

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

3.1.10. Neurosurgery, 3.3.3. Pathological physiology / 3.1.10. Нейрохирургия, 3.3.3. Патологическая физиология

Changes in the structure of the sodium-potassium pump in different parts of the rat brain after administration of the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxin

A.G. Korolev^{1,2}, N.M. Kiseleva³, A.N. Inozemtsev¹

¹Department of Higher Nervous Activity, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Department of Physiology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³Department of Pharmacology, The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Contacts: Aleksey Gennadyevich Korolev – korolevpost@gmail.com

Изменения структуры натрий-калиевого насоса в различных отделах головного мозга у крыс после введения нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина

А.Г. Королев^{1,2}, Н.М. Киселева³, А.Н. Иноземцев¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра высшей нервной деятельности, Москва, Россия

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра фармакологии Института фармации и медицинской химии, Москва, Россия

Контакты: Королев Алексей Геннадьевич – korolevpost@gmail.com

在大鼠脑的不同部位注射1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶神经毒素后钠钾泵结构的变化

A.G. Korolev^{1,2}, N.M. Kiseleva³, A.N. Inozemtsev¹

¹Department of Higher Nervous Activity, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Department of Physiology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³Department of Pharmacology, The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

通讯作者: Aleksey Gennadyevich Korolev – korolevpost@gmail.com

Introduction. The variety of non-motor symptoms at the preclinical stage of Parkinson's disease makes it relevant to search for adequate and simple methods for their modeling in rodents. Subcutaneous or intraperitoneal administration of the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) neurotoxin to mice is one of the most common models of experimental parkinsonism in rodents. Intranasal administration of this neurotoxin to rats remains a less studied but promising way to induce moderate damage to brain dopaminergic neurons without causing motor symptoms in animals.

Material and methods. MPTP was administered intranasally to 28 Wistar rats. After 16 days, 9 brain structures were extracted and the content of three α -subunits of Na/K-ATPase was evaluated by Western Blotting.

Results. We found that a single intranasal administration of neurotoxin to rats led to a decrease in the content of $\alpha 1$ - and $\alpha 2$ -subunits and an increase in the content of $\alpha 3$ -subunits of Na/K-ATPase in various parts of the rat cerebral cortex, including the olfactory bulbs. In subcortical structures, changes were found only in the striatum and hippocampus.

Conclusions. The obtained data suggest a change in the functional activity of brain neurons in the structures associated with the acquisition and execution of instrumental reflexes in rats.

Key words: parkinsonism, MPTP, intranasal, Na/K-ATPase

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

Funding. The research was carried out within the framework of the scientific project of the state assignment of the Lomonosov Moscow State University (No.121032500080-8).

For citation: Korolev A.G., Kiseleva N.M., Inozemtsev A.N. Changes in the structure of the sodium-potassium pump in different parts of the rat brain after administration of the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxin. *Head and neck. Russian Journal.* 2024;12(2):26–30

Doi: 10.25792/HN.2024.12.2.26-30

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

Введение. Многообразие немоторных нарушений болезни Паркинсона на доклинической стадии развития заболевания делает актуальным поиск адекватных и простых способов их моделирования на грызунах. Подкожное или внутрибрюшинное введение нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) мышам является одной из наиболее распространенных моделей экспериментального паркинсонизма на грызунах. Интраназальное введение данного нейротоксина крысам остается менее изученным, но перспективным способом вызвать у животных умеренное повреждение дофаминергических нейронов головного мозга без моторной симптоматики.

Материал и методы. МФТП вводили интраназально 28 крысам Wistar. Через 16 дней извлекали 9 структур головного мозга и методом Вестерн-Блоттинга оценивали содержание трех α -субъединиц Na/K-АТФазы.

Результаты. Установлено, что однократное интраназальное введение нейротоксина крысам привело к снижению содержания α 1- и α 2-субъединиц и росту числа α 3-субъединиц Na/K-АТФазы в различных отделах коры головного мозга крыс, в т.ч. в обонятельных луковицах. В подкорковых структурах изменения были выявлены только в стриатуме и гиппокампе.

Выводы. Полученные данные позволяют предположить изменение функциональной активности нейронов головного мозга в структурах, связанных с выработкой и воспроизведением инструментальных рефлексивных у крыс.

Ключевые слова: паркинсонизм, МФТП, интраназальное введение, Na/K-АТФаза

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научного проекта государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова (тема №121032500080-8).

