



Каримов Д.Д.^{1,2}, Гизатуллина А.А.¹, Ахмадеев А.Р.¹, Якупова Т.Г.¹, Хмель А.О.¹,
Рябова Ю.В.¹, Валова Я.В.^{1,2}, Каримов Д.О.^{1,3}

Сочетанное влияние стресса и химического фактора на уровень тревожности крыс

¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», 450008, Уфа, Россия;

³ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», 105064, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Воздействие химических веществ потенциально способно вызывать различные неблагоприятные последствия для здоровья в зависимости от условий внешней и внутренней среды. Оксидативный стресс может усиливать реакции на психозомоциональные нагрузки, что приводит к ухудшению адаптации организма к стрессовым условиям. В частности, при исследовании влияния парацетамола в условиях стресса важно оценивать показатели поведенческих реакций, так как стресс может значительно модифицировать реакцию организма на фармакологические агенты.

Цель — оценить влияние сочетанного воздействия химического фактора и хронического стресса в условиях субхронического эксперимента на показатели поведенческих реакций.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на крысах Wistar, распределённых на группы: «Контроль», «Хронический стресс», «Парацетамол», «Сочетанное воздействие». Раз в неделю поведенческие показатели групп оценивались с помощью установок «Доска с отверстиями», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Вынужденное исследование открытого поля», «Многофункциональная клетка для измерения общей двигательной активности». Ткани гиппокампа для гистологического исследования фиксировали и подвергали стандартной процедуре гистологической проводки.

Результаты. Результаты «норкового теста» показали снижение исследовательской активности крыс опытных групп. Также показано снижение вертикальной активности в группе с сочетанным воздействием. В экспериментальных группах были более редкие и длительные эпизоды замирания в открытом поле. В группе, получавшей парацетамол, как и в группе сочетанного воздействия, наблюдалось снижение двигательной активности вследствие интоксикации, в то же время в группе «хронический стресс» выявлено повышение двигательной активности, что является маркёром высокого уровня тревожности. Также некоторые признаки повышенного уровня тревожности наблюдаются в группе сочетанного воздействия, но там они маскируются снижением двигательной активности вследствие интоксикации. Гистологическое исследование не показало патологических изменений в тканях мозга.

Ограничение исследования. Относительно небольшой размер выборки, использование одного вида животных и одной концентрации токсиканта.

Заключение. Наблюдаемые изменения в показателях поведенческих реакций группы сочетанного воздействия не позволили выявить значимого повышения уровня тревожности.

Ключевые слова: парацетамол; хронический стресс; «норковый тест»; двигательная активность; приподнятый крестообразный лабиринт; открытое поле; гиппокамп

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено биоэтической комиссией ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», протокол от 08.02.2024 г. № 01-02. Животные на протяжении всего исследования находились в стандартных условиях с двенадцатичасовым искусственным освещением в дневное время, относительно постоянным уровнем влажности (30–70%) и температурой воздуха плюс 20–25 °C. Манипуляции с животными проводились с соблюдением всех правил и требований базисных нормативных документов, в том числе «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Strasbourg, 1986) и Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

Для цитирования: Каримов Д.Д., Гизатуллина А.А., Ахмадеев А.Р., Якупова Т.Г., Хмель А.О., Рябова Ю.В., Валова Я.В., Каримов Д.О. Сочетанное влияние стресса и химического фактора на уровень тревожности крыс. *Гигиена и санитария*. 2026; 105(2): 200–206. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-2-200-206>
<https://elibrary.ru/ajlexj>

Для корреспонденции: Каримов Денис Дмитриевич, e-mail: karriden@gmail.com

Вклад авторов: Каримов Д.Д. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Гизатуллина А.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование; Ахмадеев А.Р., Якупова Т.Г., Хмель А.О., Рябова Ю.В., Валова Я.В. — сбор и обработка материала; Каримов Д.О. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Отраслевая научно-исследовательская программа Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России» по теме: «Изучение воздействия химического производственного фактора в условиях хронического стресса» № НИОКТР И124021200153-3.

Поступила: 21.02.2025 / Поступила после доработки: 14.04.2025 / Принята к печати: 26.06.2025 / Опубликовано: 13.03.2026

Denis D. Karimov^{1,2}, Alina A. Gizatullina¹, Aidar R. Akhmadeev¹, Tatyana G. Yakubova¹, Alexandra O. Khmel¹, Yulia V. Ryabova¹, Yana V. Valova^{1,2}, Denis O. Karimov^{1,3}

Combined effect of chronic stress and chemical factor on anxiety in rats

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation;

²Ufa University of Science and Technology, Ufa, 450008, Russian Federation;

³National Research Institute of Public Health named N.A. Semashko, Moscow, 105064, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Chemical exposure can cause a wide range of adverse health effects depending on external and internal environmental conditions. Oxidative stress can enhance responses to psychoemotional stress, which leads to a deterioration in body's adaptation to stressful conditions. In particular, when studying effect of paracetamol under stress, it is important to evaluate behavioral response indicators, since stress can significantly modify the body's response to pharmacological agents.

Objective. To evaluate an effect of the combined exposure to chemical factor and chronic stress to behavioral response indicators in conditions of the subchronic experiment.

Materials and methods. Experiment was conducted on Wistar rats divided into 4 groups: control, chronic stress, paracetamol, combined exposure. Once a week, behavioral indicators of the groups were assessed using the "Board with holes", "Elevated plus maze", "Forced exploration of the open field", "Multifunctional cage for measuring general motor activity" cages. Hippocampal tissues for histological examination were fixed and subjected to a standard histological processing procedure.

