

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ КАРБОФОСОМ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКИМ ПОВЕДЕНЧЕСКИМ СТАТУСОМ

Срубиллин Д.В., Срубиллин А.Д., Гадельшина Г.Ф., Еникеев Д.А.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России», Уфа, e-mail: rectorat@bashgmu.ru

Цель работы состояла в определении особенностей изменений в поведенческих реакциях крыс с различным поведенческим статусом при хронической интоксикации карбофосом. Материалы и методы. Исследование проведено на нелинейных белых крысах-самцах массой 220-250 граммов. Хроническая интоксикация карбофосом достигалась ежедневным внутривентральным введением токсиканта в дозе 25 мг/кг (0,05 LD50) в течение 90 суток. Разделение животных на группы с активным и пассивным типом поведения проводили, определяя у крыс двигательную, исследовательскую и эмоциональную активность в тесте «Открытое поле». Для оценки поведенческого статуса крыс использовали методы «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) и тест Порсолта (ТП), применяя традиционные методические подходы. Результаты. Установлено, что крысы с разными индивидуально-типологическими статусами не идентичны в поведенческих реакциях при хронической интоксикации карбофосом. Поведенчески активные животные демонстрировали большую устойчивость локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности на поздних сроках хронической интоксикации карбофосом, чем пассивные крысы, у которых двигательный дефицит к 90-м суткам приобретал выраженный характер. Повышение уровня эмоционального напряжения и ситуационной тревожности, показатели поведения в тесте Порсолта у активных крыс указывают на адаптивные процессы, формирующиеся при хронической интоксикации карбофосом. Торможение психической деятельности, рост депрессивности крыс, с одной стороны, и увеличение времени пребывания в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта - с другой, свидетельствуют о нарушении регуляторных процессов высшей нервной деятельности у пассивных крыс. Эти различия внутри группы животных, содержащихся в идентичных условиях, могут быть обусловлены генетически детерминированными факторами, связанными с активностью нейромедиаторных систем мозга.

Ключевые слова: карбофос, крысы, хроническая интоксикация, тревожность, поведенческая активность, депрессивность.

THE EFFECT OF CHRONIC INTOXICATION WITH CARBOPHOSOME ON BEHAVIORAL REACTIONS IN RATS WITH DIFFERENT INDIVIDUAL-TIPOLOGICAL BEHAVIORAL STATUS

Srubilin D.V., Srubilin A.D., Gadelshina G.F., Enikeev D.A.

Bashkirian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, e-mail: rectorat@bashgmu.ru

The aim of the work was to determine the features of changes in the behavioral responses of rats with different behavioral status with chronic intoxication carbophose. Materials and methods. The study was conducted on white male rats weighing 220-250 g. Chronic intoxication with carbophose was achieved by daily intragastric administration of a toxicant at a dose of 25 mg/ kg (0.05 LD50) for 90 days. The animals were divided into groups with active and passive types of behavior by determining motor, research and emotional activity in rats in the "Open Field" test. To assess the behavioral status of rats, the methods "Open Field" (OF), "Raised Cruciform Maze" (RCM) and the Porsolt test (TP) were used, using traditional methodological approaches. Results. It was found that rats with different individual-typological statuses are not identical in behavioral responses with chronic intoxication carbophose. Behavioral active animals demonstrated greater stability of locomotor and exploratory activity in the late stages with chronic intoxication carbophose than passive rats, in which motor deficits by 90 days acquired a pronounced character. An increase in the level of emotional tension and situational anxiety, behavior indicators in the Porsolt test in active rats indicate adaptive processes formed during chronic intoxication of carbophose. Inhibition of mental activity, an increase in depression in rats on the one hand and an increase in the time spent in the open arms of the raised cruciform labyrinth on the other hand indicate a violation of the regulatory processes of higher nervous activity in passive rats. These differences within a group of animals kept in identical conditions may be due to genetically determined factors associated with the activity of neurotransmitter systems of the brain.

Keywords: carbophos, rats, chronic intoxication, anxiety, behavioral responses, depression.

Важной проблемой общей и экспериментальной экологии является изучение действия веществ антропогенного происхождения. Особый интерес представляют фосфорорганические инсектициды (ФОИ), которые согласно заключению ВОЗ относятся к опасным ксенобиотикам окружающей среды. ФОИ, в том числе карбофос, обладают способностью накапливаться в окружающей среде и организме человека, что представляет опасность для здоровья [1; 2]. Механизм токсического действия ФОИ при острых отравлениях хорошо изучен и заключается в последовательном развитии патологических процессов: торможении активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ), гиперхолинэргическом сдвиге, токсическом стрессе, гипоксии и нарушении клеточного метаболизма. Карбофос является эффективным нейротоксином, увеличивает выработку активных форм кислорода и перекисное окисление липидов, изменяет эндогенную ферментативную и неферментативную антиоксидантную активность в тканях головного мозга [3; 4]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных токсичности фосфорорганических соединений (ФОС) при острых отравлениях, работ, изучающих патофизиологические механизмы повреждений, развивающихся при постоянном, длительном поступлении небольших доз ФОИ, в литературе освещено недостаточно [5]. Поскольку карбофос липофилен, то он быстро всасывается и распределяется по различным органам, вызывая множественные патологии [6; 7]. Известно, что карбофос вызывал хроническое окислительное повреждение головного мозга и поведенческие нарушения, связанные с гибелью нейронов при подостром воздействии на кожу [8]. Исходя из анализа современной литературы, можно заключить значительную потребность в углубленном изучении нейротоксичности ФОС при хронических интоксикациях.

