



Гизатуллина А.А., Хуснутдинова Н.Ю., Каримов Д.Д., Смолянкин Д.А., Валова Я.В.,  
 Каримов Д.О., Мухаммадиева Г.Ф., Репина Э.Ф., Ахмадеев А.Р.

## Влияние хронического стресса на степень токсичности акриламида у крыс

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

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Хронический стресс играет немаловажную роль в развитии многих психических, соматических и поведенческих расстройств, являясь фактором риска для здоровья. Негативное воздействие на состояние нервной системы также отмечается при отравлении организма акриламидом — веществом второго класса опасности, которое считается токсичным и канцерогенным. Воздействие на организм психическими и токсическими стрессорами приводит к вегетативной и нейроэндокринной активации, что в свою очередь проявляется как особые паттерны поведения.

**Целью** эксперимента стала оценка влияния хронического стресса на степень токсичности акриламида у крыс.

**Материалы и методы.** Эксперимент проводился на белых беспородных крысах ( $n = 60$ , средняя масса тела 200 г, самцы и самки), которые были равномерно распределены на пять групп: отрицательный контроль, хронический стресс, акриламид, акриламид + лечение, акриламид + хронический стресс. 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 °С. Для проведения поведенческих тестов один раз в неделю в течение одного календарного месяца использовали доску с отверстиями 40 × 40 см, многофункциональную клетку для оценки общей активности и приподнятый крестообразный лабиринт с системой видеотрекинга ANY-maze. Оценку биохимических показателей проводили в соответствии с инструкциями производителя.

**Результаты.** Анализ поведения на доске с отверстиями не выявил статистически значимых результатов ( $N = 8,987; p = 0,061$ ). При сравнении вертикальной и горизонтальной двигательной активности между группами были обнаружены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Уровень АСТ был выше в группах, подверженных стрессу, тогда как уровень холестерина в этих же группах был снижен ( $p < 0,05$ ).

**Ограничение исследования.** Для эксперимента были использованы лабораторные животные только одного биологического вида. Токсикант использовали в одной концентрации.

**Заключение.** Хронический стресс в определённой степени может влиять на токсичность акриламида для крыс.

**Ключевые слова:** акриламид; хронический стресс; норковый тест; двигательная активность; приподнятый крестообразный лабиринт; аспартаминотрансфераза; аланинаминотрансфераза; холестерин

**Соблюдение этических стандартов.** Дата заседания биоэтической комиссии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» 08.02.2024 г. № 01-02. 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:** Гизатуллина А.А., Хуснутдинова Н.Ю., Каримов Д.Д., Смолянкин Д.А., Валова Я.В., Каримов Д.О., Мухаммадиева Г.Ф., Репина Э.Ф., Ахмадеев А.Р. Влияние хронического стресса на степень токсичности акриламида у крыс. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(3): 258–265. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-3-258-265> <https://elibrary.ru/psvong>

**Для корреспонденции:** Гизатуллина Алина Анваровна, мл. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа. E-mail: [alinagisa@yandex.ru](mailto:alinagisa@yandex.ru)

**Участие авторов:** Гизатуллина А.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Хуснутдинова Н.Ю. — сбор и обработка материала; Каримов Д.Д. — сбор и обработка материала; Смолянкин Д.О. — сбор и обработка материала; Валова Я.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка; Каримов Д.О. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка; Мухаммадиева Г.Ф. — редактирование; Репина Э.Ф. — концепция и дизайн исследования; Ахмадеев А.Р. — сбор и обработка материала. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

**Финансирование работы.** 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: 20.02.2024 / Принята к печати: 11.03.2024 / Опубликовано: 10.04.2024

Alina A. Gizatullina, Nadezhda Yu. Khusnutdinova, Denis D. Karimov, Denis A. Smolyankin,  
 Yana V. Valova, Denis O. Karimov, Guzel F. Muhammadieva, Elvira F. Repina, Aidar R. Akhmadeev

## Effect of chronic stress on the degree of acrylamide toxicity in rats

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 450106

### ABSTRACT

**Introduction.** Chronic stress plays an important role in the development of a wide range of mental, somatic and behavioural disorders, and therefore is a risk factor for the health in living organisms. A negative effect on the state of the nervous system is also observed when the body is poisoned with acrylamide, which is a substance of the second class of danger and is considered toxic and carcinogenic. Exposure of the body to mental and toxic stressors leads to autonomic and neuroendocrine activation, which, in turn, manifests itself as special behavioural patterns.

**The purpose of the experiment** was to assess the effect of chronic stress on the degree of acrylamide toxicity in rats.

**Materials and methods.** The experiment was conducted on white outbred rats with an average weight of 200 g of both sexes ( $n=60$ ), which were evenly distributed into five groups: negative control, chronic stress, acrylamide, acrylamide + treatment, acrylamide + chronic stress. 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.

*Behavioural tests were conducted once a week for one calendar month using a 40×40 hole board, a multifunctional cage to assess general activity, and an elevated plus maze with an ANY-maze video tracking system. Biochemical parameters were assessed in accordance with the manufacturer's instructions.*

**Results.** *Analysis of behaviour on a board with holes did not reveal statistically significant results ( $H=8.987$ ;  $p=0.061$ ). When comparing vertical and horizontal motor activity between groups, statistically significant differences were found ( $p<0.05$ ). AST levels were higher in the stress groups, while cholesterol levels in the same groups were lower ( $p<0.05$ ).*

**Limitations.** *Laboratory animals of only one biological species were used for the experiment. The toxicant was used only in one concentration.*

**Conclusion.** *Chronic stress may influence on acrylamide toxicity in rats to a certain extent.*

**Keywords:** *acrylamide; chronic stress; mink test; physical activity; elevated plus labyrinth; aspartate aminotransferase; alanine aminotransferase; cholesterol*

**Compliance with ethical standards.** *Date of the meeting of the bioethical commission of the Federal Budgetary Institution "Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology" 08.02.2024, No. 01-02. 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:** *Gizatullina A.A., Khusnutdinova N.Yu., Karimov D.D., Smolyankin D.A., Valova Y.V., Karimov D.O., Muhammediya G.F., Repina E.F., Akhmadeev A.R. Effect of chronic stress on the degree of acrylamide toxicity in rats. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2024; 103(3): 258–265. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-3-258-265> <https://elibrary.ru/pcvong> (In Russ.)*