Results. Results of "hole board" show a decrease in exploratory activity in experimental groups rats. A decrease in vertical activity in combined exposure group is also shown. In experimental groups, there were rarer and longer freezing episodes in open field in paracetamol group, as in combined exposure group, a decrease in motor activity due to intoxication was observed, while in stress group a shown increase in motor activity is a marker of a high level of anxiety. Also some signs of increased level of anxiety are observed in combined exposure group, but there they are masked by motor activity decrease due to intoxication. Histological examination showed no pathological changes in brain tissue.

Limitations. Relatively small sample size, use of one animal species and one concentration of toxicant.

Conclusion. The changes observed in behavioral response indicators of combined exposure group revealed no significant increase in anxiety level.

Keywords: paracetamol; chronic stress; "Hole Board"; motor activity; elevated plus maze; open field; hippocampus

Compliance with ethical standards. The study was approved by the bioethical commission of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (protocol No. 01-02 of 02/08/2024). Throughout the study, the animals were kept under standard conditions with 12 hours of artificial lighting during the day, a relatively constant level of humidity (30–70%) and an air temperature of 20–25 °C. Manipulations with all animals were carried out strictly in compliance with the rules prescribed in basic regulatory documents, including the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and the Declaration of Helsinki on the Humane Treatment of Animals.

For citation: Karimov D.D., Gizatullina A.A., Akhmadeev A.R., Yakupova T.G., Khmel A.O., Ryabova Yu.V., Valova Ya.V., Karimov D.O. Combined effect of chronic stress and chemical factor on anxiety in rats. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2026; 105(2): 200–206. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-2-200-206> <https://elibrary.ru/ajlexj> (In Russ.)

For correspondence: Denis D. Karimov, e-mail: karriden@gmail.com

Contribution: Karimov D.D. — collection and processing of material, statistical processing, writing; Gizatullina A.A. — concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, editing; Akhmadeev A.R., Yakupova T.G., Khmel A.O., Ryabova Yu.V., Valova Ya.V. — collection and processing of material; Karimov D.O. — concept and design of the study, statistical processing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. Industry research program of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing for 2021–2025 "Scientific substantiation of the national system for ensuring sanitary and epidemiological well-being, managing health risks and improving the quality of life."

Received: February 21, 2025 / Revised: April 14, 2025 / Accepted: June 26, 2025 / Published: March 13, 2026

Введение

Стресс определяется как состояние организма, при котором гомеодинамическое равновесие оказывается под угрозой [1, 2]. Это происходит из-за субъективного восприятия широкого спектра реальных или предполагаемых проблем, которые являются стрессорами [3, 4]. Для уравнивания и поддержания наиболее гармоничного гомеодинамического состояния в организме существует высокоразвитая система стресса, которая служит саморегуляции и адаптации организма путём перенаправления энергии в соответствии с текущими потребностями [5]. Когда стрессоры превышают определённую степень тяжести или временной порог, запускается так называемая стрессовая реакция (борьба, бегство или замирание), состоящая из острых, последовательных, нормально адаптивных и ограниченных по времени компенсаторных реакций на разных уровнях эффекторных тканей. Это формирует хорошо организованный ответ как в центральной, так и в периферической нервной системе [6, 7].

Воздействие химических веществ потенциально способно вызывать различные неблагоприятные последствия

для здоровья в зависимости от условий внешней и внутренней среды. Оксидативный стресс может усиливать реакции на психоэмоциональные нагрузки, что приводит к ухудшению адаптации организма к стрессовым условиям [8, 9]. Комплексные исследования воздействия химических веществ дают возможность выявить взаимодействие химических веществ и других факторов стресса, которое можно подтвердить с помощью токсикологических методов [10].

Крысы являются стандартной моделью для изучения поведения, в том числе уровня тревожности, депрессии и когнитивных функций, благодаря их генетической однородности и хорошо изученной нейробиологии. В частности, при исследовании влияния парацетамола в условиях стресса важно оценивать поведенческие изменения, так как стресс может значительно модифицировать реакцию организма на фармакологические агенты [11–13].

Таким образом, *цель исследования* — оценить влияние сочетанного воздействия химического фактора и хронического стресса на поведенческие реакции крыс в условиях субхронического эксперимента.

Таблица 1 / Table 1

Дизайн исследования Study Design

Пол Sex	Количество животных в группе Numbers of animals in group	Вид воздействия Exposure mode	Вводимый препарат Chemical	Доза препарата, мг/кг Dose, mg/kg	Режим введения вещества Treatment
Самцы Males Самки Females	6 6	Контроль Control	H ₂ O (дист.) Water (dist)	Эквивалентный объём Equivalent volume	Внутрижелудочно, в рабочие дни в течение 28 дней Intragastrically, on work days for 28 days
Самцы Males Самки Females	6 6	Стресс Stress	H ₂ O (дист.) Water (dist)	Эквивалентный объём Equivalent volume	Внутрижелудочно, в рабочие дни в течение 28 дней Intragastrically, on work days for 28 days
Самцы Males Самки Females	6 6	Токсикант (парацетамол) Toxic compound (Acetamenophen)	Парацетамол Acetamenophen	1000	Внутрижелудочно, в рабочие дни в течение 28 дней Intragastrically, on work days for 28 days
Самцы Males Самки Females	6 6	Токсикант + стресс Toxic compound + Stress	Парацетамол Acetamenophen	1000	Внутрижелудочно, в рабочие дни в течение 28 дней Intragastrically, on work days for 28 days