Для цитирования: Королев А.Г., Киселева Н.М., Иноземцев А.Н. Изменения структуры натрий-калиевого насоса в различных отделах головного мозга у крыс после введения нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина. 2024;12(2):26–30

Doi: 10.25792/HN.2024.12.2.26-30

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

简介: 帕金森病临床前阶段非运动症状的多样性使得寻找适当且简单的建模方法在啮齿动物中变得重要。向小鼠皮下或腹腔内注射1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 神经毒素是实验性帕金森病啮齿动物模型中最常见的模型之一。向大鼠鼻内注射该神经毒素的方法虽然研究较少, 但显示出在不引起动物运动症状的情况下诱导大脑多巴胺能神经元中度损伤的潜力。

材料和方法: 向28只Wistar大鼠鼻内注射MPTP。16天后, 提取了9个脑结构, 并通过Western Blotting评估了三种 α 亚基Na/K-ATPase的含量。

结果。我们发现, 向大鼠单次鼻内注射神经毒素导致 α 1和 α 2亚基含量减少, α 3亚基含量增加, 这种变化发生在包括嗅球在内的大鼠大脑皮层的各个部分。在皮层下结构中, 仅在纹状体和海马中发现了变化。

结论: 所获得的数据表明, 与大鼠获取和执行工具反射有关的结构中的大脑神经元功能活动发生了变化。

关键词: 帕金森病, MPTP, 鼻内, Na/K-ATPase

利益冲突: 作者声明没有利益冲突。

资助: 该研究是在莫斯科国立罗蒙诺索夫大学国家任务科学项目框架内进行的 (编号121032500080-8)。

引用本文: Korolev A.G., Kiseleva N.M., Inozemtsev A.N. Changes in the structure of the sodium-potassium pump in different parts of the rat brain after administration of the 1-methyl 4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxin. Head and neck. Russian Journal. 2024;12(2):26–30

Doi: 10.25792/HN.2024.12.2.26-30

作者负责所呈现数据的原创性以及出版插图材料的可能性——包括表格、图画、病人照片。

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера. Ведущей симптоматикой БП являются моторные нарушения в виде брадикинезии, мышечной ригидности и тре-

мора покоя. Болезнь сопровождается широким спектром немоторных симптомов. К ним относятся психические и когнитивные нарушения, вегетативные, болевые и сенсорные [1]. Особенностью немоторных симптомов является их раннее появление (за годы до моторных), когда существенной гибели дофаминергических нейронов черной субстанции еще не происходит.

Стандартные методики моделирования БП на грызунах с использованием нейротоксинов нацелены на гибель столь существенного числа дофаминергических нейронов (>90%), что их можно соотнести с уже развернутой картиной заболевания. Для моделирования ранней стадии БП с помощью уже известных нейротоксинов (МФТП, 6-OHDA, ротенон) обычно используется 2 подхода – снижение дозировки или выбор альтернативного способа их введения [2]. Одним из таких методов является интраназальное введение МФТП крысам [3]. Ранее было показано, что в данной модели хорошо воспроизводится окислительный стресс [4] и умеренное снижение уровня дофамина в черной субстанции и стриатуме [5]. Развиваются и нарушения обучения в виде снижения скорости выработки и воспроизведения инструментальных рефлексов [6]. В большинстве исследований паркинсоноподобного синдрома на грызунах и приматах акцент делается на молекулярных механизмах, связанных с окислительным стрессом. Исследований, посвященных структурным или функциональным изменениям Na⁺/K⁺-АТФ-азы в головном мозге крыс на ранней стадии паркинсонизма, проведено не было.

Цель исследования: оценить изменения числа различных изоформ α -субъединицы Na/K-АТФазы в модели МФТП-индуцированного паркинсоноподобного синдрома у крыс.

Материал и методы

Работа выполнена на 28 аутбредных крысах линии Вистар (самцы, средний вес 250 г). Содержание животных и использованные процедуры соответствовали биоэтическим требованиям Декларации ЕС (Declaration ES 2010).

