



Якимова Н.Л., Новиков М.А., Скрынник А.С., Лизарев А.В.

Оценка нейротропности нанокompозита оксида железа (II, III) в динамике постконтактного периода по изменению показателей электроэнцефалографии и поведенческих реакций у крыс

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Наночастицы (НЧ) оксида железа широко применяются в медицине, но механизмы их токсичности не вполне изучены. Способность НЧ Fe_3O_4 накапливаться в нервной системе (НС) требует исследования отдалённых нейротоксических эффектов.

Цель исследования — оценка нейротоксичности нанокompозита (НК) оксида железа, инкапсулированного в матрицу арабиногалактана (АГ), в динамике постконтактного периода по изменению показателей электроэнцефалографии (ЭЭГ) и поведенческих реакций у крыс-самцов.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на беспородных половозрелых белых крысах-самцах ($n = 60$). Опытным группам в течение 10 дней в желудок вводили НК в дозах 500 мкг/кг ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG 500}$) и 5000 мкг/кг ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG 5000}$) массы тела. Контрольные группы получали 0,5 мл 0,9% NaCl. Поведение крыс изучали по методу «открытого поля» в установке EthoStudio. Запись и анализ ЭЭГ у животных выполняли с помощью прибора «Нейрон-Спектр-1/В» (Россия). Обследовали крыс сразу и через 6 мес после окончания экспозиции.

Результаты. В раннем постконтактном периоде в группе $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG 5000}$ увеличился пройденный путь по сравнению с интактными животными. В 1-м сроке у особей группы $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG 500}$ в отведении Fp1-A1 возросла средняя мощность ритмов альфа- и бета-1 относительно контрольной группы. У крыс сразу после получения НК в дозах 500 и 5000 мкг/кг в отведении C3-A1 по сравнению с контролем по индексу ритмов отмечено увеличение дельта-ритма, снижение тета- и альфа-ритмов. Через 6 мес у особей группы $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG 5000}$ уменьшилось количество стоек с упором по сравнению с группой контроля. В отдалённом периоде в опытных группах в отведении Fp1-A1 более информативным было снижение средней амплитуды дельта- и тета-ритмов относительно контрольной группы. Амплитуда тета-ритма в группе $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG 500}$ также была ниже, чем у группы $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG 5000}$.

Ограничения исследования. Исследование ограничивалось изучением поведенческих реакций в «открытом поле» и показателей ЭЭГ у самцов белых крыс сразу после 10-дневного введения НК $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ в дозах 500 и 5000 мкг/кг и после 6 мес постконтактного периода.

Заключение. В динамике постконтактного периода НК $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ в дозах 500 и 5000 мкг/кг вызывал у крыс недозозависимые изменения поведенческих реакций и ЭЭГ, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: нанокompозит; оксид железа; арабиногалактан; поведение; ЭЭГ

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ ВСИМЭИ (заключение № 8 от 15.12.2023 г.), проведено с соблюдением международных стандартов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), и требований GLP.

Для цитирования: Якимова Н.Л., Новиков М.А., Скрынник А.С., Лизарев А.В. Оценка нейротропности нанокompозита оксида железа (II, III) в динамике постконтактного периода по изменению показателей электроэнцефалографии и поведенческих реакций у крыс. *Гигиена и санитария*. 2026; 105(9): 1036–1042. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-9-1036-1042> <https://elibrary.ru/kleumf>

Для корреспонденции: Якимова Наталья Леонидовна, e-mail: ynl-77@list.ru

Вклад авторов: Якимова Н.Л. — сбор и обработка материала, регистрация и описание ЭЭГ, написание текста, редактирование; Новиков М.А. — концепция и дизайн исследования, выполнение затравок животных, редактирование; Скрынник А.С. — сбор и обработка материала, описание результатов по изучению поведения; Лизарев А.В. — сбор материала, регистрация ЭЭГ, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Соседовой Л.М., доктору мед. наук, профессору за консультативную помощь, редактирование статьи.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания, не имело дополнительных источников финансовой поддержки.

Поступила: 20.04.2026 / Поступила после доработки: 10.07.2026 / Принята к печати: 15.09.2026 / Опубликовано: 20.10.2026

Natalya L. Yakimova, Mikhail A. Novikov, Anna S. Skrynnik, Aleksander V. Lizarev

Evaluation of the neurotropism of iron (II, III) oxide nanocomposite in the course of the post-exposure period, based on changes in electroencephalography parameters and behavioral reactions in rats

East Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Iron oxide nanoparticles (NPs) are widely used in medicine. However, the mechanisms of their toxicity are not fully understood. In particular, due to their ability to accumulate in the nervous system (NS), it is necessary to investigate their remote neurotoxic effects.

The aim of the study was to evaluate the neurotoxicity of an iron oxide nanocomposite (NC) encapsulated in an arabinogalactan (AG) matrix over the post-exposure period, based on changes in electroencephalography (EEG) parameters and behavioral responses in male rats.

Materials and methods. The experiment was performed on mongrel, sexually mature male albino rats ($n = 60$). The experimental groups received NC intragastric administration for 10 days at doses of 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG 500}$) and 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG 5000}$) body weight. The control groups received 0.5 ml of 0.9% NaCl. Rats' behavior was studied using the «open-field» method using the EthoStudio setup. EEG recording and analysis were performed using a «Neuron-Spectr-1/V» device. Rats were examined immediately and 6 months after the end of exposure.

Results. In the early post-exposure period, the distance traveled increased in the $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG 5000}$ group compared to intact animals. In the 1st period, the average power of alpha and beta-1 rhythms increased in the $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG 500}$ group in lead Fp1-A1 compared to the control group. In rats, immediately after receiving NC in doses of 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, an increase in the delta rhythm and a decrease in theta and alpha rhythms were noted in lead C3-A1 compared to the control according to the rhythm index. After 6 months, the number of the supported rearing decreased in the $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG 5000}$ group compared to the control group. In the

remote period, a decrease in the average amplitude of delta and theta rhythms in lead *Fp1-A1* in the experimental groups compared to the control group was more informative. The amplitude of the theta rhythm in the $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ 500 group was also lower than in the $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ 5000 group.

Limitations. The study was limited to examining behavioral responses in the «open field» and EEG parameters in male albino rats immediately after 10 days of administration of NC $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ at doses of 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and a 6-month post-exposure period.

Conclusion. During the post-exposure period, NC $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ at doses of 500 and 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ caused changes in behavioral responses and EEG in rats that were not dose-dependent, which requires further study.

Keywords: nanocomposite; iron oxide; arabinogalactan; behavior; EEG

Compliance with Ethical Standards. The study was approved by the local Ethics Committee of the East Siberian Institute of Medical and Ecological Research (ESIMER) (Conclusion No. 8 dated December 15, 2023) and was conducted in compliance with the international standards of the European Convention (ETS No. 123) and GLP requirements.

For citation: Yakimova N.L., Novikov M.A., Skrynnik A.S., Lizarev A.V. Evaluation of the neurotropism of iron (II, III) oxide nanocomposite in the course of the post-exposure period based on changes in electroencephalography parameters and behavioral responses in rats. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2026; 105(9): 1036–1042. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-9-1036-1042> <https://elibrary.ru/kleumf> (In Russ.)

