

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 612.884

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-173-178

## ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА НА НОЦИЦЕПТИВНУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ САМЦОВ И САМОК КРЫС В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСТНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

*А.Ю. Субботина, А.С. Мартюшева, А.Ю. Абрамова, А.Ю. Козлов,  
Е.В. Никенина, О.В. Сергиенко, С.С. Перцов*

*Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва, Россия*

**Автор, ответственный за переписку:** Анастасия Юрьевна Субботина, rat-stress@mail.ru

**Аннотация.** Изучены изменения болевой чувствительности у крыс разного пола и возраста (21-е сутки – подсосный период, 30-е сутки – инфантильный период, 60-е сутки – ювенильный период), перенесших пренатальный стресс принудительного плавания в холодной воде. Обнаружено, что перцептуальный компонент ноцицепции у пренатально стрессированных животных ослабевает к 60-м суткам жизни по сравнению с 21-суточными особями. Существенно, что интенсивность собственно восприятия боли у ювенильных крыс, подвергнутых внутриутробному стрессу, была меньше, чем у контрольных особей. Установлено, что после пренатального стресса у ювенильных самцов и самок выраженность эмоционального компонента ноцицепции ниже по сравнению с более молодыми особями. Таким образом, пренатальный стресс у крыс сопровождается ослаблением перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции в ювенильном возрасте, но не на более ранних стадиях постэмбрионального развития. Выявленные колебания степени восприятия болевого раздражителя у самцов животных незначительно больше таковых у самок.

**Ключевые слова:** крысы, пренатальный стресс, ноцицепция, гендерные особенности, периоды постнатального онтогенеза

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

## EFFECT OF PRENATAL STRESS ON NOCICEPTIVE SENSITIVITY OF MALE AND FEMALE RATS AT DIFFERENT PERIODS OF POSTEMBRYONIC DEVELOPMENT

*A. Yu. Subbotina, A. S. Martyusheva, A. Yu. Abramova, A. Yu. Kozlov,  
E. V. Nikenina, O. V. Sergienko, S. S. Pertsov*

*P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia*

**Corresponding author:** Anastasia Yu. Subbotina, rat-stress@mail.ru

**Abstract.** A change of pain sensitivity in rats of different sex and age (21st day, suckling period; 30th day, infantile period; and 60th day, juvenile period) was studied after prenatal stress of forced swimming in cold water. The perceptual component of nociception in prenatally stressed animals was shown to decrease on the 60th day of life compared to that in 21-day-old specimens. Importantly, the intensity of pain perception in juvenile rats subjected to intrauterine stress was smaller than control specimens. After prenatal stress, the emotional component of nociception in juvenile males and females was lower than in younger specimens. Therefore, prenatal stress is accompanied by a decrease in the perceptual and emotional components of nociception during the juvenile period, but not at the earlier stages of postembryonic development. The observed fluctuations in the degree of perception of the pain stimulus in male animals are slightly greater than those in females.

**Keywords:** rats, prenatal stress, nociception, gender characteristics, periods of postnatal ontogeny

В настоящее время боль рассматривается как многокомпонентная интегративная реакция организма на повреждение ткани и включает в себя следующие

компоненты: перцептуальный, эмоциональный, когнитивный, поведенческий, двигательный, вегетативный и иммунный [1].

© Субботина А.Ю., Мартюшева А.С., Абрамова А.Ю.,  
Козлов А.Ю., Никенина Е.В., Сергиенко О.В.,  
Перцов С.С., 2022

Одним из факторов, оказывающих влияние на болевую чувствительность у млекопитающих, является стрессорное воздействие. Специфика влияния стрессорных нагрузок на некоторые компоненты функциональной системы боли у млекопитающих доказана во многих исследованиях. В частности, установлено, что многократные эмоциогенные воздействия на модели иммобилизационного стресса у крыс сопровождаются усилением перцептуального компонента ноцицепции [2]. В ряде экспериментов показано адаптивное влияние стрессорных воздействий на модели болевого стресса в сочетании с пренатальным [3]. Установлено, что у самок крыс препубертатного возраста сочетание разного вида стрессоров приводит к ослаблению болевой чувствительности и повышению устойчивости ноцицептивной системы к воспалительному агенту. Предполагается, что это частично обусловлено изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера, проникновением в мозг избыточного количества кортикостерона с последующим нарушением морфогенетических процессов в центральной нервной системе.

