

Постстрессорные изменения уровня мРНК *il-6* и *bdnf* в гиппокампе и крови крыс с генетически детерминированным контрастным уровнем возбудимости нервной системы

Е.Ю. Маянова¹, С.А. Новожилова¹, И.Г. Шалагинова¹, Т.Г. Зачепило², Н.А. Дюжикова²

¹ ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, 14, Россия

² ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук», 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6, Россия

Адрес для корреспонденции: shalaginova_i@mail.ru

Аннотация

Нейровоспаление рассматривают как один из механизмов, с помощью которых стресс потенциально может приводить к нарушению функций ЦНС. Генетические факторы, которые повышают риск развития постстрессорного нейровоспаления, исследованы недостаточно. Генетически детерминированная возбудимость нервной системы может являться одним из индивидуальных факторов риска развития постстрессорных нарушений, в том числе, связанных с особенностями формирования и течения нейровоспаления.

Целью данной работы являлось изучение постстрессорного изменения экспрессии генов провоспалительного *il-6* в крови и гиппокампе и противовоспалительного цитокина *bdnf* в крови у крыс с генетически детерминированным высоким и низким уровнями возбудимости нервной системы.

Были использованы селекционные животные, самцы двух линий крыс в возрасте 5 месяцев: с высоким порогом (ВП) возбудимости нервной системы (низковозбудимые) и низким порогом (НП) возбудимости нервной системы (высоковозбудимые) из биокolleкции ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН. Модель стресса — длительное эмоционально-болевое стрессирование по схеме К. Гехта. Экспериментальных и контрольных животных декапитировали через 24 часа, 7 дней и 24 дня после окончания стрессового воздействия. Изменения уровня мРНК генов *il-6* и *bdnf* оценивали с помощью ПЦР в реальном времени.

Хронический стресс приводил к значимому увеличению уровня мРНК *il-6* в гиппокампе только у высоковозбудимых животных через 24 дня после окончания стрессирования. В крови уровень мРНК данного цитокина повышался только у низковозбудимых крыс. Экспрессия гена *bdnf* в крови не менялась в ответ на стресс ни у одной из линий.

Ключевые слова: *il-6*, *bdnf*, нейровоспаление, стресс, возбудимость нервной системы, крысы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Маянова Е.Ю., Новожилова С.А., Шалагинова И.Г., Зачепило Т.Г., Дюжикова Н.А. Постстрессорные изменения уровня мРНК *il-6* и *bdnf* в гиппокампе и крови крыс с генетически детерминированным контрастным уровнем возбудимости нервной системы. *Регенерация органов и тканей*. 2023;1(2):76–84. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2023-2-76-84>

Поступила 30.10.2023

Обработана 20.11.2023

Принята к публикации 01.12.2023

Post-stress changes in *il-6* and *bdnf* mRNA levels in the hippocampus and blood of rats with a genetically determined contrast level of nervous system excitability

Ekaterina Yu. Mayanova¹, Sofiya A. Novozhilova¹, Irina G. Shalaginova¹,
Tatyana G. Zachepilo², Natalia A. Dyuzhikova²

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University, 236041, Kaliningrad, Alexandra Nevskogo str., 14, Russia

² Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, 199034, Saint-Petersburg, Makarova emb., 6, Russia

Correspondence address: shalaginova_i@mail.ru

Abstract

Neuroinflammation is considered as one of the mechanisms by which stress can potentially lead to a disturbance of the functions of the central nervous system. The presence of neuroimmune dysfunction after stress, and what genetic factors increase the risk of post-stress neuroinflammation has not been sufficiently investigated. Genetically determined excitability of the nervous system is a promising marker of individual vulnerability to stress, manifested in post-stress disorders associated with the specifics of the formation of neuroinflammation.

The aim of this work was to study post-stress changes in the expression of pro-inflammatory *il-6* genes in the blood and hippocampus and anti-inflammatory cytokine *bdnf* in the blood of rats with genetically determined high and low levels of excitability of the nervous system.