For correspondence: Natalya L. Yakimova, e-mail: ynl-77@list.ru

Contribution: Yakimova N.L. — collection and processing of material, registration and description of EEG, writing text, editing; Novikov M.A. — the concept and design of the study, implementation of animal studies, editing; Skrynnik A.S. — collection and processing of material, and description of the results of the study of behavior; Lizarev A.V. — collection of material, EEG registration, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to L.M. Sosodova, DSc (Medicine), professor, for consultative assistance and editing the article.

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

Funding. The study was carried out within the framework of a government assignment and had no additional sources of sponsorship.

Received: April 20, 2026 / Revised: July 10, 2026 / Accepted: September 15, 2026 / Published: October 20, 2026

Введение

Основные области применения наночастиц (НЧ) — контрастные вещества для магнитно-резонансной томографии (МРТ) и магнитные носители для доставки лекарств через гематоэнцефалический барьер, например, НЧ железа, при лечении болезни Альцгеймера, глиобластомы [1, 2]. Однако использование магнитных наночастиц (МНЧ) ограничено потенциальной токсичностью, которая зависит от их биосовместимости. Функционализация МНЧ лигандами повышает взаимодействие с организмом за счёт изменения заряда и формы МНЧ, предотвращая опсонизацию, увеличения времени циркуляции МНЧ в крови и приводит к их накоплению только в необходимых органах [3]. Способы введения МНЧ в организм влияют на их токсичность и тканевую совместимость. В частности, интраназальное введение МНЧ вызывает морфологические изменения, активацию и пролиферацию микроглии в обонятельной луковице, гиппокампе и полосатом теле [4], а острое пероральное введение МНЧ приводит к ингибированию ацетилхолинэстеразы, Na^+/K^+ -АТФазы и Mg^{2+} - и Ca^{2+} -АТФазы у крыс [5]. Покрытие МНЧ — важный фактор, определяющий их биосовместимость [6]. По данным Gárate-Vélez L. и соавт., НЧ Fe_3O_4 могут взаимодействовать с микрососудистыми эндотелиальными клетками, образующими ГЭБ, и проникать через них, вызывая биологические повреждения [7]. Ранее проведён эксперимент [8] по подострому внутрижелудочному введению НК оксида железа, инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана (АГ). Содержание железа в препарате составляло 3,6%, размер наночастиц — 5–20 нм. В раннем периоде после воздействия НК оксида железа у крыс развивался периваскулярный отёк сосудов головного мозга, уменьшалось число нормальных нейронов на единицу площади, увеличивалось число нейронов с экспрессией стресс-белка теплового шока (БТШ) 70 [8]. Существуют данные о том, что неорганические НЧ могут быть нейротоксичными при накоплении в мозге [9, 10], однако отдалённые нейротоксические эффекты НЧ оксида железа остаются неизученными. Таким образом, исследования нейротоксических свойств вновь синтезированного НК оксида железа, инкапсулированного в природную матрицу АГ, являются актуальными.

Цель исследования — дать оценку нейротоксичности НК оксида железа, инкапсулированного в природную матрицу АГ, в динамике постконтактного периода по изменению показателей электроэнцефалографии (ЭЭГ) и поведенческих реакций у крыс.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполняли в соответствии с Женевской конвенцией (1990 г.), директивой Совета Европейского сообщества (86/609/ЕЭС) от 24 ноября 1986 г., Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, № 123 от 18.03.1986 г.), Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным (Leuven, Belgium, от 19.10.2024 г.). На проведение экспериментов было получено разрешение локального этического комитета ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (закключение № 8 от 15.12.2023 г.). Работу выполняли на крысах, полученных из одного источника путём собственного воспроизводства в виварии. В течение всего эксперимента животные находились в стандартных условиях вивария при естественном освещении, влажность воздуха составляла 55–60%, температура воздуха — плюс 20 ± 2 °С. Крысы получали гранулированный комбикорм, обогащённый витаминами и биодобавками, в соответствии с требованиями к содержанию животных в вивариях, круглосуточно имели свободный доступ к поилкам с питьевой водой и корму.

Объектами исследования являлись беспородные половозрелые белые крысы-самцы, по 30 животных в каждый срок обследования (несвязанные выборки). Животные были распределены случайным образом в группы по 10 особей. Крысы опытных групп получали НК оксида железа, инкапсулированный в природную полимерную матрицу АГ, интрагастрально в течение 10 дней, в дозах 500 мкг/кг (группы $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ 500) и 5000 мкг/кг массы тела (группы $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ 5000). Дозы НК были выбраны по результатам ранее проведённых исследований как действующие и способные вызывать выраженные и устойчивые изменения у крыс [11], 10-кратная доза выбрана согласно основам токсикологии. Особям контрольных групп внутрижелудочно вводили 0,5 мл 0,9%-го NaCl при аналогичных условиях. Животные были обследованы дважды: непосредственно после окончания экспозиции НК (1-й срок) и через 6 мес постконтактного периода (2-й срок).

Поведенческие реакции крыс изучали в тесте «открытое поле» сразу после завершения воздействия НК. Тестирование проводили на круглой арене диаметром 40 см, с полупрозрачным полом, стенами высотой 25 см и инвертированным освещением. Использовали системы трёхмерного слежения за животными EthoStudio (Россия). Крыс помещали возле стены и в течение 3 мин автоматически с помощью ПО оценивали общее пройденное расстояние (м), время (%)

Таблица 1 / Table 1

Показатели поведенческих реакций белых крыс в «открытом поле» в динамике постконтактного периода, *Me* (Q_{25} – Q_{75})Behavioral response indices of albino rats in the «open field» in the course of the post-exposure period, *Me* (Q_{25} – Q_{75})

Группы животных Animal groups	Время в центре, % Time in the center, %	Исследованная площадь арены, % Area explored in the arena, %	Пройденный путь, см Path, cm	Вертикальная двигательная активность, мм Vertical motor activity, mm	Обнюхивание отверстий, число актов Sniffing, number	Груминг, число актов Grooming, number	Вертикальная стойка, число Rearing, number	Стойка с упором, число Supported rearing, number	Дефекация, число актов Defecation acts, number
<i>1-й срок 1st period</i>									
Контроль Control	0.12 (0.09–0.16)	48.20 (42.60–58.60)	698.00 (584.50–759.80)	28.43 (22.53–31.46)	4.50 (3.00–7.00)	2.00 (2.00–2.00)	4.00 (1.00–6.00)	9.50 (6.00–12.00)	0.00 (0.00–1.00)
Fe ₃ O ₄ АГ 500 Fe ₃ O ₄ AG 500	0.07 (0.03–0.16)	48.90 (41.10–52.80)	858.80 (747.10–879.20)#	33.62 (31.02–40.05)	5.50 (3.00–8.00)	1.50 (1.00–2.00)	3.00 (2.00–4.00)	13.50 (11.00–15.00)	0.00 (0.0–2.00)
Fe ₃ O ₄ АГ 5000 Fe ₃ O ₄ AG 5000	0.11 (0.07–0.14)	55.40 (53.20–57.80)	865.80 (817.50–969.10)*	36.57 (29.84–40.62)	7.00 (6.00–8.00)	2.00 (1.00–2.00)	3.50 (1.00–7.00)	13.50 (10.00–17.00)	0.50 (0.00–2.00)
<i>2-й срок 2nd period</i>									
Контроль Control	0.01 (0.00–0.01)	25.50 (19.00–27.90)	318.80 (279.90–404.00)	10.12 (8.90–15.51)	1.00 (1.00–2.00)	1.00 (0.00–3.00)	0.00 (0.00–0.00)	2.00 (1.00–2.00)	0.00 (0.00–2.00)
Fe ₃ O ₄ АГ 500 Fe ₃ O ₄ AG 500	0.07 (0.04–0.12)*	16.50 (11.20–20.20)	281.20 (268.40–283.50)	8.65 (7.96–9.22)	1.00 (0.00–1.00)	1.00 (0.00–2.00)	0.00 (0.00–0.00)	1.00 (1.00–2.00)	2.00 (1.00–2.00)
Fe ₃ O ₄ АГ 5000 Fe ₃ O ₄ AG 5000	0.03 (0.01–0.05)	10.40 (8.70–19.60)#	206.40 (142.40–267.00)#	7.44 (4.78–10.32)	0.00 (0.00–1.00)	2.00 (0.00–2.00)	0.00 (0.00–0.00)	1.00 (0.00–1.00)*	1.00 (0.00–2.00)

