

УДК: 57.044

DOI:10.52419/issn2072-2419.2025.2.133

ИЗУЧЕНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У КРЫС В ДИНАМИКЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ И ПРИМЕНЕНИИ ПАРАЦЕТАМОЛА

Гизатуллина А.А.^{1*} – мл. науч. сотр. лаб. генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (ORCID 0000-0002-7321-0864); Смолянкин Д.А.¹ – мл. науч. сотр. лаб. токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (ORCID 0000-0002-7957-2399); Каримов Д.О.^{1,2} – канд. мед. наук, зав. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, вед. науч. сотр. отд. исследований общественного здоровья (ORCID 0000-0003-0039-6757); Каримов Д.Д.¹ – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (ORCID 0000-0002-1962-2323); Валова Я.В.¹ – канд. биол. наук, зав. лаб. генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (ORCID 0000-0001-6605-9994); Хуснутдинова Н.Ю.¹ – науч. сотр. лаб. токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (ORCID 0000-0001-5596-8180).

¹ ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт
медицины труда и экологии человека»

² ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья
имени Н.А. Семашко»

* alinagisa@yandex.ru

Ключевые слова: парацетамол, хронический стресс, доска с отверстиями, горизонтальная активность, вертикальная активность, открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт.

Key words: paracetamol, chronic stress, hole board, horizontal activity, vertical activity, open field, elevated plus maze.

Финансирование: Отраслевая научно-исследовательская программа Роспотребнадзора на 2021-2025 годы «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России», по теме: 6.9.1.2 «Изучение воздействия химического производственного фактора в условиях хронического стресса» № НИОКТР И124021200153-3

Поступила: 31.01.2025

Принята к публикации: 06.06.2025

Опубликована онлайн: 20.06.2025



РЕФЕРАТ

Оценка поведения крыс в экспериментальных исследованиях имеет важное значение для понимания нейрофизиологических и психофармакологических

ческих процессов. Целью настоящего исследования является изучение влияния парацетамола на поведенческие реакции лабораторных крыс в условиях хронического стресса. В рамках проводимого исследования были сформированы четыре группы белых аутбредных крыс (N=48). Для проведения статистического анализа данных было использовано специализированное ПО IBM SPSS Statistics версии 21. Проверка нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Далее данные подвергались оценке посредством однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), при этом для множественных сравнений применялись критерии Тьюки и Тамхейна. Основное внимание уделяется оценке изменений в когнитивной и эмоциональной сферах поведения животных, а также анализу возможных нейропротективных свойств парацетамола в условиях длительного стрессорного воздействия. В рамках данной статьи описываются изменения поведенческих реакций животных из разных групп для объективной оценки влияния препарата на уровни тревожности, депрессии, агрессивности и когнитивных функций у крыс, находящихся в условиях хронического стресса. Описывается поведение крыс на доске с отверстиями, в клетке для измерения активности, тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» в течение четырех недель исследования на фоне приема водного раствора парацетамола. Результаты исследования подтверждают гипотезу о том, что сочетание стресса и приема парацетамола оказывает существенное влияние на поведенческую активность лабораторных крыс. Это проявляется в снижении вертикальной и горизонтальной активности, изменении поведения в приподнятом крестообразном лабиринте и уменьшении подвижности в открытом поле. Полученные данные могут служить основой для дальнейших исследований механизмов взаимодействия стресса и фармакологических препаратов на центральной нервной системе животных.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Оценка поведения крыс в экспериментальных исследованиях имеет важное значение для понимания нейрофизиологических и психофармакологических процессов. Крысы являются стандартной моделью для изучения различных аспектов поведения, включая тревожность, депрессию и когнитивные функции, 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 [1, 2, 3].