**For correspondence:** *Alina A. Gizatullina, Jr. researcher of the Dept. of toxicology and genetics with the experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology; Ufa, 450106, Russian Federation, e-mail: alinagisa@yandex.ru*

**Contribution:** *Gizatullina A.A. – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, text writing; Khusnutdinova N.Yu. – collection and processing of material; Karimov D.D. – collection and processing of material; Smolyankin D.O. – collection and processing of material; Valova Y.V. – collection and processing of material, statistical processing; Karimov D.O. – concept and design of the study, statistical processing; Muhammediya G.F. – editing; Repina E.F. – concept and design of the study; Akhmadeev A.R. – collection and processing of material. 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.*

**Acknowledgement.** *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 population of Russia", on the topic: "Studying the impact of chemical production factors in conditions of chronic stress" No. NIOKTR I124021200153 -3.*

Received: February 20, 2024 / Accepted: March 11 2024 / Published: April 10, 2024

## Введение

Хроническим стрессом называют комплексный нейроэндокринный ответ организма с вовлечением симпатической нервной и эндокринной систем, проявляющийся после относительно длительного воздействия стрессоров [1, 2]. Хронический стресс играет немаловажную роль в развитии широкого ряда психических, соматических и поведенческих расстройств и является фактором риска для здоровья [3]. Частой жалобой на фоне длительного жизненного дискомфорта становится постоянная усталость, которая после сохранения симптомов в течение одного месяца и более определяется как астения [4]. Хронический стресс повышает риск развития атеросклеротических болезней, включая инсульты и инфаркты [5, 6], провоцирует онкогенез и дальнейшее развитие опухолей [7]. Кроме того, обнаружено, что высшие когнитивные функции префронтальной коры ослабевают под воздействием стресса, переключая контроль поведения на более примитивные и иерархически более древние области головного мозга [8]. Негативное воздействие на нервную систему отмечается также при отравлении организма акриламидом [9]. Акриламид (амид акриловой кислоты) – вещество второго класса опасности, считается токсичным и канцерогенным [10, 11]. Данное вещество образуется при нагревании крахмалистых продуктов до температуры, превышающей плюс 120 °С, что возможно в быту в процессе жарки и запекания пищи. Кроме того, сообщается о воздействии акриламида на здоровье работников в производственной среде [12, 13].

Воздействие на организм психических и токсических стрессоров приводит к вегетативной и нейроэндокринной активации, что в свою очередь проявляется как особые паттерны поведения. Моделирование стрессовых и тревожных состояний на экспериментальных животных является актуальным научным направлением. Один из стандартных поведенческих тестов на животных выполняется с использованием специализированной доски с отверстиями, что позволяет оценить количество заглядываний в отверстия. Тест, разработанный Буассье и Саймоном в 1962–1964 гг., представляет собой простой метод оценки реакции животного на незнакомую обстановку. Считается, что опускание головы,

измеряемое в этом тесте, отражает исследовательские тенденции [14]. Однако Pisula W. с соавт. отмечают, что результаты этого теста лишь для оценки исследовательского интереса не являются однозначными, но в сочетании с другими поведенческими тестами могут помочь оценить степень тревожности и эмоциональное состояние [15]. С помощью автоматизированной клетки общей двигательной активности определяют вертикальную активность и горизонтальную активность крыс – важнейшие показатели нервно-психического возбуждения [16]. Для оценки поведения грызунов также широко используется приподнятый крестообразный лабиринт, который представляет собой конструкцию из двух перпендикулярно перекрещённых пар рукавов. Открытые рукава лабиринта являются «небезопасными» зонами, тогда как закрытые рукава служат аналогом безопасных нор [17]. Время, проведённое в том или ином месте лабиринта, расстояние, количество входов и выходов в определённые зоны регистрируются как показатели уровня тревожности лабораторных грызунов.

Целью настоящего эксперимента стала оценка влияния хронического стресса на степень токсичности акриламида у крыс.

## Материалы и методы

Эксперимент проводился на белых беспородных крысах ( $n = 60$ , средняя масса тела 200 г, самцы и самки), которые были равномерно распределены на пять групп (табл. 1).

В течение одного календарного месяца особям из всех групп перорально вводили водные растворы соответствующих веществ два раза в сутки так, чтобы между введениями прошёл один час. Лекарственный раствор (комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилстеином) предшествовал токсиканту. Доза акриламида в растворе 20 мг/кг массы тела составляет примерно 1/10 от полудетальной дозы. Доза лекарственного препарата была установлена как наиболее эффективная в предыдущих исследованиях (патент № RU 2751632 С1 от 15.07.2021 г.). Для обеспечения равных условий особям из групп, в которых не был предусмотрен приём определённых веществ, вводили дистиллированную воду. Условия содержания соответствовали

Таблица 1 / Table 1

Дизайн исследования  
Study design

Группа Group number	Количество особей Number of individuals	Тип воздействия Type of impact	Доза вводимого вещества Dose of substance administered
1	12	Отрицательный контроль / Negative control	—
2	12	Акриламид / Acrylamide	20 мг/кг массы тела / 20 mg/kg body weight
3	12	Хронический стресс / Chronic stress	—
4	12	Акриламид + лечение / Acrylamide + treatment	20 мг/кг массы тела / 20 mg/kg body weight 500 мг/кг массы тела / 500 mg/kg body weight
5	12	Акриламид + хронический стресс / Acrylamide + chronic stress	20 мг/кг массы тела / 20 mg/kg body weight

стандартным для экспериментальных животных с двенадцатичасовым искусственным освещением в дневное время, относительно постоянным уровнем влажности (30–70%) и температурой воздуха в помещении плюс 20–25 °С.

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 создания условий хронического стресса животные были подвержены ряду стрессовых воздействий, которые применялись по следующему графику.

1. Понедельник. Для социального стресса животные были рассажены в одиночные клетки с прозрачными стенками и имели свободный доступ к пище и воде (24 ч).
2. Вторник. Клетки с животными располагали рядом с источником постоянного шума (80 дБ, 2 ч).
3. Среда. Для физического стресса животных в горизонтальном положении помещали в специализированные иммобилизационные камеры из оргстекла, чем обеспечивали отсутствие двигательной активности (2 ч).
4. Четверг. Пищевая депривация достигалась изъятием корма (24 ч).
5. Пятница. Питьевая депривация достигалась изъятием поилок с водой (24 ч).
6. Суббота, воскресенье. Отсутствие воздействий.