Примечание. * – различия статистически значимы при сравнении с группой контроля по критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони при $p < 0,017$; # – различия при сравнении с группой контроля на уровне тенденции при $p < 0,10$. Во всех группах число животных равно 10.

Note: * – differences are statistically significant when compared with the control group using the Mann – Whitney test with Bonferroni correction at $p < 0.017$; # – differences when compared with the control group at the trend level at $p < 0.10$. The number of animals is 10 in all groups.

нахождения животного в центральной части арены (время нахождения в центре выражалось в процентах от общего времени наблюдения) и площадь исследуемой арены (рассчитывалась как доля арены (%), посещаемая крысой), а количество актов фризинга (замирания животного более чем на 3 с) регистрировали вручную. С помощью редактора карт программы EthoStudio визуализировали активность животных во время тестирования в «открытом поле».

На следующие сутки после тестирования крыс в «открытом поле» выполняли регистрацию фоновой ЭЭГ длительностью 60 с прибором «Нейрон-Спектр-1/В» (ООО «Нейрософт», Россия) с подкожными стальными игольчатыми электродами длиной 15 мм. Запись ЭЭГ проводили с двух стандартных отведений Fp1-A1 (префронтального) и C3-A1 (центрального) соматосенсорных областей головного мозга. Референтный электрод фиксировали в области носовой пазухи, заземляющий электрод закрепляли на хвосте животного. Изучали среднюю амплитуду (мкВ), среднюю мощность (мкВ²), мощность спектров (индекс ритмов, %). Параметры фильтров высоких и низких частот – 0,5 и 35 Гц, частота квантования – 500 Гц. При анализе записи было включено автоматическое удаление артефактов. Изучали характеристики основных ритмов: дельта (Δ) (0,5–4 Гц), тета (θ) (4–8 Гц), альфа (α) (8–13 Гц), бета-1 (β_1) (13–22 Гц) и бета-2 (β_2) (22–32 Гц). Длительность эпох анализа была равна 10 с. Обработку, анализ ЭЭГ и формирование протоколов выполняли с применением программного обеспечения «Нейрон-Спектр-1/В» (ООО «Нейрософт», Россия). Первичные данные протоколов ЭЭГ обрабатывали с помощью пакета прикладных программ Statistica 6 for Windows. Статистическую обработку и анализ данных (несвязанные выборки) выполняли при помощи непараметрических методов с ис-

пользованием критерия Манна – Уитни. Проверку нулевой гипотезы распределения данных проводили по критерию Шапиро – Уилка. Результаты представляли в виде медианы (*Me*) и интерквартильного интервала (Q_{25} – Q_{75}), различия между группами с учётом поправки Бонферрони считали значимыми при $p < 0,017$.

Результаты

Непосредственно после окончания воздействия НК у крыс в тесте «открытое поле» увеличивалась двигательная активность (табл. 1).

У животных в группе Fe₃O₄АГ 500 в виде тенденции ($p = 0,045$) увеличивался пройденный путь – компонент горизонтальной двигательной активности, а в группе Fe₃O₄АГ 5000 он возрастал статистически значимо ($p = 0,009$) по сравнению с контролем.

У особей в группе Fe₃O₄АГ 500 время нахождения в центре не изменилось ко 2-му сроку обследования, но было больше ($p = 0,006$) по сравнению с крысами контрольной группы, у которых данный показатель значительно снизился в постконтактном периоде. У животных группы Fe₃O₄АГ 5000 по сравнению с контрольными крысами наблюдалось уменьшение ($p = 0,042$) исследования площади арены и пройденного пути ($p = 0,022$), имеющее характер тенденции. В то же время во всех группах в отдалённом периоде отсутствовал акт вертикальной стойки. Вертикальная двигательная активность (мм) значимо не различалась у опытных и контрольных животных в оба срока, но у особей группы Fe₃O₄АГ 5000 к отдалённому сроку уменьшилось ($p = 0,029$) число стоек с упором по сравнению с данным показателем у интактных особей. У этих крыс происходило угнетение

Таблица 2 / Table 2

Значения средней амплитуды ЭЭГ (мкВ) у белых крыс в динамике постконтактного периода, $Me (Q_{25}-Q_{75})$
Values of the average EEG amplitude (μV) in albino rats in the course of the post-exposure period, $Me (Q_{25}-Q_{75})$

Группы животных Animal Groups	Отведение Fp1-A1 Lead Fp1-A1									
	Ритмы Rhythms					Отведение C3-A1 Lead C3-A1				
	Дельта Delta	Тета Theta	Альфа Alpha	Бета-1 Beta-1	Бета-2 Beta-2	Дельта Delta	Тета Theta	Альфа Alpha	Бета-1 Beta-1	Бета-2 Beta-2
<i>1-й срок 1st period</i>										
Контроль Control	62.05 (60.20–65.60)	40.55 (37.10–41.80)	23.95 (22.50–25.20)	10.45 (10.00–11.30)	11.50 (10.10–13.40)	68.95 (64.00–72.40)	43.25 (39.50–45.20)	30.15 (28.60–31.60)	13.35 (10.80–14.20)	10.85 (9.80–13.30)
Fe ₃ O ₄ AG 500	72.60 (64.00–77.30)#	41.20 (38.70–44.30)	27.55 (25.40–29.60)*	12.75 (12.00–13.10)#	12.60 (11.40–14.50)	69.90 (68.20–74.90)	41.05 (39.40–42.50)	28.10 (27.80–28.30)#	12.60 (11.80–13.10)	12.00 (10.20–14.20)
Fe ₃ O ₄ AG 5000	60.95 (53.25–73.05)	40.15 (38.95–41.70)	27.15 (24.85–28.45)#	12.70 (10.15–14.25)	13.05 (10.40–14.55)	73.30 (66.25–81.15)#	41.65 (40.00–45.80)	26.90 (25.85–29.65)#	13.00 (11.45–14.00)	12.35 (10.60–13.35)
<i>2-й срок 2nd period</i>										
Контроль Control	50.20 (26.70–56.30)	34.80 (26.80–35.70)	20.20 (18.20–21.30)	9.70 (9.00–11.00)	16.10 (12.70–16.60)	62.30 (59.60–64.30)	35.90 (34.70–37.10)	24.00 (21.30–24.40)	10.20 (9.40–11.40)	11.90 (10.20–14.30)
Fe ₃ O ₄ AG 500	9.30 (0.00–24.85)*	5.50 (2.35–22.20)*	18.05 (17.25–19.15)	8.40 (8.05–9.25)	13.30 (9.70–15.80)	47.15 (42.55–60.75)#	34.15 (33.80–34.80)#	21.80 (20.85–24.30)	9.10 (8.50–9.90)	11.40 (8.30–12.95)
Fe ₃ O ₄ AG 5000	9.85 (0.00–18.65)*	29.10 (22.25–35.75)*	19.85 (17.95–21.75)	9.40 (8.70–10.75)	14.4 (10.45–17.45)	56.70 (38.50–61.10)*	35.90 (34.25–37.75)	24.15 (22.05–25.45)	10.10 (9.55–10.60)#	11.90 (9.35–14.15)