Изучение взаимодействия между парацетамолом и стрессом в контексте поведенческих тестов, таких как «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт», позволяет выявить изменения в тревожности и исследовательской активности крыс [4]. Эти тесты помогают оценить не только уровень стресса, но и его влияние на когнитивные функции и

общее состояние здоровья животных [5]. Использование поведенческих тестов применяется и при оценке токсичности веществ [6, 7]. Понимание того, как стресс влияет на поведение крыс при введении парацетамола, может иметь важные клинические последствия и способствовать разработке более безопасных терапевтических стратегий для управления болевыми синдромами у животных и людей.

Целью настоящего исследования является изучение влияния парацетамола на поведенческие реакции лабораторных крыс в условиях хронического стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

В рамках проводимого исследования были сформированы четыре группы белых аутбредных крыс (N=48). Дизайн исследования представлен в таблице (таблица 1).

Условия хронического стресса создавались по аналогии с работой Matisz [8]. В течение четырех недель животные из групп II и IV подвергались воздействию

легких и непредсказуемых стрессоров, не более двух стрессоров в сутки. Стрессорами являлись: социальный стресс (размещение животных в одиночные прозрачные клетки, до 12 часов); иммобилизация (размещение животных в горизонтальном положении в иммобилизационных камерах, 0,5-2 часа); воздействие шума (размещение животных в помещении с источником шума громкостью 80 дБ, 2 часа); воздействие света (размещение животных в комнате со включенным светом в ночное время, 12 часов); пищевая и питьевая депривация (размещение животных в клетках без пищи или без поилки, 24 часа).

Введение парацетамола животным из групп III и IV производилось перорально один раз в сутки в первой половине дня после взвешивания в виде водного раствора в дозировке 1000 мг/кг массы тела (100 мг/см³). Особи из I и II групп по аналогичной схеме получали дистиллированную воду эквивалентно.

Один раз в неделю (итого 4 раза) животные всех групп принимали участие в определении поведенческих показателей по четырем поведенческим тестам. С помощью специализированной доски с отверстиями 4*4 («UgoBasil», Италия) оценивалось количество опусканий морды в отверстия за (количество заглядываний), в многофункциональной клетке для оценки общей активности измерялось количество актов вертикальной (подъем на задние лапы) и горизонтальной активности (перемещения на всех четырех лапах),

также были использованы установки «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Открытое поле» с системой видеотрекинга «ANY-maze» (Sloelting and Co., США).

Животные (вне стрессовых воздействий по расписанию) содержались в стандартизированных условиях лабораторного вивария с постоянной комнатной температурой, влажностью и автоматическим искусственным 12-часовым освещением в дневное время (8:00-20:00). Все процедуры с крысами проводились строго в соответствии с принципами гуманного и бережного обращения с животными, установленными «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным.

Для проведения статистического анализа данных было использовано специализированное ПО IBM SPSS Statistics версии 21 (разработчик – компания IBM, США). Проверка нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Далее данные подвергались оценке посредством однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), при этом для множественных сравнений применялись критерии Тьюки и Тамхейна. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего. Уровень статистической значимости (p) был установлен на уровне 0.05.

Таблица 1 – Дизайн исследования

Группа, количество особей	Тип воздействия
I 12	Отрицательный контроль
II 12	Хронический стресс
III 12	Парацетамол
IV 12	Парацетамол + хронический стресс

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Результаты поведенческих тестов представлены в таблице (таблица 2). Для тестов «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» были выбраны основные показатели.

В тесте с использованием доски с отверстиями оценивалось количество опусканий головы крысами в течение 5 минут. Статистический анализ по данному показателю не выявил статистически значимых различий.