Breeding animals were used, males of two strains of rats aged 5 months: with a high threshold (HT) of excitability of the nervous system (low excitable) and a low threshold (LT) of excitability of the nervous system (high excitable) from the biological collection of the Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences. The stress model is a long-term emotional and painful stress according to the scheme of K. Hecht. Experimental and control animals were decapitated 24 hours, 7 days and 24 days after the end of stress exposure. Changes in the mRNA level of the *il-6* and *bdnf* genes were evaluated using real-time PCR.

Chronic stress led to a significant increase in the level of *il-6* mRNA in the hippocampus only in high excitable animals 24 days after the end of stress. In the blood, the mRNA level of this cytokine increased only in low-excitable rats. The expression of the *bdnf* gene in blood did not change in response to stress in any of the strains.

Keywords: *il-6*, *bdnf*, neuroinflammation, stress, nervous system excitability, rats

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Mayanova E.Yu., Novozhilova S.A., Shalaginova I.G., Zachepilo T.G., Dyuzhikova N.A. Post-stress changes in *il-6* and *bdnf* mRNA levels in the hippocampus and blood of rats with a genetically determined contrast level of nervous system excitability. *Tissue and organ regeneration*. 2023;1(2): 76–84. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2023-2-76-84>

Received 30.10.2023

Revised 20.11.2023

Accepted 01.12.2023

Список сокращений:

IL-6 — интерлейкин-6, interleukin-6

IL-1b — интерлейкин-1b, interleukin-1b

BDNF — нейротрофический фактор головного мозга, brain-derived neurotrophic factor

НП — линия крыс с низким порогом, высокой возбудимостью

ВП — линия крыс с высоким порогом, низкой возбудимостью

Введение

Современная биомедицина далека от понимания патогенеза постстрессорных расстройств, отчасти из-за полигенной природы генетического риска, многообразия средовых факторов риска и неоднородности используемых исследователями методологий [1]. Одним из механизмов, лежащих в основе воздействия стрессовой реакции на функциональное состояние мозга, является нейровоспаление. Нейровоспаление — это процесс, который включает активацию микроглии и астроглии. Эти клетки выделяют провоспалительные цитокины и хемокины, которые могут привести к активации дополнительных глиальных клеток и привлечению периферических иммунных клеток в головной мозг [2].

Интерлейкин-6 (interleukin-6, IL-6) представляет собой провоспалительный цитокин и играет важную роль в иммунной регуляции и воспалительных процессах в нервной системе. Он также может влиять на функции нейронов, в том числе на обучение и память, а также на регуляцию сна и бодрствования [3].

Нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) относят к противовоспалительным цитокинам, это нейротрофин, ответственный за пролиферацию, дифференцировку, выживание нейрональных и ненейрональных клеток, что делает его критически важным для функционального состояния нервной системы. BDNF можно количественно определить в цельной периферической крови, сыворотке или плазме. Кроме того, BDNF свободно пересекает гематоэнцефалический барьер. Таким образом, BDNF в сыворотке и плазме тесно связаны с BDNF центральной нервной системы. В исследовании с участием людей, в котором сравнивали уровень BDNF в крови у пациентов с большим депрессивным расстройством, биполярным расстройством и у здоровых лиц контрольной группы, обнаружен

низкий уровень BDNF у пациентов по сравнению с контрольной группой [4].

Среди факторов генетического риска развития постстрессорных нарушений особый интерес представляет генетически детерминированный уровень возбудимости нервной системы, поскольку порог возбудимости является объективно измеряемой характеристикой функционального состояния нервной системы.

Возбудимость определяется как способность нервных клеток генерировать и передавать электрические импульсы в ответ на различные стимулы [5], совпадая с идеями И.П. Павлова о роли генетически детерминированной возбудимости в поведении [6]. Линии крыс с контрастной возбудимостью (ВП — высокий порог, низкая возбудимость и НП — низкий порог, высокая возбудимость) были селектированы в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН по порогу возбудимости большеберцового нерва. Различия в порогах сохраняются в нервно-мышечной системе и в ЦНС, включая ретикулярную формацию среднего мозга, гиппокамп и миндалину [7, 8]. На данный момент эти линии крыс не генотипированы и вклад конкретных генетических факторов в формирование высокого и низкого порогов возбудимости не выяснен. Тем не менее исследования показали межлинейные различия: крысы высоковозбудимой линии характеризуются повышенной активностью щитовидной железы, высоким базальным уровнем кортикостерона, высоким уровнем дофамина в миндалине, а также более высоким содержанием кальция в мозге и кальмодулина в гиппокампе по сравнению с линией ВП [7–9]. В поведенческих тестах высоковозбудимые крысы (НП) проявляют высокую эмоциональность, низкий порог агрессии, повышенную способность к выработке условного рефлекса активного и пассивного избегания и стереотипное поведение. Низковоозбудимые (ВП) крысы характеризуются низкой эмоциональностью,

