

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

УДК 612.811.4, 616.314-74, 612.861, 612.313.82, 612.897, 612.899, 57.054

Changes in the frequency range of heart rate variability in rats under simulated deprivation of the olfactory analyzer in the peripheral and central regions

A.G. Korolev^{1,2}, P.E. Shmaevsky³, A.G. Mnatsakanyan¹, Y.E. Dyachenko¹, A.N. Inozemtsev², S.S. Shilin¹, V.I. Popadyuk¹, I.B. Ganshin¹, G.A. Drozdova¹, I.V. Kastyro^{1,4}, D. Grosu¹¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia³N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

Contacts: Kastyro Igor Vladimirovich – e-mail: ikastyro@gmail.com

Изменения в частотном диапазоне variability сердечного ритма у крыс при моделировании депривации обонятельного анализатора в периферическом и центральном отделах

А.Г. Королев^{1,2}, П.Е. Шмаевский³, А.Г. Мнацаканян¹, Ю.Е. Дьяченко¹, А.Н. Иноземцев², С.С. Шилин¹, В.И. Попадюк¹, И.Б. Ганьшин¹, Г.А. Дроздова¹, И.В. Кастыро¹, Д. Гросу¹¹ФГАОУ ВО Российский Университет дружбы народов им. П. Лумумбы, Москва, Россия²ФГБОУ ВО Московский университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия³ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко", Москва, Россия

Контакты: Кастыро Игорь Владимирович – e-mail: ikastyro@gmail.com

模拟剥夺嗅觉分析仪条件下大鼠心率变异性频率范围在周围和中心区域的变化

A.G. Korolev^{1,2}, P.E. Shmaevsky³, A.G. Mnatsakanyan¹, Y.E. Dyachenko¹, A.N. Inozemtsev², S.S. Shilin¹, V.I. Popadyuk¹, I.B. Ganshin¹, G.A. Drozdova¹, I.V. Kastyro^{1,4}, D. Grosu¹¹Peoples and Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia³N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

通讯作者: Kastyro Igor Vladimirovich – e-mail: ikastyro@gmail.com

Doi: 10.25792/HN.2023.11.2.38-43

Purpose of the study: to compare the degree of stress induced by simulated septoplasty and other models of sensory deprivation of the olfactory analyzer based on the analysis of heart rate variability (HRV) in rats.

Material and Methods: The study was carried out on 20 sexually mature male Wistar rats. The effect of simulated septoplasty and simulated sensory deprivation of the olfactory analyzer in rats on the changes of HRV frequency range was assessed.

Conclusion: Bulbectomy provokes more pronounced changes in HRV in rats compared with simulated septoplasty.

Key words: septoplasty, stress, bulbectomy, heart rate variability

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., Shmaevsky P.E., Mnatsakanyan A.G., Dyachenko Y.E., Inozemtsev A.N., Shilin S.S., Popadyuk V.I., Ganshin I.B., Drozdova G.A., Kastyro I.V., Grosu D. 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. Russian Journal.* 2023;11(2):38–43

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

Цель исследования: сравнить степень стрессогенности моделирования септопластики и других моделей сенсорной депривации обонятельного анализатора на основании анализа variability сердечного ритма (BPC) у крыс.

Материал и методы. Работа была проведена на 20 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Проведено сравнение эффекта моделирования септопластики и моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс на изменения частотной области BPC.

Заключение. Бульбэктомия провоцирует у крыс более выраженные изменения ВРС по сравнению с моделированием септопластики.

Ключевые слова: септопластика, стресс, бульбэктомия, вариабельность сердечного ритма

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки

Для цитирования: Королев А.Г., Шмаевский П.Е., Мнацакян А.Г., Дьяченко Ю.Е., Иноземцев А.Н., Шилин С.С., Попадюк В.И., Ганшин И.Б., Дроздова Г.А., Кастыро И.В., Гросу Д. Изменения в частотном диапазоне вариабельности сердечного ритма у крыс при моделировании депривации обонятельного анализатора в периферическом и центральном отделах. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(2):38–43.