Таблица 2 – Результаты поведенческих тестов

Группа	1 неделя	2 неделя	3 неделя	4 неделя
Доска с отверстиями: количество заглядываний в отверстия				
I	22,8±2,10	22,6±3,73	24,4±3,51	19,7±2,37
II	19,7±2,21	21,9±2,35	21,0±2,18	14,9±2,59
III	16,1±2,44	21,9±2,89	19,2±3,24	14,4±3,17
IV	19,7±2,14	19,1±2,55	16,3±2,70	18,2±3,00
Многофункциональная клетка для измерения общей двигательной активности: количество движений в горизонтальной плоскости; количество движений в вертикальной плоскости				
I	936,10±98,57; 518,7±60,46	916,8±78,53; 428,9±70,93	841,9±71,61; 425,6±47,28	836,1±81,63; 381,4±58,11
II	960,6±71,94; 502,0±46,59	837,2±93,01; 341,4±72,52	995,7±119,28; 405,7±82,73	872,2±113,59; 365,7±82,90
III	834,22±105,87; 360,89±74,00	848,6±84,34; 441,9±74,23	830,78±131,58; 368,6±107,80	701,8±94,68; 324,7±97,87
IV	616,9±84,51; 248,8±58,84* **	854,1±31,07; 381,3±36,79	912,5±65,38; 362,4±45,98	733,7±62,04; 283,0±36,75
Приподнятый крестообразный лабиринт: количество заходов в закрытые рукава; время, проведенное в закрытых рукавах.				
I	29,5±2,20; 36,4±9,44	54,8±10,92; 42,4±7,87	34,8±6,68; 25,4±5,20	46,0±6,32; 42,57±6,7
II	31,7±3,48; 40,7±7,41	57,0±8,72; 49,6±5,65	65,0±12,38; 44,35±6,60	64,7±5,59; 42,5±5,05
III	30,9±11,82; 41,2±5,45	47,1±7,84; 38,5±7,49	47,0±7,52; 43,4±10,34	57,2±3,85; 48,4±8,02
IV	29,1±13,45; 44,0±8,95	45,3±6,50; 42,4±6,01	27,2±4,63**; 20,2±3,55**	35,7±6,47**; 20,0±7,21
Приподнятый крестообразный лабиринт: количество заходов в открытые рукава; время, проведенное в открытых рукавах.				
I	48,9±6,05; 116,5±6,41	51,5±13,28; 83,1±10,90	56,1±9,74; 86,9±15,01	79,5±13,83; 93,3±8,77
II	41,3±3,91; 190,8±11,34	71,7±15,30; 104,1±13,67	63,1±4,83; 118,1±11,31	79,2±4,90; 107,3±7,98
III	30,4±2,22*; 111,6±16,88	51,8±6,73; 92,8±17,04	69,8±15,68; 101,8±12,20	86,9±20,01; 99,8±9,67
IV	34,4±3,41; 103,1±11,02	62,3±6,91; 99,1±11,18	55,2±7,14; 91,8±13,16	52,6±5,64; 87,0±13,35
Открытое поле: общая дистанция; средняя скорость				
I	25,5±2,47; 0,09±0,03	22,7±3,43; 0,08±0,01	19,6±4,75; 0,06±0,01	19,6±3,98; 0,07±0,01
II	25,7±2,31; 0,08±0,01	24,1±2,64; 0,08±0,01	22,5±3,24; 0,08±0,01	21,8±3,03; 0,07±0,01
III	17,5±3,05; 0,06±0,01	26,8±3,91; 0,09±0,01	19,1±2,65; 0,06±0,01	26,5±6,71; 0,09±0,02
IV	14,9±1,81* **; 0,05±0,01* **	22,0±1,90; 0,07±0,01	35,1±15,97; 0,12±0,03	28,3±7,85; 0,08±0,01

При оценке горизонтальной активности животных были обнаружены различия между группами ($F=2,920$, $p=0,048$). Однако при попарном сравнении обнаружены только тенденции, приближающие имеющиеся различия к уровню статистической значимости: группы I и IV ($p=0,081$), группы II и IV ($p=0,053$). Анализ вертикальной активности также показал наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами ($F=4,606$, $p=0,008$). В первую неделю значение исследуемого показателя в группе, подверженной сочетанному воздействию стресса и парацетамола, оказалось ниже, чем в группе контроля ($p=0,014$) и в группе, получавшей только стресс ($p=0,023$).