высоким порогом агрессии и способностью к условному рефлексу активного избегания [8].

Предыдущие исследования показали, что высоковозбудимые крысы линии НП (низкий порог, высокая возбудимость) демонстрируют через 24 дня после окончания длительного эмоционально-болевого стрессирования увеличение уровня мРНК провоспалительного цитокина IL-1b в гиппокампе и миндалях по сравнению с контрольной группой. При этом в крови, напротив, уровень мРНК данного цитокина у экспериментальных животных высоковозбудимой линии снижается через сутки после окончания стресса [10].

Таким образом, периферические маркеры стресса, являясь перспективными для использования в медицине, не всегда отражают соответствующие изменения в мозге, и потому сопоставление уровня экспрессии генов про- и противовоспалительных молекул в крови и мозге предположительно позволит лучше понять механизмы постстрессорного повреждения мозговой ткани.

Поскольку гиппокамп считают одной из ключевых структур мозга, вовлеченных в патогенез постстрессорных расстройств [11], целью данного исследования было изучить изменения уровня мРНК генов *il-6* в крови и гиппокампе и *bdnf* в крови крыс с высокой и низкой возбудимостью нервной системы на разных сроках после длительного эмоционально-болевого стресса.

Материалы и методы

Объект исследования

Исследование проводили на пятимесячных самцах крыс линий, селективированных по величине порога возбудимости нервной системы: с высоким (ВП) и низким (НП) порогами возбудимости. Средняя масса животного в момент декапитации составляла 450 г. Исходным материалом для селекции были крысы линии Вистар. Отбор проводился по значению порога нервно-мышечной возбудимости в тесте на раздражение электрическим током большеберцового нерва *n. tibialis* (прямоугольные электрические импульсы длительностью 2 мс). В первых двух поколениях были скрещены полные сиблинги. Начиная с третьего поколения внутрилинейное скрещивание проводилось в случайном порядке. Начиная с 10-го поколения размножение достигло плато. В то же время 4-кратные различия между линия-

ми значительно превышали внутрилинейную изменчивость [8]. Линии принадлежат биокolleкции ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН (ИФ РАН) (№ ГЗ 0134-2018-0003).

Животные содержались в стандартных условиях со свободным доступом к воде и пище, условия освещенности регулировались автоматически (12 часов — свет, 12 часов — темнота). При проведении экспериментов были соблюдены все требования, закрепленные в директивах Совета Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации об использовании животных для экспериментальных исследований. Протоколы опытов также были утверждены комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

В данном исследовании использовались 36 контрольных и 36 экспериментальных животных.

В качестве модели хронического стресса применяли эмоционально-болевое стрессирование по схеме К. Гехта [8].

Воздействие осуществлялось ежедневно на протяжении 15 дней в течение 13 минут: подача шести неподкрепляемых (10 с) и шести подкрепляемых током (2,5 мА, 2 мс) световых сигналов по стохастической схеме. Межсигнальный интервал составлял одну минуту. Чередование с вероятностью 0,5 условных и безусловных стимулов не позволяло выработать у крыс условный рефлекс. Контрольные группы животных (линии НП и ВП) не стрессировали.

Выделение РНК и обратная транскрипция

Через 24 часа, 7 и 24 дня после окончания протокола стрессирования экспериментальные ($n = 36$) и контрольные ($n = 36$) животные подвергались декапитации и извлечению мозга, в частности гиппокампа. После этого пробы гомогенизировали и проводили выделение суммарной РНК с помощью набора ExtractRNA (Евроген, Россия, кат. № BC032) по протоколу производителя, далее проводилось измерение концентрации экстрагированной РНК с помощью спектрофотометра. Забор крови производился при декапитации через 24 часа и 24 дня после длительного эмоционально-болевого стрессирования, экстракцию суммарной РНК из цельной крови проводили по протоколу, описанному выше.

