

© Team of authors, 2024 / © Коллектив авторов, 2024

3.1.3. Otorhinolaryngology, 3.1.10. Neurosurgery / 3.1.3. Оториноларингология, 3.1.10. Нейрохирургия

The influence of dysosmia simulation on changes in plasma corticosterone and behavior in biological objects

A.G. Korolev^{1,2}, A.G. Mnatsakanyan¹, M.G. Kostyeva¹, S.G. Dragunova¹,
V.V. Bagdasaryan¹, I.B. Ganshin¹, A.V. Chernoyarov¹, V.V. Dubova¹,
I.V. Pinigina¹, D.A. Shishkova¹, V.K. Kleyman¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

²Lomonosov MSU, Moscow, Russia

Contacts: Victor Victorovich Bagdasaryan – e-mail: viktor.jr@mail.ru

Влияние моделирования дизосмии на изменения уровня кортикостерона в плазме крови и поведение у биологических объектов

А.Г. Королев^{1,2}, А.Г. Мнацакян¹, М.Г. Костяева¹, С.Г. Драгунова¹,
В.В. Багдасарян¹, И.Б. Ганшин¹, А.В. Черноярков¹, В.В. Дубова¹,
И.В. Пинигина¹, Д.А. Шишкова¹, В.К. Клейман¹

¹ФГАОУ ВО Российский Университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Контакты: Багдасарян Виктор Викторович – e-mail: viktor.jr@mail.ru

嗅觉模拟对生物对象中血浆皮质醇和行为变化的影响

A.G. Korolev^{1,2}, A.G. Mnatsakanyan¹, M.G. Kostyeva¹, S.G. Dragunova¹,
V.V. Bagdasaryan¹, I.B. Ganshin¹, A.V. Chernoyarov¹, V.V. Dubova¹,
I.V. Pinigina¹, D.A. Shishkova¹, V.K. Kleyman¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

²Lomonosov MSU, Moscow, Russia

通讯作者: Victor Victorovich Bagdasaryan – e-mail: viktor.jr@mail.ru

Introduction. Septoplasty simulation in rats provokes changes in the cytoarchitectonics of the hippocampal formation and promotes the release of corticosterone. When exposed to various negative stimuli on the olfactory analyzer, the regulation of the body by the autonomic nervous system changes.

The aim of the study was to study the relationship between the type of exposure to the olfactory analyzer, subsequent stress reactions (release of corticosterone into blood plasma) and changes in behavioral reactions in experimental models in rats

Material and methods. The first group (control group) (n=10) consisted of intact rats. In the second group, a septoplasty simulation was performed (n=15). Bulbectomy was performed on 19 rats from the third group (n=19). In the fourth group (the predator contact group), each rat was placed once in a cage with a filler freshly fed with cat urine from the same animal (an unsterilized cat aged 26 months) for 10 minutes. The concentration of cortisol in blood plasma was assessed and animals were tested in an open field in the postoperative period.

Results. Compared with the 1st control group, in the 2nd group, the concentration of corticosterone in blood plasma in rats was significantly higher throughout the postoperative period ($p<0.001$). Its maximum occurred at the time of surgery, and in the following days the corticosterone concentration began to significantly decrease ($p<0.001$). In the bulbectomy group (group 3), after the end of the conditional surgical period, starting from day 15, the concentration of corticosterone in blood plasma in rats was significantly reduced throughout the follow-up period ($p<0.001$). In group 4, during the day after exposure, the concentration of corticosterone in the blood of rats was significantly higher than in the control group ($p<0.001$). Already on the 2nd day after exposure, the values of this indicator significantly decreased compared to the 1st day ($p<0.001$), and did not differ from the control group. Changes in motor and research activity, anxiety reactions in rats under open field testing conditions after various negative methods of influencing the function of the olfactory analyzer were expressed to varying degrees. In animals, after modeling septoplasty and after contact with a predator, a decrease in research activity was expressed, anxiety, depressive-like states appeared, as well as anxiety.

Conclusion. These reactions, compared with intact animals, are probably caused by hyperactivation of the sympathetic nervous system, activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In animals after bulbectomy, research activity is also reduced, but motor activity is increased. This is due to the complete lack of olfactory analyzer function (in the case of septoplasty, it is partially preserved), which causes distress syndrome in animals.

Key words: septoplasty, stress, olfactory disorders

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Korolev A.G., Mnatsakanyan A.G., Kostyeva M.G., Dragunova S.G., Bagdasaryan V.V., Ganshin I.B., Chernoyarov A.V., Dubova V.V., Pinigina I.V., Shishkova D.A., Kleyman V.K. The influence of dysosmia simulation on changes in plasma corticosterone and behavior in biological objects. *Head and neck. Russian Journal.* 2024;12(1):61–70

Doi: 10.25792/HN.2024.12.1.61-70

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Введение. Моделирование септопластики у крыс провоцирует изменения в цитоархитектонике гиппокамповой формации и способствует выбросу кортикостерона. При воздействии различных отрицательных стимулов на обонятельный анализатор изменяется регуляция организма вегетативной нервной системой.

Цель исследования: изучить связь между видом воздействия на обонятельный анализатор, последующей стрессовой реакцией (выброс кортикостерона в плазму крови) и изменениями поведенческих реакций в экспериментальных моделях у крыс.

Материал и методы. Первую группу (контроля) составили интактные крысы ($n=10$). Во 2-й группе проводилось моделирование септопластики ($n=15$). В 3-й группе ($n=19$) крысам проводили бульбэктомию. В 4-й группе («контакта с хищником») каждую крысу однократно помещали в клетку с наполнителем, свежепропитанным кошачьей мочой одного и того же животного (нестерилизованный кот в возрасте 26 месяцев), в течение 10 минут. Оценивали концентрацию кортизола в плазме крови и тестировали животных в ОП в послеоперационном периоде.

