоперационными данными и данными контроля ( $p < 0,01$ ); † — достоверные различия между предыдущим и последующим днями наблюдения после операции ( $p < 0,01$ ).

В первый день наблюдения после операции был отмечен достоверный рост нормализованной мощности ( $87,59 \pm 2,21$  у.е.) и пиковой частоты ( $1,53 \pm 0,039$  Гц) *высокочастотного компонента* ВСР, по сравнению с контролем ( $76,43 \pm 3,19$  у.е.,  $1,36 \pm 0,025$  Гц, соответственно) и через сутки динамики их изменений отмечено не было ( $80,01 \pm 3,03$  у.е.,  $1,54 \pm 0,048$  Гц, соответственно) ( $p < 0,01$ ) (рис 2 б, в). Относительная мощность HF, по сравнению с контрольными данными ( $32,58 \pm 3,05\%$ ), в первые два дня наблюдений после моделирования септопластики достоверно увеличивалась –  $33,96 \pm 4,28\%$  и  $23,06 \pm 5,02\%$ , соответственно ( $p < 0,01$ ) (рис.2 а). В то время как абсолютная мощность HL, по сравнению с дооперационными данными ( $7,35 \pm 2,42$  мс<sup>2</sup>), достоверно снижалась ( $7,76 \pm 3,16$  мс<sup>2</sup> и  $3,84 \pm 0,68$  мс<sup>2</sup>, соответственно) ( $p < 0,01$ ).

В течение всего послеоперационного периода наблюдался достоверный рост относительной мощности (1 день –  $62,09 \pm 3,21\%$ ; 2 день –  $72,17 \pm 2,03\%$ ) *очень низкочастотного компонента* ВРС, по сравнению с данными контроля ( $55,61 \pm 3,88\%$ ) ( $p < 0,01$ ) (рис. 2 а). Та же тенденция наблюдалась и в отношении пиковых частот VLF, но с образованием «плато» в послеоперационном периоде: контроль –  $0,054 \pm 0,0058$  Гц; 1 день –  $0,061 \pm 0,013$  Гц; 2 день –  $0,054 \pm 0,0084$  Гц ( $p < 0,01$ ) (рис.2 в). Оценка абсолютной мощности VLF показала, что ее значения через сутки после эксперимента достоверно снизились ( $10,47 \pm 2,31$  мс<sup>2</sup>), по сравнению с контролем ( $13,69 \pm 2,88$  мс<sup>2</sup>) ( $p < 0,01$ ), и вновь достигли показателей последнего на второй день наблюдения ( $13,63 \pm 2,53$  мс<sup>2</sup>) (рис.2 д).

*Вагосимпатический индекс* в после операционном периоде последовательно нарастал: контроль –  $2,24 \pm 0,17$  мс<sup>2</sup>; 1 день –  $2,57 \pm 0,22$  мс<sup>2</sup>; 2 день –  $2,96 \pm 0,36$  мс<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). В то время как *общая мощность* ВРС уменьшалась: контроль –  $27,19 \pm 2,95$  мс<sup>2</sup>; 1 день –  $19,14 \pm 3,06$  мс<sup>2</sup>; 2 день –  $18,49 \pm 3,095$  мс<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ).

**Обсуждение результатов.** *Изменения поведения крыс в открытом поле.* Поведенческие исследования на людях и животных показали, что стресс, как правило, нарушает различные задачи памяти, зависящие от гиппокампа (мы не приводим дн о памяти. В работах на животных было выявлено, что стресс изменяет последующую синаптическую пластичность и возбуждающие свойства нейронов гиппокампа [12], что в данном исследовании может характеризовать значительное снижение исследовательской активности у крыс после моделирования септопластики, в частности центральных секторов, центральных и

периверических норок, замирание стойки, по сравнению с данными до операции (рис. 1 а-г, е).

Известно, что само по себе посещение центральных секторов является стрессом для испытуемых животных, дополнительное воздействие осложнений после хирургического вмешательства (отек слизистой, воспаление, гипоксемия) обуславливают с том числе и снижение локомоторной активности в центральных секторах ОП (рис. 1а).

Морфологические исследования на людях и животных показали, что стресс меняет структуру нейронов, подавляет пролиферацию нейронов и уменьшает объем гиппокампа.