Таблица 1. Последовательности праймеров

Название	Последовательность	Продукт, п.н.	Температура отжига, °С
<i>il-6</i>	прямой 5'-GCCTTCTTGGGACTGATGTT-3'	209	60
	обратный 5' GCATCATCGCTGTTTCATACAATC-3'		
<i>bdnf</i>	прямой 5'-CTGTCGCACGGTCCCCATT-3'	142	60
	обратный 5'-TTCTCGTCTGCCCAAAGCA-3'		
<i>gapdh</i>	прямой 5'- GTTTGTGATGGGTGTGAACC -3'	170	60
	обратный 5'- TCTTCTGAGTGGCAGTGATG -3'		

После этапа выделения суммарной РНК проводились измерения концентрации экстрагированной РНК для каждого отдельного образца методом спектрофотометрии (NanoDrop IM-PLN). Синтез комплементарной ДНК (обратная транскрипция) был произведен в соответствии с инструкцией к набору MMLV RT kit (Евроген, Россия, кат. № SK022S), концентрация РНК — 100 нг/мкл.

ПЦР в реальном времени

Для оценки экспрессии генов изучаемых цитокинов проводилась ПЦР в реальном времени. Для этого были подобраны ген-специфичные праймеры к генам *il-6* и *bdnf* с помощью Primer BLAST базы NCBI. В качестве флуоресцирующей метки использовался интеркалирующий краситель SYBR Green (смесь qPCRmix-HS SYBR, Евроген, Россия, кат. № PK147L). В качестве референсного гена использовался *gapdh* (глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназа). Также для каждого гена устанавливался негативный контроль, и ПЦР проводили в трех технических повторностях. Протокол ПЦР: 1) 95 °С — 5 минут; 2) 95° С — 15 секунд; 3) 59 °С — 15 секунд; 4) 72 °С — 15 секунд; далее циклы 2–4 повторяли 40 раз.

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы Prism 9. Нормальность распределения данных определяли с помощью теста Шапиро — Уилка. Для сравнительного анализа показателей между группами в качестве критерия был использован t-тест для двух независимых выборок. Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты ПЦР-анализа интерпретировались с помощью метода $\Delta\Delta C_t$, который основан на оценке уровня экспрессии целевого гена по отношению к референсному.

Результаты

Длительное эмоционально-болевое воздействие не приводило к изменению уровня провоспалительного *il-6* в гиппокампе низковольтных животных линии ВП ни в одной из временных точек после окончания стрессирования. У крыс высоковольтной линии НП обнаружено значимое по сравнению с контролем увеличение ($p \leq 0,05$, $n = 6$) уровня мРНК данного цитокина в гиппокампе через 24 дня после окончания стрессирования (рис. 1).

В крови значимое увеличение уровня мРНК гена *il-6* выявлено у низковольтных крыс линии ВП через 24 часа после окончания стрессирования по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,0015$, $n = 6$) (рис. 2), тогда как у крыс высоковольтной линии НП эффектов стресса на уровень мРНК данного цитокина в крови не обнаружено.

Как видно из рисунка 3, значимых изменений в уровне мРНК нейротрофина *bdnf* в крови крыс исследуемых линий в ответ на стресс не обнаружено.