Важным фактором, влияющим на тяжесть последствий пренатального стресса у потомства, является период развития, во время которого плод подвергается экстремальному воздействию. К одной из критических стадий внутриутробного развития у крысят относят период основного органогенеза (с 9-го по 15–16-й день эмбриогенеза). Наибольшая частота пороков развития отмечена у особей, перенесших влияние повреждающего фактора именно на этапе формирования зачатков органов [4].

Несмотря на значительный интерес к изучению последствий пренатального стресса, многие вопросы в этой области остаются открытыми. В частности, недостаточно исследованы гендерные особенности колебаний отдельных компонентов болевой чувствительности на разных стадиях постнатального развития у млекопитающих, подвергшихся влиянию отрицательных эмоциогенных факторов на этапе основного органогенеза.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение изменений перцептуального и эмоционального компонентов ноцицептивной чувствительности у крыс разного пола и возраста, перенесших пренатальный стресс на модели плавания в холодной воде.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 96 крысах линии Вистар подсосного (21-е сутки жизни), инфантильного

(30-е сутки жизни) и ювенильного (60-е сутки жизни) возраста. Исследование выполнено в соответствии с требованиями, утвержденными этической комиссией ФГБНУ «НИИНФ им. П.К. Анохина» (протокол № 1 от 03.09.2005 «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных»), требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенцией по защите экспериментальных животных.

Взрослых половозрелых самцов ( $n = 12$ ) и самок ( $n = 28$ ) крыс линии Вистар массой 180–200 г содержали в стандартных условиях при свободном доступе к воде и пище в условиях искусственного освещения. Первым днем пренатального развития потомства считали день обнаружения сперматозоидов в вагинальном мазке крысы. Беременных самок распределяли случайным образом на две группы и содержали в индивидуальных клетках вплоть до рождения потомства. В контрольную группу вошло 14 самок, не подвергнутых стрессорной нагрузке. Они проходили процедуру хэндлинга и находились в домашних клетках на протяжении всего эксперимента. Самок опытной группы ( $n = 14$ ) с 10-го по 16-й день беременности подвергали стрессу принудительного плавания в холодной воде в течение 5 минут при температуре воды 10 °C [5].

На 21–23-е сутки беременности фиксировали рождение крысят, этот день считали 1-м днем постнатального онтогенеза. На 21-е сутки жизни крысят отсаживали от матери и случайным образом распределяли в группы по полу (самцы/самки), возрасту (21-е/30-е/60-е сутки жизни), экспериментальным условиям (контроль/опыт). Таким образом, были выделены 12 групп животных, каждая из которых состояла из 8 особей.

Перцептуальный компонент ноцицепции оценивали по латентному периоду реакции отведения хвоста (ЛПРОХ, с) в ответ на свето-термальное раздражение на приборе Tail-Flick Analgesia Meter 0104-301V (Columbus Instruments, USA). Подвижность крыс ограничивали в пластиковых пеналах; хвост располагали в специальном углублении площадки прибора. Латентный период определялся автоматически от момента включения светового раздражителя до отдергивания хвоста. Эмоциональный компонент болевой чувствительности животных изучали по порогу вокализации (ПВ, мА) при электрокожном раздражении хвоста, подаваемого через 2 кольцевых медных электрода с помощью электростимулятора SEN-3201 (Nihon Kohden, Japan). Параметры стимуляции: частота импульса – 10 Гц, длительность – 0,5 мс. Силу тока постепенно увеличивали с 0,25 мА до показателя,

при котором животное издавало писк; после этого электростимуляцию прекращали [2].