Животные были разделены на 2 группы: контрольные животные (n=14) и экспериментальные (n=14). Экспериментальным крысам однократно, интраназально, вводили нейротоксин МФТП (Sigma Chemical Co., США). Для этого МФТП растворяли в физиологическом растворе (0,9% NaCl) в концентрации 20 мг/мл. Крыс фиксировали, а нос поднимали вертикально. Полученный раствор нейротоксина с помощью микропипетки вводили в каждую ноздрю в дозировке 1 мг/ноздрия. Интервал между введениями составлял 1 минуту, чтобы не затруднять дыхание животного. Контрольным крысам вместо МФТП вводили физиологический раствор эквивалентного объема.

Спустя 16 дней крыс декапитировали, и на холоде извлекали следующие структуры мозга: обонятельные луковицы, фронтальную кору, моторную кору, зрительную кору, мозжечок,

гиппокамп, миндалины, стриатум и гипоталамус. Выделенные структуры замораживали в жидком азоте и хранили при -70 °С.

После стандартной подготовки образцов методом Western Blotting [7] детектировали α -субъединицы Na/K-АТФазы в различных отделах мозга крыс. Электрофоретический анализ проводили в камере для вертикального электрофореза фирмы «Bio Rad» (США) при постоянной силе тока (40 мА на один гель). Хемилюминесценцию регистрировали в приборе ChemiDoc XRS+ фирмы «Bio Rad», регистрировали накопление сигнала каждые 2 секунды в течение 2 минут. Для построения графиков использовали значения уровня люминесценции (в условных единицах) полос α -субъединиц, нормированные на значения уровня люминесценции полос GAPDH, использованной в качестве контроля нанесения.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни в компьютерной программе «Statistica 8.0».

Результаты

При физическом осмотре и наблюдении за крысами в арене «Открытого поля» моторных нарушений не было выявлено ни у одного из животных, получавших нейротоксин.

Интраназальное введение МФТП крысам в целом оказало разнонаправленное влияние на количественное распределение всех трех α -субъединиц Na/K-АТФазы в некоторых структурах головного мозга крыс. Выявлено значимое уменьшение, относительно контрольных значений, числа α 1-субъединиц Na/K-АТФазы (рис. 1) во фронтальной коре (p<0,05) и мозжечке (p<0,05). В стриатуме, напротив, значимое увеличение данной субъединицы (p<0,05). Число α 2-субъединиц Na/K-АТФазы (рис. 2) значимо снижалось относительно контроля в таких структурах мозга, как обонятельные луковицы (p<0,05), моторная кора (p<0,05) и гиппокамп (p<0,01). Введение нейротоксина значимо увеличило, относительно контроля, число α 3-субъединиц Na/K-АТФазы (рис. 3) в обонятельных луковицах (p<0,05), фронтальной коре (p<0,05), зрительной коре (p<0,01) и мозжечке (p<0,05).

Наиболее выраженные изменения в виде одновременного снижения числа α 1- и увеличения α 3- субъединиц Na/K-АТФазы произошли во фронтальной коре и мозжечке. В обонятельных луковицах аналогичный сдвиг произошел между α 2- и α 3- субъединицами. Общая картина изменений характеризуется преобладанием α 3-субъединиц над остальными двумя изоформами.

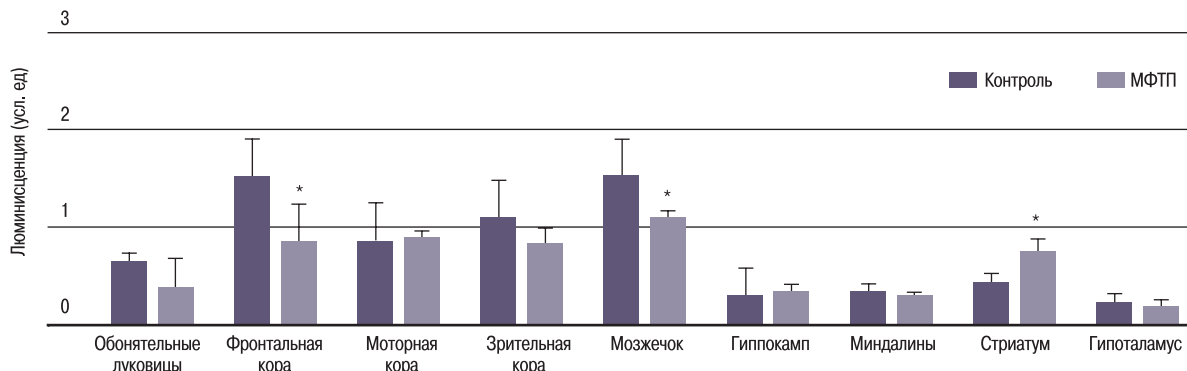


Рис. 1. Распределение α 1-субъединиц Na/K-АТФазы в разных отделах мозга крыс

* – p<0,05 относительно контроля.