Обсуждение результатов

Нами обнаружено значимое увеличение уровня мРНК провоспалительного цитокина IL-6 в гиппокампе крыс высоковольтной линии НП через 24 дня после окончания длительного эмоционально-болевого стрессирования. Эти данные согласуются с обнаруженным ранее значимым увеличением уровня мРНК другого провоспалительного цитокина IL-1b в гиппокампе животных данной линии на том же сроке — 24 дня [10]. В совокупности с тем фактом, что усиление экспрессии гена *il-1b* наблюдалось у животных линии НП так же и в миндалине, можно предполагать, что к этому сроку в мозге крыс с низким порогом и высокой возбудимостью развивается более выраженное

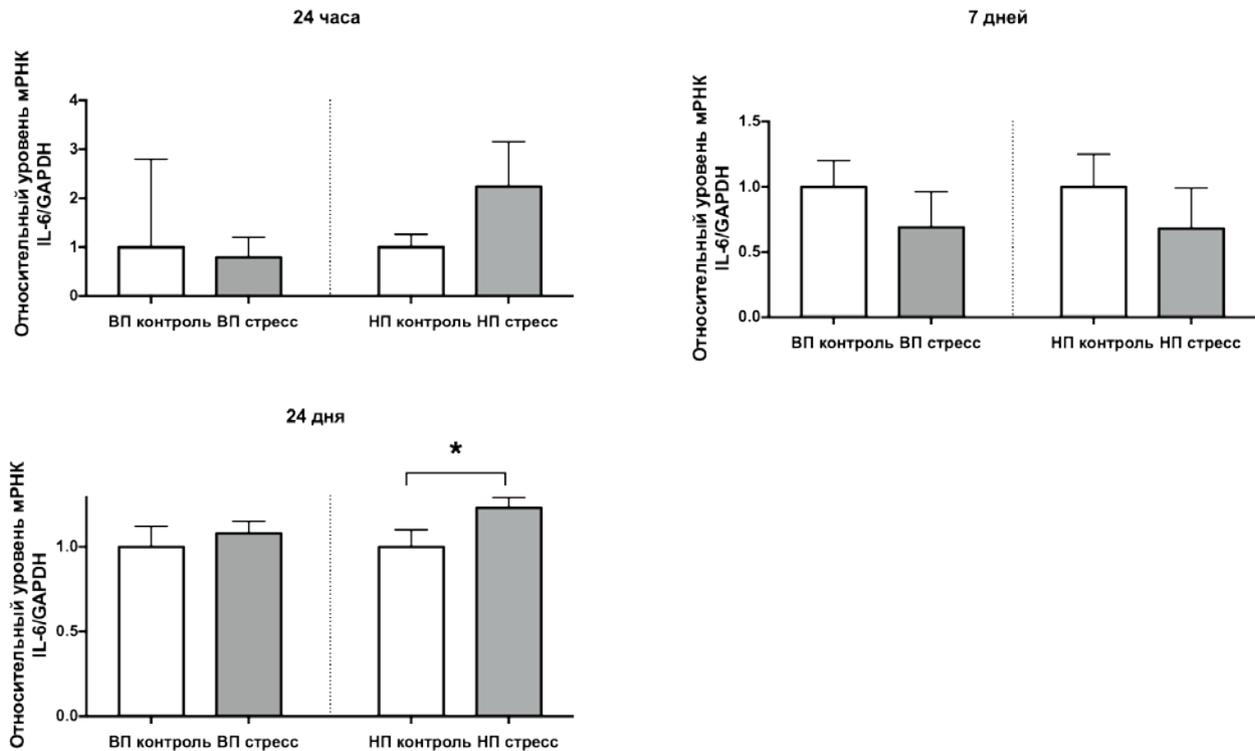


Рис. 1. Уровень мРНК гена *il-6* в гиппокампе крыс с высоким и низким порогами возбудимости через 24 часа, 7 и 24 дня после длительного эмоционально-болевого стрессирования. Здесь и далее на рисунках отображены средние и SEM, *t*-тест Стьюдента, (* $p \leq 0,05$, $n = 6$).