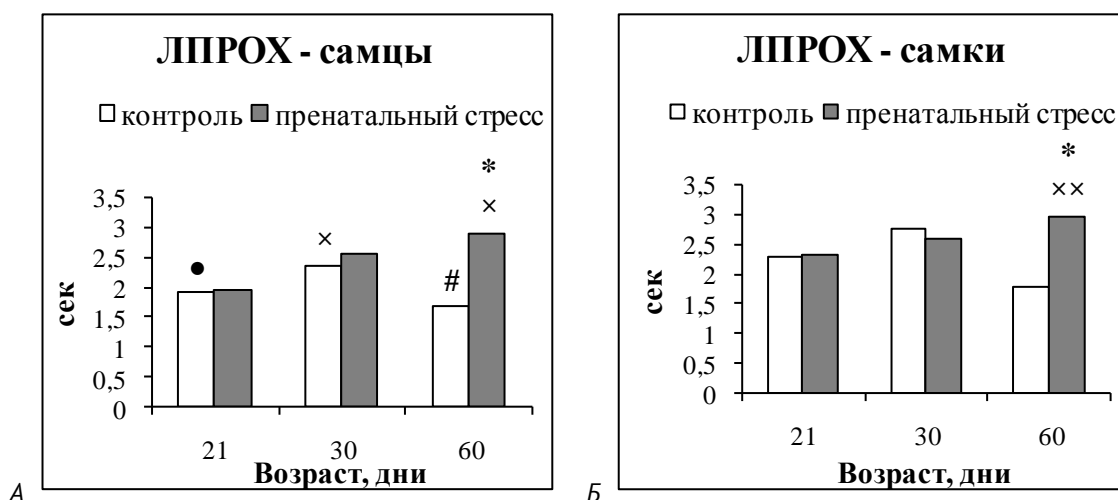
Полученные данные обрабатывали с использованием Microsoft Office Excel 2019 и STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc). В связи с тем, что групповые выборки данных не подчинялись закону нормального распределения, для статистического анализа применяли непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни. Минимальный принятый уровень значимости наблюдающихся отличий составлял 5 %. Числовые данные в группах представляли в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (25 и 75 % соответственно).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной работе изучено влияние пренатального стресса на различные компоненты ноцицептивной реакции у самцов и самок крыс разного возраста.

В норме у потомства мужского пола обнаружены разнонаправленные изменения болевой чувствительности в зависимости от временного периода исследования. Выявленные колебания ЛПРОХ указывают на ослабление перцептуального компонента ноцицепции в инфантильном возрасте по сравнению с подсосным периодом (на 23,5 %,  $p < 0,05$ ), но его увеличение у ювенильных животных по отношению к предыдущей стадии развития (на 29,2 %,  $p < 0,05$ ; рис. 1А).

В наших исследованиях обнаружено, что у потомства контрольных крыс женского пола к 60-м суткам постнатального онтогенеза наблюдается тенденция к усилению перцептуального компонента ноцицепции по сравнению с соответствующим параметром на предыдущих стадиях развития (рис. 1Б). Существенно, что в подсосный период жизни (21-е сутки) выявлены гендерные различия изученного показателя: ЛПРОХ в ответ на светотермальное раздражение у самцов был на 18,8 % меньше, чем у самок ( $p < 0,05$ ).



\* $p < 0,05$  по сравнению с контролем (нестрессированные животные);  
 $x$   $p < 0,05$  и  $**p < 0,01$  по сравнению с 21-ми сутками;  
 $\#$   $p < 0,05$  по сравнению с 30-ми сутками;  
 $\bullet$   $p < 0,05$  по сравнению с самками.

Рис. 1. Показатель перцептуального компонента болевой чувствительности (ЛПРОХ) у самцов (А) и самок крыс (Б)

Полученные данные дополняют результаты предыдущих исследований особенностей ноцицепции у млекопитающих в период основного онтогенеза. В частности, показано, что болевая чувствительность крыс в тесте отведения хвоста (перцептуальный компонент) – наименьшая на 10-й день постнатального развития по сравнению с таковой у более взрослых животных [6]. Данный показатель постепенно возрастает с 10-х по 25-е сутки жизни и остается неизменным в последующий период (25–45-е сутки).

При исследовании характера влияния внутриутробного стресса на показатель перцептуального

компонента ноцицепции – ЛПРОХ – у крыс разного пола и возраста получены следующие данные.

Установлено, что перцептуальный компонент болевой чувствительности у пренатально стрессированных самцов ослабевает к 60-му дню жизни по сравнению с 21-суточными животными (на 47,9 %,  $p < 0,05$ ). Сходные изменения обнаружены у особей женского пола: у пренатально стрессированных самок ноцицептивная чувствительность на 60-е сутки онтогенеза была меньше, чем у животных 21-дневного возраста (на 28,6 %,  $p < 0,01$ ). Важно, что перцептуальный компонент ноцицепции у ювенильных крыс, подвергнутых

стрессу в период эмбрионального развития, оказался меньше, чем у контрольных особей (у самцов – на 73,6 %,  $p < 0,05$ ; у самок – на 66,8 %,  $p < 0,05$ ).