Материалы и методы

Исследование проведено на 48 белых аутбредных крысах с массой тела 190–210 г. Экспериментальных животных содержали в помещениях вивария со стандартными условиями, одинаковыми для всех групп животных. При уходе за животными, питании и проведении экспериментов руководствовались базисными нормативными документами: ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», рекомендациями Комитета по экспериментальной работе с использованием животных при Минздраве России, рекомендациями ВОЗ, рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Условия проведения и вывода животных из эксперимента соответствовали международным принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Животные выводились из эксперимента путём эвтаназии с помощью углекислого газа с последующей декапитацией и вскрытием.

Перед началом исследования животных методом случайной выборки разделили на четыре экспериментальные группы по 6 самцов и 6 самок в каждой (табл. 1).

Моделирование состояния хронического стресса у крыс из групп стресса и сочетанного воздействия проводили согласно Matisz и соавт. [14]. Ежедневно на животных данных групп воздействовали стрессорами в соответствии с графиком (табл. 2).

Животным из групп «Парацетамол» и «Сочетанное воздействие» один раз в сутки в рабочие дни внутрижелудочно с помощью зонда вводили водный раствор парацетамола — 1000 мг/кг массы тела (100 мг/см³). Согласно литературным данным, парацетамол гепатотоксичен для крыс в дозах до 1500 мг/кг м. т. Животным из контрольной и стрессированной групп один раз в сутки в рабочие дни внутрижелудочно с помощью зонда вводили эквивалентный объём дистиллированной воды без примесей. Поведенческие показатели активности животных всех групп оценивали один раз в неделю с помощью тестов «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Вынужденное исследование открытого поля», «Двигательная активность», «Норковый тест». Одно

Таблица 2 / Table 2

График воздействия стрессоров Stress exposure

Неделя Week	Понедельник Monday	Вторник Tuesday	Среда Wednesday	Четверг Thursday	Пятница Friday
1	Социальная изоляция (1,5 ч). Отсутствие корма (24 ч) Social isolation (1.5 hours). Hunger (24 hours)	Имобилизация (30–60 мин) Immobilisation (30–60 min)	Социальная изоляция (20 ч) Social isolation (20 hours)	Шум (2 ч). Освещение комнаты в ночное время (12 ч) Noise (2 hours). Jetlag (12 hours)	Отсутствие воды (24 ч) Thirst (24 hours)
2	Шум (2 ч) Noise (2 hours)	Имобилизация (30 мин) Immobilisation (30 min)	Социальная изоляция (20 ч) Social isolation (20 hours)	Шум (1,5 ч) Noise (1,5 hours)	Отсутствие воды (24 ч) Thirst (24 hours)
3	Социальная изоляция (2 ч) Social isolation (2 hours)	Имобилизация (60 мин) Immobilisation (60 min)	Социальная изоляция (20 ч) Social isolation (20 hours)	Шум (2 ч). Освещение комнаты в ночное время (12 ч) Noise (2 hours). Jetlag (12 hours)	Отсутствие воды (24 ч) Thirst (24 hours)
4	Социальная изоляция (2 ч). Имобилизация (30 мин) Social isolation (2 hours). Immobilisation (30 min)	Отсутствие корма (24 ч) Hunger (24 hours)	Социальная изоляция (20 ч) Social isolation (20 hours)	Шум (2 ч). Освещение комнаты в ночное время (12 ч) Noise (2 hours). Jetlag (12 hours)	Отсутствие воды (24 ч) Thirst (24 hours)

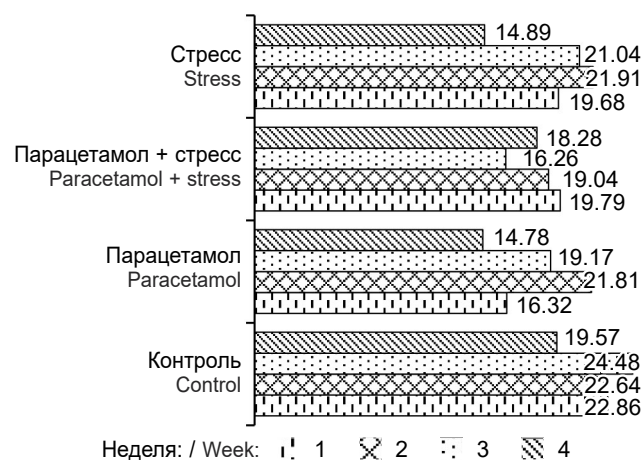


Рис. 1. Частота заглядываний в «норки» крыс изучаемых групп.

Fig. 1. Frequency of peering into "holes" among rats in studied groups.

животное в день проходило не более одного теста. Все тесты проводили в первой половине дня.