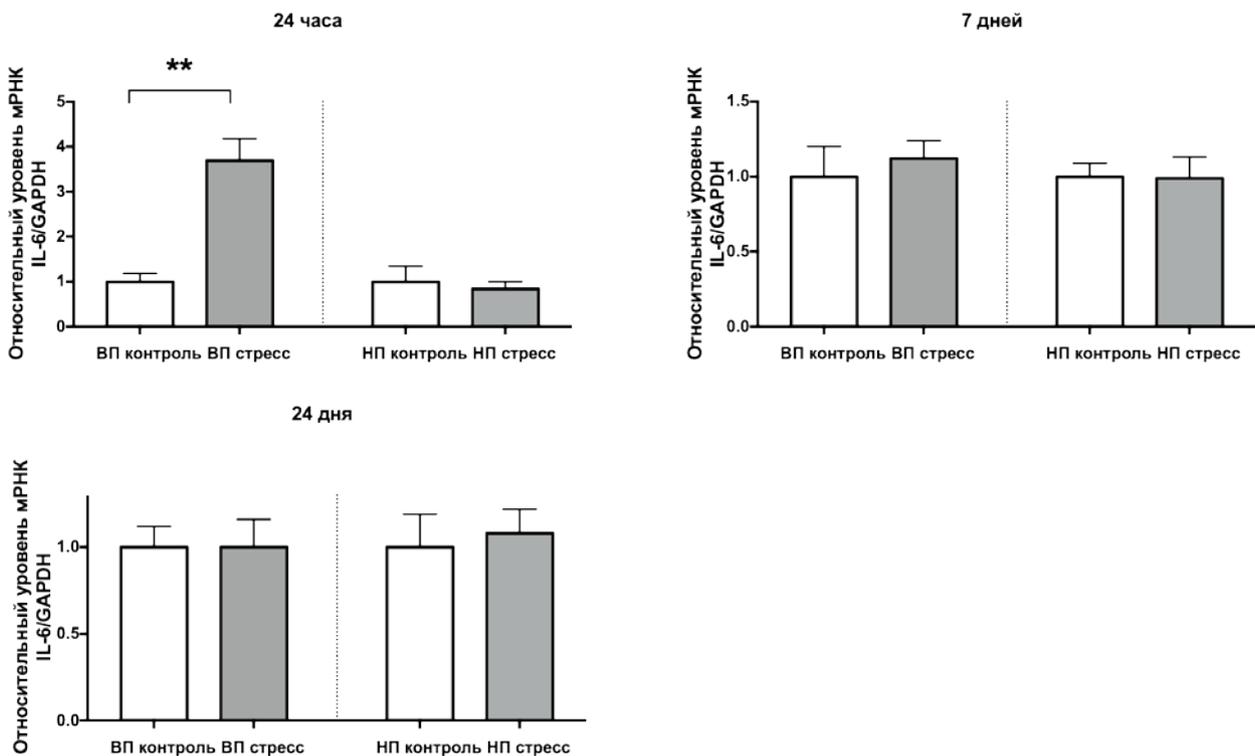


Рис. 2. Уровень мРНК гена *il-6* в крови крыс с высоким и низким порогами возбудимости через 24 часа, 7 и 24 дня после длительного эмоционально-болевого стрессирования. *t*-тест Стьюдента, (** $p \leq 0,0001$, $n = 6$)