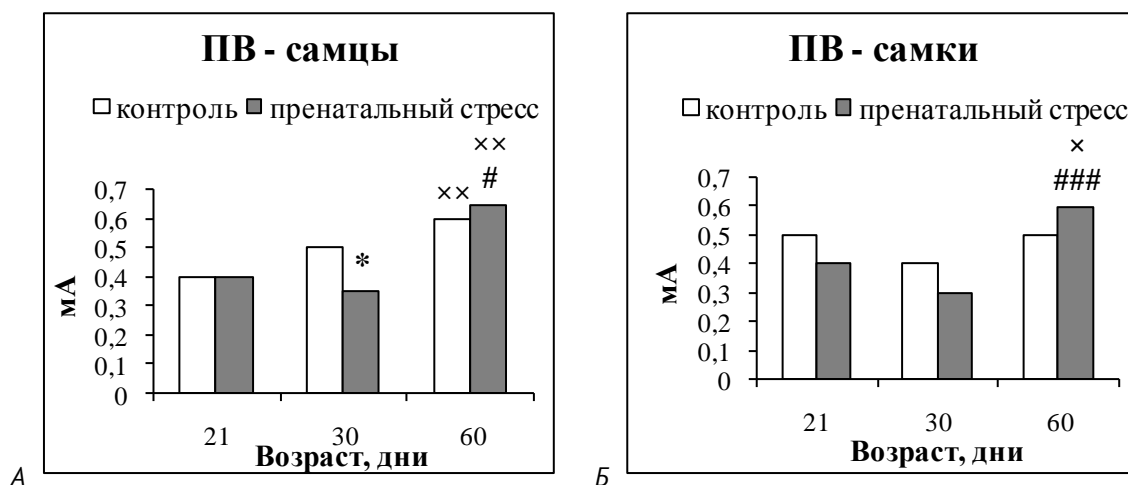
Полученные данные согласуются с имеющимися сведениями о феномене «стресс-аналгезии». Известно, что степень уменьшения болевой чувствительности, вызванной стрессогенным фактором, индивидуальна и может сильно различаться в зависимости от возраста и пола животного [7]. Стресс-индуцированная аналгезия была более выражена у самцов по сравнению с таковой у самок, что может быть обусловлено спецификой действия половых гормонов. Кроме того, аналгезия, индуцированная плаванием в холодной воде, у молодых крыс в возрасте 4 месяцев развивается медленнее, чем у 15–16-месячных животных.

Одним из факторов, способных вызвать состояние стресс-аналгезии, является активация симпатoadренальной системы. Возбуждение хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников приводит к усиленному выделению нейроэндокринных гормонов (катехоламинов) – адреналина, дофамина и норадреналина [8].

Доказано, что у млекопитающих в пренатальный период, до закрытия гематоэнцефалического барьера (30-й день постэмбрионального развития) норадреналин секретируется не только хромаффинными клетками надпочечников и экстраадренальными клетками параганглиев, но и клетками головного мозга [9]. Выявлено, что нарушения формирования норадреналиновой регуляции в ранний перинатальный период могут приводить к изменениям физиологического развития организма [10].

Приведенные данные объясняют обнаруженный нами факт уменьшения болевой чувствительности у ювенильных самок (60-е сутки жизни) по сравнению с таковой у более молодых особей (30 суток).

Следующий этап нашей работы был посвящен анализу эмоционального компонента ноцицептивной чувствительности у потомства крыс разных экспериментальных групп (рис. 2). У самцов контрольной группы ПВ в ответ на электрокожное раздражение хвоста достигал максимального значения к 60-м суткам постэмбрионального развития (ювенильный период) и на 50 % превышал таковой у 21-суточных особей (подсосный возраст,  $p < 0,01$ ).



\* $p < 0,05$  по сравнению с контролем (нестрессированные животные);  
\*\* $p < 0,05$  и \*\* $p < 0,01$  по сравнению с 21-ми сутками;  
# $p < 0,05$  и ### $p < 0,001$  по сравнению с 30-ми сутками.

Рис. 2. Показатель эмоционального компонента болевой чувствительности (ПВ) у самцов (А) и самок крыс (Б)

Порог вокализации при электрокожном раздражении хвоста у пренатально стрессированных самцов в возрасте 21 суток не отличался от контрольного значения. Однако на 30-й день развития изучаемый показатель у крыс опытной группы был меньше по сравнению с таковым у контрольных особей (на 30 %,  $p < 0,05$ ).