Figure 1. Distribution of α 1-subunits of Na/K-ATPase in different parts of the rat brain

* - p<0.05 relative to control.

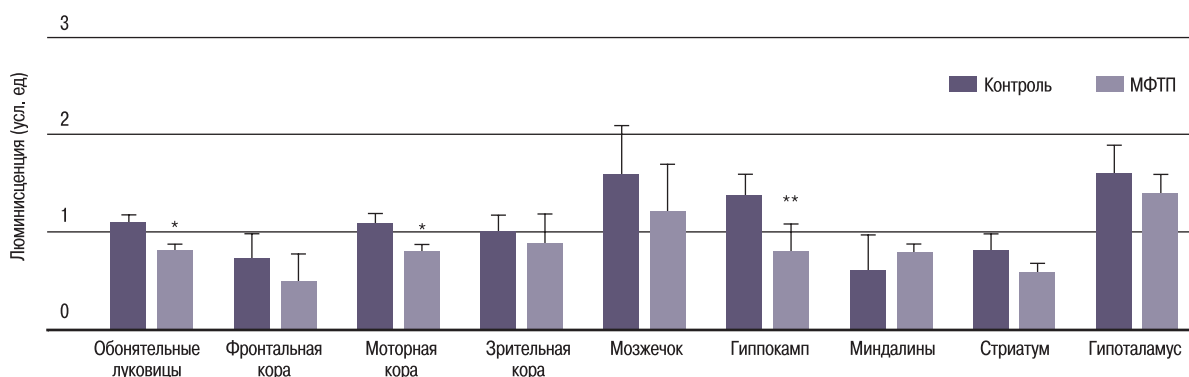


Рис. 2. Распределение $\alpha 2$ -субъединиц Na/K-АТФазы в разных отделах мозга крыс

* – $p < 0,05$ относительно контроля, ** – $p < 0,01$ относительно контроля.

Figure 2. Distribution of $\alpha 2$ -subunits of Na/K-ATPase in different parts of the rat brain

* - $p < 0.05$ relative to control, ** - $p < 0.01$ relative to control.