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» оценивалось количество заходов и время, проведенное в открытых и закрытых рукавах за 5 минут. При оценке показателя «Количество заходов в закрытые рукава» обнаружены статистически значимые различия между группами на третьей ($F=3,994$, $p=0,015$) и четвертой неделе ($F=4,997$, $p=0,005$). При попарном сравнении на третьей неделе отмечалось снижение количества заходов в исследуемую область в группе IV по сравнению с группой II ($p=0,013$), что продолжилось и на четвертой неделе ($p=0,005$). Аналогичная статистическая картина представлена по третьей неделе по показателю «Время, проведенное в закрытых рукавах» ($p=0,037$).

При оценке показателя «Количество заходов в открытые рукава» обнаружены статистически значимые различия между группами ($F=3,758$, $p=0,019$). Значение показателя на первой неделе в группе контроля было ниже, чем в группе, в которой животные получали парацетамол без дополнительного воздействия стресс-факторов ($p=0,019$). По показателю «Время, проведенное в открытых рукавах» статистически значимых различий обнаружено не было.

В тесте «Открытое поле» оценивали общую пройденную дистанцию животных за 5 минут. Статистический анализ показал достоверные различия между

группами на первой неделе ($F=5,122$, $p=0,005$). В группе IV значение показателя было ниже, чем в группах I ($p=0,020$) и II ($p=0,018$). По показателю «Средняя скорость» также обнаружены статистически значимые различия между группами в первую неделю ($F=5,098$, $p=0,005$). Так, у животных из группы с сочетанным воздействием изучаемых факторов была зафиксирована более низкая скорость, чем в группе контроля ($p=0,020$), в группе, подверженной только стрессовым факторам ($p=0,013$).

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Стрессоры различной природы вызывают комплекс физиологических и поведенческих реакций, направленных на адаптацию организма к изменившимся условиям и поддержание гомеостаза [9]. Длительное воздействие хронического стресса способствует активации воспалительных процессов, которые предположительно приводят к ослаблению нейронных связей [10]. У крыс, находящихся под влиянием стрессовых факторов, активная исследовательская деятельность часто сменяется состоянием повышенной тревоги, проявляющейся в увеличении периодов пассивного поведения. Ученые подчеркивают значимость частоты и силы стрессовых воздействий на характер последствий для организма. Продолжаются исследования, направленные на выявление связи между определенными характеристиками эмоциональных стрессоров и специфическими физиологическими ответами, а также на разработку адекватных количественных параметров для оценки вызванных стрессом изменений [9, 11]. Последствия острого и хронического стресса можно наблюдать через изменения поведения животных в различных этологических тестах, каждый из которых обладает своими достоинствами и ограничениями [12].

Горизонтальная и вертикальная активность крыс изменялись под влиянием экспериментальных условий. Особенно заметны изменения в вертикальной активности на первой неделе эксперимента, где группа, подвергшаяся сочетанному воз-

действию стресса и парацетамола, показала значительное снижение активности по сравнению с контролем и группой, испытывающей только стресс. Изменения, отмеченные на первой неделе, могут являться маркерами первых стрессовых и химических воздействий на нервную систему, что в дальнейшем нивелируется адаптационными механизмами организма.

Общая пройденная дистанция и средняя скорость движения крыс в тесте «Открытое поле» показали значимые различия уже на первой неделе эксперимента. Группа, подвергавшаяся сочетанному стрессу и парацетамолу, продемонстрировала сниженную двигательную активность по сравнению с контрольной группой и группой, находящейся под воздействием только стресса. Показатели данного теста являются информативными и адаптивными для различного типа исследований [13], в том числе при изучении сочетанного влияния стресса и химического фактора [14].