После внутриутробного стресса выявлено ослабление эмоционального компонента ноцицепции

у ювенильных животных (60-е сутки) по сравнению особями подсосного (21-е сутки) и инфантильного периодов развития (30-е сутки). В указанных условиях увеличение ПВ обнаружено как у самцов [на 62,5 % ( $p < 0,01$ ) и 85,7 % ( $p < 0,05$ ) соответственно], так и у самок крыс [на 50 % ( $p < 0,05$ ) и 100 % ( $p < 0,001$ ) соответственно].

Полученные данные согласуются и дополняют результаты наших предыдущих исследований.

Продемонстрировано, что стрессорная нагрузка у самцов крыс на модели 24 ч иммобилизации приводит к подавлению эмоционального компонента ноцицепции в отдаленный период после воздействия – на 8-е сутки наблюдений [2].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пренатальный стресс у крыс на модели принудительного плавания в холодной воде приводит к ослаблению перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции в ювенильный период, но не на более ранних стадиях постэмбрионального развития. Выявленные колебания степени восприятия болевого раздражителя у самцов животных незначительно больше таковых у самок. Однонаправленные изменения изученных компонентов болевой чувствительности иллюстрируют формирование отдаленной интегративной реакции ноцицептивной системы у млекопитающих после внутриутробного воздействия стрессогенного фактора в период основного органогенеза.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kukushkin M. L. Poluektov M. G. Current Views on Chronic Pain and Its Relationship to the State of Sleep // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019. Vol. 49, no. 1. P. 13–19. <https://doi.org/10.1007/s11055-018-0684-3>.
2. Абрамова А.Ю. Болевая чувствительность у крыс при экспериментальном стрессе в условиях иммунной модуляции: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.: 2020. 51 с.
3. Буткевич И.П., Михайленко В.А., Вершинина Е.А. Влияние стресса и антидепрессантов в пренатальный период развития на разные типы адаптивного поведения и когнитивные способности у самок крыс препубертатного возраста // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2020. Т. 56, № 2. С. 127–137. <https://doi.org/10.31857/S0044452920020035>.
4. Стресс на ранних стадиях онтогенеза: пептидергическая коррекция / Соколова Н.А., Граф А.В., Маслова М.В. [и др.]; под редакцией А.А. Каменского. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2016. 256 с.
5. Hamm R.J., Knisely J.S. Ontogeny of an endogenous, nonopioid and hormonally mediated analgesic system // *Developmental Psychobiology*. 1987. Vol. 20, no. 5. P. 539–548. <https://doi.org/10.1002/dev.420200507>.
6. Bâ A., Seri B. V. Functional development of central nervous system in the rat: Ontogeny of nociceptive thresholds // *Physiology & Behavior*. 1993. Vol. 54. P. 403–405. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90130-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90130-8).
7. Butler R.K., Finn D.P. Stress-induced analgesia // *Progress in Neurobiology*. 2009. No. 88. P. 184–202. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.003>.

8. Boyanova L. Stress hormone epinephrine (adrenaline) and norepinephrine (noradrenaline) effects on the anaerobic bacteria // *Anaerobe*. 2017. No. 44. P. 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.01.003>.

9. Ugrumov M.V. Endocrine functions of brain in adult and developing mammals // *Russian Journal of Developmental Biology*. 2009. Vol. 40, no. 1. P. 14–22. <https://doi.org/10.1134/S1062360409010020>.

10. Роль мозга в регуляции периферических норадреналин-продуцирующих органов в период морфогенеза у крыс / А.П. Муртазина, Ю.О. Никишина, Л.К. Дильмухаметова [и др.] // *Доклады академии наук*. 2019. Т. 486, № 6. С. 748–752. <https://doi.org/10.31857/S0869-56524866748-752>.