Для проведения поведенческих тестов один раз в неделю в течение одного календарного месяца использовали доску с отверстиями 40 × 40 см (UgoBasil, Италия), многофункциональную клетку для оценки общей активности (UgoBasil, Италия) и приподнятый крестообразный лабиринт с системой видеотрекинга ANY-maze (Sloelting and Co., США).

По истечении одного месяца животные выволились из эксперимента путём декапитации, незамедлительно собранную сыворотку крови использовали для проведения биохимических исследований. Уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и холестерина в отобранном материале определяли с помощью анализатора Stat Fax 3300 (Awareness Technology, USA) с применением тест-наборов и контрольных материалов производства ООО «Вектор-Бест» (Россия) в соответствии с инструкциями производителя.

Статистический анализ полученных результатов проводили на платформе IBM SPSS Statistics 21 (IBM, США). Исходные данные в группах проверяли на нормальность с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Далее для оценки значимости использовали однофакторный дисперсионный анализ Краскала – Уоллиса для двух и более независимых выборок ( $H$ ) и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением апостериорных критериев Тьюки и Тамхейна ( $F$ ). Критический уровень значимости ( $p$ ) был принят равным 0,05.

## Результаты

Статистический анализ результатов поведенческих тестов применяли для оценки различий между исследуемыми группами как по результатам каждой из четырёх недель эксперимента, так и в среднем за всё время исследования. Результаты, описанные как медиана, минимальное и максимальное значение показателя, представлены в табл. 2.

Анализ количественного показателя поведения лабораторных животных всех групп на доске с отверстиями не выявил статистически значимых результатов ( $H = 8,987$ ;  $p = 0,061$ ), однако отмечена тенденция к сокращению количества заглядываний к четвёртой неделе в группе контроля, тогда как в группе, подвергавшейся совместному воздействию акриламида и стресса, данный показатель имел тенденцию к возрастанию. С помощью многофункциональной клетки для оценки общей активности у лабораторных животных были исследованы два показателя: общая горизонтальная двигательная активность и общая вертикальная двигательная активность.

Анализ общей горизонтальной двигательной активности за всё время эксперимента показал статистически значимые различия между группами ( $H = 19,351$ ;  $p < 0,001$ ). В группе, испытывавшей сочетанное воздействие стресса и токсиканта, значение показателя было достоверно ниже, чем в группе, подвергавшейся только стрессу ( $p = 0,001$ ), или в группе, получавшей только раствор акриламида ( $p = 0,016$ ). Значение в группе контроля значимо превышало таковые в группах, которым вводили акриламид и подвергали стрессу ( $p < 0,001$ ) либо подвергали воздействию указанных факторов с одновременным применением лекарственного препарата ( $p = 0,005$ ). Сокращение среднего количества горизонтальных перемещений по клетке к концу четвёртой недели отмечается в группе, получавшей ежедневный стресс и акриламид, по сравнению с группой контроля ( $p = 0,007$ ).

При сравнении вертикальной двигательной активности также были обнаружены статистически значимые различия между группами животных ( $H = 23,529$ ;  $p < 0,001$ ). Отмечается снижение показателя к четвёртой неделе эксперимента во всех группах, получавших акриламид (отдельно, совместно с лечением и совместно со стрессом), по сравнению с группой контроля ( $p = 0,005$ ,  $p = 0,004$  и  $p < 0,001$  соответственно).

При анализе поведения экспериментальных животных на приподнятом крестообразном лабиринте с системой видеотрекинга ANY-maze оценивали восемь различных показателей: частота заходов в открытые рукава; время, проведённое в открытых рукавах; расстояние, пройденное в открытых рукавах; частота заходов в закрытые рукава; время, проведённое в закрытых рукавах; расстояние, пройденное в закрытых рукавах; частота заходов в центр; время, проведённое в центре.

Число заходов в открытые рукава за всё время эксперимента статистически значимо различалось в исследуемых

