

Особенности поведения самок крыс при иммуномодуляции

В.Д. Винникова , А.В. Клименко, О.С. Пак, С.С. Перцов

Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий, Москва, Россия

Аннотация. Целью исследования явилось изучение изменений ориентировочно-исследовательской активности, уровня тревожности, пищевого и питьевого поведения самок крыс в разные сроки после иммуномодуляции. **Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 22 самках крыс Вистар. Иммуномодуляцию осуществляли препаратом «Иммунофан», который вводили подкожно на 3, 5, 7, 9 и 11-е сутки наблюдений. Изучение поведения в приподнятом крестообразном лабиринте, а также измерение количества потребляемого корма и жидкости проводили на 1, 13-е и 26-е сутки. Тестирование в открытом поле осуществляли на 2, 14-е и 27-е сутки. **Результаты.** Введение иммунофана сопровождается формированием тревожно-подобного поведения у крыс в относительно ранние сроки, но снижением тревожности на позднем этапе наблюдений. Животные, получавшие иммунофан, характеризуются увеличением исследовательской активности и подавлением пищевого поведения к окончанию опытов.

Ключевые слова: самки крыс, иммунофан, тревожность, ориентировочно-исследовательское поведение, пищевое и питьевое поведение

Финансирование: исследование выполнено в рамках госзадания № 122040500027-7.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-165-169>

Features of behavior of female rats under condition of immunomodulation

V.D. Vinnikova , A.V. Klimenko, O.S. Pak, S.S. Pertsov

Federal Research Center For Innovator And Emerging Biomedical And Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia

Abstract. Aim: The aim of the study was to investigate changes in orienting and exploratory activity, anxiety level, eating and drinking behavior of female rats at different times after immunomodulation. **Materials and methods:** The experiments were performed on 22 female Wistar rats. Immunomodulation was carried out with the preparation Immunophan, which was administered subcutaneously on the 3, 5, 7, 9 and 11th days of observation. Behavioral studies in the elevated plus maze, as well as measurement of the amount of feed and liquid consumed were carried out on the 1, 13 and 26th days. Testing in the open field was carried out on the 2, 14th and 27th days. **Results:** Immunofan administration is accompanied by the formation of anxiety-like behavior in rats in relatively early terms, but by a decrease in anxiety at the late stage of observation. Animals receiving Immunofan are characterized by an increase in exploratory activity and suppression of eating behavior by the end of the experiments.

Keywords: female rats, Immunofan, anxiety, orienting and exploratory behavior, feeding and drinking behavior

Funding: The study was carried out within the framework of the state task No. 122040500027-7.

Иммунная система играет важную роль в поддержании гомеостаза организма, а реализация нейроиммунных взаимодействий является неотъемлемым аспектом регуляции физиологических функций [1]. Установлено, что цитокины и другие иммунные медиаторы способны проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать модулирующее влияние на нейроэндокринные процессы, что, в свою очередь, может изменять функциональное состояние центральной нервной системы [2].

Изменение иммунного статуса млекопитающих находит отражение в их поведенческих реакциях, включая исследовательскую активность, тревожно-подобное и пищевое поведение [3]. Сведения об иммунных механизмах, опосредующих изменения поведения живот-

ных в разных условиях, остаются противоречивыми. В исследовании М.А. Самотруевой и соавт. (2011) показано, что иммуносупрессия у крыс сопровождается снижением физической активности и ростом тревожности [4]. В то же время R. Dantzer и соавт. (2008) отмечают сходные изменения поведения грызунов при иммуностимуляции, включая уменьшение двигательной активности и усиление тревожных реакций [5]. Аналогичные результаты получены в исследованиях пищевого поведения: выявлено, что иммуноактивный препарат «Иммунофан» усиливает пищедобывательное поведение млекопитающих [6]. С другой стороны, системное введение крысам липополисахарида приводит к уменьшению потребления корма и воды [7].

Несмотря на высокую актуальность изучения влияния изменений иммунного статуса на физиологические функции млекопитающих, большинство исследований проводится на самцах для исключения неизбежного воздействия циклических колебаний уровня гормонов, характерных для особей женского пола [8]. Именно это обуславливает необходимость оценки особенностей физиологических реакций у самок млекопитающих, опосредованных разнообразными эндокринными и иммунными механизмами.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение характера изменений ориентировочно-исследовательской активности, уровня тревожности, пищевого и питьевого поведения самок крыс в разные сроки после иммуномодуляции.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 22 половозрелых самках крыс Вистар, масса тела в начале опытов – $(258,4 \pm 22,2)$ г. Эксперименты одобрены комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (протокол № 3 от 21 февраля 2024 года). Опыты проводили в соответствии с требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных. После доставки из питомника «Столбовая» крысы проходили 14-дневную адаптацию и содержались в стандартных условиях вивария.