Результаты. По сравнению с 1-й контрольной группой во 2-й группе концентрация кортикостерона в плазме крови у крыс была достоверно выше в течение всего постоперационного периода ($p<0,001$). Ее максимум пришелся в момент операции, а в последующие дни концентрация кортикостерона начала достоверно падать ($p<0,001$). В группе бульбэктомии (3-я группа) после окончания условного операционного периода, начиная с 15-го дня, концентрация кортикостерона в плазме крови у крыс была достоверно снижена в течение всего наблюдения ($p<0,001$). В 4-й группе в течение суток после воздействия концентрация кортикостерона в крови у крыс была значимо выше, чем в группе контроля ($p<0,001$). Уже на 2-й день после воздействия значения этого показателя достоверно снизились по сравнению с 1-м днем ($p<0,001$), и не отличались от контрольной группы. Изменения двигательной и исследовательской активности, реакций проявления тревожности у крыс в условиях тестирования ОП после различных негативных методов воздействия на функцию обонятельного анализатора были выражены в разной степени. У животных после моделирования септопластики и после контакта с хищником было выражено снижение исследовательской активности, появилось тревожное, депрессивно-подобное состояния, а также беспокойство.

Заключение. Данные реакции по сравнению с интактными животными, вероятно, вызваны гиперактивацией симпатической нервной системы, активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. У животных после бульбэктомии также снижена исследовательская активность, но повышена двигательная. Это связано с полным отсутствием функции обонятельного анализатора (в случае септопластики он частично сохранен), что вызывает дистресс-синдром у животных.

Ключевые слова: септопластика, стресс, нарушение обоняния

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Королев А.Г., Мнацакян А.Г., Костяева М.Г., Драгунова С.Г., Багдасарян В.В., Ганшин И.Б., Чернояров А.В., Дубова В.В., Пинигина И.В., Шишкова Д.А., Клейман В.К. Влияние моделирования дизосмии на изменения уровня кортикостерона в плазме крови и поведение у биологических объектов. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2024;12(1):61–70

Doi: 10.25792/HN.2024.12.1.61-70

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

Введение: В крысах проведение перегородочной операции вызывает изменения в структуре клеток гиппокампа и способствует высвобождению кортизола. При воздействии различных негативных стимулов обонятельных рецепторов, организм регулирует эти изменения через нервную систему.

Целью исследования является изучение типов воздействия обонятельных рецепторов, последующей реакции (высвобождения кортизола в плазме) и поведения в экспериментальной модели.

Материалы и методы. Первая группа (контроль) (n=10) состояла из неоперированных крыс. Вторая группа подверглась перегородочной операции (n=15). Третьей группе из 19 крыс была проведена септопластика (n=19). В четвертой группе (группа контакта с хищником), каждая крыса помещалась в клетку, в которой находилась кошка (не подвергнутая дезинфекции, 26 недельного возраста) с кошачьими фекалиями в качестве наполнителя, на 10 минут. В послеоперационный период оценивали концентрацию кортизола в плазме, а также поведение животных в естественной среде.

Результаты: По сравнению с первой группой, во второй группе крысы после операции показали значительное повышение кортизола в плазме ($p < 0.001$). Максимум достигнут во время операции, а в последующие дни концентрация кортизола снизилась ($p < 0.001$). В группе септопластики (третья группа) после завершения операции с 15-го дня концентрация кортизола в плазме снизилась ($p < 0.001$). В четвертой группе, в день воздействия на обонятельные рецепторы, концентрация кортизола в плазме была значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0.001$). На второй день после воздействия, этот показатель снизился по сравнению с первым днем ($p < 0.001$), и не отличался от контрольной группы. В естественной среде, при воздействии негативных стимулов обонятельных рецепторов, поведение животных различалось. В крысах, подвергнутых перегородочной операции и контакту с хищником, наблюдалось снижение активности, признаки тревоги и депрессии.

Выводы: Реакции у неоперированных животных, вероятно, вызваны гиперстимуляцией симпатической нервной системы, гипоталамуса-гипофиза-надпочечниковой оси. У крыс, перенесших септопластику, снизилась активность, но увеличилась двигательная активность. Это связано с отсутствием обонятельных рецепторов (при септопластике они частично сохраняются), что вызвало стрессовую реакцию.

Ключевые слова: септопластика, стресс, обонятельные рецепторы

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Данное исследование не получило внешнего финансирования.

Ссылка на статью: **Korolev A.G., Mnatsakanyan A.G., Kostyeva M.G., Dragunova S.G., Bagdasaryan V.V., Ganshin I.B., Chernoyarov A.V., Dubova V.V., Pinigina I.V., Shishkova D.A., Kleyman V.K. The influence of dysosmia simulation on changes in plasma corticosterone and behavior in biological objects. *Head and neck. Russian Journal.* 2024;12(1):61–70**

Doi: 10.25792/HN.2024.12.1.61-70

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

Введение

Нарушение обонятельной функции отмечается при различных заболеваниях полости носа и околоносовых пазух, среди которых одним из наиболее распространенных является искривление перегородки носа [1, 2]. Пандемия COVID-19 показала, что вирусные инфекции дыхательных путей могут вызывать дизосмию в результате как непосредственного воспаления обонятельного нейронного эпителия, так и в результате проникновения вируса в нервную систему по нервным волокнам и гематогенным путем [3–6]. Также дисфункция периферического отдела обонятельного

анализатора отмечается в раннем послеоперационном периоде у пациентов после септопластики [7], которая выполняется у пациентов с искривлением перегородки носа [8, 9].

Кортикостерон является основным маркером стресса у крыс, т.к. он в отличие от кортизола выбрасывается в кровь относительно стабильно и не имеет хаотичных колебаний своей концентрации во время реализации стресс-реакций [10]. ОП позволяет оценить поведение животных и установить изменения состояния высшей нервной деятельности у них [11], например, появление тревоги и депрессивно-подобного состояния [12].

Была продемонстрирована связь между моделированием септопластики и изменениями норадренергической системы гиппокампа у биологических объектов [13]. Ранее было установлено, что моделирование септопластики у крыс провоцирует изменения в цитоархитектонике гиппокампальной формации [14–16], провоцирует симпатикотонию в раннем послеоперационном периоде [14] и способствует выбросу кортикоостерона в первые 2–4 послеоперационные дня [17]. Недавно было показано, что при воздействии различных отрицательных стимулов на обонятельный анализатор изменяется регуляция организма вегетативной нервной системой [15, 18].

Цель. Представляется актуальным изучить связь между видом воздействия на обонятельный анализатор, последующей стрессовой реакцией (выброс кортикоостерона в плазму крови) и изменениями поведенческих реакций в экспериментальных моделях у крыс.

Материал и методы

Экспериментальное исследование стрессорных реакций различных схем сенсорной депривации крыс было проведено на базах медицинского института Российского университета дружбы народов, биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова с 2021 по 2023 г.