Норковый тест проводили с помощью доски 40×40 см с 16 отверстиями (UgoBasil, Италия). Оценивали количество опусканий мордочки в отверстия (количество заглядываний в «норки»). Тест проводился в течение пяти минут. Вертикальную и горизонтальную двигательную активность определяли с помощью многофункциональной клетки для оценки общей активности (UgoBasil, Италия). Время теста — 10 мин. Для оценки тревожности применяли установку приподнятый крестообразный лабиринт (UgoBasil, Италия) с длиной рукавов 110 см и высотой бортов 40 см. Результаты фиксировались с помощью видеокамеры и системы видеотрекинга ANY-maze (Sloelting and Co., США). Определяли время нахождения в лабиринте, дистанцию, количество заходов, количество эпизодов замирания, время замирания в центре, закрытых и открытых рукавах. Время теста — 5 мин. Тест «Вынужденное исследование открытого поля» проводили с помощью квадратной установки (UgoBasil, Италия) со сторонами 95 см и высотой бортов 40 см. Результаты фиксировались с помощью видеокамеры и системы видеотрекинга ANY-maze (Sloelting and Co., США). Время теста — 5 мин.

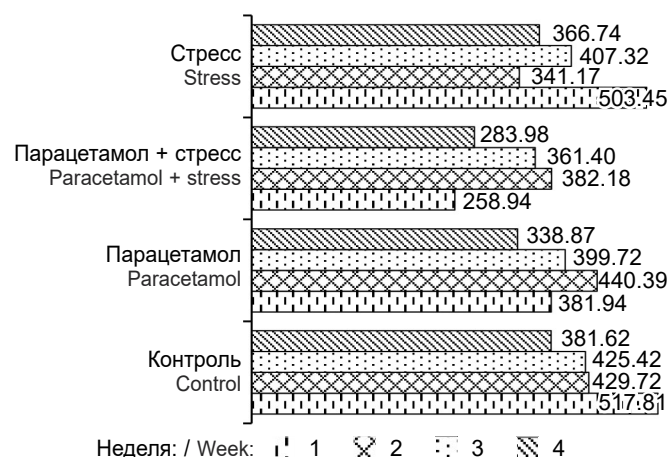


Рис. 2. Общая вертикальная двигательная активность крыс изучаемых групп.

Fig. 2. General vertical motor activity among rats in studied groups.

Ткани гиппокампа для гистологического исследования фиксировали в 10%-м нейтральном формалине на фосфатном буфере и подвергали стандартной процедуре гистологической проводки для заливки в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм, сделанные на микротоме Leica, окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование выполняли с помощью имиджинговой системы Celena X (окуляр $\times 10$, объектив $\times 20$).

Статистический анализ в рамках данного исследования был выполнен с использованием теста Вилкоксона для выявления изменений в значениях показателей. Проверка на нормальность распределения показателей проводилась с помощью теста Шапиро — Уилка, различия между группами выявляли с использованием дисперсионного анализа или теста Краскела — Уоллиса. Расчёты проводили с использованием пакетов pandas, numpy, matplotlib, seaborn и scirpy на языке программирования Python версии 3.11, использована среда Visual Studio Code. Для учёта множественных сравнений и контроля уровня ошибок первого рода была использована поправка Холма — Бонферрони.

Результаты

Результаты «норкового теста» показывают, что крысы из контрольной группы чаще остальных заглядывают в «норки» (рис. 1; $p = 0,001$). При анализе показателя за каждую неделю подтверждаются значимые различия между группами, они сохранялись и при разделении выборки по признаку пола. При проведении теста Вилкоксона не наблюдалось изменений со временем в количестве заглядываний в «норки». Таким образом, мы видим, что воздействие как химического, так и нервно-психического стрессоров снижает исследовательскую активность крыс.

При изучении общей горизонтальной двигательной активности не были выявлены изменения в группах. Анализ общей вертикальной активности показал значимое повышение на второй неделе у стрессированных крыс. Также были установлены значимые различия вертикальной активности между группами крыс на 1-й неделе эксперимента (рис. 2; $p = 0,004$), на более поздних сроках эксперимента различия не были значимыми. Уменьшение вертикальной активности наблюдается в группе с сочетанным воздействием парацетамола и стресса, различия сохранялись на протяжении всего эксперимента, однако значимы были только на 1-й неделе. При сравнении показателей активности каждой группы между разными повторами эксперимента значимые различия обнаружены только между активностью на первой и второй неделе у крыс, подвергавшихся стрессу без химического воздействия. При разделении выборки по признаку пола аналогичные значимые различия были показаны между группами самцов, но не самок.

Анализ поведения крыс в тесте «Вынужденное исследование открытого поля» показал, что группы не различались по средней дистанции, пройденной в тесте. В контрольной группе на первой неделе эксперимента выявлены эпизоды замирания на более короткое время по сравнению с остальными группами ($p = 0.032$). Крысы, получавшие парацетамол, за первую неделю прошли значимо меньшую общую дистанцию ($p = 0,001$). Самцы значимо реже пересекали периферию на 1-й неделе эксперимента ($p = 0,001$) и реже исследовали центральную зону начиная со второй недели ($p = 0,027$). На 1-й неделе самки реже пересекали центр и периферию по сравнению с остальными группами ($p < 0,001$). Всё это говорит о снижении двигательной активности из-за интоксикации парацетамолом. Крысы стрессированной группы значимо чаще исследовали центральную ($p = 0,001$) и субпериферическую ($p = 0,007$) зоны открытого поля и проводили там значимо больше времени ($p = 0,002$ и $0,046$ соответственно), что может свидетельствовать о повышенной тревожности животных в данной группе. Животные группы сочетанного воздействия имели повышенный уровень тревожности, вместе с тем интоксикация парацетамом

лом вызывала снижение двигательной активности, поэтому группа отличалась от других опытных групп, однако не было заметных отличий от контрольной группы. На 2–4-й неделях группы не различались по времени, проведённому в центре, что, вероятно, говорит об адаптации животных к хроническому стрессу. При этом группы самок были более сходны между собой, нежели группы самцов.