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

本研究的目的是：在分析大鼠心率变异性（HRV）的基础上，比较模拟鼻中隔成形术和其他嗅觉剥夺模型引起的压力程度。

材料与方法：对20只性成熟雄性Wistar大鼠进行研究。评估了模拟鼻中隔成形术和嗅觉分析仪模拟感觉剥夺对大鼠HRV频率范围变化的影响。

结论：与模拟鼻中隔成形术相比，小梁切除术引起大鼠HRV更明显的变化。

关键词：隔膜成形术、压力、球根切除术、心率变异性

利益冲突：作者没有利益冲突需要声明。

基金：这项研究没有资金。

引用：Korolev A.G., Shmaevsky P.E., Mnatsakanyan A.G., Dyachenko Y.E., Inozemtsev A.N., Shilin S.S., Popadyuk V.I., Ganshin I.B., Drozdova G.A., Kastyro I.V., Grosu D. 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. Russian Journal.* 2023;11(2):38–43

作者负责所提供数据的独创性，以及发布说明性材料的可能性——表格、图纸、患者照片。

Введение

Обонятельный анализатор играет важную роль в нормальной жизнедеятельности не только у человека, но и у животных. Нарушение его функции может спровоцировать развитие ряда стрессовых реакций [1, 2].

Нарушение обонятельной функции отмечается при различных заболеваниях полости носа и околоносовых пазух, среди которых одним из наиболее распространенных является искривление перегородки носа (ИПН) [3]. Также дисфункция периферического отдела обонятельного анализатора отмечается в раннем послеоперационном периоде у пациентов после септопластики [4], которая выполняется у пациентов с ИПН [5, 6].

Считается, что вариабельность сердечного ритма (ВРС) отражает аффективные, физиологические, когнитивные и поведенческие аспекты болевого синдрома [7, 8], а также ряда инфекционных заболеваний [9–11], т.е. наличие в организме той или иной интенсивности воспалительного процесса. По современным данным, центральная вегетативная нейронная сеть является функциональной интегрированной моделью, участвующей в тоническом, рефлекторном и адаптивном управлении вегетативными функциями [12]. Очевидно, что ВРС может быть одним из объективных методов контроля ответа нейрогуморальной регуляторной системы организма на различные стрессорные факторы, нарушающие функцию обонятельного анализатора [13].

Цель исследования: сравнить степень стрессогенности моделирования септопластики и других моделей сенсорной депривации обонятельного анализатора на основании анализа ВРС у крыс.

Материал и методы

Работа была проведена на 20 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 205,25±10,15 г. За 3 суток до операций всем животным под местной анестезией 2% раствором лидокаина и общей анестезией раствором золептила 50 (тилетамина гидрохлорид и золазепам гидрохлорид, 3 мг на 100 г массы тела крысы) устанавливали 3 металлических полукольца с округлыми наконечниками для последующей фиксации электродов. Через 3 дня после этого проводили запись электрокардиограммы (ЭКГ), после в этот же день проводили хирургические вмешательства. Для оценки состояния вегетативной нервной системы проводили спектральный анализ ВРС у крыс до операции, на 1–6-е сутки после моделирования септопластики, а в группе бульбэктомии указанному сроку соответствовали 15–19-е сутки после операции. Влияние гуморального и надсегментарного уровней регуляции ВРС оценивали при помощи анализа очень низкочастотного (VLF), а состояние парасимпатической (ПНС) и симпатической (СНС) нервной системы – с помощью высокочастотного компонента сердечного ритма (HF) и низкочастотного компонента сердеч-

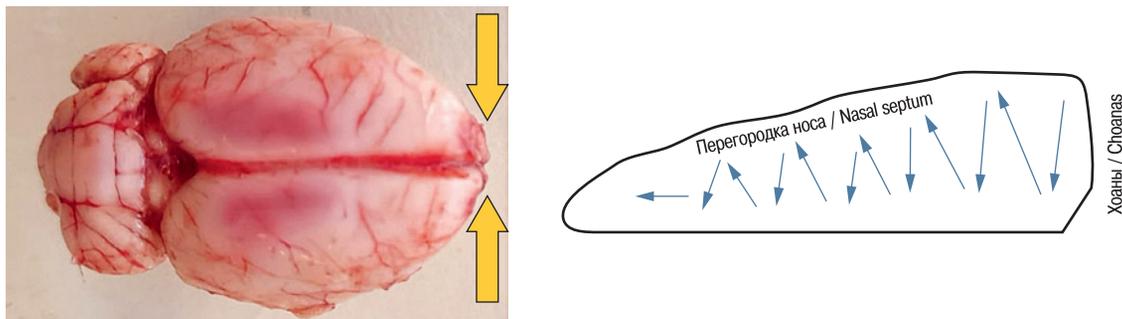


Рис. 1. Результат бульэктомии у крыс (желтыми стрелками указаны места бульэктомии)