Иммуномодуляцию осуществляли препаратом «Иммунофан» (ООО НПП «Бионокс», Россия), который вводили подкожно в объеме 0,4 мл на 3, 5, 7, 9 и 11-е сутки наблюдений в область холки [9]. Животных случайным образом распределяли на 2 экспериментальные группы: группа 1, контроль ($n = 10$) – интактные крысы; группа 2 ($n = 12$) – особи, получавшие иммунофан. Для оценки уровня тревожности крыс применяли тест «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ, 5 мин) с регистрацией латентного периода выхода с центральной площадки, общего времени нахождения и количества заходов в закрытые или открытые рукава, числа свешиваний с установки, количества вертикальных стоек. Ориентировочно-исследовательское поведение крыс изучали в тесте «открытое поле» (ОП, 5 мин); регистрировали латентный период первого движения и выхода в центр установки, время груминга, а также число пересеченных периферических и центральных секторов, периферических и центральных вертикальных стоек, исследованных объектов. Суточное потребление животными пищи и воды оценивали в автоматизированной системе Phenomaster (TSE Systems GmbH, Германия). Физиологические показатели крыс изучали по следующей схеме: ПКЛ → метаболические клетки → ОП. Регистрацию указанных выше параметров осу-

ществляли в исходном состоянии, а также на 13-е и 26-е сутки (ПКЛ и метаболические клетки), 14-е и 27-е сутки (ОП) эксперимента.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программ Statistica 12.0 и Microsoft Office Excel 2021. Поскольку распределение данных отличалось от нормального (тест Шапиро – Уилка), для оценки меж- и внутригрупповых различий использовали U -критерий Манна-Уитни и t -критерий Уилкоксона соответственно. Числовые данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (Q1; Q3). Принятый уровень статистической значимости отличий составлял $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исходном состоянии межгрупповые различия количества потребляемого крысами корма и воды, а также показателей поведения в использующихся тестах не выявлены.

При изучении поведения крыс в тесте ПКЛ получены следующие результаты (табл. 1). По сравнению с исходным состоянием к 13-м и 26-м суткам опытов крысы из группы 1 демонстрировали уменьшение времени нахождения в закрытых рукавах лабиринта на 17,7 % ($p = 0,043$) и 48,9 % ($p = 0,043$) соответственно. В указанные сроки у животных из группы 2 статистически значимые внутригрупповые отличия по показателям поведения в ПКЛ по сравнению с исходными значениями не выявлены. Необходимо отметить, что к 26-м суткам исследования число вертикальных стоек у особей, получавших иммунофан, было в 3,1 раза больше ($p = 0,036$) по сравнению с таковым на 13-е сутки наблюдений. Животные из группы 2 не посещали открытые рукава лабиринта в исходном состоянии и на 13-е сутки, но демонстрировали такую форму поведения к 26-м суткам эксперимента. При сравнении значений на 26-е и 13-е сутки обнаружены статистически значимые внутригрупповые различия ($p = 0,03$) для числа заходов (1,0 ед.) и времени нахождения в открытых рукавах (27,8 с).

На 13-е сутки наблюдений особи с инъекциями иммунофана, в отличие от контрольных крыс, характеризовались меньшим количеством заходов в закрытые рукава ПКЛ, но большим временем пребывания в них. Межгрупповая разница составила 2,0 ($p = 0,016$) и 1,3 раза ($p = 0,004$) соответственно. На данном этапе крысы, получавшие иммуномодулятор, не посещали открытые рукава ПКЛ. Таким образом, количество заходов и время нахождения в открытых рукавах у особей из группы 2 отличались от значений в контрольной группе ($p < 0,03$). Число свешиваний с установки у животных с введением иммунофана было в 2,4 раза меньше, чем у интактных крыс ($p = 0,028$). К окончанию наблюдений – на 26-е сутки – статистически значимые межгрупповые различия анализируемых параметров не выявлены.