При анализе результатов теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» установлено, что в контрольной группе крысы проводили в открытых рукавах значительное время наравне с группой стресса, что позволяет говорить о повышенной исследовательской активности. При проведении повторных тестов увеличилось число заходов в открытые рукава. В стрессовой группе наблюдалось увеличение числа эпизодов замирания и времени замирания в повторных тестах, статистически значимые различия показаны на 3-й и 4-й неделях ($p < 0,05$). У самцов наблюдали такие же тенденции. Самки из групп «Парацетамол» и «Сочетанное воздействие» значимо дольше находились в закрытых рукавах лабиринта к концу эксперимента ($p = 0,003$), также значимо реже наблюдались эпизоды замирания по сравнению с самками других изученных групп ($p = 0,01$ на 3-й неделе и $p = 0,106$ на 4-й неделе). На 2-й неделе исследовательская активность животных резко повысилась, что может говорить об адаптации организма к токсиканту, после чего произошёл спад, и к 4-й неделе крысы явно предпочитали закрытые рукава лабиринта. По числу и длительности замираний наблюдалось уменьшение числа замираний к 4-й неделе с максимумом на 2-й неделе, тенденции были одинаковы для замирания как в центре, так и в рукавах. У самцов и самок наблюдаются сходные изменения поведения. В группе сочетанного воздействия на 4-й неделе крысы значимо реже посещали открытые рукава лабиринта ($p = 0,005$). При анализе изменчивости поведения установлено, что животные значимо изменили своё поведение на 2-й неделе эксперимента и стали значимо чаще исследовать центр лабиринта ($p = 0,004$). В группе «Парацетамол» значимо увеличилось число заходов в закрытые рукава лабиринта ($p < 0,05$ по результатам парного теста Вилкоксона), но крысы проводили там заметно больше времени (результаты статистически незначимы) и проходили по ним несколько большее расстояние ($p = 0,012$ и $0,001$ для 2-й и 3-й недель соответственно, для 4-й недели результаты незначимы). По числу и длительности эпизодов замираний не удалось выявить устойчивой однонаправленной тенденции. У животных этой группы наблюдались более частые и длительные эпизоды замирания по сравнению с крысами других групп на 2-й и 4-й неделях эксперимента, реже — на 1-й и 3-й неделях ($p < 0,05$ во всех случаях). При разделении групп по полу общие тенденции были такие же, но различия достигли уровня статистической значимости только на 3-й неделе у самцов и на 3-й и 4-й неделях у самок. В целом в группе сочетанного воздействия наблюдались признаки повышенной тревожности, однако они слабо проявились в показателях поведенческих реакций, предположительно, вследствие интоксикации парацетамолом. Изменения, характерные для интоксикации (повышенная частота и длительность эпизодов пребывания в закрытых рукавах), были одинаково характерны как для группы «Парацетамол», так и для группы «Сочетанное воздействие».

Результаты гистоморфологического исследования гиппокампа крыс при внутрижелудочном введении парацетамола на фоне хронического стресса. Визуальный осмотр, проведённый на этапе препарирования головного мозга крыс, показал типичную для крыс анатомическую форму и размеры. Оболочки мозга прозрачные, без признаков воспаления или кровоизлияний. Сосуды мозговых оболочек не расширены, кровенаполнение умеренное. Большие полушария симметричны, поверхность гладкая, извилины и борозды чётко выражены. Мозжечок имеет типичную долевую структуру, поверхность его извилин гладкая. Ствол мозга цилиндрической формы, без очаговых изменений. Сосуды

основания мозга не изменены. При макроскопическом исследовании головного мозга крыс, подвергавшихся воздействию исследуемых факторов и их сочетаний, не выявлено визуально определяемых патологических изменений.

На гистологическом срезе гиппокампа крыс контрольной группы (рис. 3, а, см. на вклейке) наблюдается чёткая организация клеточных структур. Нейроны располагаются упорядоченно, клетки имеют округлую форму с видимыми ядрами, равномерно распределёнными по ткани. В базальной части слоя видны плотные скопления нейронов, тогда как более высокие слои содержат преимущественно менее плотные клеточные структуры. Межклеточное пространство чистое, без признаков отёка или воспалительных инфильтратов, что свидетельствует об отсутствии патологических изменений и подтверждает нормальное состояние клеток. На гистологическом срезе гиппокампа крыс, подвергшихся воздействию стресса (рис. 3, б, см. на вклейке), также отсутствуют структурные изменения. Нейроны не выглядят менее плотными, дезорганизации клеточных рядов не наблюдается.

На гистологическом срезе гиппокампа крыс, подвергшихся воздействию парацетамола (рис. 4, а, см. на вклейке), видна чёткая организация клеточных структур. Нейроны располагаются упорядоченно, клетки имеют округлую форму с видимыми ядрами, равномерно распределёнными по ткани. В базальной части слоя присутствуют плотные скопления нейронов, тогда как более высокие слои содержат преимущественно менее плотные клеточные структуры. Межклеточное пространство чистое, без признаков отёка или воспалительных инфильтратов, что свидетельствует об отсутствии патологических изменений и подтверждает нормальное состояние клеток гиппокампа.