Примечание: * – различия статистически значимы при сравнении с группой контроля по критерию Манна – Уитни с поправкой Bonferroni при $p < 0.017$; # – различия статистически значимы при сравнении с группой Fe₃O₄AG 500 при $p < 0.017$; # – различия при сравнении с группой контроля на уровне тенденции при $p < 0.10$. Во всех группах число животных равно 10.
 Note: * – differences are statistically significant when compared with the control group using the Mann – Whitney test with Bonferroni correction at $p < 0.017$; # – differences are statistically significant when compared with the Fe₃O₄AG 500 group at $p < 0.017$; # – differences when compared with the control group at the trend level at $p < 0.10$. The number of animals is 10 in all groups.

Таблица 3 / Table 3

Значения средней мощности спектров ЭЭГ (мкВ²) у белых крыс в динамике постконтактного периода, $Me (Q_{25}-Q_{75})$
Values of the average power of the EEG spectra (μV^2) in albino rats in the course of the post-exposure period, $Me (Q_{25}-Q_{75})$

Группы животных Animal Groups	Отведение Fp1-A1 Lead Fp1-A1									
	Ритмы Rhythms					Отведение C3-A1 Lead C3-A1				
	Дельта Delta	Тета Theta	Альфа Alpha	Бета-1 Beta-1	Бета-2 Beta-2	Дельта Delta	Тета Theta	Альфа Alpha	Бета-1 Beta-1	Бета-2 Beta-2
<i>1-й срок 1st period</i>										
Контроль Control	16.26 (14.50–19.26)	5.68 (4.03–6.25)	1.59 (1.38–2.08)	0.35 (0.33–0.44)	0.16 (0.12–0.23)	24.29 (20.09–31.56)	6.72 (5.98–8.47)	3.30 (2.93–4.11)	0.69 (0.40–0.82)	0.15 (0.12–0.24)
Fe ₃ O ₄ AG 500	33.68 (22.42–39.11)#	6.54 (5.20–8.41)	2.68 (2.13–3.30)*	0.59 (0.56–0.69)*	0.23 (0.12–0.30)	33.73 (30.31–42.81)#	6.04 (4.93–6.90)	2.87 (2.47–2.95)#	0.62 (0.55–0.67)	0.21 (0.12–0.29)
Fe ₃ O ₄ AG 5000	15.82 (10.34–37.24)	4.96 (4.29–6.35)^	2.08 (1.65–2.90)	0.59 (0.31–0.74)	0.23 (0.12–0.25)	45.00 (26.07–59.10)#	6.34 (5.80–8.73)	2.35 (1.87–3.15)#	0.67 (0.46–0.78)	0.23 (0.17–0.29)
<i>2-й срок 2nd period</i>										
Контроль Control	8.34 (6.91–10.22)	2.48 (1.99–3.31)	0.84 (0.52–0.93)	0.26 (0.19–0.32)	0.18 (0.14–0.22)	19.73 (16.73–23.21)	3.45 (2.69–4.29)	1.53 (1.02–1.60)	0.30 (0.24–0.39)	0.13 (0.12–0.18)
Fe ₃ O ₄ AG 500	5.99 (3.93–6.54)#	1.42 (1.14–1.60)*	0.41 (0.30–0.48)#	0.14 (0.12–0.19)	0.14 (0.06–0.16)#	11.43 (10.31–19.90)#	2.09 (1.98–2.39)*	0.99 (0.76–1.31)#	0.21 (0.18–0.29)	0.12 (0.05–0.15)
Fe ₃ O ₄ AG 5000	4.68 (4.25–5.55)*	2.05 (1.78–2.45)*	0.67 (0.43–0.71)^	0.19 (0.17–0.25)^	0.16 (0.11–0.20)	13.92 (8.87–16.76)*	2.69 (2.54–3.36)*	1.23 (1.03–1.73)	0.28 (0.23–0.32)#	0.15 (0.09–0.19)

Примечание: * – различия статистически значимы при сравнении с группой контроля по критерию Манна – Уитни с поправкой Bonferroni при $p < 0.017$; # – различия статистически значимы при сравнении с группой Fe₃O₄AG 500 при $p < 0.017$; ^ – различия при сравнении с группой Fe₃O₄AG 500 на уровне тенденции при $p < 0.10$. Во всех группах количество животных равно 10.

Note: * – differences are statistically significant when compared with the control group using the Mann – Whitney test with Bonferroni correction at $p < 0.017$; # – differences are statistically significant when compared with the Fe₃O₄AG 500 group at $p < 0.017$; ^ – differences when compared with the control group at the trend level at $p < 0.10$. The number of animals is 10 in all groups.

Таблица 4 / Table 4

Значения индексов ритмов ЭЭГ (%) у белых крыс в динамике постконтактного периода, $Me (Q_{25}-Q_{75})$
Values of EEG rhythm indices (%) in albino rats in the course of the post-exposure period, $Me (Q_{25}-Q_{75})$