В экспериментальном исследовании использовались крысы-самцы (n=52) линии Wistar массой 285–340 г. Первую группу (контроля) составили интактные крысы (n=10). Во 2-й группе проводилось моделирование септопластики (n=15). После хирургического вмешательства погибли 3 животных в первые сутки после моделирования септопластики. Таким образом, из этой группы тестировали 12 крыс. В 3-й группе (n=19) крысам проводили бульбэктомиию. После проведения операции в 3-й группе погибли 5 животных, а 14 – выжили. В 4-й группе (группа «контакта с хищником») каждую крысу однократно помещали в клетку с наполнителем, свежепропитанным кошачьей мочой одного и того же животного (нестерилизованный кот в возрасте 26 месяцев), в течение 10 минут.

Тест в ОП. Установка ОП представляло собой круглую площадку диаметром 90 см с бортами высотой 70 см. Внутренняя и внешняя поверхности имели белый цвет. Поле было разделено на периферические и центральные сектора, которые в свою очередь имели центральные и периферические норки. В установке ОП проводили оценку двигательной активности (стойки, замирание), исследовательской активности (обследование центральных и периферических норок, центральных и периферических секторов), груминга (умывание), актов дефекации и уринации. Животных размещали в центре установки и наблюдали за их поведением в течение 5 минут. В ОП после операции крыс из 2-й группы тестировали на 2-е, 4-е и 6-е сутки. Животных из 3-й группы тестировали в ОП на 15-й, 17-й, 19-й дни после бульбэктомии [19]. В 4-й группе оценку поведенческих реакций проводили сразу после воздействия мочи кошки, а также на 3-й и 5-й дни. Данными контроля служили результаты, полученные в 1-й группе.

Анализ уровня кортикоостерона в плазме крови. Для анализа плазмы крови на концентрацию кортикоостерона у крыс проводился забор крови после проведения записи электрокардиограммы из хвостовой вены до операции, в момент операции, через 1–6 суток после операции. Полученную незамедлительно кровь центрифугировали. Образцы крови немедленно центри-

фугировали, а плазму хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до момента анализа. Концентрацию кортикоостерона в плазме определяли количественно с помощью ELISA. В соответствии с руководством производителя использовали коммерческий набор для иммуноферментного анализа кортикоостерона (Assay Designs Inc., Ann Arbor, Mich., США).

Статистическая обработка данных. Данные обсчитывали и обрабатывали с помощью программного обеспечения Microsoft Excel, Statistica 12.6, MATLAB, JASP 0.14.0.0. При сопоставлении данных внутри групп на разных сроках после операции применялся критерий Вилкоксона. При сравнении данных экспериментальных групп между собой и с данными контрольной группы применяли критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. При неравномерности распределения (негауссова) выборки применяли критерий Манна–Уитни, в случае ее равномерного распределения (гауссова) – критерий Стьюдента. Для каждого сравнения определялся свой уровень значимости ($p < 0,001$ до 0,05).

Результаты

Изменения концентрации кортикоостерона в плазме крови. Согласно критерию Манна–Уитни, по сравнению с 1-й контрольной группой во 2-й группе концентрация кортикоостерона в плазме крови у крыс была достоверно выше в течение всего постоперационного периода ($p < 0,001$). Ее максимум пришелся в момент операции, а в последующие дни концентрация кортикоостерона начала достоверно падать ($p < 0,001$). При этом с 3-го по 5-й день изменений не происходило (рис. 1). Это согласуется с данными, полученными в других аналогичных исследованиях [10, 17, 20]. На 6-й день количество кортикоостерона достоверно снизилось по сравнению с 5-м днем ($p < 0,001$).

В группе бульбэктомии (3-я группа) после окончания условного операционного периода, начиная с 15-го дня, концентрация кортикоостерона в плазме крови у крыс была достоверно снижена в течение всего периода наблюдения ($p < 0,001$) (рис. 1).

В 4-й группе в течение суток после воздействия концентрация кортикоостерона в крови у крыс была значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Уже на 2-й день после воздействия значения этого показателя достоверно снизились по сравнению с 1-м днем ($p < 0,001$) и не отличались от контрольной группы (рис. 1, табл. 1).

Изменения поведенческих реакций в ОП. Центральные сектора. Согласно критерию Манна–Уитни, на первой минуте тестирования крысы 2-й и 4-й групп посещали достоверно чаще центральные сектора по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). В группе бульбэктомии крысы посещали центральные сектора значимо реже по сравнению с остальными группами ($p < 0,001$). На 2-й минуте группы контроля и бульбэктомии между собой не различались, как и 2-я и 4-я группы. Но крысы 2-й и 4-й групп значимо чаще посещали центральные сектора, чем крысы 1-й и 3-й групп ($p < 0,001$). На 3-й и 4-й минутах между группами достоверных различий выявлено не было. На 5-й минуте в группе контроля этот показатель был достоверно выше, чем в экспериментальных группах ($p < 0,001$) (рис. 2, табл. 2). Динамика посещения центральных секторов животными была следующей. В контрольной группе этот показатель на 2–4-й минутах был значимо ниже, чем на 1-й и 5-й минутах тестирования ($p < 0,001$). Во 2-й группе на 2-й минуте посещение центральных секторов было достоверно ниже, чем на 1-й минуте ($p < 0,001$) и выше, чем на 3-й минуте ($p < 0,001$). В последующее время тестирования