Таблица 2 / Table 2

## Результаты поведенческих тестов

## Behavioural test results

Наименование теста, показатель Test name, indicator	Экспериментальные группы Experimental groups	Медиана [минимальное значение показателя; максимальное значение показателя] Median [minimum value of the indicator; maximum value of the indicator]
Доска с отверстиями, количество заглядываний в отверстия Board with holes, number of times to look into holes	Контроль / Control	14.00 [3.00; 35.00]
	Акриламид / Acrylamide	15.00 [2.00; 30.00]
	Стресс / Stress	14.00 [4.00; 30.00]
	Акриламид + лечение / Acrylamide + treatment	16.00 [7.00; 40.00]
	Акриламид + стресс / Acrylamide + stress	15.00 [4.00; 40.00]
Общая горизонтальная двигательная активность, количество движений в горизонтальной плоскости General horizontal motor activity, number of movements in the horizontal plane	Контроль / Control	635.50 [202.00; 1141.00]
	Акриламид / Acrylamide	531.00 [108.00; 970.00]
	Стресс / Stress	594.50 [142.00; 1022.00]
	Акриламид + лечение / Acrylamide + treatment	418.50 [117.00; 887.00]*
	Акриламид + стресс / Acrylamide + stress	388.50 [44.00; 833.00]*
Общая вертикальная двигательная активность, количество движений в вертикальной плоскости General vertical motor activity, number of movements in the vertical plane	Контроль / Control	185.00 [6.00; 547.00]
	Акриламид / Acrylamide	137.00 [5.00; 470.00]*
	Стресс / Stress	152.00 [4.00; 430.00]
	Акриламид + лечение / Acrylamide + treatment	14.45 [0.00; 437.00]*
	Акриламид + стресс / Acrylamide + stress	48.50 [0.00; 438.00]*
Число заходов в открытые рукава, количество раз Number of entries into open arms, number of times	Контроль / Control	24.50 [1.00; 80.00]
	Акриламид / Acrylamide	18.50 [1.00; 62.00]*
	Стресс / Stress	21.50 [0.00; 63.00]
	Акриламид + лечение / Acrylamide + treatment	15.5 [0.00; 71.00]*
	Акриламид + стресс / Acrylamide + stress	15.00 [0.00; 60.00]*
Время, проведённое в открытых рукавах, с Time in open arms, seconds	Контроль / Control	87.05 [7.10; 173.50]
	Акриламид / Acrylamide	79.75 [1.10; 299.20]
	Стресс / Stress	68.65 [0.00; 152.10]*
	Акриламид + лечение / Acrylamide + treatment	55.30 [0.00; 172.10]*
	Акриламид + стресс / Acrylamide + stress	62.80 [0.00; 133.90]
Расстояние, пройденное в открытых рукавах, м Distance traveled in open arms, meters	Контроль / Control	0.23 [0.02; 0.75]
	Акриламид / Acrylamide	0.16 [0.00; 0.58]
	Стресс / Stress	0.22 [0.00; 1.13]
	Акриламид + лечение / Acrylamide + treatment	0.14 [0.00; 0.54]*
	Акриламид + стресс / Acrylamide + stress	0.13 [0.00; 1.12]*
Число заходов в закрытые рукава, количество раз Number of entries into closed arms, number of times	Контроль / Control	18.50 [0.00; 51.00]
	Акриламид / Acrylamide	18.00 [0.00; 232.00]
	Стресс / Stress	18.00 [0.00; 44.00]
	Акриламид + лечение / Acrylamide + treatment	11.00 [0.00; 120.00]*
	Акриламид + стресс / Acrylamide + stress	10.00 [0.00; 171.00]*
Время, проведённое в закрытых рукавах, с Time in closed arms, seconds	Контроль / Control	31.95 [0.00; 238.40]
	Акриламид / Acrylamide	32.50 [0.00; 179.70]
	Стресс / Stress	35.80 [0.00; 330.00]
	Акриламид + лечение / Acrylamide + treatment	21.05 [0.00; 300.00]
	Акриламид + стресс / Acrylamide + stress	24.05 [0.00; 118.80]
Расстояние, пройденное в закрытых рукавах, м Distance travelled in closed arms, meters	Контроль / Control	0.21 [0.00; 1.86]
	Акриламид / Acrylamide	0.10 [0.00; 1.43]*
	Стресс / Stress	0.24 [0.00; 0.92]
	Акриламид + лечение / Acrylamide + treatment	0.13 [0.00; 0.37]*
	Акриламид + стресс / Acrylamide + stress	0.08 [0.00; 3.00]*

Продолжение Таблицы 2 на стр. 262. / Continuation of Table 2 on page 262.

Продолжение Таблицы 2. Начало на стр. 261. / Continuation of Table 2. Beginning on page 261.

Наименование теста, показатель Test name, indicator	Экспериментальные группы Experimental groups	Медиана [минимальное значение показателя; максимальное значение показателя] Median [minimum value of the indicator; maximum value of the indicator]
Число заходов в центр, количество раз Number of visits to the center, number of times	Контроль / Control	22.00 [2.00; 43.00]
	Акриламид / Acrylamide	14.00 [0.00; 48.00]*
	Стресс / Stress	20.00 [1.00; 49.00]
	Акриламид + лечение / Acrylamide + treatment	14.00 [0.00; 122.00]
	Акриламид + стресс / Acrylamide + stress	11.50 [0.00; 87.00]
Время, проведённое в центре, с Time in the center, seconds	Контроль / Control	66.45 [16.30; 243.30]
	Акриламид / Acrylamide	61.70 [0.00; 123.60]
	Стресс / Stress	63.65 [1.10; 300.00]
	Акриламид + лечение / Acrylamide + treatment	56.50 [0.00; 300.00]
	Акриламид + стресс / Acrylamide + stress	60.65 [0.00; 256.60]

Примечание. \* – статистически значимые различия с группой контроля ( $p < 0,05$ ).Note: \* – statistically significant differences with the control group ( $p < 0.05$ ).

группах ( $H = 11,242$ ;  $p = 0,024$ ). Крысы из групп, получавших акриламид как отдельный вид воздействия, а также в сочетании с лечением и с хроническим стрессом, заходили в открытые области реже, чем животные из группы контроля ( $p = 0,032$ ;  $p = 0,010$  и  $p = 0,004$  соответственно). Время, проведённое в открытых рукавах, также статистически значимо различалось между группами ( $H = 11,725$ ;  $p = 0,020$ ). Оно сократилось относительно контрольной группы у животных, получавших раствор акриламида совместно с лечением ( $p = 0,004$ ), а также в группе, особи которой дополнительно подвергались стрессовому воздействию ( $p = 0,021$ ). Были обнаружены статистически значимые различия между группами по расстоянию, пройденному в открытых рукавах ( $H = 18,544$ ;  $p = 0,001$ ). Данный показатель был выше в группах контроля и стресса по сравнению с группами, получавшими токсикант совместно с лечением ( $p = 0,004$ ;  $p = 0,001$ ) и стрессом ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,007$ ). Расстояние, пройденное животными в открытых рукавах только за последнюю неделю, отличалось только в группе, получавшей токсикант в сочетании со стрессовым воздействием, по сравнению с группой контроля ( $p = 0,024$ ). Было оценено количество заходов животных в закрытые рукава. Результаты показывают статистически значимые различия между группами ( $H = 13,573$ ;  $p = 0,009$ ). Так, животные из группы контроля заходили на территорию закрытых рукавов чаще, чем животные из групп, получавших акриламид как в сочетании с лекарственным препаратом ( $p = 0,006$ ), так и в сочетании со стрессом ( $p = 0,005$ ). Различия между данными группами также отмечаются в результатах показателя, полученных уже на третьей неделе ( $p = 0,040$ ;  $p = 0,012$ ).

Оценка суммарного времени, проведённого животными в закрытых рукавах, не выявила статистически значимых различий ( $H = 8,130$ ;  $p = 0,087$ ). Однако результаты, полученные за третью неделю исследования, показывают статистически значимые различия между группой контроля и группой, подвергшейся воздействию токсиканта и стресса ( $p = 0,011$ ). Расстояние, пройденное за всё время в закрытых рукавах, отличалось между исследуемыми группами ( $H = 28,247$ ;  $p < 0,001$ ). В группе, животные которой были подвержены только воздействию стресса, отмечается наибольшее пройденное расстояние по сравнению с таковым в группе, получавшей акриламид в чистом виде ( $p = 0,004$ ), а также в группах с сочетанным воздействием акриламида и стресса ( $p = 0,001$ ) и одновременно с лечением ( $p < 0,001$ ). Похожая картина наблюдается у животных группы контроля по сравнению с особями из указанных выше групп ( $p = 0,012$ ;  $p = 0,002$ ;  $p < 0,001$ ).