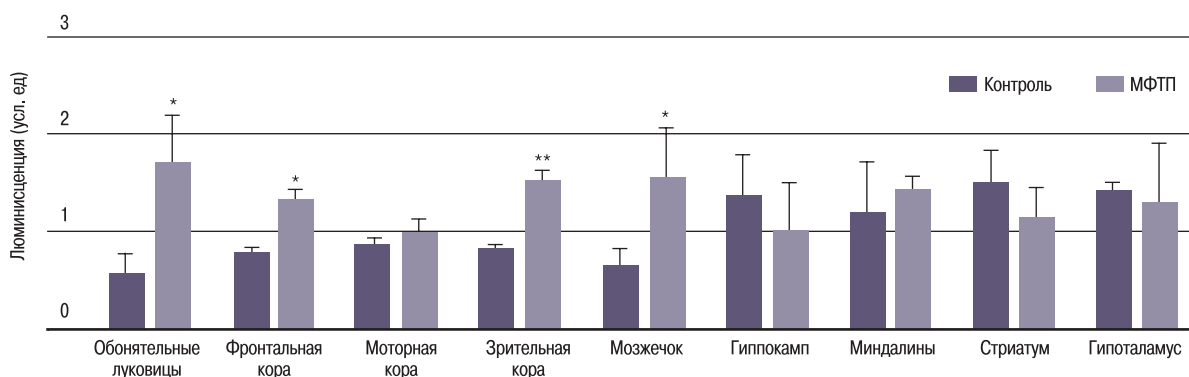
Обсуждение

Интраназальное введение МФТП крысам оказало влияние на один из фундаментальных механизмов, регулирующих ионный состав клетки и вносящих вклад в ее мембранный потенциал – Na/K-АТФазу. Снижение экспрессии двух α -субъединиц и преобладание одной α -субъединицы согласуется с исследованиями, в которых обнаружены как положительные, так и отрицательные связи между экспрессией α -субъединиц [8]. Известно, что изоформы α -субъединиц, выполняющие каталитическую функцию, обладают различным сродством к ионам K^+ и Na^+ [9]: $\alpha 1$ -субъединице (экспрессируется во всех типах клеток) присуще высокое сродство к ионам K^+ , $\alpha 2$ -субъединице (экспрессируется в астроцитах) присуще низкое сродство к ионам K^+ . Функциональная активность этих субъединиц обеспечивает депонирование ионов K^+ в состоянии покоя и высокой активности нейронов. Третья $\alpha 3$ субъединица (экспрессируется в аксонах и дендритах нейронов) обладает низким сродством к Na^+ и обеспечивает клиренс иона в активно-возбуждающихся нейронах.

Принимая во внимание свойства перечисленных субъединиц, нами сделан вывод, что под действием МФТП, преимущественно в корковых структурах головного мозга крыс, сформировался

способствует увеличению внеклеточной концентрации K^+ и снижению внутриклеточной концентрации Na^+ . Такое изменение градиентов концентрации способно изменить проницаемость мембраны нейронов для соответствующих ионов и сдвинуть потенциал покоя нейронов в сторону положительных значений. Это в свою очередь способно оказать негативное воздействие на спайковую активность нейронов. Кроме этого $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -субъединицы вовлечены в удаление избыточного глутамата из синаптической щели, и нарушение этого процесса может способствовать эксайтотоксичности данного медиатора [10]. С другой стороны, выявленный профиль экспрессии субъединиц Na/K-АТФазы может носить и компенсаторный характер как ответ на оксидативный стресс и гибель нейронов.

Поскольку, $\alpha 3$ -субъединица имеет повышенное сродство с α -синуклеином, это может способствовать его агрегации на мембранах нейронов [11]. Перечисленные изменения, выявленные во фронтальной коре, гиппокампе и стриатуме, согласуются с вышеупомянутыми работами, в которых интраназальное введение МФТП крысам нарушило выработку инструментальных рефлексов и для которых указанные структуры играют ключевую роль [12]. Нарушение ионного баланса и эксайтотоксичность глутамата на фоне окислительного стресса в гиппокампе являются факторами, провоцирующими экспрессию генов,



такой профиль экспрессии субъединиц Na/K-АТФазы, который запускающих гибель клеток [13, 14].

Рис. 3. Распределение $\alpha 3$ -субъединиц Na/K-АТФазы в разных отделах мозга крыс

* – $p < 0,05$ относительно контроля, ** – $p < 0,01$ относительно контроля.

Figure 3. Distribution of $\alpha 3$ -subunits of Na/K-ATPase in different parts of the rat brain

- $p < 0.05$ relative to control, ** - $p < 0.01$ relative to control.

Обонятельная дисфункция – это один из ранних признаков БП, который возникает раньше, чем моторные и когнитивные нарушения [15, 16]. Обнаруженные нами изменения α -субъединиц Na/K-АТФазы в обонятельных луковицах, до развития двигательных нарушений подтверждает, что методика интраназального введения МФТП крысам является методикой формирования латентного периода БП.