Группы животных Animal Groups	Отведение Fp1-A1 Lead Fp1-A1									
	Отведение C3-A1 Lead C3-A1									
	Ритмы Rhythms									
	Дельта Delta	Тета Theta	Альфа Alpha	Бета-1 Beta-1	Бета-2 Beta-2	1-й срок 1 st period				
						Дельта Delta	Тета Theta	Альфа Alpha	Бета-1 Beta-1	Бета-2 Beta-2
Контроль Control	62.55 (55.00–66.70)	21.70 (19.30–26.00)	9.50 (8.40–12.90)	2.45 (1.70–3.10)	2.65 (2.00–3.40)	62.40 (58.20–64.70)	20.20 (16.90–21.60)	13.10 (12.00–16.30)	2.50 (2.20–2.90)	1.60 (1.20–2.20)
Fe ₃ O ₄ AG 500	68.25 (58.20–75.60)#	16.60 (12.50–19.40)#	10.50 (7.50–11.30)	2.30 (1.90–2.60)	2.00 (1.40–3.10)	72.60 (70.20–73.90)*	12.70 (12.40–17.00)*	9.85 (8.80–11.50)*	2.20 (2.00–2.50)#	1.70 (1.30–2.50)
Fe ₃ O ₄ AG 5000	56.85 (50.20–72.60)	19.40 (15.05–23.80)	15.40 (8.25–17.00)	2.55 (1.95–4.65)	2.45 (1.75–3.70)	73.90 (69.40–75.50)*	14.25 (13.15–16.80)*	8.00 (7.10–8.95)*^	2.05 (1.60–2.50)	1.70 (1.25–2.55)
Контроль Control	56.60 (54.40–60.60)	21.20 (19.60–25.00)	8.90 (6.20–13.00)	3.00 (2.30–4.20)	6.10 (3.70–7.90)	73.70 (72.70–75.10)	13.50 (12.80–14.10)	8.50 (6.50–9.40)	1.70 (1.60–2.30)	2.30 (1.90–2.70)
Fe ₃ O ₄ AG 500	64.80 (52.70–68.55)	17.30 (15.45–22.85)	7.95 (6.40–11.50)	2.90 (2.65–4.05)	6.45 (3.40–10.80)	73.25 (63.95–77.20)	13.35 (10.40–15.30)	9.75 (6.80–12.00)	2.05 (1.40–2.70)	1.85 (1.40–4.35)
Fe ₃ O ₄ AG 5000	52.60 (52.10–55.90)#^	23.90 (23.60–26.70)^	11.80 (9.30–13.80)^	3.60 (3.20–4.40)	7.70 (5.60–9.70)	65.80 (62.20–69.10)#	17.50 (13.60–18.40)	13.20 (7.90–13.70)^	2.40 (2.20–2.90)#	2.90 (2.00–3.70)

Примечание: * – различия статистически значимы при сравнении с группой контроля по критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони при $p < 0.017$; ^ – различия при сравнении с группой Fe₃O₄AG 500 на уровне тенденции при $p < 0.10$; # – различия при сравнении с группой контроля на уровне тенденции при $p < 0.10$. Во всех группах число животных равно 10. Note: * – differences are statistically significant when compared with the control group using the Mann – Whitney test with Bonferroni correction at $p < 0.017$; ^ – differences when compared with the Fe₃O₄AG 500 group at the trend level at $p < 0.10$; # – differences when compared with the control group at the trend level at $p < 0.10$. In all groups the number of animals is 10.

ориентировочно-исследовательской и горизонтальной двигательной активности. Эти признаки указывают на депрессивноподобное состояние животных опытных групп (см. табл. 1).

С помощью редактора карт программы EthoStudio установлены различия визуализации пространственного распределения животных в динамике эксперимента. Особи из опытных групп, подвергавшихся воздействию НК в дозах 500 и 5000 мкг/кг, демонстрировали более выраженную двигательную активность по сравнению с контрольными крысами, особенно в центральной и промежуточной части арены (рис. 1, см. на вклейке).

У крыс из опытных групп в отдалённом периоде обследования снижение общей двигательной активности подтверждала репрезентативная визуализация (рис. 2, см. на вклейке).

Нарушения поведения у крыс после воздействия НК связаны с нейрофизиологическими изменениями, регистрируемыми на ЭЭГ. У крыс-самцов в раннем периоде после окончания введения НК Fe₃O₄AG в дозе 500 мкг/кг массы тела при анализе биоэлектрической активности головного мозга с префронтального отведения Fp1-A1 наблюдалось повышение средней амплитуды на уровне тенденции у дельта-ритмов ($p = 0,041$) и бета-1-ритмов ($p = 0,041$), а у альфа-ритма статистически значимое её возрастание ($p = 0,009$) по сравнению со средней амплитудой этих ритмов у контрольных животных (табл. 2). В отдалённом периоде в обеих опытных группах в префронтальном отведении Fp1-A1 снижалась средняя амплитуда дельта-ритма при $p = 0,016$ и при $p = 0,009$, тета-ритма при $p = 0,004$ и при $p = 0,185$ по сравнению с контрольной группой соответственно. Средняя амплитуда тета-ритма у крыс группы Fe₃O₄AG 500 была статистически значимо ниже ($p = 0,012$) данного показателя у особей группы Fe₃O₄AG 5000.

У особей группы Fe₃O₄AG 500 средняя мощность медленноволнового диапазона дельта-ритма ЭЭГ в обоих отведениях возросла на уровне тенденции ($p = 0,019$) по сравнению с показателем контрольных крыс (табл. 3).

У этих же крыс в префронтальном отведении повысилась средняя мощность быстроволновых альфа- и бета-1-ритмов ($p = 0,005$ и $p = 0,016$ соответственно) по отношению к значениям контрольной группы. В то же время у крыс, получавших НК в дозе 5000 мкг/кг массы тела, не фиксировали статистически значимых изменений биоэлектрической активности головного мозга. У них наблюдали разнонаправленные результаты в виде тенденций (см. табл. 3).

У крыс опытной группы после воздействия НК в дозе 500 мкг/кг в префронтальном отведении Fp1-A1 установлено снижение значений мощности по индексу тета-ритма в виде тенденции ($p = 0,023$) по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 4).

В раннем периоде наибольшие различия на ЭЭГ крыс при воздействии НК оксида железа в обеих дозах установлены в центральном отведении (C3-A1), выявлялись однонаправленные изменения: повышение мощности по индексу дельта-ритма ($p = 0,004$ и $p = 0,003$ соответственно), снижение мощности по индексу тета-ритма ($p = 0,011$ и $p = 0,010$ соответственно) и по индексу альфа-ритма ($p = 0,007$ и $p = 0,001$ соответственно) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у особей группы Fe₃O₄AG 5000 в отведении C3-A1 наблюдалась тенденция к снижению мощности по индексу альфа-ритма по сравнению с крысами группы Fe₃O₄AG 500 ($p = 0,023$). У животных группы Fe₃O₄AG 500 в центральном отведении снижение мощности спектров по индексу бета-1-ритма имело характер тенденции по сравнению с интактными особями ($p = 0,089$) (см. табл. 4).

Обсуждение

В динамике постконтактного периода и в опытных, и в контрольных группах отмечали изменения горизонтальной и вертикальной двигательной активности. В раннем постконтактном периоде при тестировании в «открытом поле» выявлено увеличение локомоторной активности, бо-

лее выраженное у животных группы $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ 5000, в виде возрастания пройденного пути, что указывало на преобладание процессов возбуждения [12]. В раннем периоде особи, получавшие НК в обеих дозах, дольше находились в центре арены по сравнению с контролем, это подобно поведению грызунов при воздействии препаратов с анксиолитическим эффектом. В отдалённом постконтактном периоде животные опытных групп исследовали лишь малую часть периферии арены «открытого поля» в отличие от поведения в ранний срок обследования и от контрольных особей в оба срока обследования. У крыс отдалённый период после введения НК характеризовался угнетением ориентировочно-исследовательской активности в виде более редких стоков с упором в группе $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ 5000 и уменьшением горизонтального компонента поведения, что демонстрировало депрессивноподобное состояние. Подобные результаты наблюдались в другом исследовании с использованием взрослых крыс линии Wistar, у которых подострое воздействие 20 мг/кг НК TiO_2 приводило к повышению тревожности [13]. Минигалиевой И.А. и соавт. также были показаны угнетающие эффекты на поведение крыс при воздействии НК металлов [14].