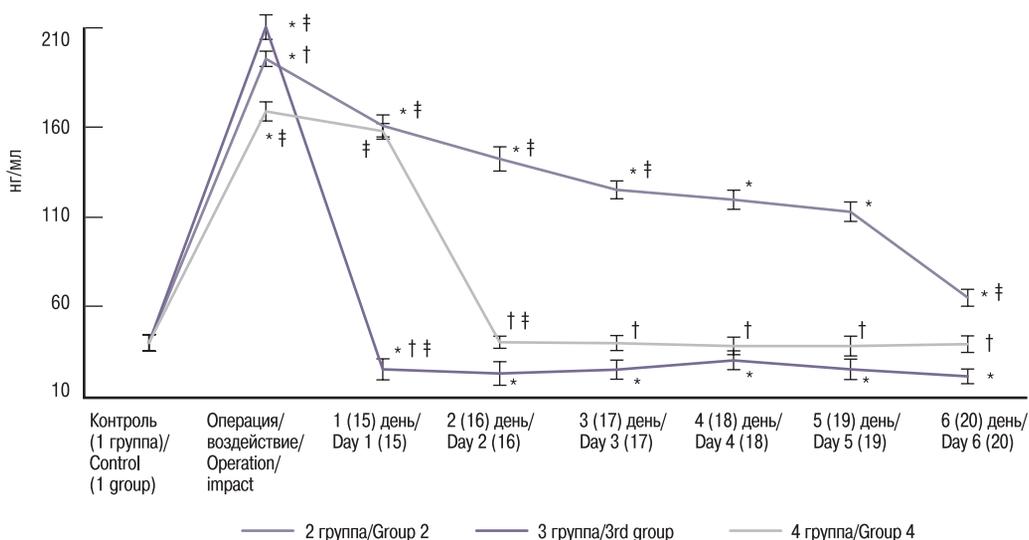


Рис. 1. Изменения концентрации кортикостерона в плазме крови у крыс при различных методах моделирования депривации обонятельного анализатора у крыс

Примечание. * — достоверное различие между группой контроля и экспериментальными группами (p<0,001); † — достоверное различие между экспериментальными группами в период наблюдения (p<0,001); ‡ — достоверное различие между сроками оценки внутри групп (p<0,001). В скобках указаны постоперационные сроки для 3-й группы (бульбэктомии).

Figure 1. Changes in the concentration of corticosterone in blood plasma in rats under various methods of modeling deprivation of the olfactory analyzer in rats

Note. * — significant difference between the control group and experimental groups (p<0.001); † — significant difference between experimental groups during the observation period (p<0.001); ‡—significant difference between assessment periods within groups (p<0.001). Postoperative periods for group 3 (bulbectomy) are indicated in parentheses.

изменений не происходило. В 3-й группе этот параметр значимо снизился, по сравнению с 1-й минутой, на всем оставшемся временном отрезке тестирования (p<0,001). В 4-й группе на 2-й минуте посещение центральных секторов было достоверно

ниже, чем на 1-й минуте (p<0,05), и выше, чем на 3-й минуте (p<0,001) (рис. 2, табл. 2).

Время замирания. На 1-й минуте тестирования животных в ОП время замирания в группах 2 и 4 было статистически большим,

Таблица 1. Параметры концентрации кортикостерона в плазме крови у крыс при различных методах моделирования депривации обонятельного анализатора у крыс (нг/мл)
Table 1. Parameters of corticosterone concentration in blood plasma in rats using various methods of modeling deprivation of the olfactory analyzer in rats (ng/ml)

Контроль (1 группа) Control (1 group)	Группы Groups	Операция/воздействие Operation/impact	1 (15) день Day 1 (15)	2 (16) день Day 2 (16)	3 (17) день Day 3 (17)	4 (18) день Day 4 (18)	5 (19) день Day 5 (19)	6 (20) день Day 6 (20)
39,77±4,63	2 группа Group 2	197,75±4,23	160,47±6,13	142,05±6,73	124,88±4,98	119,35±5,33	112,74±5,49	64,87±4,67
	3 группа Group 3	215,44±6,85	25,13±5,84	22,71±6,55	24,89±5,33	30,08±5,18	24,99±5,67	21,15±4,08
	4 группа Group 4	168,44±5,33	157,44±4,28	40,13±3,33	39,66±4,16	38,07±4,91	38,02±5,54	39,09±4,57

Таблица 2. Показатели пересечения центральных секторов после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора
Table 2. Indicators of intersection of the central sectors after modeling sensory deprivation of the olfactory analyzer

Группы Groups	Минута тестирования / A minute of testing				
	1	2	3	4	5
1-я группа (контроль) 1st group (control)	1,4±0,14	0,2±0,12	0,2±0,12	0,2±0,12	0,8±0,15
2-я группа (септопластика) Group 2 (septoplasty)	1,83±0,25	0,91±0,34	0,25±0,11	0,08±0,01	0,16±0,09
3-я группа (бульбэктомии) 3rd group (bulbectomy)	0,94±0,13	0,1±0,09	0	0	0
4-я группа (контакт с хищником) Group 4 (contact with a predator)	2,12±0,39	1,31±0,44	0,28±0,13	0,06±0,02	0,1±0,07

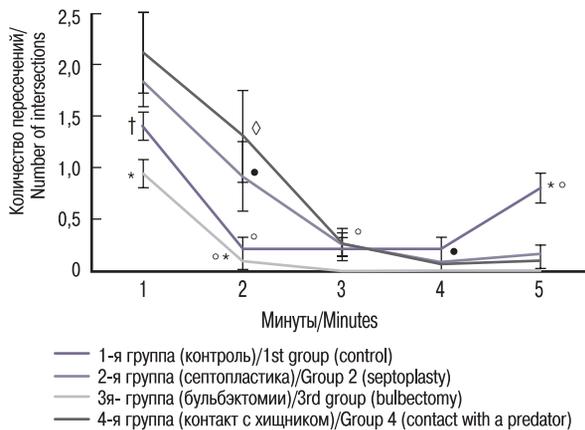


Рис. 2. Изменения показателей посещения центральных секторов в ОП после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс

Примечание. * – достоверные различия между группами при $p < 0,001$, † – достоверные различия между группами при $p < 0,01$, ‡ – достоверные различия между группами при $p < 0,05$, ○ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,001$, • – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,01$, ◇ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,05$.

Fig. 2. Changes in indicators of visiting the central sectors in an open field after modeling sensory deprivation of the olfactory analyzer in rats
Note. * – significant differences between groups at $p < 0.001$, † – significant differences between groups at $p < 0.01$, ‡ – significant differences between groups at $p < 0.05$, ○ – significant differences between periods within experimental groups at $p < 0.001$, • – significant differences between periods within experimental groups at $p < 0.01$, ◇ – significant differences between periods within experimental groups at $p < 0.05$.

чем в группе контроля, и меньшим, чем в группе бульбэктомии ($p < 0,001$). На 2-й минуте крысы замирали чаще во 2-й и 3-й группах по сравнению с контрольной ($p < 0,01$). На 3-й минуте время замирания во 2-й и 3-й группах было значимо выше, чем в группах контроля и контакта с хищником ($p < 0,01$). То же было отмечено и на 4-й минуте ($p < 0,001$). На 5-й минуте все исследуемые группы по этому показателю между собой не различались.