Также было показано, что длительное воздействие глюкокортикоидами посредством инъекций, имплантируемых гранул или питья вызывает морфологические и молекулярные изменения, снижает нейрогенез и нарушает синаптическую пластичность в гиппокампе, физиологические результаты которого, как считается, ускоряют гиппокамп-зависимые нарушения памяти такие, как тревожность и депрессивное поведение [13]. По нашему мнению, отсутствие постоперационной анальгезии и последующее воспаление у крыс, подвергшихся операции, могут косвенно свидетельствовать о том, что возникший болевой синдром мог провоцировать тревожное состояние, что проявилось подавлением двигательной активности, повышением времени груминга и уменьшением количества стоек у оперированных животных (рис. 1 д, е), что может свидетельствовать и о наличии депрессивно-подобного расстройства у животных. Так, любое хирургическое вмешательство кроме болевого синдрома провоцирует и эмоциональную реакцию, в частности раздражение, тревожность, беспокойство и др. [14].

*Вариабельность сердечного ритма и хирургический стресс.* В основе немедленной защиты организма от внешних воздействий лежит немедленный выброс в кровоток из мозгового вещества надпочечников адреналина [15].

ВСР чувствительна к изменениям активности ВНС (то есть изменениям в симпатической (СНС) и парасимпатической нервных системах и (ПНС)), связанным со стрессом. В большинстве исследований переменные ВСР изменялись в ответ на стресс, вызванный различными методами [16]. Многими авторами выделяется определенный фактор, связанный с вариацией переменных ВСР, – низкая парасимпатическая активность, которая характеризуется снижением HF и повышением LF [17]. Измерение парасимпатического тонуса может

служить показателем стресса и стрессовой уязвимости.

Наиболее часто используемыми параметрами в частотной области ВСР являются мощность LF, мощность HF и их соотношение (LF/HF). Мощность HF отражает парасимпатическую активацию через физиологическое влияние дыхания, известное как респираторная синусовая аритмия. Мощность LF отражает как симпатическую, так и парасимпатическую активацию, но общее понимание многих авторов состоит в том, что симпатическая активность и активность барорецепторов играют большую роль в генерации этого частотного компонента. Соотношение LF/HF является широко используемым показателем симпато-вагального баланса [18].

В исследовании A Woody et al. было подтверждено, что изменение HF в ВСР было связано с изменением уровней провоспалительных цитокинов через час после стрессового фактора [19] в соответствии с нейроиммунным рефлексом [20]. Если последующие последствия стрессора, которые уменьшают HF ВСР, являются рефлекторным увеличением количества воспалительных цитокинов, это может обеспечить лучшее понимание пути между стрессом и болезнью [19]. В нашем исследовании смещение баланса ВНС в сторону парасимпатического компонента у крыс после операции также можно объяснить постхирургическим воспалением, так как крысам не проводилось анальгетической и противовоспалительной терапии. Кроме того, известно, что крысы не могут дышать ртом. В полости носа после септопластики, как правило, воспаление сопровождается отеком слизистой оболочки, что приводит к сужению носовых ходов. Длительное воздействие гипоксии на организм приводит к противоположному эффекту – активации симпатической нервной системы и увеличению ангиогенеза [21].

Симпато-адренomedулярная ось может быстро увеличить частоту сердечных сокращений и артериальное давление (в считанные секунды) путем возбуждения сердечно-сосудистой системы [22]. Важно отметить, что в острую фазу стресса возбуждение ВНС быстро уменьшается из-за рефлекторной парасимпатической активации, что приводит к кратковременным реакциям [1]. Выраженное преобладание высокочастотной компоненты сердечного ритма показывает, что на второй день после моделирования септопластики преобладали процессы репарации и анаболизма, за которые отвечает именно парасимпатическая система [23].

Стресс также изменяет и поведенческие реакции. В условиях экспериментального изучения поведения крыс в открытом поле при воздействии стресса были описаны реакции активации изучения пространства [24]. Так, во время острого стресса, по сравнению с хроническим стрессом, крысы чаще демонстрируют стойки с опорой на стенку открытого поля [25]. Согласно данным, полученным в настоящем исследовании, можно предположить, что наличие хорошей корреляции между низкочастотной компонентой сердечного ритма и изучением пространства открытого поля и норок свидетельствует также о преобладании парасимпатического влияния. Как правило, частые стойки животных говорят о сильном стрессе у животных, но на 2й день после хирургического вмешательства их количество достоверно уменьшилось, по сравнению с контрольными данными ( $p < 0,05$ ). Наличие и выраженность грумминга (рис.1д) также свидетельствует о выраженном беспокойстве и тревоге у грызунов. Количественное снижение этого компонента также показывает, что баланс ВНС был смещен в сторону парасимпатического отдела. Более быстрое угасание исследовательской активности в отношении периферических норок (рис. 1в) после хирургического вмешательства также говорит об отсутствии симпатического влияния.