Известно, что на изменения в поведении оказывают влияние фоновые биологические ритмы, стресс, новизна обстановки в тесте «открытого поля», сезонность, возраст животных. С возрастом у крыс снижается спонтанная двигательная и исследовательская активность, уменьшается общее пройденное расстояние, увеличиваются периоды неподвижности, усиливается прижимание к стене (поведение, подобное тревоге) из-за общих процессов старения [15]. Базовые параметры ЭЭГ могут существенно различаться у неродственных выборок из-за незначительных различий в условиях выращивания, содержания или старения циркадной системы. В нашем эксперименте обследование крыс в динамике длительного периода после воздействия НК оказывало влияние на результаты вариабельности параметров поведения и ЭЭГ.

Непосредственно после окончания введения НК оксида железа по результатам репрезентативной визуализации в EthoStudio животные опытных групп по сравнению с интактными особями демонстрировали значительное возрастание двигательной активности и резкое её уменьшение к отдалённому постконтактному периоду. НК $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ при подостром пероральном введении крысам-самцам в дозе 500 мг/кг оказывал влияние на биоэлектрическую активность головного мозга, изменения которой выражались в раннем периоде как возрастание средней амплитуды и мощности дельта-, альфа- и бета-1-диапазонов, а также снижение амплитуды и мощности индекса спектра тета-ритма. Отсутствие дозозависимых изменений средней амплитуды альфа-ритма и средней мощности альфа- и бета-1-ритмов можно объяснить тем, что небольшая доза может выводить систему в оптимальный функциональный пик при наличии изменений. При этом большая доза может приводить к гиперстимуляции или к торможению и истощению систем регуляции, из-за чего параметры возвращаются к исходным значениям или маскируются в виде отсутствия эффекта. Результаты, когда меньшая доза вызывает изменения на ЭЭГ, а большая доза не даёт дозозависимого эффекта, часто встречаются в нейрорфармакологии и физиологии. Это требует дальнейших исследований.

В отдалённом периоде выявлено уменьшение амплитуды и мощности спектра дельта-ритма, более значимое у животных, получивших НК в дозе 5000 мг/кг. У этих же животных медленноволновая активность тета-ритма, оставаясь сниженной по сравнению с контрольной группой, была значимо выше, чем в группе $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ 500. В этой же группе произошло перераспределение ритмов с доминированием быстроволнового бета-1-ритма.

Таким образом, анализ ЭЭГ свидетельствует о дестабилизации биоэлектрической активности головного мозга крыс после введения НК $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$, которая сохранялась длительный период после воздействия. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей, обнаружив-

ших негативные эффекты воздействия НК на кору головного мозга на тканевом и клеточном уровнях. По мнению авторов [16], чем выше амплитуда медленноволнового тета-ритма, тем более выражен патологический процесс, который, согласно существующим представлениям, связан со структурными и функциональными изменениями головного мозга. Нарастание медленноволновой активности тета-ритма в отдалённом периоде, называемое стресс-ритмом, свидетельствует об эмоциональной нестабильности. Другими исследователями на фоне интраназального введения НК TiO_2 были зафиксированы выраженные изменения биоэлектрической активности нейронов префронтальной области коры головного мозга крыс в виде преобладания медленноволновой активности тета- и дельта-диапазонов, сопряжённого с уменьшением относительной мощности ритмов альфа-, бета-1, бета-2. Авторы предполагают возможное развитие нейродегенеративных изменений в изучаемой области коры головного мозга [17]. По данным [18], отмечено токсическое действие водной суспензии НК Fe_3O_4 после внутрибрюшинного введения в дозе 500 мг/кг 3 раза в неделю в течение 5 дней. Авторы обнаружили, что при равных массовых дозах НК Fe_3O_4 обладают значительно более высокой системной токсичностью по сравнению с микрочастицами. Однако в нанометровом диапазоне связь между размером частиц и резорбтивной токсичностью сложна и неоднозначна, что можно объяснить различиями в токсикокинетике различных НК, которая определяется как более или менее существенным прямым проникновением НК через биологические барьеры, так и их неодинаковой растворимостью. Нарушения функциональной активности головного мозга у крыс в группах $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ 500 и $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ 5000 могут быть связаны с митохондриальной дисфункцией, вызываемой НК оксида железа, в клетках головного мозга. Морфотипический состав митохондрий показал существенные изменения после интраназальной экспозиции НК оксида железа (III): доля митохондрий с нормальным и везикулярно набухшим морфотипами снизилась по сравнению с контрольной группой животных, доля митохондрий нормально-везикулярного и везикулярного морфотипов повысилась, и доля везикулярно набухших митохондрий снизилась [19]. Изменения ЭЭГ у крыс после воздействия НК оксида железа, вероятно, опосредованы их влиянием на функцию эндотелия сосудов головного мозга. Tyumentseva A. и соавт. доказали, что НК в концентрациях 100 и 200 мг/л вызывают изменение метаболизма в клетках-компонентах ГЭБ – эндотелиоцитах и подлежащих астроцитах [20]. Другие исследователи показали развитие апоптоза при введении МНЧ оксидов железа крысам [21], нарушение краткосрочной и долгосрочной памяти пассивного избегания, снижение уровня дофамина и повышение серотонина в гиппокампе в зависимости от дозы [22], выявили признаки дегенерации нейронов в коре головного мозга [23].

Заключение

При пероральном введении крысам-самцам НК оксида железа, инкапсулированного в матрицу АГ, в дозах 500 и 5000 мг/кг установлены изменения поведенческой активности и ЭЭГ, не позволяющие сделать однозначные выводы о дозозависимой нейротоксичности. В тесте «открытого поля» у особей увеличение локомоторной активности сразу после окончания экспозиции НК сменялось её снижением в отдалённом периоде, а также уменьшением вертикальной исследовательской активности по сравнению с контрольными животными. В ранний срок после воздействия $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ в обеих дозах выявлены однонаправленные эффекты: возрастание средней мощности по индексу дельта-активности и её снижение по индексам тета- и альфа-ритмов по сравнению с контрольными показателями, которые были обратимыми в динамике отдалённого периода. Требуется дальнейшее изучение нейротоксических эффектов НК металлов, в том числе для обоснования дозозависимых изменений в центральной нервной системе.