В контрольной группе с течением времени тестирования время замирания крыс увеличивалось. К примеру, на 4-й минуте оно было достоверно выше, чем на 2-й минуте ($p < 0,01$). Во 2-й группе также был отмечен рост времени замирания. На 2-й минуте

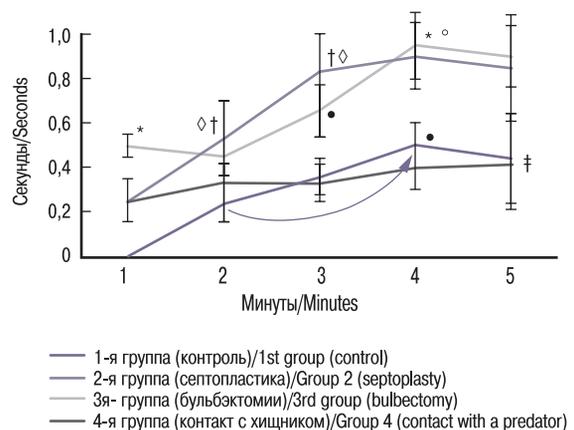


Рис. 3. Изменения показателей замирания в ОП после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс

Примечание. * – достоверные различия между группами при $p < 0,001$, † – достоверные различия между группами при $p < 0,01$, ‡ – достоверные различия между группами при $p < 0,05$, ○ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,001$, • – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,01$, ◇ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,05$.

Fig. 3. Changes in freezing parameters in the open field after modeling sensory deprivation of the olfactory analyzer in rats

Note. * – significant differences between groups at $p < 0.001$, † – significant differences between groups at $p < 0.01$, ‡ – significant differences between groups at $p < 0.05$, ○ – significant differences between periods within experimental groups at $p < 0.001$, • – significant differences between periods within experimental groups at $p < 0.01$, ◇ – significant differences between periods within experimental groups at $p < 0.05$.

оно было значимо выше по сравнению с 1-й минутой и ниже по сравнению с 3-й минутой ($p < 0,05$). В 3-й группе время замирания достоверно увеличилось с 3-й минуты по сравнению с 1–2-й минутами, а на 4-й минуте оно стало еще выше ($p < 0,001$). В группе контакта с хищником во время тестирования животных в ОП динамики времени замирания отмечено не было (рис. 3, табл. 3).

Периферические сектора. В условиях ОП животные пересекали периферические сектора чаще, чем центральные и медиальные. Число пересечений периферических секторов в группе контроля было достоверно чаще на 1–3-й минутах ($p < 0,001$) по сравнению с группами моделирования обонятельной деприва-

Таблица 3. Время замирания после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс
Table 3. Freezing time after modeling sensory deprivation of the olfactory analyzer in rats

Группы Groups	Минута тестирования A minute of testing				
	1	2	3	4	5
1-я группа (контроль) 1st group (control)	0	0,24±0,09	0,36±0,08	0,5±0,1	0,44±0,2
2-я группа (септопластика) Group 2 (septoplasty)	0,25±0,1	0,53±0,17	0,83±0,17	0,9±0,15	0,85±0,24
3-я группа (бульбэктомии) Group 3 (bulbectomy)	0,5±0,051	0,45±0,082	0,66±0,12	0,95±0,15	0,9±0,14
4-я группа (контакт с хищником) Group 4 (contact with a predator)	0,25±0,13	0,33±0,15	0,33±0,11	0,4±0,12	0,41±0,2

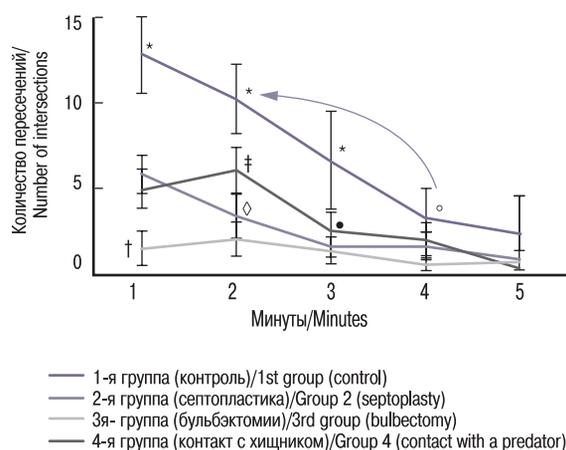


Рис. 4. Изменения показателей посещения периферических секторов в ОП после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс

Примечание. * – достоверные различия между группами при $p < 0,001$, † – достоверные различия между группами при $p < 0,01$, ‡ – достоверные различия между группами при $p < 0,05$, ○ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,001$, • – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,01$, ◇ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,05$.

Fig. 4 Changes in indicators of visiting peripheral sectors in an open field after modeling sensory deprivation of the olfactory analyzer in rats
Note. * – significant differences between groups at $p < 0.001$, † – significant differences between groups at $p < 0.01$, ‡ – significant differences between groups at $p < 0.05$, ○ – significant differences between periods within experimental groups at $p < 0.001$, • – significant differences between periods within experimental groups at $p < 0.01$, ◇ – significant differences between periods within experimental groups at $p < 0.05$.

ции, а на 5-й минуте различий выявлено не было. На 1-й минуте это показатель у крыс после проведения бульбэктомии был достоверно ниже, чем у остальных экспериментальных животных ($p < 0,01$). На 2-й минуте тестирования крысы 4-й группы пересекали периферические сектора достоверно чаще, чем крысы из групп 2 и 3 ($p < 0,05$), которые между собой не имели различий. На 4-й и 5-й минутах экспериментальные группы не имели статистически значимых отличий между собой.

В контрольной группе в течение всего времени тестирования происходило снижение числа пересечений центральных

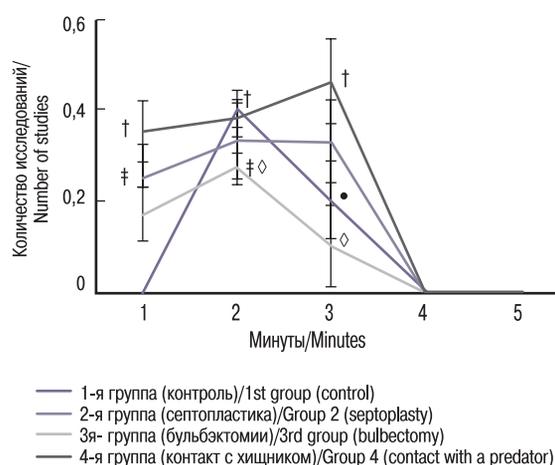


Рис. 5. Изменения показателей медиальных норки в ОП после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс

Примечание. * – достоверные различия между группами при $p < 0,001$, † – достоверные различия между группами при $p < 0,01$, ‡ – достоверные различия между группами при $p < 0,05$, ○ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,001$, • – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,01$, ◇ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,05$.