(а) схема проведения моделирования септопластики, (б) синими стрелками – направление скарификации слизистой оболочки перегородки носа.

Fig. 1. The result of bulboectomy in rats (yellow arrows indicate the sites of bulboectomy)

(a) scheme of septoplasty simulation, (b) the blue arrows indicate the direction of scarification of the nasal septum mucosa.

ного ритма (LF), соответственно, как процентное отношение каждого частотного показателя от их суммы, также оценивали отношение LF/HF (вагосимпатический индекс).

Септопластика. За 10 минут всем крысам до операции в целях общей анестезии внутривенно вводили раствор золептила 50 в дозировке 15 мг/кг. Моделирование септопластики (1-я группа, n=10) проводили стандартным методом путем зигзагообразной скарификации слизистой оболочки полости носа (рис. 1а) [1, 2, 7].

Бульэктомия. Двустороннюю бульэктомия (рис. 1б) проводили (2-я группа, n=10) согласно протоколу [14]. После введения раствора золептила 100 в указанной выше дозировке брили голову и над обонятельными луковицами в черепе проделывали микробором отверстия размером 2 мм для иглы кпереди от брегмы с двух сторон на расстоянии 2 мм от средней линии лобной кости, лежащей над обонятельными луковицами. Животные исключались из исследования, если не были полностью удалены луковицы или была повреждена лобная кора [14]. При этом было важно не повредить лобную кору. Для профилактики кровотечения из фрезевых отверстий использовали гемостатическую губку. На рану наносили порошок антибиотика цефтриаксона до их закрытия хирургическими зажимами 7,5 мм.

Для оценки различий результатов до и после операции использовали критерий Вилкоксона, а также между группами – Манна–Уитни.

Исследования на животных проводили согласно требованиям «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (1984) и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (1986). Исследования одобрены этическим комитетом МИ РУДН от 18.09.2020 (протокол №1).

Результаты исследования

Низкочастотный компонент. Группа бульэктомии имела достоверно более высокие показатели LF на всем протяжении периода наблюдения по сравнению с группой септопластики ($p < 0,001$) (рис. 2а).

Высокочастотный компонент. По сравнению со 1-й группой HF 2-й группы был значимо выше в 1-й 2-й, 5-й, 6-й дни ($p < 0,001$), 3-й день ($p < 0,05$), 4-й день ($p < 0,01$) (рис. 2б).

Критерий Манна–Уитни показал, что очень низкочастотный компонент 2-й группы был достоверно выше, чем в 1-й, на 1-3-й, 5-6-й дни ($p < 0,001$) и 4-й день ($p < 0,01$) (рис. 2в).

Вагосимпатический индекс (LF/HF). Согласно критерию Манна–Уитни, через день после операций самый высокий LF/HF наблюдался у животных 2-й группы по сравнению с 1-й группой и контролем ($p < 0,001$). Через 48 часов после моделирования воздействий на обонятельный анализатор во 2-й группе наблюдалась похожая картина ($p < 0,001$), однако наименьшие показатели LF/HF на этом отрезке его оценки были отмечены в 1-й группе. В третий период наблюдения самые высокие значения были выявлены во 2-й группе по сравнению с 1-й ($p < 0,001$). На 4-й 5-й и 6-й дни во временных точках оценки LF/HF ситуация была та же, что и в предыдущий период. Но на 5-й день наблюдения LF/HF 2-й группы был значимо выше, чем в 1-й ($p < 0,001$) (рис. 2г).

Обсуждение

Хирургические манипуляции в челюстно-лицевой области приводят к изменениям ВСР [15].