### REFERENCES

1. Kukushkin M. L. Poluektov M. G. Current Views on Chronic Pain and Its Relationship to the State of Sleep. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019;49(1):13–19. <https://doi.org/10.1007/s11055-018-0684-3>.
2. Abramova A. Yu. Pain sensitivity in rats during experimental stress under conditions of immune modulation: Dissertation abstract of the Doctor of Medical Science. Moscow; 2020: 51 p. (In Russ.).
3. Butkevich I.P., Mikhailenko V.A., Vershinina E.A. The effect of stress and antidepressants in the prenatal period on different types of adaptive behavior and cognitive abilities of prepubertal female rats. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii = Journal of evolutionary biochemistry and physiology*. 2020;56(2):127–137. <https://doi.org/10.31857/S0044452920020035>. (In Russ.).
4. Sokolova N.A., Graf A.V., Maslova M.V. et al. Stress in the early stages of ontogeny: peptidergic correction. A.A. Kamensky (Ed.). Moscow: Scientific Press Ltd.; 2016. 256 p. (In Russ.).
5. Hamm R.J., Knisely J.S. Ontogeny of an endogenous, nonopioid and hormonally mediated analgesic system. *Developmental Psychobiology*. 1987;20(5):539–548. <https://doi.org/10.1002/dev.420200507>.
6. Bâ A., Seri B.V. Functional development of central nervous system in the rat: Ontogeny of nociceptive thresholds. *Physiology & Behavior*. 1993;54:403–405. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90130-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90130-8).
7. Butler R.K., Finn D.P. Stress-induced analgesia. *Progress in Neurobiology*. 2009;(88):184–202. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.003>.
8. Boyanova L. Stress hormone epinephrine (adrenaline) and norepinephrine (noradrenaline) effects on the anaerobic bacteria. *Anaerobe*. 2017;(44):13–19. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.01.003>.
9. Ugrumov M.V. Endocrine functions of brain in adult and developing mammals. *Russian Journal of Developmental Biology*. 2009;40(1):14–22. <https://doi.org/10.1134/S1062360409010020>.

10. Murtazina A.R., Nikishina Yu.O., Dilmukhametova L.K. et al. Role of the brain in the regulation of peripheral norepinephrine-producing organs in rats during morpho genesis. *Doklady akademii nauk = Doklady akademii nauk*. 2019; 486(6):748–752. <https://doi.org/10.31857/S0869-56524866748-752>. (In Russ.).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

*Информация об авторах*

**Анастасия Юрьевна Субботина** – лаборант-исследователь, Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва, Россия;

**Анна Сергеевна Мартюшева** – специалист, Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва, Россия, [org.otd.niinf@yandex](mailto:org.otd.niinf@yandex)

**Анастасия Юрьевна Абрамова** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией, Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва, Россия, [nansy71@mail.ru](mailto:nansy71@mail.ru)

**Алексей Юрьевич Козлов** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва, Россия, [brama59@mail.ru](mailto:brama59@mail.ru)

**Екатерина Валерьевна Никенина** – кандидат биологических наук, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва, Россия, [nikenina@mail.ru](mailto:nikenina@mail.ru)

**Олеся Валентиновна Сергиенко** – кандидат биологических наук, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва, Россия, [olesya-aleksanyan@yandex.ru](mailto:olesya-aleksanyan@yandex.ru)

**Сергей Сергеевич Перцов** – доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, член-корреспондент Российской академии наук, директор, Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва, Россия, [s.pertsov@mail.ru](mailto:s.pertsov@mail.ru)

Статья поступила в редакцию 22.12.2021; одобрена после рецензирования 10.02.2022; принята к публикации 23.02.2022.

**The authors declare no conflicts of interests.**

*Information about the authors*

**Anastasia Yu. Subbotina** – Research Assistant, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia;

**Anna S. Martyusheva** – Specialist, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia, [org.otd.niinf@yandex](mailto:org.otd.niinf@yandex)

**Anastasia Yu. Abramova** – Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Head of the Laboratory, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia, [nansy71@mail.ru](mailto:nansy71@mail.ru)

**Alexey Yu. Kozlov** – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia, [brama59@mail.ru](mailto:brama59@mail.ru)

**Ekaterina V. Nikenina** – Candidate of Biological Sciences, Researcher, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia, [nikenina@mail.ru](mailto:nikenina@mail.ru)

**Olesya V. Sergienko** – Candidate of Biological Sciences, Researcher, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia, [olesya-aleksanyan@yandex.ru](mailto:olesya-aleksanyan@yandex.ru)

**Sergey S. Pertsov** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia, [s.pertsov@mail.ru](mailto:s.pertsov@mail.ru)

The article was submitted 22.12.2021; approved after reviewing 10.02.2022; accepted for publication 23.02.2022.