Литература

(п.п. 1–7, 9–11, 13, 15, 16, 18, 20–23 см. References)

8. Титов Е.А., Соседова Л.М., Новиков М.А. Анализ токсичности нанокомпозита оксида железа, инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(3): 285–9. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-3-285-289> <https://elibrary.ru/wiwjmo>
12. Тарасенко А.А., Герунов Т.В. Оценка поведенческой активности крыс при острой интоксикации инсектоакарицидами в тесте «Открытое поле». *Вестник ОмГАУ*. 2019; (1): 126–33. <https://elibrary.ru/ptnglr>
14. Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Рябова Ю.В., Шабардина Л.В., Батенева В.А., Бутакова И.В. и др. Сравнительный анализ собственных экспериментальных данных по изменению поведенческих реакций крыс после субхронического воздействия различных наночастиц. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2023; 31(9): 58–63. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-9-58-63> <https://elibrary.ru/pksjul>
17. Шарафутдинова Л.А., Хисматуллина З.Р., Даминов М.Р., Валиуллин В.В. Исследование эмбриотоксического действия наночастиц диоксида титана на крыс. *Морфологические ведомости*. 2017; 25(3): 37–42. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.17\(25\).03.37-42](https://doi.org/10.20340/mv-mn.17(25).03.37-42) <https://elibrary.ru/zmntyv>
19. Шеломенцев И.Г., Амромин Л.А., Шаихова Д.Р., Сутункова М.П., Минигалиева И.А. Оценка нейротоксического эффекта наночастиц оксида железа (III) на субклеточном уровне. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(7): 720–5. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-720-725> <https://elibrary.ru/neommy>

References

1. Mao Z., Li X., Wang P., Yan H. Iron oxide nanoparticles for biomedical applications: an updated patent review (2015–2021). *Expert Opin. Ther. Pat.* 2022; 32(9): 939–52. <https://doi.org/10.1080/13543776.2022.2109413> <https://elibrary.ru/wiblyr>
2. Qiao R., Fu C., Forgham H., Javed I., Huang X., Zhu J., et al. Magnetic iron oxide nanoparticles for brain imaging and drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2023; 197: 114822. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114822> <https://elibrary.ru/gxnyjy>
3. Zmay G.S., Zmay T.N., Lukyanenko K.A., Kichkailo A.S. Aptamers increase biocompatibility and reduce the toxicity of magnetic nanoparticles used in biomedicine. *Biomedicines*. 2020; 8(3): 59. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8030059> <https://elibrary.ru/xoexly>
4. Wang Y., Wang B., Zhu M.T., Li M., Wang H.J., Wang M., et al. Microglial activation, recruitment and phagocytosis as linked phenomena in ferric oxide nanoparticle exposure. *Toxicol. Lett.* 2011; 205(1): 26–37. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.05.001>
5. Kumari M., Rajak S., Singh S.P., Murty U.S., Mahboob M., Grover P., et al. Biochemical alterations induced by acute oral doses of iron oxide nanoparticles in Wistar rats. *Drug Chem. Toxicol.* 2013; 36: 296–305. <https://doi.org/10.3109/01480545.2012.720988> <https://elibrary.ru/ywuwuj>
6. Kumar Prabhakar P., Vijayaraghavan S., John P., Doble M. Biocompatibility studies of functionalized CoFe₂O₄ magnetic nanoparticles. *Curr. Nanosci.* 2011; 7: 371–6. <https://doi.org/10.2174/157341311795542435>
7. Gárate-Vélez L., Escudero-Lourdes C., Salado-Leza D., González-Sánchez A., Alvarado-Morales I., Bahena D., et al. Anthropogenic iron oxide nanoparticles induce damage to brain microvascular endothelial cells forming the blood-brain barrier. *J. Alzheimers Dis.* 2020; 76(4): 1527–39. <https://doi.org/10.3233/JAD-190929> <https://elibrary.ru/xoqxwe>
8. Titov E.A., Sosedova L.M., Novikov M.A. Analysis of toxicity of iron oxide nanocomposite encapsulated in a polymer matrix of arabinogalactan. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(3): 285–9. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-3-285-289> <https://elibrary.ru/wiwjmo> (in Russian)
9. Kostka K., Sokolova V., El-Taibany A., Kruse B., Porada D., Wolff N., et al. The application of ultrasmall gold nanoparticles (2 nm) functionalized with doxorubicin in three-dimensional normal and glioblastoma organoid models of the blood-brain barrier. *Molecules*. 2024; 29(11): 2469. <https://doi.org/10.3390/molecules29112469> <https://elibrary.ru/hlhuya>
10. Behera A., Sa N., Pradhan S.P., Swain S., Sahu P.K. Metal nanoparticles in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis. Rep.* 2023; 7(1): 791–810. <https://doi.org/10.3233/ADR-220112> <https://elibrary.ru/hlwfkm>
11. Rukavishnikov V.S., Novikov M.A., Titov E.A., Sosedova L.M., Vokina V.A., Yakimova N.L. Estimation of toxic properties of nanocomposites containing nanoparticles of bismuth, gadolinium, and silver. *Trace Elem. Electrolytes*. 2018; 35: 203–6. <https://doi.org/10.5414/TEX0155408> <https://elibrary.ru/yokibn>
12. Tarasenko A.A., Gerunov T.V. Evaluation of behavioral activity of rats during acute intoxication with insectoacaricides in the «open field» test. *Vestnik OmGAU*. 2019; (1): 126–33. <https://elibrary.ru/ptnglr> (in Russian)
13. Younes N.R., Amara S., Mrad I., Ben-Slama I., Jeljeli M., Omri K., et al. Subacute toxicity of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles in male rats: emotional behavior and pathophysiological examination. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2015; 22(11): 8728–37. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-4002-5> <https://elibrary.ru/uixssf>
14. Minigaliev I.A., Sutunkova M.P., Ryabova Yu.V., Shabardina L.V., Bateneva V.A., Butakova I.V., et al. Comparative analysis of own experimental data on changes in rat behavioral responses following subchronic exposure to various nanoparticles. *Zdorove naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO*. 2023; 31(9): 58–63. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-9-58-63> <https://elibrary.ru/pksjul> (in Russian)
15. Boguszewski P., Zagrodzka J. Emotional changes related to age in rats – a behavioral analysis. *Behav. Brain Res.* 2002; 133(2): 323–32. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00018-9](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00018-9)
16. Moretti D.V. Theta and alpha EEG frequency interplay in subjects with mild cognitive impairment: evidence from EEG, MRI, and SPECT brain modifications. *Front. Aging Neurosci.* 2015; 7: 31. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00031> <https://elibrary.ru/uotakb>
17. Sharafutdinova L.A., Khismatullina Z.R., Daminov M.R., Valiullin V.V. The study of embryotoxic effect of titanium dioxide nanoparticles on rats. *Morfologicheskie vedomosti*. 2017; 25(3): 37–42. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.17\(25\).03.37-42](https://doi.org/10.20340/mv-mn.17(25).03.37-42) <https://elibrary.ru/zmntyv> (in Russian)
18. Katsnelson B.A., Degtyareva T.D., Minigaliev I.I., Privalova L.I., Kuzmin S.V., Yermenko O.S., et al. Subchronic systemic toxicity and bioaccumulation of Fe₃O₄ nano- and microparticles following repeated intraperitoneal administration to rats. *Int. J. Toxicol.* 2011; 30(1): 59–68. <https://doi.org/10.1177/1091581810385149> <https://elibrary.ru/ohtawh>
19. Shelomentsev I.G., Amromin L.A., Shaikhova D.R., Sutunkova M.P., Minigaliev I.A. Assessment of the neurotoxic effect of iron (III) oxide nanoparticles at the subcellular level. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(7): 720–5. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-720-725> <https://elibrary.ru/neommy> (in Russian)
20. Tyumentseva A., Khilazheva E., Petrova V., Stolyar S. Effects of iron oxide nanoparticles on the gene expression profiles of cerebral endothelial cells and astrocytes. *Toxicol. In Vitro*. 2024; 98: 105829. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2024.105829> <https://elibrary.ru/otgkru>
21. Kim Y., Kong S.D., Chen L.-H., Pisanic T.R., Jin S., Shubayev V.I. In vivo nanoneurotoxicity screening using oxidative stress and neuroinflammation paradigms. *Nanomedicine*. 2013; 9: 1057–66. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2013.05.002>
22. Khorshidi M., Kesmati M., Pour L., Varzi H.N. Comparison of the effect of iron oxide nanoparticles and bulk on the memory and associated alterations in dopamine and serotonin levels in the hippocampus of adult male rats. *Physiol. Pharmacol.* 2013; 17: 204–15.
23. Fahmy H.M., Aly E.M., Mohamed F.F., Noor N.A., Elsayed A.A. Neurotoxicity of green-synthesized magnetic iron oxide nanoparticles in different brain areas of Wistar rats. *Neurotoxicology*. 2020; 77: 80–93. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.12.014> <https://elibrary.ru/kpllbd>