Традиционно анализ ВСР в частотной области выявляет 2 или более пика: более низкую частоту ($< 0,15$ Гц) и пик более высокой частоты ($> 0,15$ Гц), которые, как правило, соотносят с симпатическим и парасимпатическим влиянием на сердечную деятельность соответственно. Снижение HF по сравнению с LF и рост VLF, которые наблюдаются одновременно с изменением поведения крыс в условиях стресса [8, 13], можно объяснить эффектом постхирургического воспаления. Высокие значения LF в группе бульэктомии свидетельствуют о снижении активности СНС в регуляции сердечной деятельности на фоне депривации центрального отдела обонятельного анализатора. Известно, что колебания HF-компонента тесно связаны с выбросом в кровеносное русло провоспалительных цитокинов через час после воздействия стрессового фактора [11]. Кроме того, показано, что анестезиологическое пособие, не соответствующее объему хирургического вмешательства, провоцирует ваготонию, что отражается на регуляции сердечной деятельности [16]. На ранних сроках после септопластики в полости носа воспалительные реакции сопровождаются отеком слизистой оболочки, а это приводит к сужению носовых ходов и последующей гипоксемии, что в свою очередь увеличивает

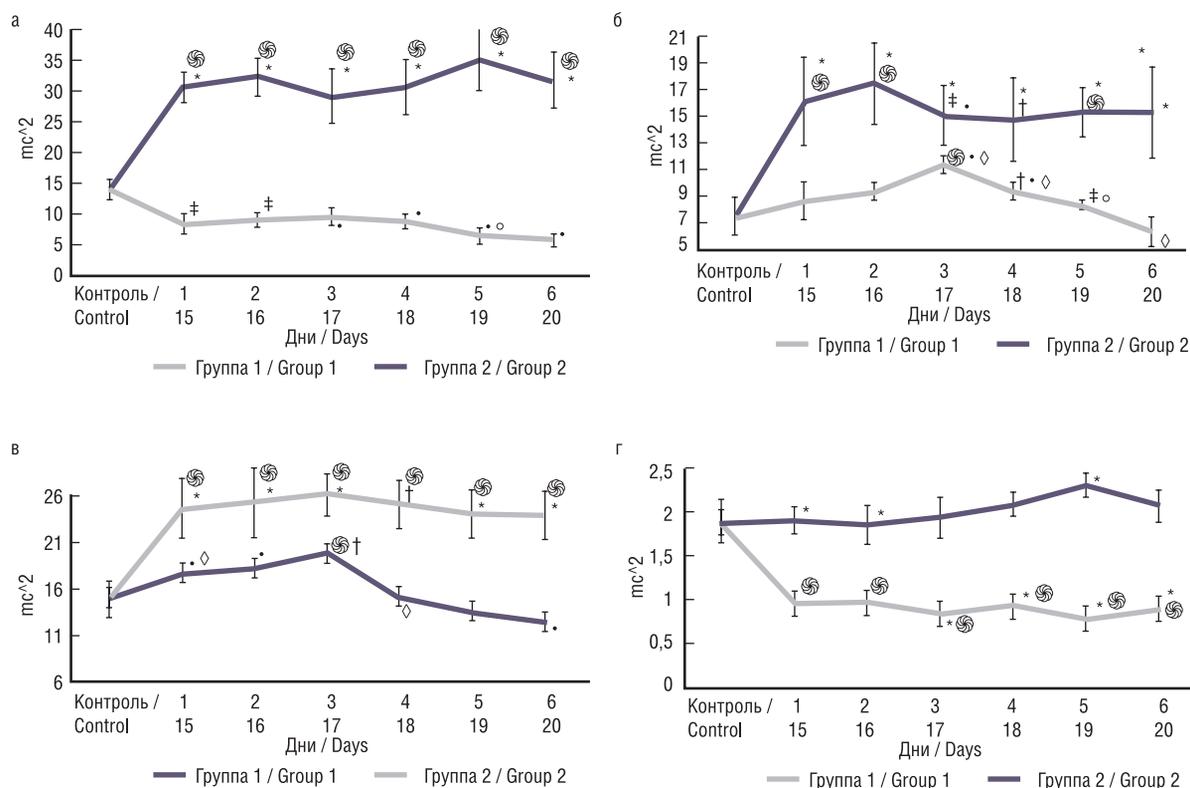


Рис. 2. Изменения параметров частотной области ВСР после моделирования сенсорной депривации: LF (а), HF (б), VLF (в), LF/HF (г) Примечание: – достоверные различия между экспериментальными группами и контрольной группой при $p < 0,001$, * – достоверные различия между экспериментальными группами и контрольной группой $p < 0,01$, * – достоверные различия между экспериментальными группами при $p < 0,001$, † – достоверные различия между экспериментальными группами при $p < 0,01$, ‡ – достоверные различия между экспериментальными группами при $p < 0,05$, ◊ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп, $p < 0,001$ ◦ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп $p < 0,01$.

Fig. 2. Changes in HRV frequency range parameters after sensory deprivation simulation: LF (a), HF (b), VLF (c), LF/HF (d).

Note: – significant differences between the experimental groups and the control group at $p < 0.001$, * – significant differences between the experimental groups and the control group at $p < 0.01$, * – significant differences between the experimental groups at $p < 0.001$, † – significant differences between the experimental groups at $p < 0.01$, ‡ – significant differences between the experimental groups at $p < 0.05$, ◊ – significant differences between the terms within the experimental groups at $p < 0.001$ ◦ – significant differences between the terms within the experimental groups at $p < 0.01$.