Число заходов в центр за всё время эксперимента различается у животных исследуемых групп ( $H = 16,815$ ;  $p = 0,002$ ). В группе контроля крысы заходили в центр чаще, чем в группе, получавшей только акриламид ( $p = 0,017$ ), акриламид в сочетании с лечением ( $p = 0,005$ ), акриламид в сочетании со стрессовыми факторами ( $p = 0,001$ ). Кроме того, обнаружены различия между группами с однофакторным воздействием стресса и совместным воздействием стресса и акриламида ( $p = 0,006$ ), а также с группой, получавшей дополнительное лечение отравления акриламидом ( $p = 0,023$ ). Некоторые из упомянутых различий обнаруживались уже к концу третьей недели, например, число заходов в центр в группе контроля значимо превышало таковое в группах, получавших акриламид с лечением ( $p = 0,013$ ) и со стрессом ( $p = 0,002$ ). К четвёртой неделе данные различия уже не были статистически выражены, однако животные, получавшие раствор акриламида в чистом виде, значимо реже стали посещать центральную область лабиринта по сравнению с группой контроля ( $p = 0,033$ ). Время, проведённое в центре лабиринта, как за всё время эксперимента, так и еженедельное, не показало статистически значимых различий ( $H = 4,218$ ;  $p = 0,377$ ).

Биохимический анализ выявил следующие результаты. Уровень АСТ значимо различался в исследуемых группах ( $F = 3,810$ ;  $p = 0,008$ ). Средний уровень фермента в сыворотке крови животных в группе контроля к концу эксперимента был значимо ниже ( $209,43 \pm 13,43$ ), чем в группе, подвергшейся лишь воздействию стресса ( $283,99 \pm 15,61$ ;  $p = 0,010$ ), и в группе с сочетанным воздействием стресса и акриламида ( $271,20 \pm 19,25$ ;  $p = 0,049$ ). При этом в крови крыс, получавших только акриламид и получавших токсикант с лечением, также обнаружено повышение среднего уровня показателя по сравнению с группой контроля ( $230,99 \pm 14,24$  и  $254,03 \pm 13,90$  соответственно), однако данные различия не достигли уровня статистической значимости.

Значение показателя АЛТ статистически значимо различалось между группами ( $F = 2,666$ ;  $p = 0,042$ ). В группе контроля и группе, подвергнутой стрессу, среднее значение показателя было меньше ( $59,13 \pm 2,00$ ;  $58,9 \pm 2,78$ ), чем в группах, получавших акриламид ( $65,40 \pm 3,17$ ;  $67,57 \pm 2,60$ ;  $67,18 \pm 2,37$ ). Однако данные различия при попарном сравнении групп не достигли статистической значимости. Уровень холестерина в сыворотке крови достоверно различался между группами ( $F = 8,696$ ;  $p < 0,001$ ). В группе контроля среднее значение показателя зафиксировано на уровне  $0,87 \pm 0,21$ . Содержание холестерина у животных, находящихся под воздействием хронического стресса, было заметно снижено ( $0,19 \pm 0,02$ ;  $0,34 \pm 0,11$ ), тогда как в груп-

пах, получавших акриламид в чистом виде и одновременно с лечением, данный показатель оказался выше ( $1,39 \pm 0,14$  и  $1,35 \pm 0,16$  соответственно). Статистически значимыми являются различия между группами: «акриламид» и «стресс» ( $p = 0,006$ ); «акриламид» и «акриламид + стресс» ( $p < 0,001$ ); «стресс» и «акриламид + лечение» ( $p = 0,008$ ); «акриламид + стресс» и «акриламид + лечение» ( $p = 0,001$ ).

## Обсуждение

Акриламид считается типичным аксональным нейротоксином, вызывающим невропатию, может играть роль в патогенезе нейродегенеративных патологий, связанных с повреждением миелина [18]. Введение крысам с диабетом акриламида в дозе 1 мг/кг массы тела перорально в течение восьми недель привело к развитию когнитивной дисфункции, а также затронуло лежащие в её основе механизмы [19].

Воздействие стрессоров, независимо от их природы, вызывает множество физиологических и поведенческих изменений, направленных на совладание с ситуацией и восстановление гомеостаза [20]. Хронический стресс активизирует воспалительные процессы в организме, которые, по всей видимости, способствуют ослаблению синаптических связей [21]. Активная исследовательская деятельность у крыс под воздействием стрессовых факторов сменяется повышенной тревожностью, которая может выражаться в увеличении количества эпизодов видимого бездействия. Исследователи отмечают значение интенсивности и регулярности воздействия стрессовых факторов при возникновении последствий для организма. Кроме того, активно проводятся эксперименты, выявляющие связи конкретных характеристик эмоциональных стрессоров с конкретными физиологическими реакциями, ведётся поиск надлежащих количественных показателей изменений, происходящих под воздействием стресса [22]. Прижизненные последствия стрессового воздействия можно наблюдать по изменениям поведения в этологических тестах, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [23].

Нахождение животного на доске с отверстиями, как и ряд других тестов, вызывает у него конфликт между врождённой склонностью к исследованию и естественным желанием избежать возможных источников опасности, в том числе освещённых участков [24]. В проведённом нами исследовании, где оценивалось количество опусканий головы в отверстия на доске, тенденция к уменьшению среднего значения показателя в группах контроля, у животных, подверженных воздействию стресса, и животных, получавших лечение, что может быть объяснено потерей новизны для крыс. В то же время в группе, получавшей акриламид на фоне стрессового воздействия, отмечается тенденция к росту показателя к концу эксперимента, что, напротив, может свидетельствовать о желании животного найти пути к отступлению и предпринять попытку к бегству [25, 26].