Таблица 1

Поведенческие показатели крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» на различных этапах эксперимента (Me [Q1; Q3])

Этап наблюдений	Группа	Латентный период выхода с центральной площадки, с	Время нахождения в рукавах, с		Количество заходов рукава, п		Количество свешиваний, п	Количество стоек п
			закрытых	открытых	закрытых	открытых		
1-е сут.	1	17,0 (4,0; 30,0)	239,5 (220,85; 277,85)	0 (0; 22,0)	5,0 (4,0; 6,0)	0,0 (0; 1,75)	9,5 (7,5; 12,0)	13,0 (11,25; 16,5)
	2	10,0 (5,75; 24,5)	249,9 (212,1; 276,6)	0 (0; 38,2)	4,5 (2,0; 5,25)	0 (0; 1,25)	5,5 (0,0; 7,0)	9,0 (4,5; 15,25)
13-е сут.	1	6,0 (5,0; 7,0)	194,2 (184,6; 198,9) [#]	19,6 (14,0; 54,3)	7,0 (6,0; 7,0)	2,0 (1,0; 4,0)	11,0 (8,0; 12,0)	12,0 (9,0; 15,0)
	2	15,0 (7,0; 32,0)	257,8 (251,3; 260,9) ^{^^}	0,0 (0,0; 8,3) [^]	3,0 (2,25; 3,75) [^]	0,0 (0,0; 0,75) [^]	4,5,0 (3,25; 5,75) [^]	4,5 (1,25; 9,2)
26-е сут.	1	12 (8,0; 14,0)	139,3 (132,9; 203,0) [#]	80,0 (21,4; 80,8)	4,0 (4,0; 6,0)	2 (1,0; 2,0)	11,0 (6,0; 12,0)	8,0 (7,0; 10,0)
	2	12,0 (7,5; 16,5)	222,3 (183,5; 253,45)	27,8 (22,1; 41,3) ^{&}	5,0 (4,25; 5,0)	1,0 (1,0; 1,75) ^{&}	7,0 (3,25; 9,25)	14,0 (10,5; 16,0) ^{&}

Примечание: здесь и далее [#]*p* < 0,05 по сравнению с исходным состоянием; [^]*p* < 0,05 и ^{^^}*p* < 0,01 по сравнению с группой 1; [&]*p* < 0,05 по сравнению с 13-ми сутками.

Следовательно, крысы контрольной группы демонстрируют прогрессивное снижение тревожности в динамике наблюдений. В условиях иммуномодуляции уровень тревожности животных возрастает в относительно ранние сроки, но затем нормализуется и не отличается от контрольных значений в поздние сроки после введения иммунофана.

Полученные данные согласуются с результатами исследований В. Fahey и соавт. [10], продемонстрировавшими, что введение интерферона-альфа условно здоровым животным приводит к увеличению периода нахождения в закрытых рукавах и к уменьшению времени, проведенного в открытых рукавах лабиринта. Выявленная нами нормализация

показателей поведения крыс в ПКЛ к 26-м суткам после введения иммунофана дополняет сведения о том, что формирование тревожноподобного поведения при изменении функциональной активности иммунной системы носит исключительно временный характер [11].

Результаты изучения пищевого и питьевого поведения крыс представлены в табл. 2. Статистически значимые межгрупповые различия объема потребляемой жидкости и корма в разные сроки исследования не обнаружены. На 26-е сутки количества корма, потребляемого животными из группы с иммуномодуляцией, было на 29,7 % (*p* = 0,028) меньше по сравнению со значениями на 13-е сутки исследования.

Таблица 2

Показатели пищевого и питьевого поведения крыс на различных этапах эксперимента (г, Me [Q1; Q3])

Этап эксперимента	Группа	Количество потребляемой жидкости	Количество потребляемой пищи
1-е сутки	1	43,65 (37,77; 47,05)	8,41 (6,69; 8,9)
	2	41,99 (19,45; 55,83)	11,06 (7,79; 12,14)
13-е сутки	1	42,3 (36,7; 47,39)	9,01 (7,8; 11,28)
	2	45,32 (33,37; 53,9)	12,81 (9,76; 14,23)
26-е сутки	1	40,12 (34,6; 43,9)	7,02 (6,78; 7,55)
	2	42,3 (36,7; 47,39)	9,01 (7,8; 11,28) ^{&}

В предыдущих исследованиях показано, что иммунофан нормализует цитокиновый профиль сыворотки крови у животных с метаболическими нарушениями [12]. Цитокины активируют анорексигенные факторы гипоталамуса, снижая активность нейропептида Y, что

приводит к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела [13]. Однако полученные нами результаты иллюстрируют тенденцию к большему потреблению корма животными, получавшими иммунофан, по сравнению с интактными крысами. Обнаруженный

факт согласуется с данными о том, что введение иммунофана приводит к значительному увеличению объема потребляемого корма у млекопитающих [6]. Наблюдающиеся противоречия могут быть обусловлены различиями применяемых экспериментальных моделей и требуют дальнейших исследований.