Оценка показателей крестообразного лабиринта является актуальным инструментом для анализа тревожности [15, 16]. Показатели поведения крыс в приподнятом крестообразном лабиринте демонстрируют статистически значимые различия между группами, начиная с третьей недели эксперимента. Это выражается в снижении количества заходов в закрытые рукава в группе, подвергшейся сочетанному воздействию стресса и парацетамола, по сравнению с другими группами. Время, проведённое в закрытых рукавах, также отражает аналогичные изменения, указывая на изменение тревожного состояния животных.

Результаты данного исследования подтверждают гипотезу о том, что сочетание стресса и приёма парацетамола оказывает влияние на поведенческую активность лабораторных крыс. Это проявляется в снижении вертикальной и горизонтальной активности, изменении поведения в приподнятом крестообразном лабиринте и уменьшении подвижности в открытом поле. Полученные данные могут

служить основой для дальнейших исследований механизмов взаимодействия стресса и фармакологических препаратов на центральную нервную систему животных.

STUDY OF BEHAVIORAL CHANGES IN RATS IN DYNAMICS UNDER CHRONIC STRESS AND PARACETAMOL USE

Gizatullina A.A.^{1*} – Junior Researcher, Laboratory of Genetics, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals (ORCID 0000-0002-7321-0864); **Smolyankin D.A.**¹ – Junior Researcher, Laboratory of Toxicology, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals (ORCID 0000-0002-7957-2399); **Karimov D.O.**^{1,2} – PhD, Head of the Toxicology and Genetics Department with an Experimental Clinic of Laboratory Animals, Leading Researcher, Public Health Research Department, (ORCID 0000-0003-0039-6757); **Karimov D.D.**¹ – PhD, Senior Researcher, Genetics Laboratory, Toxicology and Genetics Department with an Experimental Clinic of Laboratory Animals (ORCID 0000-0002-1962-2323); **Valova Ya.V.**¹ – PhD, Head of the Laboratory of Genetics, Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic of Laboratory Animals (ORCID 0000-0001-6605-9994); **Khusnutdinova N.Yu.**¹ – Researcher, Laboratory of Toxicology, Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic of Laboratory Animals (ORCID 0000-0001-5596-8180).

¹ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology,

² National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko

* alinagisa@yandex.ru

Financing: Industry research program of Rospotrebnadzor 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 of the popu-

lation of Russia", on the topic: 6.9.1.2 "Study of the impact of chemical production factors under conditions of chronic stress" No. NIOKTR II24021200153-3