Fig. 5. Changes in indicators of the medial burrows in the open field after modeling sensory deprivation of the olfactory analyzer in rats

Note. * – significant differences between groups at $p < 0.001$, † – significant differences between groups at $p < 0.01$, ‡ – significant differences between groups at $p < 0.05$, ○ – significant differences between periods within experimental groups at $p < 0.001$, • – significant differences between periods within experimental groups at $p < 0.01$, ◇ – significant differences between periods within experimental groups at $p < 0.05$.

секторов. Статистически это было выявлено на 4-й минуте, по сравнению со 2-й минутой ($p < 0,001$). Во 2-й группе на 2-й минуте по сравнению с 1-й минутой, этот показатель значимо снизился ($p < 0,01$) и оставался таковым до окончания тестирования животных. В 3-й группе значимой динамики выявлено не было по числу пересечений периферических секторов. Во 4-й группе на 3-й минуте данный показатель по сравнению с 2-й минутой уменьшился ($p < 0,01$). (рис. 4, табл. 4).

Медиальные норки. На 1-й минуте тестирования животных в ОП обследование медиальных норки было значимо выше

Таблица 4. Показатели пересечения периферических секторов после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс
Table 4. Indicators of intersection of peripheral sectors after modeling sensory deprivation of the olfactory analyzer in rats

Группы Groups	Минута тестирования A minute of testing				
	1	2	3	4	5
1-я группа (контроль) 1st group (control)	12,8±2,26	10,2±1,98	6,6±2,82	3,33±1,67	2,4±2,15
2-я группа (септопластика) Group 2 (septoplasty)	5,83±1,08	3,41±1,19	1,67±0,71	1,66±0,82	0,83±0,55
3-я группа (бульбэктомии) Group 3 (bulbectomy)	1,5±0,99	2,05±1	1,34±0,78	0,56±0,39	0,7±0,24
4-я группа (контакт с хищником) Group 4 (contact with a predator)	4,96±1,12	6,03±1,33	2,55±1,09	2,04±0,95	0,44±0,16

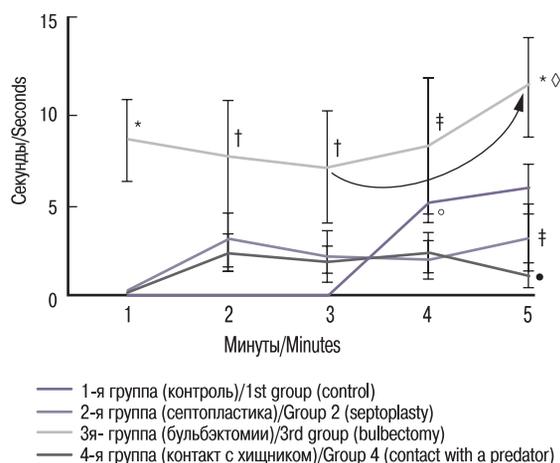


Рис. 6. Изменения показателей груминга в ОП после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс
Примечание. * – достоверные различия между группами при $p < 0,001$, † – достоверные различия между группами при $p < 0,01$, ‡ – достоверные различия между группами при $p < 0,05$, ◦ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,001$, • – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,01$, ◊ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,05$.

Fig. 6. Changes in grooming indicators in the open field after modeling sensory deprivation of the olfactory analyzer in rats

Note. * – significant differences between groups at $p < 0.001$, † – significant differences between groups at $p < 0.01$, ‡ – significant differences between groups at $p < 0.05$, ◦ – significant differences between periods within experimental groups at $p < 0.001$, • – significant differences between periods within experimental groups at $p < 0.01$, ◊ – significant differences between periods within experimental groups at $p < 0.05$.

у животных 4-й группы по сравнению с 3-й, во 2-й группе – достоверно ниже, чем в 4-й группе, и выше, чем в 3-й группе ($p < 0,05$). В контрольной группе этот показатель был равен нулю. На 2-й минуте животные групп контроля и контакта с хищником чаще обследовали медиальные норки по сравнению с 3-й группой ($p < 0,01$), а животные группы бульбэктомии имели этот показатель значительно ниже, чем животные группы септопластики ($p < 0,05$). На 3-й минуте группы 1 и 3 изучали медиальные норки значительно реже, чем группы 2 ($p < 0,05$) и 4 ($p < 0,01$), и не различались между собой. Животные из групп контакта с хищником обследовали медиальные норки значительно чаще, чем животные из группы септопластики ($p < 0,05$). На 4-й и 5-й минутах этот показатель во всех группах был равен нулю.

В группе контроля на 2-й минуте обследование МН было значительно выше, чем на 3-й минуте ($p < 0,01$). В группах 2 и 4 динамики значений обследования медиальных норок не отмечалось. В группе бульбэктомии на 2-й минуте крысы обследовали медиальные норки чаще, чем на 1-й и 3-й минутах ($p < 0,05$) (рис. 5, табл. 5).

Длительность груминга. На 1-й, 5-й ($p < 0,001$), 2-3-й ($p < 0,01$) и 4-й минутах ($p < 0,05$) в группе бульбэктомии время груминга было значительно выше по сравнению с остальными группами. В 3-й группе оно возросло на 5-й минуте по сравнению с предыдущим временем его оценки во время тестирования в ОП ($p < 0,05$). Различия между экспериментальными группами были отмечены лишь на 5-й минуте. Так, во 2-й группе крысы умывались дольше, чем в 4-й группе, и меньше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Группа контроля на этом отрезке тестирования имела время груминга дольше, чем в 4-й группе ($p < 0,01$). Динамика груминга во 2-й и 4-й группах отсутствовала, за исключением группы контакта с хищником на 5-й минуте – его длительность значительно уменьшилась по сравнению с остальным временем тестирования ($p < 0,01$). В группе контроля крысы начали умываться только на 4-й минуте тестирования (рис. 6, табл. 6).