В данном исследовании нами были обнаружены косвенные взаимосвязи между активностью СНС исследованием центральных, периферических секторов, груммингом. Также эти показатели исследовательской активности продемонстрировали высокую связь и с парасимпатической нервной системой (рис. 2д-е). На основании этого, можно предположить, что у крыс развились депрессивно-подобное состояние и тревожное расстройство на фоне хирургического стресса. Известно, что грумминг, в частности, представляет собой сложный поведенческий акт, очень чувствительный к различным стрессовым и фармакологическим воздействиям, генетическим изменениям [26]. Увеличение грумминга также служит подтверждением увеличения стресс-обусловленного беспокойства у животных на 2-й день после операции.

В представленном эксперименте было установлено, что на второй день после моделирования септопластики на крысах одновременно происходили согласованные между собой процессы – послеоперационное снижение исследовательской активности крыс в открытом поле (редкое обследование центральных секторов, центральных и периферических норок), снижение

локомоторной активности (уменьшение количества стоек), повышение времени замиранья и длительности груминга. В то же время была показана активация парасимпатической нервной системы, которая была обусловлена следующими факторами: постхирургическим воспалением, уменьшением объема носовых ходов вследствие некупированного отека травмированной слизистой оболочки полости носа и последовавшей за этим гипоксией. Эта связь дает повод предположить, что у прооперированных крыс развился дистресс-синдром.

По нашему мнению, последующие исследования должны показать, как влияет стресс при хирургических вмешательствах на перегородке носа на животных моделях на формирование дистресс-синдрома. Кроме того, важно понимать место и роль общей, местной анестезии, обезболивающей терапии в уменьшении последующих реакций организма при хирургической травматизации в полости носа.

**Заключение.** Моделирование септопластики у крыс провоцирует мощный стрессовый ответ в виде

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(6): 397-409.
2. van Gestel AJ, Steier J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis.* 2010; 2:215–222.
3. Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Torshin V.I. Changes in heart rate during septoplasty with local anesthesia. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2017; 24(1) suppl.: S125.
4. Кастыро И.В., Попадюк В.И., Торшин В.И. Острый болевой синдром после септопластики. М.: РУДН, 2021. 177с.;
5. Torshin V.I., Kastyro I.V., Reshetov I.V., Kostyaeva M.G., Popadyuk V.I. The Relationship between P53-Positive Neurons and Dark Neurons in the Hippocampus of Rats after Surgical Interventions on the Nasal Septum. *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2022; 502: 30–35.
6. Kostyaeva M.G., Kastyro I.V., Yunusov T.Yu., Kolomin T.A., Torshin V.I., Popadyuk V.I. Dragunova S.G., Shilin S.S., Kleiman V.K., Slominsky P.A., Teplov A.Y. Protein p53 expression and dark neurons in rats hippocampus after experimental septoplasty simulation. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya (Molecular Genetics, Microbiology and Virology).* 2022;40(1):39–45.
7. Kastyro I.V., Reshetov I.V., Khamidulin G.V., Shmaevsky P.E., Karpukhina O.V., Inozemtsev A.N., Torshin V.I., Ermakova N.V., Popadyuk V.I. The Effect of Surgical Trauma in the Nasal Cavity on the Behavior in the Open Field and the Autonomic Nervous System of

резкого дисбаланса вегетативной нервной системы в сторону ее парасимпатического компонента на 2й постоперационный день. Изменения поведенческих и исследовательских реакций крыс в условиях открытого поля проявляются снижением исследовательской активности, проявлением тревожного, депрессивно-подобного состояния, а также беспокойства. Подобные реакции, по сравнению с дооперационными данными, вероятно, связаны с гиперактивацией парасимпатической нервной системы. Скорее всего, возникающий постоперационный стресс тесно связан с метаболическими, физиологическими и морфологическими изменениями в гиппокампальной области.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