Заключение

Интраназальное введение МФТП крысам приводит к разнонаправленному изменению экспрессии α -субъединиц Na/K-АТФазы в головном мозге крыс. Установившийся под действием нейротоксина профиль экспрессии субъединиц Na/K-АТФазы гипотетически способен нарушить ионный баланс в межклеточной и экстраклеточной средах головного мозга и оказать влияние на возбудимость нейронов в различных структурах, в т.ч. и ответственных за обучение.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schapiro A.H.V., Chaudhuri K.R., Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017;18(7):435–50.
- Kolacheva A., Pavlova E., Bannikova A., Bogdanov V., et al. The Gene Expression of Proteins Involved in Intercellular Signaling and Neurodegeneration in the Substantia Nigra in a Mouse Subchronic Model of Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):3027.
- Prediger R.D., Batista L.C., Medeiros R., et al. The risk is in the air: Intranasal administration of MPTP to rats reproducing clinical features of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2006;202(2):391–403.
- Бережной Д.С., Куликова О.И., Федорова Т.Н., и др. Нейрохимические и поведенческие нарушения в модели ранней стадии паркинсонизма у крыс Вистар при интраназальном введении МФТП. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2018;68(4):1–10. [Berezhnoy D.S., Kulikova O.I., Fedorova T.N., et al. Neurochemical and behavioral disorders in the model of early-stage parkinsonism in Wistar rats with intranasal administration of MPTP. *Zhurnal vysshey nervnoy dejatelnosti im. IP Pavlova.* 2018;68(4):1–10 (In Russ.)].
- Castro A.A., Ghisoni K., Latini A., et al. Lithium and valproate prevent olfactory discrimination and short-term memory impairments in the intranasal 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) rat model of Parkinson's disease. *Behav. Brain Res.* 2012;229(1):208–15.
- Королев А.Г., Новоселецкая А.В., Киселева Н.М. Возможность коррекции пептидами тимуса нарушений обучения на модели паркинсоноподобного синдрома. *РМЖ.* 2018;24(6):310–15 [Korolev A.G., Novoseletskaia A.V., Kiseleva N.M. abnormality in learning on the model of Parkinson-like syndrome: the correctability by thymus peptides. *RMJ.* 2018;24(6):310-15 (In Russ.)].
- Rekstina V.V., Sabirzyanova T.A., Sabirzyanov F.A., et al. The Post-Translational Modifications, Localization, and Mode of Attachment of Non-Covalently Bound Glucanoyltransglycosylases of Yeast Cell Wall as a Key to Understanding their Functioning. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(21):8304.
- Singh S.V., Fedorova O.V., Wei W., et al. Na⁺, K⁺-ATPase α Isoforms and Endogenous Cardiac Steroids in Prefrontal Cortex of Bipolar Patients and Controls. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(16):5912.
- Clausen M.V., Hilbers F., Poulsen H. The Structure and Function of the Na,K-ATPase Isoforms in Health and Disease. *Front. Physiol.* 2017;6(8):371.
- Illarionova N.B., Brismar H., Aperia A., Gunnarson E. Role of Na,K-ATPase $\alpha 1$ and $\alpha 2$ isoforms in the support of astrocyte glutamate uptake. *PLoS One.* 2014;9(6):e98469.

- Shrivastava A.N., Redeker V., Fritz N., et al. α -synuclein assemblies sequester neuronal $\alpha 3$ -Na⁺/K⁺-ATPase and impair Na⁺ gradient. *EMBO J.* 2015;34(19):2408–23.
- LeDoux J.E., Moscarello J., Sears R., Campese V. The birth, death and resurrection of avoidance: a reconceptualization of a troubled paradigm. *Mol. Psychiatry.* 2017;22(1):24–36.
- 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.
- 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(1):30–5.
- Fatuzzo I., Niccolini G.F., Zoccali F., et al. Neurons, Nose, and Neurodegenerative Diseases: Olfactory Function and Cognitive Impairment. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2117.
- Похабов Д.В., Похабов Д.Д., Абрамов В.Г. и др. Новый подход в дифференциальной диагностике больных с болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(12):18–24. [Pokhabov D.V., Pokhabov D.D., Abramov V.G., et al. A new approach in the differential diagnosis of patients with Parkinson's disease and essential tremor. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2020;120(12):18–24 (In Russ.)].

Поступила 11.01.2024

Получены положительные рецензии 25.02.24

Принята в печать 05.03.24

Received 11.01.2024

Positive reviews received 25.02.24

Accepted 05.03.24

Информация об авторах:

Королев Алексей Геннадьевич – ассистент кафедры нормальной физиологии ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, кафедра высшей нервной деятельности биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. ORCID: 0000-0003-0828-7715.

Киселева Нина Михайловна – д.б.н., профессор, кафедра Фармакологии Института фармации и медицинской химии, главный научный сотрудник, научно-испытательный центр, главный научный сотрудник отдела медицинской химии и токсикологии, ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ. ORCID: 0000-0003-1754-9051.

Иноземцев Анатолий Николаевич – д.б.н., ведущий научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. ORCID: 0000-0002-5059-3241.

Information about the authors:

Alexey Gennadievich Korolev – Assistant of the Department of Physiology, Peoples' Friendship University of Russia, Russia, Moscow; Department of Higher Nervous Activity, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0000-0003-0828-7715.

Nina Mikhailovna Kiseleva – Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy and Medicinal Chemistry, Chief Researcher, Research and Testing Center, Chief Researcher, Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. ORCID: 0000-0003-1754-9051.

Anatoly Nikolaevich Inozemtsev – Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Department of Higher Nervous Activity, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0000-0002-5059-3241.