активность ПНС, чем объясняется повышение HF во 2-й группе [15]. Однако при моделировании септопластики в первые дни после операции произошло падение HF, вероятно, из-за развития классического стресс-ответа и развития депрессивно-подобного состояния [17].

Известно, что амплитуда VLF тесно связана с эмоциональным стрессом, а также VLF может показывать регуляцию метаболизма [18]. Тесная связь этого компонента ВСР с метаболизмом подтверждается связью между суточными изменениями концентрации адипоцитарного гормона лептина в сыворотке крови и суточными изменениями VLF-компонента ВСР [19]. Полученную разницу между группами можно объяснить тем, что в условиях полной депривации обонятельного анализатора у крыс развивается тревожное состояние, увеличивается двигательная активность, т.к. обонятельный анализатор у этих животных в познании окружающей среды – ведущий [8].

LF/HF показывает соотношение взаимодействия СНС и ПНС [20–22]. Септопластика по сравнению с другими моделями операций в челюстно-лицевой области сама по себе провоцирует рост LF/HF, что обусловлено большой площадью операционного

поля, уменьшением носовых ходов, сенсорной депривацией обонятельного анализатора [1, 2, 7]. В группе бульбэктомии этот показатель еще выше, что можно объяснить полным отсутствием функции обонятельного анализатора [8].

Ранее было показано, что моделирование септопластики у крыс провоцирует появление тревожно-депрессивного состояния, что проявляется изменениями в поведении животных [8, 23]. Также известно, что хирургическая альтерация в челюстно-лицевой области приводит к изменениям в цитоархитектонике пирамидного слоя гиппокампа, росту апоптоза нейронов в аммониевом роге гиппокампа [2], выраженным местным воспалительным реакциям, депрессивному состоянию, что проявляется изменениями в поведении животных [15]. Кроме того, моделирование септопластики в раннем постоперационном периоде провоцирует увеличение активности СНС [8, 23, 24], что согласуется с данными, полученными в настоящем исследовании. Стрессовые реакции после хирургической интервенции в организм проявляются сдвигом ряда гомеостатических механизмов [25–26]. Не смотря на то, ранее нами и другими исследователями были предприняты попытки оценить значение хирургических

вмешательств в челюстно-лицевой области на экспрессию белка p53 в нейронах гиппокампальной формации, вариабельность сердечного ритма [27–32], еще предстоит изучить корреляционные связи между характеристикой цитоархитектоники гиппокампа, вариабельностью сердечного ритма и внешними проявлениями стресса (поведением и тревожным состоянием животных) в условиях сенсорной депривации обонятельного анализатора на различных моделях [1, 2, 4, 7, 8, 33–39].