На гистологическом срезе гиппокампа крыс, подвергшихся сочетанному воздействию (рис. 4, б, см. на вклейке), наблюдается чёткая организация клеточных структур. Нейроны располагаются упорядоченно, клетки имеют округлую форму с видимыми ядрами, равномерно распределёнными по ткани. В базальной части слоя видны плотные скопления нейронов, тогда как более высокие слои содержат преимущественно менее плотные клеточные структуры. Межклеточное пространство чистое, без признаков отёка или воспалительных инфильтратов, что свидетельствует об отсутствии патологических изменений и подтверждает нормальное состояние клеток гиппокампа в контрольной группе.

Обсуждение

Результаты проведённых исследований указывают на влияние парацетамола в сочетании с хроническим стрессом на поведенческие реакции животных. У самцов сочетанное воздействие токсиканта и стресса снижает двигательную активность, особенно в сравнении с группами, получавшими только стрессовое воздействие. У самок наблюдались менее выраженные различия, что может быть объяснено гормональными особенностями.

В исследованиях, ранее проведённых нашей группой, не было выявлено влияния сочетанного воздействия на поведенческие реакции («Норковый тест» и клетка общей активности), но обнаружено влияние на гематологические показатели крыс [15]. Также было показано влияние на поведенческие реакции сочетанного воздействия хронического стресса и сорбиновой кислоты [16] или акриламида [17].

В текущей же работе выявлены значимые различия в поведенческих реакциях как в «Норковом тесте», так и при определении общей активности, а также обнаружены некоторые различия в тестах «Вынужденное исследование открытого поля» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». В группе, подвергавшейся стрессовому воздействию, заметна повышенная двигательная активность животных, что может свидетельствовать как о более активном исследовательском поведении, так и о повышенной тревожности животных. В группе, получавшей парацетамол, выявлено снижение двигательной активности

(маркера исследовательского поведения), что, вероятно, объясняется сильным токсическим воздействием. В группе сочетанного воздействия обнаружены признаки повышенной тревожности, однако присутствуют также изменения поведенческих реакций, которые можно объяснить интоксикацией, ослабляющей проявление тревожных черт в поведенческих реакциях. Отметим, что гистологическое исследование не выявило патологических изменений в тканях мозга. Таким образом, проведенные на данном этапе исследования тесты не позволили выявить значительного влияния сочетанного воздействия парацетамола на поведенческие реакции животных. Наблюдаемые изменения можно объяснить раздельным влиянием нервно-психического и химического стресса.

Ограничения исследования. Стоит подчеркнуть, что исследование проводилось только на одном виде животных, также была использована только одна, хотя и достаточно вы-

сокая, концентрация токсиканта. Относительно небольшое количество животных в исследуемых группах ограничивает мощность статистических тестов.

Заключение

В группе сочетанного воздействия у крыс обнаружены признаки повышенной тревожности, модифицированные токсическим действием парацетамола: двигательная активность была выражена по сравнению с группой, получавшей только парацетамол, что позволяет говорить о повышенной тревожности, вызванной стрессовыми воздействиями. Тем не менее она была ниже, чем в группе, подверженной стрессу без токсического воздействия. Признаки сочетанного воздействия отсутствовали, все наблюдаемые проявления можно объяснить независимым разнонаправленным влиянием факторов на поведенческие реакции животных.

Литература

(п.п. 1–7, 10, 14 см. References)

- Розенфельд И.И., Лобынцева Е.А. Моделирование оксидативного и психоэмоционального стресса у крыс с влиянием производных пиримидина. *Медицина*. 2018; 6(2): 94–105. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2018-6-2-94-105> <https://elibrary.ru/lxcejf>
- Петрова И.В., Соколова М.Н., Иванов А.А., Кузнецов Д.С. Влияние производных пиримидина и тиаданурацила на оксидативный и психоэмоциональный стресс у лабораторных животных. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; (2): 111. <https://elibrary.ru/vucvrd>
- Горшков А.Н., Марусов И.В., Ягмуров О.Д., Игнатов Ю.Д., Кузнецова Н.А., Петрова Ю.А. Морфологические аспекты нефротоксического действия нестероидных противовоспалительных средств. *Нефрология*. 2013; 17(1): 73–7. <https://elibrary.ru/pvnexx>
- Крышень К.Л., Мошков А.Е., Демьяновский М.Н., Ковалева М.А. Экспериментальное исследование фармакологической безопасности лекарственных средств, применяемых для купирования лихорадочного синдрома в детском возрасте. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020; 8(3): 151–9. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-151-159> <https://elibrary.ru/hreevf>
- Власова Ю.А., Голованова Н.Э., Бейшебаева Ч.Р., Загородникова К.А., Соколова М.Н., Дадали В.А. и др. Исследование нейротоксичности парацетамола и его метаболита NAPQI (краткое сообщение). *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021; (4): 82–6. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-04-09> <https://elibrary.ru/vmnsf>
- Гизатуллина А.А., Валова Я.В., Хуснутдинова Н.Ю., Каримов Д.О., Мухаммадиева Г.Ф., Репина Э.Ф. Оценка компонентов крови крыс после сочетанного воздействия парацетамола и стресса. *Оренбургский медицинский вестник*. 2024; 12(2): 28–36. <https://elibrary.ru/wjkgyc>
- Гизатуллина А.А., Валова Я.В., Курилов М.В., Хуснутдинова Н.Ю., Каримов Д.Д., Смолянкин Д.А. и др. Влияние хронического стресса на степень токсичности бензойной и сорбиновой кислоты. *Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия*. 2024; 10(2): 23–31. <https://elibrary.ru/xajgns>
- Гизатуллина А.А., Хуснутдинова Н.Ю., Каримов Д.Д., Смолянкин Д.А., Валова Я.В., Каримов Д.О., и др. Влияние хронического стресса на степень токсичности акриламида у крыс. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(3): 258–65. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-3-258-265> <https://elibrary.ru/pcvong>