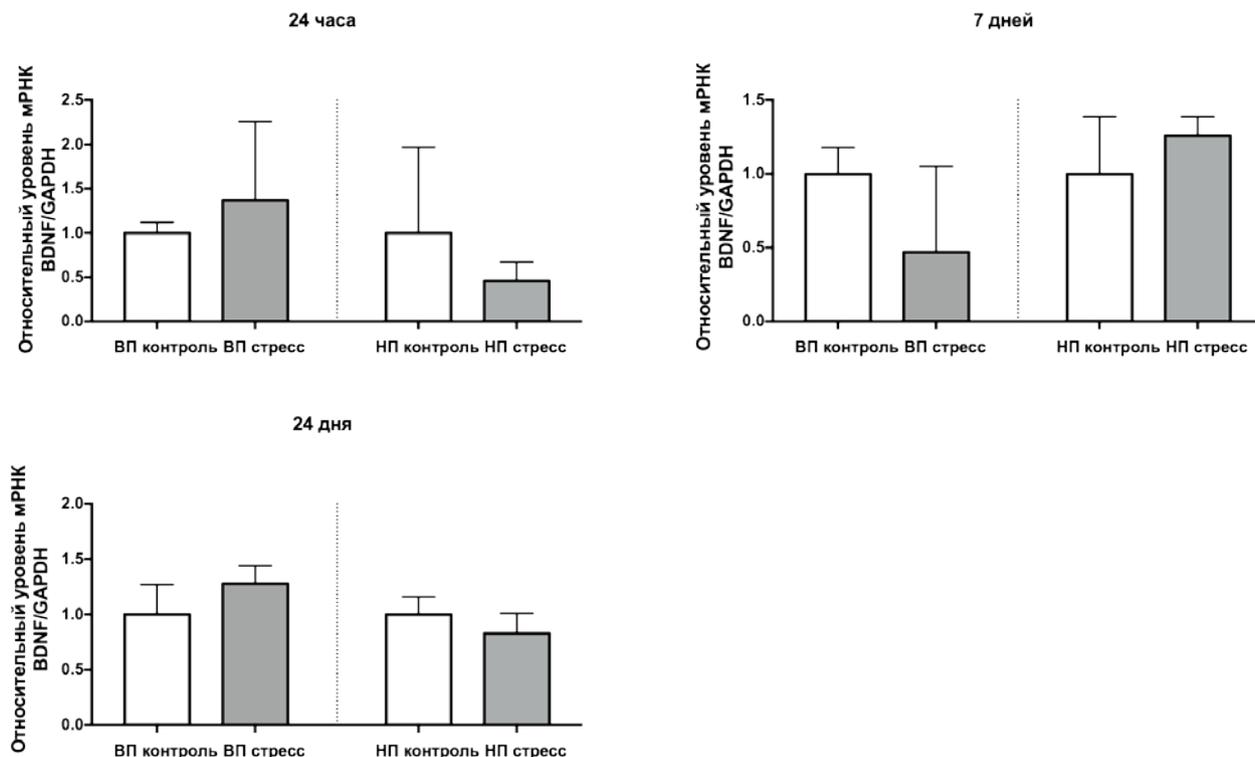


Рис. 3. Уровень мРНК гена *bdnf* в крови крыс с высоким и низким порогами возбудимости через 24 часа 7 и 24 дня после длительного эмоционально-болевого стрессирования. *t*-тест Стьюдента ($n = 6$)

нейровоспаление по сравнению с линией ВП, у которой уровень мРНК IL-1 β значимо увеличивается только в гиппокампе [10], а изменений уровня мРНК IL-6 не обнаружено.

Значимое влияние стресса на уровень мРНК гена *il-6* в крови обнаружено только у низковозбудимых крыс: через 24 часа после окончания стрессирования уровень мРНК в экспериментальной группе значимо выше, чем в контроле. Данный факт показывает, что периферические изменения мРНК провоспалительных молекул могут не соответствовать тем изменениям, которые наблюдаются в мозге. Согласно данным литературы, усиление воспаления в крови наблюдается при низких дозах глюкокортикоидов, на ранних сроках после стресса и/или при остром стрессорном воздействии. В то время как высокие дозы гормонов стресса, хроническое воздействие и присутствие глюкокортикоидов после воспаления, как правило, оказывают противовоспалительное действие [12]. Более поздние эффекты, связанные с хроническим действием стрессора, по-видимому, призваны обеспечить контроль над потенциально разрушительными последствиями чрезмерно активного иммунного ответа в острой фазе. Таким образом, веро-

ятно, мы наблюдали естественную адаптивную реакцию у крыс линии ВП, которая проявлялась в усилении провоспалительного сигналинга в крови на ранних сроках после стрессового воздействия, и данная реакция отсутствовала у высоковозбудимых животных линии НП.

Нами не обнаружено значимых изменений в уровне мРНК гена *bdnf* в ответ на стресс в крови у животных обеих линий, при этом ранее установлено, что у крыс высоковозбудимой линии НП наблюдается снижение уровня мРНК этого нейротрофического фактора в префронтальной коре и гиппокампе на разных сроках после стресса [13]. Таким образом, эти данные — еще одно свидетельство в пользу того, что периферические маркеры могут не всегда напрямую отражать изменения, происходящие в мозге.

Для уточнения механизмов и динамики развития нейровоспаления в мозге крыс линий с генетически детерминированной высокой и низкой возбудимостью необходимы дополнительные исследования в отношении уровней мРНК других про- и противовоспалительных цитокинов, а также постстрессорных изменений в уровне экспрессии соответствующих белков.