Клетки общей двигательной активности позволяют оценить количество горизонтальных (перемещение по полу клетки на четырёх лапах) и вертикальных (вставание на задние лапы) поведенческих актов. В проведённом нами исследовании уровень двигательной активности в обоих направлениях снижался к концу эксперимента в группах, получавших токсикант и подверженных воздействию стресса, что дополняет результаты аналогичных исследований. Так, показатели горизонтальной и вертикальной активности снижались у крыс из группы с моделью фобического стресса, вызванного поражениями электрическим током, по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ ) в эксперименте Ming-Min Pan и соавт. [27]. Сходные результаты показывают Vukia N. и соавт., в работе которых описывается влияние десятидневного иммобилизационного стресса на снижение двигательной-исследовательской активности у крыс-самцов [28], а также Hou J. и соавт., которые вызывали хронический эмоциональный стресс методом пустой поилки [29]. Однако в исследовании российских

учёных было обнаружено увеличение эпизодов вертикальной активности у крыс, которые в течение 14 дней были подвержены нарушению циркадного ритма, по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ) [30]. Это в свою очередь может быть объяснено адаптацией в виде общего повышения активности в дневное время, что не свойственно крысам в естественных условиях.

Введение некоторых веществ также может влиять на двигательную активность животных. Например, пренатальное воздействие этанола снижало вертикальную активность у самок, что указывает на усиление тревоги [31]. В то же время воздействие растворов марганца в разных концентрациях в сочетании со стрессом в пре- и постнатальный период оказало незначительное влияние на животных [32]. Применение приподнятого крестообразного лабиринта для обнаружения изменений в поведении грызунов в ответ на стрессовые воздействия получило широкое применение ещё в конце прошлого столетия [33]. Отмечается, что у здоровых молодых крыс в данном тесте выражены устойчивость нервной системы и низкий уровень тревожности в незнакомой ситуации [34]. В более современных исследованиях также обнаруживается данная взаимосвязь. Так, например, показано, что посттравматическое стрессовое расстройство, вызванное десятидневным воздействием запаха хищника и подъёмом на высоту более 1000 м в течение 15 дней, у крыс по сравнению с группой контроля сокращало время, проведённое в открытых рукавах лабиринта ( $p < 0,05$ ) [35].

АЛТ и АСТ являются важными показателями состояния организма. АСТ в норме находится в мышцах, а также почках и печени, тогда как АЛТ преимущественно располагается в клетках печени, в меньших количествах — в миоцитах. Следовательно, поражение перечисленных органов чаще всего приводит к повышению уровня данных ферментов в сыворотке крови [36]. Это находит отражение в полученных нами результатах, поскольку уровень АСТ был увеличен во всех группах, получавших токсикант. Уровень АЛТ также имел тенденцию к повышению в группах, подверженных воздействию акриламида, что в совокупности может указывать на повреждение клеток печени. Кроме того, Zhao H. и соавт. показали, что уровень АСТ в сыворотке крови возрастает с увеличением профессионального стресса [37].

Баланс холестерина коррелирует с нормальной структурой и функцией нейронов, нарушение метаболизма холестерина в мозге вызывает неврологические патологии, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона [38, 39]. Неоднократно сообщалось, что при нейродегенеративных патологиях, например, при болезни Альцгеймера, снижается уровень холестерина [40, 41]. Результаты проведённых по данной теме исследований подчёркивают актуальность изучения влияния токсикантов на фоне воздействия стрессовых факторов, а также подтверждают полученные нами данные.

**Ограничения исследования.** Для эксперимента были использованы лабораторные животные только одного биологического вида. Токсикант использовали лишь в одной концентрации.

## Заключение

Авторами был проведён анализ влияния хронического стресса на степень токсичности акриламида у крыс. По результатам поведенческого тестирования и биохимического исследования сыворотки крови животных были сформулированы следующие выводы.

1. Сочетанное воздействие акриламида и хронического стресса, полученное животными в ходе исследования, оказало влияние на ряд поведенческих показателей: уменьшилось количество вертикальных и горизонтальных перемещений, сократилось число заходов и расстояние как в открытых, так и в закрытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта.

2. Лечение токсического отравления акриламидом с помощью введения комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцестеином в данном эксперименте не показало протективного действия.

3. Воздействие стрессовых факторов в течение четырёх недель привело к увеличению уровня АСТ в сыворотке крови крыс, но понизило содержание холестерина.

## Литература

(п.п. 1, 2, 5–15, 18–20, 22–33, 35, 37–41 см. References)