References

- Chrousos G.P., Gold P.W. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*. 1992; 267(9): 1244–52.
- Chrousos G.P. Stress and disorders of the stress system. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009; 5(7): 374–81. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
- McEwen B.S. Protective and damaging effects of stress mediators. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338(3): 171–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>
- Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10(6): 397–409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>
- Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress system – organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*. 2006; 13(5–6): 257–67. <https://doi.org/10.1159/000104853>
- Joëls M., Baram T.Z. The neuro-symphony of stress. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10(6): 459–66. <https://doi.org/10.1038/nrn2632>
- McEwen B.S. Stressed or stressed out: what is the difference? *J. Psychiatry Neurosci.* 2005; 30(5): 315–8.
- Rozenfeld I.I., Lobynceva E.A. Modeling of oxidative and psychoemotional stress in rats with the effect of pyrimidine derivatives. *Meditsina*. 2018; 6(2): 94–105. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2018-6-2-94-105> <https://elibrary.ru/lxcejf> (in Russian)
- Petrova I.V., Kataev V.A., Baymurzina Y.L., Mochalov K.S., Farkhutdinov R.R. Influence of pyrimidine derivatives and uracil thietanes on oxidative and psycho-emotional stress in laboratory animals. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; (2): 111. <https://elibrary.ru/vucvrd> (in Russian)
- Barouki R., Samson M., Blanc E.B., Colombo M., Zucman-Rossi J., Lazaridis K.N., et al. The exposome and liver disease – how environmental factors affect liver health. *J. Hepatol.* 2023; 79(2): 492–505. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.02.034>
- Gorshkov A.N., Marusov I.V., Yagmurov O.D., Ignatov Yu.D., Kuznetsova N.A., Petrova Yu.A. Morphologic aspects of nonsteroidal antiinflammatory drugs nephrotoxic effect. *Nefrologiya*. 2013; 17(1): 73–7. <https://elibrary.ru/pvnexx> (in Russian)
- Kryshen K.L., Moshkov A.E., Demyanovskiy M.N., Kovaleva M.A. Safety pharmacology study of medicines used for febrile syndrome management in children. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2020; 8(3): 151–9. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-151-159> <https://elibrary.ru/hreevf> (in Russian)
- Vlasova Yu.A., Golovanova N.E., Beishebaeva Ch.R., Zagorodnikova K.A., Sokolova M.N., Dadali V.A., et al. Study of neurotoxicity of paracetamol and its metabolite NAPQI (short message). *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy*. 2021; (4): 82–6. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-04-09> <https://elibrary.ru/vmnsf> (in Russian)
- Matisz C.E., Badenhorst C.A., Gruber A.J. Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation. *Stress*. 2021; 24(5): 635–44. <https://doi.org/10.1080/10253890.2021.1947235>
- Gizatullina A.A., Valova Ya.V., Khusnutdinova N.Yu., Karimov D.O., Muhammadieva G.F., Repina E.F. Assessment of blood components in rats after combined exposure to paracetamol and stress. *Orenburgskii meditsinskii vestnik*. 2024; 12(2): 28–36. <https://elibrary.ru/wjkgyc> (in Russian)
- Gizatullina A.A., Valova Y.V., Kurilov M.V., Khusnutdinova N.Yu., Karimov D.D., Smolyankin D.A., et al. Influence of chronic stress on the degree of toxicity of benzoic and sorbic acid. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya*. 2024; 10(2): 23–31. <https://elibrary.ru/xajgns> (in Russian)
- Gizatullina A.A., Khusnutdinova N.Yu., Karimov D.D., Smolyankin D.A., Valova Ya.V., Karimov D.O., et al. Effect of chronic stress on the degree of acrylamide toxicity in rats. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2024; 103(3): 258–65. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-3-258-265> <https://elibrary.ru/pcvong> (in Russian)

Сведения об авторах

Каримов Денис Дмитриевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. генетики отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: kariden@gmail.com

Гизатуллина Алина Ануаровна, мл. науч. сотр. лаб. генетики отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: fbun@uniimtech.ru

Ахмадеев Айдар Ринатович, мл. науч. сотр. лаб. токсикологии отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия.

Якупова Татьяна Георгиевна, науч. сотр. лаб. генетики отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия.

Хмель Александра Олеговна, мл. науч. сотр. лаб. токсикологии отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия.

Рябова Юлия Владимировна, канд. мед. наук, зав. лаб. токсикологии отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия.

Валова Яна Валерьевна, зав. лаб. генетики отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия.

Каримов Денис Олегович, зав. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия.