Литература

1. Fenster RJ, et al. Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder: from mouse to man. *Nature Reviews Neuroscience*. 2018;19(9):535–551.
2. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev*. 2018;98(1): 477–504.
3. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012;8:1254–1266.
4. Thakkar, B, Acevedo EO. BDNF as a biomarker for neuropathic pain: Consideration of mechanisms of action and associated measurement challenges. *Brain and Behavior*. 2023;13(e2903). DOI: 10.1002/brb3.2903
5. Rossini PM, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an IFCN Committee. *Clin. Neurophysiol*. 2015;126(6):1071–1107.
6. Павлов ИП. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. М.: Юрайт. 2024. 362 с.
7. Сиваченко ИБ, и др. Импульсная активность и нестабильность генома нейронов миндалевидного комплекса у крыс селектированных линий с контрастной возбудимостью нервной системы в нормальных и стрессовых условиях. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2020;70(5):655–667.
8. Вайдо АИ, Ширяева НВ, Павлова М. Б. и др. Селектированные линии крыс с высоким и низким порогом возбудимости: модель для изучения дезадаптивных состояний, зависящих от уровня возбудимости нервной системы. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018;3:12–22.
9. Вайдо АИ, Дюжикова НА, Ширяева НВ и др. Системный контроль молекулярно-клеточных и эпигенетических механизмов долгосрочных последствий стресса. *Генетика*. 2009;45(3):342–348.
10. Shalaginova IG, Tuchina OP, Turkin AV, Vylegzhanina AE, Nagumanova AN, Zachepilo TG, et al. The Effect of Long-Term Emotional and Painful Stress on the Expression of Proinflammatory Cytokine Genes in Rats with High and Low Excitability of the Nervous System. *J Evol Biochem Physiol*. 2023;59(2):642–652. DOI: 10.1134/S0022093023020291
11. Khan A, Geiger L, Czéh B. Stress-Induced Morphological, Cellular and Molecular Changes in the Brain—Lessons Learned from the Chronic Mild Stress Model of Depression. *Cells*. 2020;9. DOI: 10.3390/cells9041026
12. Sorrells SF, Sapolsky RM. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain. Behav. Immun*. 2007;21(3):259–272.
13. Шалагинова ИГ, Зачепило ТГ, Дюжикова НА. Влияние длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия на экспрессию гена *bdnf* в мозге крыс с контрастной возбудимостью нервной системы. *Медицинский академический журнал*. 2023;23(1):67–74. DOI: 10.17816/MAJ119980

Об авторах

Маянова Екатерина Юрьевна — студент, Высшая школа живых систем, БФУ им. И. Канта.

Новожилова София Андреевна — студент, Высшая школа живых систем, БФУ им. И. Канта.

Шалагинова Ирина Геннадьевна — к.б.н., старший преподаватель, Образовательно-научный кластер «МедБио», БФУ им. И. Канта.

Зачепило Татьяна Геннадьевна — к.б.н., зав. лабораторией генетики ВНД, Институт физиологии им. И.П. Павлова (РАН).

Дюжикова Наталья Алековна — д.б.н., директор Института физиологии им. И.П. Павлова (РАН).

Маянова Е.Ю., Новожилова С.А., Шалагинова И.Г., Зачепило Т.Г., Дюжикова Н.А.
Постстрессорные изменения уровня мРНК *il-6* и *bdnf* в гиппокампе и крови крыс...

Authors

Ekaterina Y. Mayanova — student, Higher School of Living Systems, Immanuel Kant Baltic State University.

Sofia A. Novozhilova — student, Higher School of Living Systems, Immanuel Kant Baltic State University.

Irina G. Shalaginova — Ph.D., senior lecturer, Educational and scientific cluster “MedBio”, Immanuel Kant Baltic State University.

Tatyana G. Zachepilo — Ph.D., head of Biological Sciences, Laboratory of Genetics of the higher nervous activity, I.P. Pavlov Institute of Physiology (RAS).

Natalia A. Dyuzhikova — Doctor of Biological Sciences, director of the I.P. Pavlov Institute of Physiology (RAS).