ABSTRACT

Evaluation of rat behavior in experimental studies is important for understanding neurophysiological and psychopharmacological processes. The aim of this study is to investigate the effect of paracetamol on the behavioral responses of laboratory rats under chronic stress. Four groups of white outbred rats (N=48) were formed within the framework of the study. For statistical analysis of the data, specialized IBM SPSS Statistics version 21 software was used. The normality of distribution was checked using the Kolmogorov-Smirnov criterion. The data were then evaluated using one-way analysis of variance (ANOVA), with Tukey and Tamhane criteria used for multiple comparisons. The focus is on assessing changes in the cognitive and emotional spheres of animal behavior, as well as analyzing the possible neuroprotective properties of paracetamol under long-term stress exposure. This article describes changes in the behavioral responses of animals from different groups to objectively assess the effect of the drug on the levels of anxiety, depression, aggression and cognitive functions in rats under chronic stress. The behavior of rats on a board with holes, in a cage for measuring activity, in the Open Field and Elevated Plus Maze tests during a four-week study against the background of taking an aqueous solution of paracetamol is described. The results of this study confirm the hypothesis that the combination of stress and paracetamol intake has a significant effect on the behavioral activity of laboratory rats. This is manifested in a decrease in vertical and horizontal activity, changes in behavior in the elevated plus maze and a decrease in mobility in the open field. The obtained data can serve as a basis for further studies of the mechanisms of interaction between stress and pharmacological drugs on the central nervous system of animals.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Горшков, А. Н. Морфологические аспекты нефротоксического действия нестероидных противовоспалительных средств / А. Н. Горшков, И. В. Марусов, О. Д. Ягмуров, Ю. Д. Игнатов, Н. А. Кузнецова, Ю. А. Петрова // Нефрология. — 2013. — Т. 17, № 1. — С. 73–77. — DOI 10.24884/1561-6274-2013-17-1-73-77.
2. Крышень, К. Л. Экспериментальное исследование фармакологической безопасности лекарственных средств, применяемых для купирования лихорадочного синдрома в детском возрасте / К. Л. Крышень, А. Е. Мошков, М. Н. Демяновский, М. А. Ковалёва // Безопасность и риск фармакотерапии. — 2020. — Т. 8, № 3. — С. 151–159. — DOI 10.30895/2312-7821-2020-8-3-151-159.
3. Власова, Ю. А. Исследование нейротоксичности парацетамола и его метаболита NAPQI (краткое сообщение) / Ю. А. Власова, Н. Э. Голованова, Ч. Р. Бейшебаева, К. А. Загородникова, М. Н. Соколова, В. А. Дадали, Ж. В. Антонова // Лабораторные животные для научных исследований. — 2021. — № 4. — DOI 10.29296/2618723X-2021-04-09.
4. Bai, T. Construction and evaluation of a rat model of postpartum fatigue / T. Bai, F. Wu, S. Yan, F. Zhang, X. Xu // Gynecol Obstet Invest. — 2021. — Vol. 86, No. 4. — P. 370–378. — DOI 10.1159/000517997.
5. Carola, V. Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice / V. Carola, F. D'Olimpio, E. Brunamonti, F. Mangia, P. Renzi // Behav Brain Res. — 2002. — Vol. 134, Nos. 1–2. — P. 49–57. — DOI 10.1016/S0166-4328(01)00452-1.
6. Mineshima, H. Comparative study on detectability of learning and memory disorder between two water maze tests commonly used in juvenile rat toxicity studies using isoflurane-inhaled rat model / H. Mineshima, H. Kimoto, M. Hitomi, F. Akizawa, Y. Terayama, T. Yoshikawa // Congenit Anom (Kyoto). — 2022. — Vol. 62, No. 3. — P. 96–104. — DOI 10.1111/cga.12460.
7. Brito, R. C. Static magnetic field blocked alprazolam-induced behavior of Wistar rats