Заключение

Хирургическая травматизация перегородки носа и верхней челюсти у крыс в раннем послеоперационном периоде вызывает сдвиг вегетативной нервной системы в сторону ее симпатического компонента, что косвенно свидетельствует о возникновении острого стресс-ответа, наличии депрессивно-тревожного состояния, увеличении мобилизации высших вегетативных центров и росте влияния нейрогуморального и метаболического уровней регуляции. Степень стрессогенности бульбэктомии у крыс в раннем послеоперационном периоде выражена сильнее.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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.
- Kostyaeva M.G., Kastyro I.V., Yunusov T.Yu. et al. Protein p53 Expression and Dark Neurons in Rat Hippocampus after Experimental Septoplasty Simulation. *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* 2022;7(1):19–24.
- 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.
- 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., Gwizdalska 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.
- Kastyro I.V., Reshetov I.V., Popadyuk V.I., et al. Studying the physiological effects of a new model of septoplasty in rats. *Head and Neck Rus. J.* 2020;8(2):33–8.
- 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).
- Carod-Artal F.J. Infectious diseases causing autonomic dysfunction. *Clin. Auton. Res.* 2018;28:67–81.
- Ghosh R., Roy D., Sengupta S., Benito-Leon J. Autonomic dysfunction heralding acute motor axonal neuropathy in COVID-19. *J. Neurovirol.* 2020;26:964–6.
- Buchhorn R., Baumann C., Willaschek C. Heart rate variability in a patient with coronavirus disease 2019. *Int. Cardiovasc. Forum. J.* 2020;2020050209.
- Riganello F., Chatelle C., Schnakers C., et al. Heart Rate Variability as an Indicator of Nociceptive Pain in Disorders of Consciousness? *J. Pain Symptom Manage.* 2019;57(1):47–56.
- Dragunova S.G., Kosyreva T.F., Severin A.E., et al. The effect of simulating sinus lifting and septoplasty on changes in the sympathetic and parasympathetic nervous systems in rats. *Head and neck. Rus. J.* 2021;9(3):43–9.
- Freitas A.E., Machado D.G., Budni J., et al. Fluoxetine modulates hippocampal cell signaling pathways implicated in neuroplasticity in olfactory bulbectomized mice. *Behav. Brain Res.* 2013;15(237):176–84.
- Dolgalev A.I., Svyatoslavov D.S., Pout V.A., et al. Effectiveness of the Sequential Use of Plastic and Titanium Implants for Experimental Replacement of the Mandibular Defect in Animals using Preliminary Digital Design. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;496:36–9.
- Agadzhanyan N.A., Batotsyrenova T.E., Severin A.E., et al. Comparison of specific features of the heart rate variability in students living in regions with different natural and climatic conditions. *Human Physiol.* 2007;33(6):715–9.
- Takabatake N., Nakamura H., Minamihaba O., et al. A Novel Pathophysiological Phenomenon in Cachexic Patients with Obstructive Pulmonary Disease: the Relationship between the Circadian Rhythm of Circulating Leptin and Very Low Frequency Component of Heart Rate Variability. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;163:1314–9.
- Pinchasov G., Juodzbalys G. Graft-Free Sinus Augmentation Procedure: a Literature Review. *J. Oral Maxillofac. Res.* 2014;5(1):e1. Doi: 10.5037/jomr.2014.5101.
- Sturman O., Germain P.L., Bohacek J. Exploratory rearing: a context- and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. *Stress.* 2018;2(5):443–52.
- Eckberg D.L. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation.* 1997;96:3224–32.
- Billman G.E. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympathovagal balance. *Front. Physiol.* 2013;4:26. Doi: 10.3389/fphys.2013.00026. eCollection 2013.
- Kang J.H., Kim J.K., Hong S.H., et al. Heart Rate Variability for Quantification of Autonomic Dysfunction in Fibromyalgia. *Ann. Rehabil. Med.* 2016;40(2):301–9.
- 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.
- Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Ermakova N.V., Torshin V.I. Septoplasty and tonsillectomy: acute stress response as a measure of effectiveness of local anesthetics. *Vestn. Otorinolaringol.* 2016;81(3):7–11.
- Zaborova V., Zolnikov O., Dzhakhaya N., Bueverova E., Sedova A., Kurbatova A., Putilo V., Yakovleva M., Shantyri I., Kastyro I., Ozimek M., Korolev D., Krikheli N., Gurevich K., Heinrich K.M. The study of the relevance of macro- and microelements in the hair of young wrestlers depending on the style of wrestling. // *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 985297.
- Yudin D.K., Mozgovoy V.V., Kosyreva T.F., Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Dragunova S.G. Prevention of anesthesiological complications during dental implantation. *Head and neck. Russian Journal=Head and neck. Russian Journal.* 2022;10(3):60–63
- Dragunova S.G., Kosyreva T.F., Khamidulin G.V., et al. Assessment of the impact of closed sinus lifting on changes in the autonomic nervous system in the early postoperative period. *Head and neck. Rus. J.* 2022;10(1):8–15.
- Mnatsakanyan A., Korolev A., Inozemtsev A., Shilin S., Kostyaeva M., Ganshin I., Popadyuk V., Kastyro I., Mikhalskaya P., Dergachev A., Zanan A. Modeling septoplasty and sensory deprivation in rat olfactory analyzer and its impact on the responses of the autonomic nervous system. *Archiv EuroMedica.* 2022; 13(1): e1.
- Kastyro I.V., Mikhalskaia P.V., Khamidulin G.V., Kostyaeva M.G., Tsymlal A.A., Shilin S.S., Popadyuk V.I., Pavluk-Pavluchenko L.L., Minasyan P.N., Markushin A.A., Ganshin I.B. 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., Kostyaeva M.G., Tsymlal A.A., Shilin S.S., Popadyuk V.I., Mikhalskaya P.V., Ganshin I.B. Analysis of p53 protein expression and formation of dark neurons in the hippocampus of rats during septoplasty modeling. *Russian Rhinology.* 2023; 31(1): 27-36
- Kalmykov I., Kastyro I., Popadyuk V., Mikhalskaia P., Cymbal A., Mironov N., Dubova V., Shishkova D., Gordeev D. General anesthesia methods and their influence on HRV and pain syndrome after rhinosurgery. *Journal of Clinical Physiology and Pathology (JCPP)* 2022; 1(1): 28-34.