- Sibgatullin I.Y., Fatkhutdinova L.M. Методы профилактики профессионального стресса и эмоционального выгорания медицинских работников (обзор литературы). *Медицина труда и экология человека*. 2022; (4): 20–33. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2022-10402>
- Акарарчкова Е.С., Байдаuletova A.И., Беляев А.А., Блинов Д.В., Громова О.А., Дулаева М.С. и др. *Стресс: причины и последствия, лечение и профилактика. Клинические рекомендации*. СПб.: Скифия-принт; 2020. <https://elibrary.ru/kkawjo>
- Габай И.А., Мухачев Е.В., Михайлова К.А., Носов В.Н. Апробация метода оценки горизонтальной двигательной активности белых лабораторных крыс с помощью автоматизированной установки «Открытое поле». *Общество. Среда. Развитие*. 2011; (3): 223–6. <https://elibrary.ru/oijfhl>
- Каде А.Х., Кравченко С.В., Трофименко А.И., Поляков П.П., Липатова А.С., Ананьева Е.И. и др. Современные методы оценки уровня возможности грызунов в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 171–6. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-6-171-176> <https://elibrary.ru/yrbud>
- Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Биологические факторы и терапия. *Терапевтический архив*. 2022; 94(4): 579–83. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201455>
- Бахтиярова Ш.К., Капышева У.Н., Аблайханова Н.Т., Баимбетова А.К., Жаксымов Б.И., Корганбаева А.А. и др. Поведение животных в различных тестах. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017; (8-1): 92–6. <https://elibrary.ru/zcispb>
- Лелевич В.В., Шейбак В.М., Леднева И.О., Петушок Н.Э. *Биологическая химия: практикум для студентов, обучающихся по специальности 1-79 01 02 «Педагогика». 3-е издание*. Гродно; 2022.
- Hellhammer D.H., Hellhammer J., eds. *Stress: the Brain-Body Connection*. Karger Medical and Scientific Publishers; 2008.
- McEwen B.S. The brain is the central organ of stress and adaptation. *Neuroimage*. 2009; 47(3): 911–3. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.071>
- Sibgatullin I.Ya., Fatkhutdinova L.M. Methods of prevention of occupational stress and emotional burnout of medical workers (literature review). *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2022; (4): 20–33. (in Russian)
- Akararkhova E.S., Baydauletova A.I., Belyaev A.A., Blinov D.V., Gromova O.A., Dulayeva M.S., et al. *Stress: Causes and Consequences, Treatment and Prevention. Clinical Recommendations [Stress: prichiny i posledstviya, lechenie i profilaktika. Klinicheskie rekomendatsii]*. St. Petersburg: Skifiya-print; 2020. (in Russian)
- Kershaw K.N., Lane-Cordova A.D., Carnethon M.R., Tindle H.A., Liu K. Chronic stress and endothelial dysfunction: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Hypertens*. 2017; 30(1): 75–80. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw103>
- Yao B.C., Meng L.B., Hao M.L., Zhang Y.M., Gong T., Guo Z.G. Chronic stress: a critical risk factor for atherosclerosis. *J. Int. Med. Res*. 2019; 47(4): 1429–40. <https://doi.org/10.1177/0300060519826820>
- Dai S., Mo Y., Wang Y., Xiang B., Liao Q., Zhou M., et al. Chronic stress promotes cancer development. *Front. Oncol*. 2020; 10: 1492. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01492>
- Woo E., Sansing L.H., Arnsten A.F.T., Datta D. Chronic stress weakens connectivity in the prefrontal cortex: architectural and molecular changes. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2021; 5: 24705470211029254. <https://doi.org/10.1177/24705470211029254>
- Tarskikh M.M., Klimatskaya L.G., Kolesnikov S.I. Pathogenesis of neurotoxicity of acrylates acrylonitrile and acrylamide: from cell to organism. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2013; 155(4): 451–3. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2175-4>
- Uthra C., Shrivastava S., Jaswal A., Sinha N., Reshi M.S., Shukla S. Therapeutic potential of quercetin against acrylamide induced toxicity in rats. *Biomed. Pharmacother*. 2017; 86: 705–14. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.065>
- Gökmen V. Preface. In: *Acrylamide in Food. Analysis, Content and Potential Health Effects*. Academic Press; 2016: 19–20. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802832-2.05001-4>
- Bušová M., Bencko V., Veszelits Laktičová K., Holcátová I., Vargová M. Risk of exposure to acrylamide. *Cent. Eur. J. Public Health*. 2020; 28(Suppl.): S43–6. <https://doi.org/10.21101/cejph.a6177>
- Bin-Jumah M., Abdel-Fattah A.M., Saied E.M., El-Seedi H.R., Abdel-Daim M.M. Acrylamide-induced peripheral neuropathy: manifestations, mechanisms, and potential treatment modalities. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int*. 2021; 28(11): 13031–46. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-12287-6>
- Arenas M.C., Daza-Losada M., Vidal-Infer A., Aguilar M.A., Mifarró J., Rodríguez-Arias M. Capacity of novelty-induced locomotor activity and the hole-board test to predict sensitivity to the conditioned rewarding effects of cocaine. *Physiol. Behav*. 2014; 133: 152–60. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.05.028>
- Pisula W., Modlińska K., Gonciokowska K., Chrzanoska A. Can the hole-board test predict a rat's exploratory behavior in a free-exploration test? *Animals (Basel)*. 2021; 11(4): 1068. <https://doi.org/10.3390/ani11041068>
- Gabay I.A., Mukhachev E.V., Mikhaylova K.A., Nosov V.N. Approbation of a method for assessing the horizontal motor activity of white laboratory rats using the automated «Open Field» installation. *Obshchestvo. Sreda. Razvitiye*. 2011; (3): 223–6. <https://elibrary.ru/oijfhl> (in Russian)
- Kade A.Kh., Kravchenko S.V., Trofimenko A.I., Polyakov P.P., Lipatova A.S., Anan'eva E.I., et al. Modern methods of anxiety assessment of rodents by tests based on unconditional behavior models. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2018; 25(6): 171–6. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-6-171-176> <https://elibrary.ru/yrbud> (in Russian)
- Üremiş M.M., Üremiş N., Gül M., Gül S., Çiğremiş Y., Durhan M., et al. Acrylamide, applied during pregnancy and postpartum period in offspring rats, significantly disrupted myelination by decreasing the levels of myelin-related proteins: MBP, MAG, and MOG. *Neurochem. Res*. 2024; 49(3): 617–35. <https://doi.org/10.1007/s11064-023-04053-0>
- Quan W., Li M., Jiao Y., Zeng M., He Z., Shen Q., et al. Effect of dietary exposure to acrylamide on diabetes-associated cognitive dysfunction from the perspectives of oxidative damage, neuroinflammation, and metabolic disorders. *J. Agric. Food Chem*. 2022; 70(14): 4445–56. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c00662>
- Molina P., Andero R., Armario A. Restraint or immobilization: A comparison of methodologies for restricting free movement in rodents and their potential impact on physiology and behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2023; 151: 105224. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105224>
- Mosolov S.N., Fedorova E.Yu. Risk of developing cardiovascular disease in bipolar disorder. Biological factors and therapy. *Terapevicheskij arhiv*. 2022; 94(4): 579–83. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201455> (in Russian)
- Armario A., Labad J., Nadal R. Focusing attention on biological markers of acute stressor intensity: Empirical evidence and limitations. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2020; 111: 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.013>
- Himanshu, Dharmila, Sarkar D., Nutan. A review of behavioral tests to evaluate different types of anxiety and anti-anxiety effects. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci*. 2020; 18(3): 341–51. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.3.341>
- Casarrubea M., Di Giovanni G., Aiello S., Crescimanno G. The hole-board apparatus in the study of anxiety. *Physiol. Behav*. 2023; 271: 114346. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114346>
- Hughes R.N. Neotic preferences in laboratory rodents: issues, assessment and substrates. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2007; 31(3): 441–64. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.11.004>
- Brown G.R., Nemes C. The exploratory behaviour of rats in the hole-board apparatus: is head-dipping a valid measure of neophilia? *Behav. Process*. 2008; 78(3): 442–8. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2008.02.019>
- Pan M.M., Wang Q.Y., Hou J.L., Zhang T., Jiang Y., Yang L.P. Effects of umbilical moxibustion on phobic behavior and monoamine neurotransmitters in stress-model rats. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2023; 43(2): 191–6. <https://doi.org/10.13703/j.0255-2930.20211123-k0004> (in Chinese)
- Bukia N., Butskhrikidze M., Machavariani L., Svanidze M., Nozadze T. Gender related differences in sex hormone-mediated anxiolytic effects of electromagnetic stimulation during immobilization stress. *Georgian Med. News*. 2022; (323): 131–7.
- Hou J., Chen Y., Ma D., Wang C., Jin H., An Y., et al. Effect of chronic emotional stress induced by empty bottle stimulation on inflammatory factors in rats with acute myocardial infarction: analysis of the CXCL12/CXCR4 axis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020; 40(5): 624–31. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.05.03> (in Chinese)
- Borisova-Nenova V., Eftimov M., Valcheva-Kuzmanova S. Behavioral effects of Chaenomeles maulei fruit juice in rats with impaired circadian rhythm. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2023; 65(1): 155–60. <https://doi.org/10.3897/folmed.65.e71854>
- Wang A.L., Micov V.B., Kwarteng F., Wang R., Hausknecht K.A., Oubrain S., et al. Prenatal ethanol exposure leads to persistent anxiety-like behavior during adulthood indicated by reduced horizontal and vertical exploratory behaviors. *Front. Neurosci*. 2023; 17: 1163575. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1163575>