About the authors

Denis D. Karimov, PhD (Biology), senior researcher, Genetics Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with experimental clinic of laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450076, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757> E-mail: karriden@gmail.com

Alina A. Gizatullina, junior researcher, Genetics Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with experimental clinic of laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7321-0864> E-mail: fbun@uniimtech.ru

Aidar R. Akhmadeev, junior researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with experimental clinic of laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7309-4990>

Tatyana G. Yakupova, researcher, Genetics Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with experimental clinic of laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1236-8246>

Alexandra O. Khmel, junior researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with experimental clinic of laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0008-3068-3961>

Yulia V. Ryabova, PhD (Medicine), head, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with the experimental clinic of laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>

Yana V. Valova, head, Genetics Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with the experimental clinic of laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994>

Denis O. Karimov, head, Department of Toxicology and Genetics with the experimental clinic of laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>

К статье Д.Д. Каримова и соавт.
To the article by Denis D. Karimov et al.

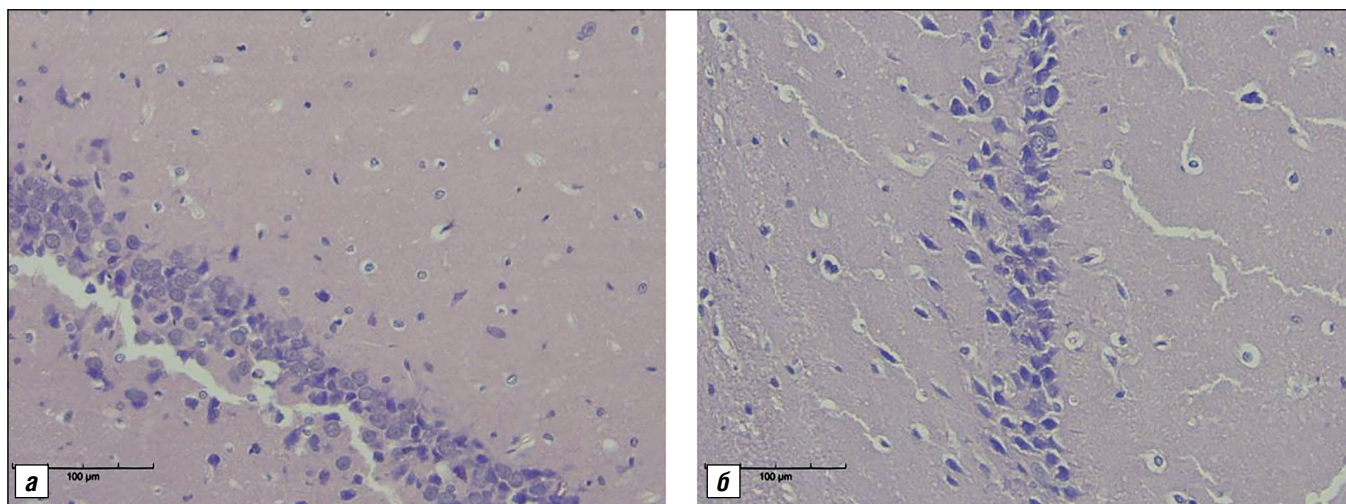


Рис. 3. Гистологический срез гиппокампа крыс контрольной группы (а) и группы стресса (б). Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$.

Fig. 3. Histological section of rat hippocampus from control group (a) and stress group (б). Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$.

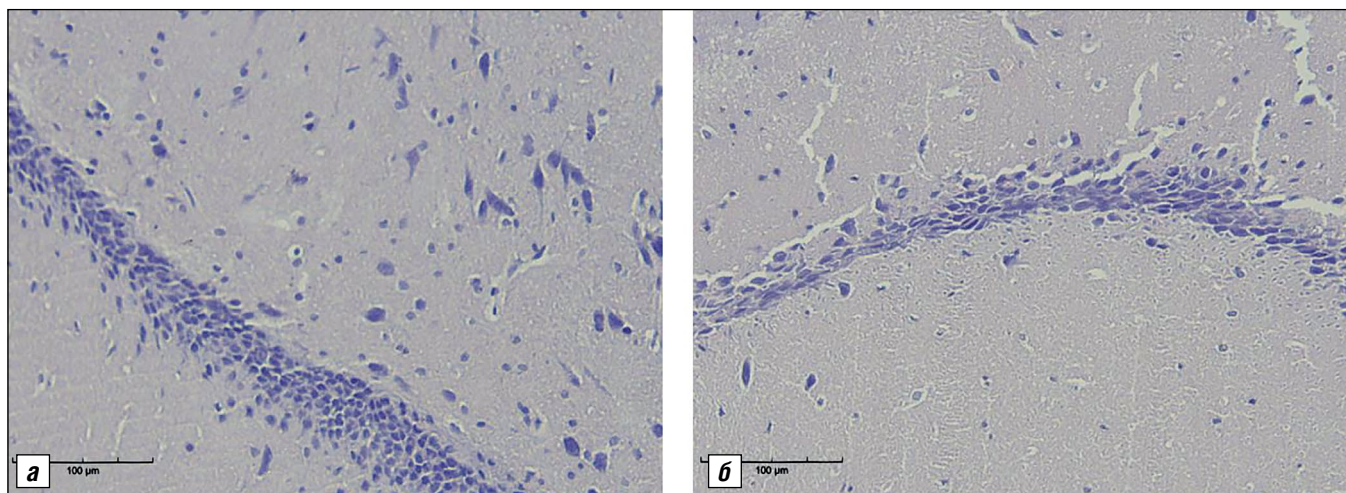


Рис. 4. Гистологический срез гиппокампа крыс, подвергшихся воздействию парацетамола (а) и сочетанного воздействия (б). Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$.

Fig. 4. Histological section of rat hippocampus from acetamenophen (a) and combined exposure (б). Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$.