Таблица 5. Показатели исследования медиальных норок после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс
 Table 5. Indicators of the study of medial burrows after modeling sensory deprivation of the olfactory analyzer in rats

Группы Groups	Минута тестирования / A minute of testing				
	1	2	3	4	5
1-я группа (контроль) 1st group (control)	0	0,4±0,04	0,2±0,083	0	0
2-я группа (септопластика) Group 2 (septoplasty)	0,25±0,073	0,33±0,084	0,33±0,09	0	0
3-я группа (бульбэктомии) Group 3 (bulbectomy)	0,17±0,06	0,27±0,033	0,1±0,09	0	0
4-я группа (контакт с хищником) Group 4 (contact with a predator)	0,35±0,066	0,38±0,039	0,46±0,094	0	0

Таблица 6. Длительность груминга после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс
 Table 6. Duration of grooming after modeling sensory deprivation of the olfactory analyzer in rats

Группы Groups	Минута тестирования / A minute of testing				
	1	2	3	4	5
1-я группа (контроль) 1st group (control)	0	0	0	5±1,12	5,8±1,33
2-я группа (септопластика) Group 2 (septoplasty)	0,33±0,18	3,07±1,55	2,17±1,37	1,98±1	3,17±1,84
3-я группа (бульбэктомии) Group 3 (bulbectomy)	8,44±2,14	7,55±2,97	6,94±3,01	8,05±3,67	11,33±2,59
4-я группа (контакт с хищником) Group 4 (contact with a predator)	0,42±0,18	2,3±0,99	1,88±0,67	2,33±1,07	1,12±0,67

Обсуждение

Таким образом, изменения двигательной и исследовательской активности, реакций проявления тревожности у крыс в условиях тестирования ОП после различных негативных методов воздействия на функцию обонятельного анализатора выражены в разной степени. У животных после моделирования септопластики и после контакта с хищником выражено снижение исследовательской активности, появляется тревожное, депрессивно-подобное состояния, а также беспокойство. Данные реакции по сравнению с интактными животными, вероятно, вызваны гиперактивацией симпатической нервной системы, активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. У животных после бульбэктомии также снижена исследовательская активность, но повышена двигательная. Это связано с полным отсутствием функции обонятельного анализатора (в случае септопластики он частично сохранен), что вызывает дистресс-синдром у животных [10–12, 14, 17].

Заключение

В результате проведенного исследования выявлено, что при сравнении группы после моделирования септопластики и воздействия мочи хищника, очевидно, что хирургический фактор стресса продолжает свое воздействие после 3–4-го дней, в то время как в группе мочи хищника действие этого фактора ослабевает уже на 3-й день. После моделирования септопластики и после контакта с хищником выражено снижение исследовательской активности, появляется тревожное, депрессивно-подобное состояния, а также беспокойство. Данные реакции по сравнению с интактными животными, вероятно, вызваны гиперактивацией симпатической нервной системы, активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. У животных после бульбэктомии также снижена исследовательская активность, но повышена двигательная. Это связано с полным отсутствием функции обонятельного анализатора (в случае септопластики он частично сохранен), что вызывает дистресс-синдром у животных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Demina E.N., Nakatis Ya.A. The relationship of the olfactory and taste analyzer in diseases of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Russian rhinology*. 2014;22(3):22–25. [Демина Е.Н., Накатис Я.А. Взаимосвязь обонятельного и вкусового анализатора при заболеваниях слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. *Российская ринология*. 2014;22(3):22–25. (In Russ.)].
- Van Egmond M.M.H.T., Rovers M.M., Hannink G., et al. Septoplasty with or without concurrent turbinate surgery versus non-surgical management for nasal obstruction in adults with a deviated septum: a pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10195):314–21.
- Iadecola C., Anrather J., Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell*. 2020;183(1):16–27.e1.
- Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci. Adv*. 2020;6(31):eabc5801.
- Mastrangelo A., Bonato M., Cinque P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neurosci. Lett*. 2021;748:135694.
- Dobrecov K.G., Petrova E.A., Panina A.A., Yuskov D.S. Comprehensive rehabilitation of osmesis after COVID-19. *Rus. Rhinol*. 2023;31(2):113–7.
- Kalmykov I.K., Popadyuk V.I., Ermakova N.V., et al. Influence of the choice of anesthetic aid on changes in the frequency range of heart rate variability during septoplasty in the early postoperative period. *Rus. Rhinol*. 2022;30(3):169–77.
- Dąbrowska-Bień J., Skarżyński P.H., Gwizdańska I., et al. Complications in septoplasty based on a large group of 5639 patients. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol*. 2018;275:1789–94.
- Simsek T., Coskun Musaoglu I., Uluat A. The effect of lidocaine and tramadol in nasal packs on pain after septoplasty. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol*. 2019;276(6):1663–9.
- Dragunova S.G., Reshetov I.V., Kosyreva T.F., et al. Comparison of the Effects of Septoplasty and Sinus Lifting Simulation in Rats on Changes in Heart Rate Variability. *Dokl. Biochem. Biophys*. 2021;498:165–9.
- Kastyro I.V., Reshetov I.V., Khamidulin G.V., et al. The Effect of Surgical Trauma in the Nasal Cavity on the Behavior in the Open Field and the Autonomic Nervous System of Rats. *Dokl. Biochem. Biophys*. 2020;492:121–3.
- Kastyro I.V., A Inozemtsev.N., Shmaevsky P.E., et al. 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).
- Kastro I.V., Kostyaeva M.G., Korolev A.G. and others. The effect of modeling of septoplasty and surgical damage to the upper jaw on changes in the noradrenergic system of the hippocampal formation. *Folia Otorhinolaryngol. Pathol. Respir*. 2023;29(2):24–35. [Кастыро И.В., Костяева М.Г., Королев А.Г. и др. Влияние моделирования септопластики и хирургического повреждения верхней челюсти на изменения норадренергической системы гиппокампальной формации. *Folia Otorhinolaryngol. Pathol. Respir*. 2023;29(2):24–35. (In Russ.)].
- Kastyro I.V., Mikhalskaia P.V., Khamidulin G.V., et al. Expression of the P53 Protein and Morphological Changes in Neurons in the Pyramidal Layer of the Hippocampus After Simulation of Surgical Interventions in the Nasal Cavity in Rats. *Cell Physiol. Biochem*. 2023;57(1):23–33.
- Kastyro I.V., Khamidulin G.V., Dyachenko Yu.E., et al. Analysis of p53 protein expression and formation of dark neurons in the hippocampus of rats during septoplasty modeling. *Rus. Rhinol*. 2023;31(1):27–36.
- Torshin V.I., Kastyro I.V., Reshetov I.V., et al. The Relationship between P53-Positive Neurons and Dark Neurons in the Hippocampus of Rats after Surgical Interventions on the Nasal Septum. *Dokl. Biochem. Biophys*. 2022;502:30–5.
- Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Reshetov I.V., et al. Changes in the Time-Domain of Heart Rate Variability and Corticosterone after Surgical Trauma to the Nasal Septum in Rats. *Dokl. Biochem. Biophys*. 2021;499:247–50.
- Korolev A.G., Shmaevsky P.E., Mnatsakanyan A.G., et al. Changes in the frequency range of heart rate variability in rats under simulated deprivation of the olfactory analyzer in the peripheral and central regions. *Head and neck. Rus. J*. 2023;11(1):38–43.
- Almeida R.F., Ganzella M., Machado D.G., et al. Olfactory bulbectomy in mice triggers transient and long-lasting behavioral impairments and biochemical hippocampal disturbances. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psych*. 2017;2(76):1–11.
- Drozdova G., Kastyro I., Khamidulin G., Dyachenko Y., et al. The effect of stress on the formation of p53-positive and dark neurons in the hippocampus in a model of septoplasty in rats. *J. Clin. Physiol. Pathol*. 2022;1(1):35–45.