## Original article

32. Oshiro W.M., McDaniel K.L., Beasley T.E., Moser V., Herr D.W. Impacts of a perinatal exposure to manganese coupled with maternal stress in rats: Learning, memory and attentional function in exposed offspring. *Neurotoxicol. Teratol.* 2022; 91: 107077. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2022.107077>
33. McBlane J.W., Handley S.L. Effects of two stressors on behaviour in the elevated X-maze: preliminary investigation of their interaction with 8-OH-DPAT. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1994; 116(2): 173–82. <https://doi.org/10.1007/BF02245060>
34. Bakhtiyarova Sh.K., Kapsheva U.N., Ablaykhanova N.T., Baimbetova A.K., Zhaksymov B.I., Korganbaeva A.A., et al. Behavior of animals in various tests. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2017; (8-1): 92–6. <https://elibrary.ru/zcispsb> (in Russian)
35. Manukhina E.B., Tseilikman V.E., Tseilikman O.B., Komelkova M.V., Kondashevskaya M.V., Goryacheva A.V., et al. Intermittent hypoxia improves behavioral and adrenal gland dysfunction induced by posttraumatic stress disorder in rats. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2018; 125(3): 931–7. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01123.2017>
36. Lelevich V.V., Sheybak V.M., Ledneva I.O., Petushok N.E. *Biological Chemistry: Workshop for Students Studying in the Specialty 1-79 01 02 «Pediatrics» [Biologicheskaya khimiya: praktikum dlya studentov, obuchayushchikhsya po spetsial'nosti 1-79 01 02 «Pediatriya»]*. Grodno; 2022. (in Russian)
37. Zhao H., Song L., Qiang Y., Liu H.R., Qiu F.Y., Li X.Z., et al. Association between occupational stress and aminotransferase activity in patients with metabolic syndrome. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2016; 34(12): 911–6. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2016.12.007> (in Chinese)
38. Martín M.G., Pfrieger F., Dotti C.G. Cholesterol in brain disease: sometimes determinant and frequently implicated. *EMBO Rep.* 2014; 15(10): 1036–52. <https://doi.org/10.15252/embr.201439225>
39. Cheon S.Y. Impaired cholesterol metabolism, neurons, and neuropsychiatric disorders. *Exp. Neurobiol.* 2023; 32(2): 57–67. <https://doi.org/10.5607/en23010>
40. Dayeh M.A., Livadiotis G., Aminian F., Cheng K.H., Roberts J.L., Viswasam N., et al. Effects of cholesterol in stress-related neuronal death – a statistical analysis perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(8): 2905. <https://doi.org/10.3390/ijms21082905>
41. Zarrouk A., Hammouda S., Ghzaïel I., Hammami S., Khamaoui W., Ahmed S.H., et al. Association between oxidative stress and altered cholesterol metabolism in Alzheimer's disease patients. *Curr. Alzheimer Res.* 2020; 17(9): 823–34. <https://doi.org/10.2174/1567205017666201203123046>

**Информация об авторах:**

**Гизатуллина Алина Анваровна** – мл. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: alinagisa@yandex.ru

**Хуснутдинова Надежда Юрьевна** – науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: h-n-yu@yandex.ru

**Смолянкин Денис Анатольевич** – мл. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

**Каримов Денис Дмитриевич** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: lich-tsar@mail.ru

**Валова Яна Валерьевна** – мл. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: Q.juk@yandex.ru

**Каримов Денис Олегович** – канд. мед. наук, зав. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: karimovdo@gmail.com

**Мухаммадиева Гузель Фанисовна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: ufniimt@mail.ru

**Репина Эльвира Фаридовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: e.f.repina@bk.ru

**Ахмадеев Айдар Ринатович** – мл. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: dgaar87@gmail.com

**Information about the authors:**

**Alina A. Gizatullina, Jr.** researcher of the Dept. of toxicology and genetics with the experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation <https://orcid.org/0000-0002-7321-0864> E-mail: alinagisa@yandex.ru

**Nadezhda Yu. Khusnutdinova**, researcher of the Dept. of toxicology and genetics with the experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180> E-mail: h-n-yu@yandex.ru

**Denis A. Smolyankin, Jr.** researcher of the Dept. of toxicology and genetics with an experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399> E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

**Denis D. Karimov**, MD, PhD, Senior researcher of the Dept. of toxicology and genetics with an experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323> E-mail: lich-tsar@mail.ru

**Yana V. Valova, Jr.** researcher of the Dept. of toxicology and genetics with an experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994> E-mail: Q.juk@yandex.ru

**Denis O. Karimov**, MD, PhD, head of the Dept. of toxicology and genetics with an experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757> E-mail: karimovdo@gmail.com

**Guzel F. Muhammadieva**, MD, PhD, Senior researcher of the Dept. of toxicology and genetics with an experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787> E-mail: ufniimt@mail.ru

**Elvira F. Repina**, MD, PhD, senior researcher of the Dept. of toxicology and genetics with an experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846> E-mail: e.f.repina@bk.ru

**Aidar R. Akhmadeev, Jr.** researcher of the Dept. of toxicology and genetics with an experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7309-4990> E-mail: dgaar87@gmail.com