32. Drozdova G., Kastyro I., Khamidulin G., Dyachenko Y., Kostyaeva M., Tsymbal A., Mikhalskaia P. The effect of stress on the formation of p53-positive and dark neurons in the hippocampus in a model of septoplasty in rats. *Journal of Clinical Physiology and Pathology (JCPP)* 2022; 1 (1): 35-45
33. Alvites R.D., Caseiro A.R., Pedrosa S.S., et al. The Nasal Cavity of the Rat and Mouse-Source of Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Peripheral Nerve Injury. *Anatom. Record.* 2018;301:1678–89. Doi: 10.1002/ar.23844.
34. Aragonese L.J.M., Gómez S.M., Cuadrado G.L., et al. Vertical Bone Gain after Sinus Lift Procedures with Beta-Tricalcium Phosphate and Simultaneous Implant Placement-A Cross-Sectional Study. *Med.* 2020;56(11):609. Doi: 10.3390/medicina56110609.
35. Dard M. *Animal models for experimental surgical research in implant dentistry. In: BALLO A.: Implant dentistry research guide: basic, transitional and experimental clinical research.* Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge NY, USA, 2012. P. 167–90.
36. Goebel M.U., Mills P.J., Irwin M.R., Ziegler M.G. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha production after acute psychological stress, exercise, and infused isoproterenol: differential effects and pathways. *Psychosom. Med.* 2000;62:591–8.
37. Kim E.J., Pellman B., Kim J.J. Stress effects on the hippocampus: a critical review. *Learn Mem.* 2015;22(9):411–6.
38. Mello Lima J.F., Melo de Matos J.D., Santos Í.K.S., et al. Maxillary sinus lift surgery techniques: a literature review maxillary sinus lift surgery techniques: a literature review maxillary sinus lift surgery techniques: a literature review. *Int. J. Adv. Res.* 2017;5(8):832–44.
39. 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.

Поступила 15.05.22

Получены положительные рецензии 20.08.22

Принята в печать 25.11.22

Received 15.05.22

Positive reviews received 20.08.22

Accepted 25.11.22

Информация об авторах:

Королев Алексей Геннадьевич — ассистент кафедры нормальной физиологии Российского университета дружбы народов П.Лумумбы, младший научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: Korolev_ag@pfur.ru. Orcid: 0000-0003-0828-7715.