Сведения об авторах

Якимова Наталья Леонидовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: ynl-77@list.ru

Новиков Михаил Александрович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: novik_imt@mail.ru

Скрянин Анна Станиславовна, мл. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: annaskrynnik@mail.ru

Лизарев Александр Викторович, канд. мед. наук, специалист в области науки и техники ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: tox_lab@mail.ru

About the authors

Natalya L. Yakimova, PhD (Biology), senior researcher, Laboratory of biomodeling and translational medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9686-3841> E-mail: ynl-77@list.ru

Mikhail A. Novikov, PhD (Biology), senior researcher, Laboratory of biomodeling and translational medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6100-6292> E-mail: novik_imt@mail.ru

Anna S. Skrynnik, junior researcher, Laboratory of biomodeling and translational medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5349-9867> E-mail: annaskrynnik@mail.ru

Aleksander V. Lizarev, PhD (Medicine), a specialist in science and technology, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8238-7189> E-mail: tox_lab@mail.ru

К статье Н.Л. Якимовой и соавт.
To the article by Natalya L. Yakimova et al.

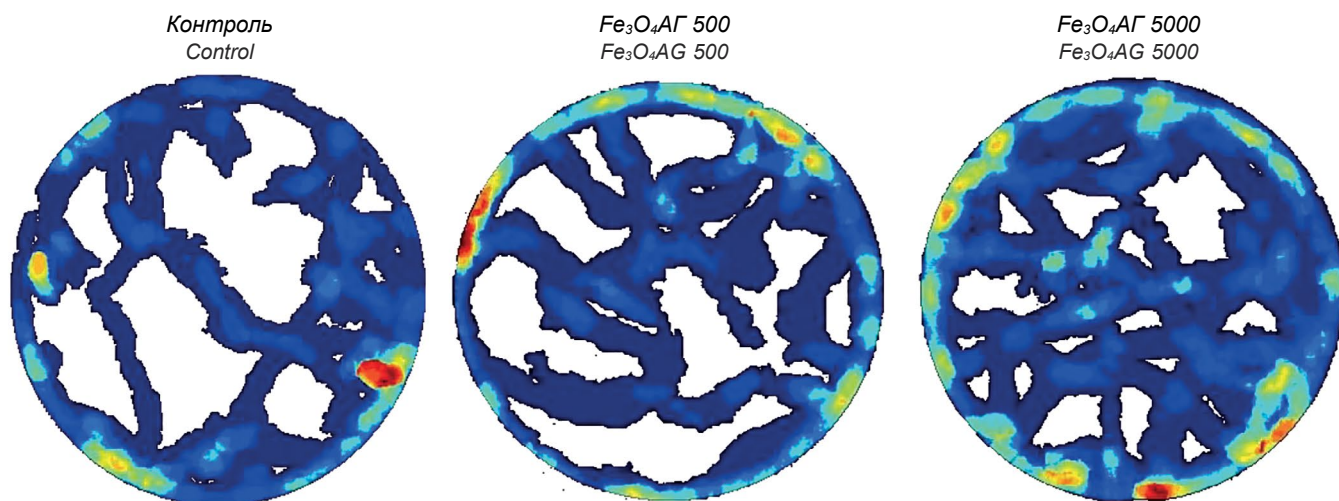


Рис. 1. Репрезентативная визуализация активности животных во время тестирования в «открытом поле» (красный – самая высокая активность; синий – самая низкая активность, голубой/зелёный – средняя активность, белый – животное в данной точке отсутствовало). Ранний период обследования (1-й срок).

Fig. 1. Representative visualization of animals' activity during «open field» testing (red – highest activity; blue – lowest activity; light blue/green – average activity; white – no animal present at this point). Early examination period (1 term).

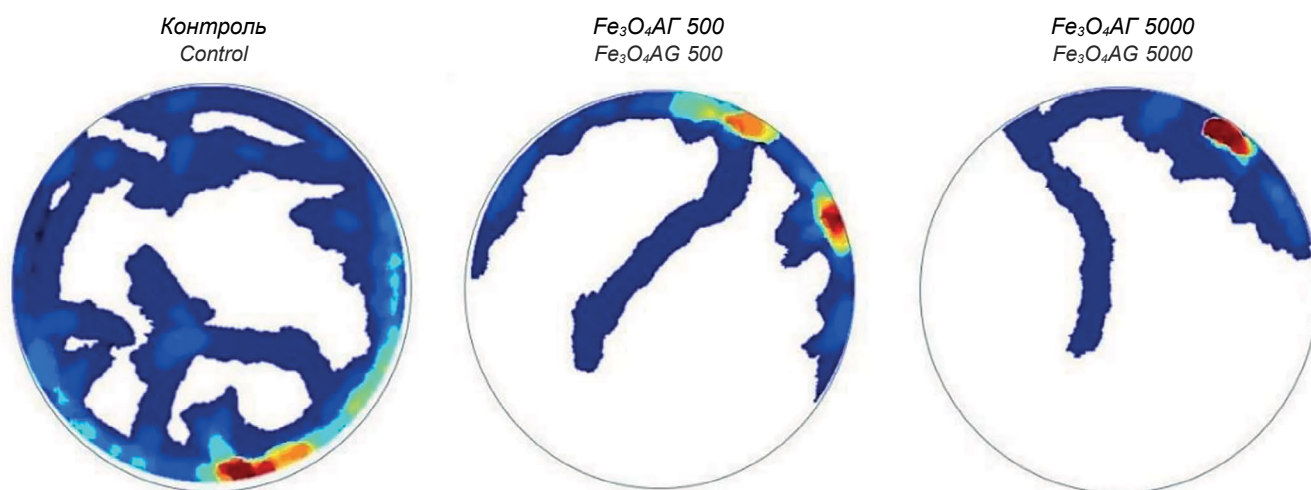


Рис. 2. Репрезентативная визуализация активности животных во время тестирования в «открытом поле». Отдалённый период обследования (2-й срок).

Fig. 2. Representative visualization of animals' activity during «open field» testing. Late examination period (2 term).