Поступила 18.04.2023

Получены положительные рецензии 12.07.23

Принята в печать 05.10.23

Received 18.04.2023

Positive reviews received 12.07.23

Accepted 05.10.23

Вклад авторов. А.Г. Королев, А.Г. Мнацаканян, В.В. Багдасарян — написание текста. А.Г. Королев, А.Г. Мнацаканян, М.Г. Костяева, Д.А. Шишкова, И.В. Пинигина — сбор и обработка материала. С.Г. Драгунова,

А.В. Черноярлов, В.В. Дубова, В.К. Клейман – статистическая обработка данных. И.Б. Ганьшин – концепция и дизайн исследования. М.Г. Костяева, И.Б. Ганьшин – редактирование текста

Authors' contribution: A.G. Korolev, A.G. Mnatsakanyan, V.V. Bagdasaryan – writing the manuscript. A.G. Korolev, A.G. Mnatsakanyan, M.G. Kostyeva, D.A. Shishkova, I.V. Pinigina – collection and processing of the material. S.G. Dragunova, A.V. Chernoyarov, V.V. Dubova, V.K. Kleyma – statistical data processing. I.B. Ganshin – concept and design of the study. M.G. Kostyeva, I.B. Ganshin – editing the manuscript.

Информация об авторах:

Королев Алексей Геннадьевич – доцент кафедры физиологии, Российский университет дружбы народов. Адрес: 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: korolev_ag@pfur.ru. ORCID: 0000-0003-0828-7715.

Мнацаканян Анна Грантовна – врач-лор, аспирант кафедры оториноларингологии Российский университет дружбы народов. Адрес: 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: anushka.1984@bk.ru. ORCID: 0000-0003-4010-1204.

Костяева Магарита Григорьевна – к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Российский университет дружбы народов. Адрес: 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: kostyaeva.71@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5182-0373.

Ганьшин Игорь Борисович – д.м.н., профессор кафедры пластической хирургии, Российский университет дружбы народов. Адрес: 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: gibdoc@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5766-9416.

Драгунова Светлана Геннадьевна – врач-стоматолог-хирург, Российский университет дружбы народов. Адрес: 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: dragunova.s@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2497-2253.

Багдасарян Виктор Викторович – студент 5-го курса Российского университета дружбы народов им. П. Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: viktor.jr@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4389-7957.

Дубова Валерия Валерьевна – студентка 6-го курса Российского университета дружбы народов им. П. Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: valeriya.dubova7525@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1318-5078.

Шишкова Дарья Алексеевна – студентка 6-го курса Российского университета дружбы народов им. П. Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: dasha2011-1999@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3854-0873.

Пинигина Ирина Викторовна – студентка 6-го курса Российского университета дружбы народов им. П. Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: png.i@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-4977-4202.

Черноярлов Александр Владимирович – студент 6-го курса Российского университета дружбы народов им. П. Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: steshartist@mail.ru. ORCID: 0009-0007-1167-0164.

Клейман Вероника Константиновна – студентка 6-го курса Российского университета дружбы народов им. П. Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: kleyma.vk@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9391-6998.

Information about the authors:

Aleksey Gennadievich Korolev – assistant professor, department of physiology, RUDN University. Address: 1171988 Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8; e-mail: korolev_ag@pfur.ru. ORCID: 0000-0003-0828-7715.

Anna Grantovna Mnatsakanyan – ENT, PhD student, Department of otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 1171988 Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8; e-mail: anushka.1984@bk.ru. ORCID: 0000-0003-4010-1204.

Magarita G. Kostyaeva – PhD, Docent. Department of histology, cytology and embryology, RUDN University. Address: 1171988 Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8; e-mail: kostyaeva.71@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5182-0373.

Igor Borisovich Ganshin – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Plastic Surgery, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 1171988 Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8; e-mail: gibdoc@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5766-9416.

Svetlana Gennadievna Dragunova – Dentist-surgeon, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 1171988 Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8; e-mail: dragunova.s@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2497-2253.

Victor Victorovich Bagdasaryan – 5th year Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 1171988 Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8; e-mail: viktor.jr@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4389-7957.

Valeriya Valerievna Dubova – 6th year Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 1171988 Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8; e-mail: valeriya.dubova7525@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1318-5078.

Daria Alekseevna Shishkova – 6th year Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 1171988 Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8; e-mail: Dasha2011-1999@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3854-0873.

Irina Viktorovna Pinigina – 6th year Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 1171988 Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8; e-mail: png.i@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-4977-4202.

Aleksandr Vladimirovich Chernoyarov – 6th year Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 1171988 Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8; e-mail: steshartist@mail.ru. ORCID: 0009-0007-1167-0164.

Veronika Konstantinovna Kleyma – 6th year Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 1171988 Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8; 1171988 Moscow, Miklukho-Maklaya street, 8; e-mail: Kleyma.vk@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9391-6998.