- Rats *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2020; 492: 121–123.
8. I.V. Kastyro, A.N. Inozemtsev, P.E. Shmaevsky, G.V. Khamidullin, V.I. Torshin, A.N. Kovalenko, P.D. Pryanikov, I.I. Guseinov. The impact of trauma of the mucous membrane of the nasal septum in rats on behavioral responses and changes in the balance of the autonomic nervous system (pilot study). *J. Phys.: Conf. Ser.* 2020; 1611 (012054).
9. Dolgalev A.I., Svyatoslavov D.S., Pout V.A., Reshetov I.V., Kastyro I.V. Effectiveness of the Sequential Use of Plastic and Titanium Implants for Experimental Replacement of the Mandibular Defect in Animals using Preliminary Digital Design. *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2021; 496: 36–39.
10. Kastyro I.V., Reshetov I.V., Khamidulin G.V., Shilin S.S., Torshin V.I., Kostyaeva M.G., Popadyuk V.I., Yunusov T.Y., Shmaevsky P.E., Shalamov K.P., Kupryakova A.D., Doroginskaya E.S., Sedelnikova A.D. Influence of Surgical Trauma in the Nasal Cavity on the Expression of p53 Protein in the Hippocampus of Rats. *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2021; 497: 99–103.
11. Kastyro, M.Kostyaeva, V. Torshin, N. Ermakova, G. Khamidulin, Y. Guschina, A. Kovalenko, P. Pryanikov. Effect of stress in nasal septum surgery on the formation of dark neurons in the hippocampus in rat. *Virchows Archiv.* 2019, 475(Suppl.1): PS-11-005.
12. Kim J.J., Yoon K.S. Stress: metaplastic effects in the hippocampus. *Trends Neurosci* 1998. 21: 505–509.
13. Sterner EY, Kalynchuk LE. Behavioral and neurobiological consequences of prolonged glucocorticoid exposure in rats: relevance to depression.

- Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010; 34: 777–790.
14. Wetzel C.M., R. L. Kneebone, M. Woloshynowych, D. Nestel, B.A., K. Moorthy, Jane Kidd, A. Darzi. The effects of stress on surgical performance. *The American Journal of Surgery*. 2006; 191: 5–10.
15. Selye H. Stress And The General Adaptation Syndrome. *British Medical Journal*. 1950; 1(4667): 1383-1392.
16. Kim H.-G., Cheon E.-J., Bai D.-S., Lee Y.H., Koo B.-H. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig*. 2018; 15(3): 235–245.
17. Rotenberg S., McGrath J.J. Inter-relation between autonomic and HPA axis activity in children and adolescents. *Biol Psychol*. 2016; 117:16-25.
18. Järvelin-Pasanen S., Sinikallio S., Tarvainen M.P. Heart rate variability and occupational stress—systematic review. *Industrial Health* 2018, 56, 500–511.
19. Woody A., Figueroa W.S., Benencia F., Zoccola P.M., Stress-Induced Parasympathetic Control and Its Association With Inflammatory Reactivity. *Psychosom Med*. 2017; 79(3): 306-310.
20. Tracey K.J. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9: 418–28.
21. Iversen S., Iversen L., Saper C.B. Principles of Neural Science. Kandel E.R.; Schwartz J.H.; Jessell T.M., editors. Mc-Graw Hill; New York: 2000.
22. Fazeli M.S., Pourrahmat M.M., Liu M., Guan J., Collet J.P. The Effect of Head Massage on the Regulation of the Cardiac Autonomic Nervous System: A Pilot Randomized Crossover Trial. *J Altern Complement Med*. 2016 22(1):75-80.
23. Rot K.A., R.J.Katz. Stress, behavioral arousal, and open field activity—A reexamination of emotionality in the rat. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1979; 3 (4): 247-263.
24. Sturman O., Germain P.-L., Bohacek J. Exploratory rearing: a context- and stress-sensitive behavior recorded in the open field test. *Stress*. 2018; 21(5): 1-10.
25. Kalueff A.V., Aldridge J.W., LaPorte J.L., Murphy D.L., Tuohimaa P. Analyzing grooming microstructure in neurobehavioral experiments. *Nat. Protoc*. 2007; 2: 2538–2544.
26. Friedman A. A corticostriatal path targeting striosomes controls decision-making under conflict. *Cell*. 2015; 161: 1320–1333.