Шмаевский Павел Евгеньевич — врач-нейрохирург, НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Адрес: Россия, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16; e-mail: Shmaevskij@gmail.com. Orcid: 0000-0003-1330-1294.

Мнацаканян Анна Грантовна — аспирант кафедры оториноларингологии МИ ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов П.Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: anushka.1984@bk.ru. Orcid: 0000-0003-4010-1204.

Дьяченко Юлия Евгеньевна — студентка 5-го курса МИ ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов П.Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: julika-98@yandex.ru. Orcid: 0000-0001-8469-6073.

Иноземцев Анатолий Николаевич — д.б.н., старший научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: Россия, Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 12; e-mail: a_inozemtsev@mail.ru. Orcid: 0000-0002-5059-3241.

Шилин Степан Сергеевич — студент 5-го курса МИ ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов П.Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: 9060965527@mail.ru. Orcid: 0000-0003-2080-608X.

Попадюк Валентин Иванович — д.м.н., профессор, декан ФНМО РУДН, заведующий кафедрой оториноларингологии МИ Российский университет

дружбы народов П.Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: popadyuk_vi@pfur.ru. Orcid: 0000-0003-3309-4683.

Ганьшин Игорь Борисович — д.м.н., доцент, профессор кафедры пластической хирургии Российского университета дружбы народов П.Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: gibdoc@yandex.ru. Orcid: 0000-0001-5766-9416.

Дроздова Галина Александровна — д.м.н., профессор, профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии РУДН П.Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: g-drozdova@yandex.ru. Orcid: 0000-0002-3159-5479.

Кастыро Игорь Владимирович — д.м.н., профессор кафедры пластической хирургии Российского университета дружбы народов им. П.Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. e-mail: ikastyro@gmail.com. Orcid: 0000-0001-6134-3080.

Гросу Даниэл — студент 6 курса РУДН им. П.Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. e-mail: grosu_danil@mail.ru. Orcid: 0000-0002-8608-5820.

Information about the authors:

Aleksei Gennadievich Korolev — Assistant of the Department of Normal Physiology of the Peoples' Friendship University of Russia, Junior Researcher of the Department of Higher Nervous Activity of Lomonosov Moscow State University. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia; e-mail: Korolev_ag@pfur.ru. Orcid: 0000-0003-0828-7715.

Pavel Evgenievich Shmaevsky — Neurosurgeon, N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery. Address: 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Russia, Moscow; e-mail: Shmaevskij@gmail.com. Orcid: 0000-0003-1330-1294.

Anna Grantovna Mnatsakanyan — Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia; e-mail: anushka.1984@bk.ru. Orcid: 0000-0003-4010-1204.

Yulia Evgenievna Dyachenko — 5th year Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia. E-mail: julika-98@yandex.ru. Orcid: 0000-0001-8469-6073.

Anatoli Nikolaevich Inozemtsev — Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher of the Department of Higher Nervous Activity, Lomonosov Moscow State University. Address: 1 Leninskie Gory St., bldg. 12, Russia, Moscow; e-mail: a_inozemtsev@mail.ru. Orcid: 0000-0002-5059-3241.

Stepan Sergeevich Shilin — 5th year Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia. E-mail: 9060965527@mail.ru. Orcid: 0000-0003-2080-608X.

Valentin Ivanovich Popadyuk — Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of the Faculty of Continuing Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia. E-mail: popadyuk_vi@pfur.ru. Orcid: 0000-0003-3309-4683.

Igor Borisovich Ganshin — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Plastic Surgery of the Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia. E-mail: gibdoc@yandex.ru. Orcid: 0000-0001-5766-9416.

Galina Aleksandrovna Drozdova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of General Pathology and Pathological Physiology, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia. E-mail: g-drozdova@yandex.ru. Orcid: 0000-0002-3159-5479.

Igor Vladimirovich Kastyro — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Plastic Surgery, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia. E-mail: ikastyro@gmail.com. Orcid: 0000-0001-6134-3080.

Daniel Grosu — 6th year Medical Student, Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia. E-mail: grosu_danil@mail.ru. Orcid: 0000-0002-8608-5820.