- in the elevated plus-maze test / R. C. Brito, T. Olivato, T. T. Kitabatake, K. Zhang, E. C. de Oliveira Guirro, J. E. de Araujo // *Neurosci Lett.* — 2023. — Vol. 794. — Art. no. 137013. — DOI 10.1016/j.neulet.2022.137013.
8. Matisz, C. E. Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation / C. E. Matisz, C. A. Badenhorst, A. J. Gruber // *Stress.* — 2021. — Vol. 24, No. 5. — P. 635–644. — DOI 10.1080/10253890.2021.1883323.
9. Molina, P. Restraint or immobilization: A comparison of methodologies for restricting free movement in rodents and their potential impact on physiology and behavior / P. Molina, R. Andero, A. Armario // *Neurosci Biobehav Rev.* — 2023. — Vol. 151. — Art. no. 105224. — DOI 10.1016/j.neubiorev.2023.105224.
10. Woo, E. Chronic stress weakens connectivity in the prefrontal cortex: Architectural and molecular changes / E. Woo, L. H. Sansing, A. F. T. Arnsten, D. Datta // *Chronic Stress (Thousand Oaks).* — 2021. — Vol. 5. — Art. no. 24705470211029254. — DOI 10.1177/24705470211029254.
11. Armario, A. Focusing attention on biological markers of acute stressor intensity: Empirical evidence and limitations / A. Armario, J. Labad, R. Nadal // *Neurosci Biobehav Rev.* — 2020. — Vol. 111. — P. 95–103. — DOI 10.1016/j.neubiorev.2020.02.001.
12. Himanshu. A review of behavioral tests to evaluate different types of anxiety and anti-anxiety effects / Himanshu, Dharmila, D. Sarkar, Nutan // *Clin Psychopharmacol Neurosci.* — 2020. — Vol. 18, No. 3. — P. 341–351. — DOI 10.9758/cpn.2020.18.3.341.
13. Бзыков, О. Использование различных поведенческих моделей при исследовании реакции крыс в условиях воздействия отрицательных аэроионов / О. Бзыков, М. Марзоева, З. Хабаев, В. Гаппоева, З. Оказова, С. Скупневский // *Сибирский журнал наук о жизни и сельском хозяйстве.* — 2022. — Т. 14, № 6. — С. 92–106. — DOI 10.12731/2658-6649-2022-14-6-92-106.
14. Лосева, Е. В. Поведение крыс в тестах на тревожность при непродолжительном интраназальном введении одностенных углеродных нанотрубок в двух небольших дозах / Е. В. Лосева, Н. А. Логинова, Л. И. Руссу, М. В. Мезенцева // *Российский физиологический журнал имени И. М. Сеченова.* — 2022. — Т. 108, № 11. — С. 1525–1541.
15. Федосова, Е. А. Влияние метилобогачённой диеты матери на число дофаминовых нейронов в вентральной тегментальной области мозга у взрослого потомства крыс линии WAG/Rij / Е. А. Федосова, Н. А. Логинова, К. Ю. Саркисова // *Российский физиологический журнал имени И. М. Сеченова.* — 2023. — Т. 109, № 7. — С. 902–920.
16. Степаничев, М. Ю. Хронический стресс, вызванный содержанием в условиях дефицита гнездового материала в раннем постнатальном периоде, оказывает влияние на поведение и стресс-реактивность самцов крыс / М. Ю. Степаничев, О. А. Недогреева, М. А. Климанова, Ю. В. Моисеева, М. В. Онуфриев, Н. А. Лазарева, Н. В. Гуляева // *Журнал высшей нервной деятельности имени И. П. Павлова.* — 2021. — Т. 71, № 3. — С. 370–376.

REFERENCES

1. Gorshkov, A.N. Morphological aspects of nephrotoxic action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / A.N. Gorshkov, I.V. Marusov, O.D. Yagmurov et al. // *Nephrologiya.* — 2013. — Vol. 17, No. 1. — pp. 73–77. — DOI 10.24884/1561-6274-2013-17-1-73-77. (In Russ.)
2. Krishen', K.L. Experimental study of pharmacological safety of medicines used for fever reduction in children / K.L. Krishen', A.E. Moskov, M.N. Dem'yanovskiy et al. // *Bezopasnost' i risk farmakoterapii.* — 2020. — Vol. 8, No. 3. — pp. 151–159. — DOI 10.30895/2312-7821-2020-8-3-151-159. (In Russ.)
3. Vlasova, Yu.A. Study of neurotoxicity of paracetamol and its metabolite NAPQI (brief report) / Yu.A. Vlasova, N.E. Golovanova, Ch.R. Beishbebaeva et al. // *Laboratornye*

- zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy. — 2021. — No. 4. — DOI 10.29296/2618723X-2021-04-09. (In Russ.)
4. Bai, T. Construction and evaluation of a rat model of postpartum fatigue / T. Bai, F. Wu, S. Yan et al. // *Gynecol Obstet Invest.* — 2021. — Vol. 86, No. 4. — pp. 370–378. — DOI 10.1159/000517997.
5. Carola, V. Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for assessing anxiety-related behaviors in inbred mice / V. Carola, F. D'Olimpio, E. Brunamonti et al. // *Behav Brain Res.* — 2002. — Vol. 134, Nos. 1–2. — pp. 49–57. — DOI 10.1016/S0166-4328(01)00452-1.
6. Mineshima, H. Comparative study on detectability of learning and memory disorders between two common water maze tests in juvenile rat toxicity studies using an isoflurane-inhaled rat model / H. Mineshima, H. Kimoto, M. Hitomi et al. // *Congenit Anom (Kyoto).* — 2022. — Vol. 62, No. 3. — pp. 96–104. — DOI 10.1111/cga.12460.
7. Brito, R.C. Static magnetic field blocks alprazolam-induced behavior of Wistar rats in the elevated plus-maze test / R.C. Brito, T. Olivato, T.T. Kitabatake et al. // *Neurosci Lett.* — 2023. — Vol. 794. — Art. no. 137013. — DOI 10.1016/j.neulet.2022.137013.
8. Matisz, C.E. Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation / C.E. Matisz, C.A. Badenhorst, A.J. Gruber // *Stress.* — 2021. — Vol. 24, No. 5. — pp. 635–644. — DOI 10.1080/10253890.2021.1883323.
9. Molina, P. Restraint or immobilization: A comparison of methodologies for restricting free movement in rodents and their potential impact on physiology and behavior / P. Molina, R. Andero, A. Armario // *Neurosci Biobehav Rev.* — 2023. — Vol. 151. — Art. no. 105224. — DOI 10.1016/j.neubiorev.2023.105224.
10. Woo, E. Chronic stress weakens connectivity in the prefrontal cortex: Architectural and molecular changes / E. Woo, L.H. Sansing, A.F.T. Arnsten et al. // *Chronic Stress (Thousand Oaks).* — 2021. — Vol. 5. — Art. no. 24705470211029254. — DOI 10.1177/24705470211029254.
11. Armario, A. Focusing attention on biological markers of acute stressor intensity: Empirical evidence and limitations / A. Armario, J. Labad, R. Nadal // *Neurosci Biobehav Rev.* — 2020. — Vol. 111. — pp. 95–103. — DOI 10.1016/j.neubiorev.2020.02.001.
12. Himanshu. A review of behavioral tests to evaluate different types of anxiety and anti-anxiety effects / Himanshu, Dharmila, D. Sarkar, Nutan // *Clin Psychopharmacol Neurosci.* — 2020. — Vol. 18, No. 3. — pp. 341–351. — DOI 10.9758/cpn.2020.18.3.341.
13. Bzykow, O. Use of various behavioral models when studying the reaction of rats under exposure to negative air ions / O. Bzykow, M. Marzoeva, Z. Khabaev et al. // *Sibirskiy zhurnal nauk o zhizni i sel'skom khozyaistve.* — 2022. — Vol. 14, No. 6. — pp. 92–106. — DOI 10.12731/2658-6649-2022-14-6-92-106. (In Russ.)
14. Loseva, E.V. Behavior of rats in anxiety tests after short-term intranasal administration of single-walled carbon nanotubes at low doses / E.V. Loseva, N.A. Loginova, L.I. Russu et al. // *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova.* — 2022. — Vol. 108, No. 11. — pp. 1525–1541. (In Russ.)
15. Fedosova, E.A. Effect of methyl-enriched maternal diet on dopaminergic neuron number in ventral tegmental area of adult offspring brain in WAG/Rij line rats / E.A. Fedosova, N.A. Loginova, K.Yu. Sarkisova // *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova.* — 2023. — Vol. 109, No. 7. — pp. 902–920. (In Russ.)
16. Stepanichev, M.Yu. Chronic stress caused by nesting material deficiency during early postnatal period affects male rat behavior and stress reactivity / M.Yu. Stepanichev, O.A. Nedogreeva, M.A. Klimanova et al. // *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova.* — 2021. — Vol. 71, No. 3. — pp. 370–376. (In Russ.)