При изучении поведения крыс в тесте ОП получены следующие данные (табл. 3). У интактных крыс и особей, получавших иммунофан, латентный период первого движения при повторных тестированиях уменьшался по сравнению с исходным значением: к 14-м суткам – на 87,5 и 73,3 % ($p = 0,043$) соответственно; к 27-м суткам наблюдений – на 66,6 % ($p = 0,043$) и на 83,3 % ($p = 0,028$) соответственно. Крысы контрольной группы на 14-е сутки эксперимента демонстрировали снижение числа исследованных объектов на 54,5 % по сравнению с исходным значением ($p = 0,043$). У особей с введением иммуномодулятора на 27-е сутки наблюдений число периферических стоек увеличилось в 2,1 раза ($p = 0,045$) по сравнению с таковым на 14-е сутки. Межгрупповые различия параметров поведения животных в ОП в разные сроки эксперимента не обнаружены.

Таблица 3

Поведенческие показатели крыс в тесте «открытое поле» на различных этапах эксперимента (Ме [Q1; Q3])

Этап наблюдений	Группа	Латентный период, с		Время грумिंगа, с	Количество пересеченных секторов, <i>n</i>		Количество периферических стоек, <i>n</i>	Количество исследованных объектов, <i>n</i>
		первого движения	выхода в центр		периферических	центральных		
1-е сутки	1	6,0 (3,5; 8,0)	0 (0; 0)	0,5 (0; 2,0)	72,0 (52,75; 79,25)	0 (0; 0)	13,5 (11,0; 16,0)	10,5 (8,5; 11,75)
	2	6,0 (4,75; 11,25)	0 (0; 24,75)	2,0 (0,75; 4,5)	72,0 (62,25; 81,25)	0 (0; 2,25)	11,0 (9,0; 14,5)	8,5 (7,5; 10,25)
14-е сутки	1	1,0 (1,0; 1,0) #	0 (0; 35,0)	3,0 (1,0; 5,0)	64,0 (63,0; 65,0)	0 (0; 1,0)	12,0 (10,0; 12,0)	5,0 (4,0; 7,0) #
	2	2,0 (1,25; 2,75) #	0 (0; 0)	1,0 (0; 2,75)	76,5 (69,75; 82,5)	0 (0; 0)	6,5 (6,0; 10,0)	7,0 (7,0; 7,0)
27-е сутки	1	1,0 (1,0; 2,0) #	0 (0; 17,0)	1,0 (0; 2,75)	58,0 (50,0; 60,0)	0 (0; 1,0)	12,0 (11,0; 13,0)	9,0 (8,0; 13,0)
	2	1,0 (1,0; 1,0) #	2,0 (0; 13,75)	0,5 (0; 1,75)	81,5 (58,5; 84,25)	0,5 (0; 1,75)	13,5 (9,75; 15,75)+	9,0 (8,75; 9,0)

* $p < 0,05$ по сравнению с 14-ми суткам.

Выявленные нами изменения поведения крыс контрольной группы в ОП – снижение латентного периода первого движения и уменьшение количества исследованных объектов – могут быть вызваны тем, что тестирование в данной обстановке является слабой стрессорной нагрузкой для грызунов [14]. Наблюдаемое в динамике опытов увеличение числа периферических стоек у особей с иммуномодуляцией косвенно указывает на снижение уровня тревожности животных. По-видимому, выраженность стрессогенного воздействия значительно снижается при неоднократном помещении крыс в ОП, что связано с процессами адаптации и привыкания к этим экспериментальным условиям. Высказанное предположение находит подтверждение в результатах ранее проведенных исследований [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение иммунофана самкам крыс сопровождается формированием тревожноподобного поведения в относительно ранние сроки эксперимента, но сни-

жением тревожности на позднем этапе наблюдений. Особи, получавшие указанный иммуномодулятор, характеризуются увеличением исследовательской активности и подавлением пищевого поведения к окончанию опытов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Guo L., Zhu L. Multiple Roles of Peripheral Immune System in Modulating Ischemia/Hypoxia-Induced Neuroinflammation. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021;8. doi: 10.3389/fmolb.2021.752465.
2. Guyon A., Massa F., Rovère C., Nahon, J. How cytokines can influence the brain: A role for chemokines? *Journal of Neuroimmunology*. 2008;198:46–55. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.04.009.
3. Mahanti S., Majhi A., Chongdar S., Kundu K., Dutta K., Basu A. et al. Increased resistance of immobilized-stressed mice to infection: Correlation with behavioral alterations. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013;28:115–127. doi: 10.1016/j.bbi.2012.11.001.
4. Samotrujeva M., Teplyi D., Tyurenkov I., Luzhnova S. Changes in Psychoemotional Status in Conditions of Suppressed

Immunogenesis in Mice and Rats. Correction of Impairments with GABA-Positive Agents. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2011;41:491–494. doi: 10.1007/s11055-011-9442-5.

5. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G., Johnson R.W., Kelley K.W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008;9(1):46–56. doi: 10.1038/nrn2297

6. Weiler U., Götz M., Schmidt A., Otto M., Müller S. Influence of sex and immunocastration on feed intake behavior, skatole and indole concentrations in adipose tissue of pigs. *Animal: an international journal of animal bioscience*. 2013;7(2):300–308. doi: 10.1017/S175173111200167X.

7. Lugarini F., Hrupka B.J., Schwartz G., Plata-Salamán C.R., Langhans W. A role for cyclooxygenase-2 in lipopolysaccharide-induced anorexia in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2002;283(4):R862–R868.

8. Prendergast B.J., Onishi K.G., Zucker I. Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014;40:1–5. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.01.001.

9. Кашенко С.А., Золотаревская М.В. Органометрические показатели селезенки белых крыс после введения им циклофосфана и имунофана. *Мир медицины и биологии*. 2010;1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/organometricheskie-pokazateli-selezenki-belyh-krysov-posle-vvedeniya-im-tsiklofosfana-i-imunofana>.

10. Fahey B., Hickey B., Kelleher D., O'Dwyer A.M., O'Mara S.M. The widely-used anti-viral drug interferon-alpha induces depressive- and anxiogenic-like effects in healthy rats. *Behavioural Brain Research*. 2007;182(1):80–87. doi: 10.1016/j.bbr.2007.05.005.

11. Yang E.-J., Rahim M.A., Griggs E., Iban-Arias R., Pasinetti G.M. Transient anxiety-and depression-like behaviors are linked to the depletion of Foxp3-expressing cells via inflammasome in the brain. *PNAS Nexus*. 2023;2(8):251. doi: 10.1093/pnasnexus/pgad25.

12. Shakhov A., Sashnina L., Yerina T. Effect of immunotropic drugs on cytokine status of hypotrophic calves during the colostric period. *Russian Agricultural Sciences*. 2015;41:399–402. doi: 10.3103/S1068367415050183.

13. Guijarro A., Laviano A., Meguid M.M. Hypothalamic integration of immune function and metabolism. *Progress in Brain Research*. 2006;153:367–405. doi: 10.1016/S0079-6123(06)53022-5.

14. Перцов С.С. Мелатонин в системных механизмах эмоционального стресса. М.: Издательство РАМН, 2011. 232 с.

15. Zhou J., Li L. Effect of single or repeated restraint stress on the behavior and the brain monoamines neurotransmitters in rats. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*. 2008;17:772–774. doi: 10.3760/CMA.J.ISSN.1005-8559.2008.09.002.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Валерия Дмитриевна Винникова – ведущий инженер лаборатории системных механизмов эмоционального стресса и боли, Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия; vinnikova_vd@academpharm.ru

Алексей Владимирович Клименко – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории системных механизмов эмоционального стресса и боли, Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия; klimenko_av@academpharm.ru

Ольга Сергеевна Пак – младший научный сотрудник лаборатории системных механизмов эмоционального стресса и боли, Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия; pak_os@academpharm.ru

Сергей Сергеевич Перцов – доктор медицинских наук, член-корреспондент Российской академии наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор Научно-исследовательского института нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия; pertsov_ss@academpharm.ru

Статья поступила в редакцию 30.04.2025; одобрена после рецензирования 14.05.2025; принята к 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Valeria D. Vinnikova – Leading Engineer at the Laboratory of Systemic Mechanisms of Emotional Stress and Pain, Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia; vinnikova_vd@academpharm.ru

Aleksey V. Klimenko – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Systemic Mechanisms of Emotional Stress and Pain, Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia; klimenko_av@academpharm.ru

Olga S. Pak – Junior Researcher at the Laboratory of Systemic Mechanisms of Emotional Stress and Pain, Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia; pak_os@academpharm.ru

Sergey S. Pertsov – Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Director of the P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia; pertsov_ss@academpharm.ru

The article was submitted 30.04.2025; approved after reviewing 14.05.2025; accepted for publication 19.05.2025.