По данным литературы известна роль конституционно-личностных особенностей в развитии многих заболеваний [9]. Индивидуально-типологические особенности поведения животных тесно связаны с индивидуальными характеристиками нервной системы. Так, известна различная индивидуальная чувствительность человека и животных к развитию отрицательных последствий стрессовых воздействий [10]. Генетическая предрасположенность, с одной стороны, и провоцирующие условия факторов внешней среды, действующей на нервную систему, - с другой, во многом определяют развитие патологии в нервно-психической сфере. В доступной литературе работ, выполненных на животных по исследованию индивидуально-типологических особенностей поведения при хронической интоксикации ФОС, не обнаружено. В то же время данные исследования представляют интерес, так как позволяют проследить особенности нарушений нервных механизмов, формирующих индивидуально-специфическое поведение у животных конкретного генотипа, различающихся по поведенческим характеристикам.

Цель исследования: определить особенности изменений в поведенческих реакциях крыс с различным поведенческим статусом при хронической интоксикации карбофосом.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на нелинейных белых крысах-самцах массой 220-250 граммов, которые содержались в стандартных клетках при естественном освещении и свободном доступе к питью и корму, и выполнялось в осенне-зимний период в первой половине дня. Эксперименты проводились в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 года № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики» и приказом Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных». Хроническая интоксикация карбофосом достигалась ежедневным внутрижелудочным введением токсиканта в дозе 25 мг/кг (0,05 LD₅₀) в течение 90 суток. Разделение животных на группы с различным поведенческим статусом проводили, определяя у крыс двигательную, исследовательскую и эмоциональную активность в тесте «Открытое поле». Вычисляли индекс активности крыс по формуле: отношение суммы пересеченных квадратов, подъемов на задние лапы и исследований отверстий в открытом поле к сумме длительности латентного периода первого движения и выхода в центр открытого поля [11]. В данном тесте крысы были разделены на поведенчески активные (n=9, индекс активности 3,91±0,58) и пассивные (n=12, индекс активности 0,93±0,14) особи.

Для оценки поведенческого статуса крыс использовали методы «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) и тест Порсолта (ТП). Для проведения данных тестов использовали стандартные, сертифицированные установки, применяя традиционные методические подходы. В условиях теста ОП в течение 5 минут измеряли следующие показатели: двигательную активность по количеству пересеченных квадратов, латентного периода первого движения и выхода в центр ОП; исследовательскую активность, учитывая количество подъемов на задние лапы и заглядываний в отверстия-норки; эмоциональное состояние животных по количеству актов дефекации, уринации и груминга. Уровень тревожности крыс определяли в приподнятом крестообразном лабиринте, оценивая время пребывания в открытых рукавах, а также число выходов на открытое пространство и свешиваний с открытых рукавов за 5 минут тестирования [12]. Оценку уровня депрессивности животных фиксировали в тесте Порсолта. Для этого регистрировали продолжительность первого эпизода активного и суммарную продолжительность эпизодов пассивного (зависания) плавания в пределах 5-минутного интервала наблюдения [13]. Тестирование осуществляли с

Латентный период первого движения (сек.)	6,7± 1,16	7,5± 1,08 P _A = 0,15	8,8± 1,32 P _A = 0,013	11,8± 1,32 P _A = 0,005	13,5± 1,08 P< 0,001	20,0± 1,83 P _п = 0,005 P< 0,001	27,5± 1,9 P _п = 0,005 P< 0,001	33,6± 1,43 P _п = 0,005 P< 0,001
Латентный период выхода в центр открытого поля (сек.)	8,7± 1,42	10,0± 1,33 P _A = 0,025	10,8± 1,93 P _A = 0,013	10,6± 1,9 P _A = 0,028	20,2± 2,49 P< 0,001	30,8± 2,1 P _п = 0,005 P< 0,001	37,3± 2,16 P _п = 0,005 P< 0,001	57,4± 4,4 P _п = 0,005 P< 0,001
Двигательная (горизонтальная) активность (п)	44,9± 4,01	43,2± 3,79 P _A = 0,38	37,1± 4,3 P _A = 0,009	34,1± 3,54 P _A = 0,005	25,0± 3,89 P< 0,001	23,5± 3,75 P _п = 0,44 P< 0,001	19,6± 3,57 P _п = 0,022 P< 0,001	13,2± 3,65 P _п = 0,005 P< 0,001
Исследовательская (вертикальная) активность (п)	14,8± 3,05	13,4± 2,95 P _A = 0,09	13,2± 2,66 P _A = 0,107	9,9± 2,96 P _A = 0,007	5,3± 1,77 P< 0,001	5,1± 1,97 P _п = 0,77 P< 0,001	4,5± 2,37 P _п = 0,39 P< 0,001	3,5± 1,65 P _п = 0,04 P< 0,001
Груминг (сек.)	2,6± 1,26	4,0± 1,76 P _A = 0,044	4,0± 1,83 P _A = 0,09	5,4± 2,37 P _A = 0,018	2,0± 0,82 P= 0,256	1,9± 0,83 P _п = 0,92 P= 0,013	2,0± 1,05 P _п = 1,0 P= 0,01	0,9± 0,74 P _п = 0,011 P< 0,001
Количество фекальных болюсов (п)	1,9± 1,29	1,7± 0,82 P _A = 0,6	3,0± 0,81 P _A = 0,076	2,9± 0,74 P _A = 0,12	1,5± 1,35 P= 0,51	3,5± 1,35 P _п = 0,018 P= 0,004	3,6± 1,71 P _п = 0,009 P= 0,39	3,9± 1,6 P _п = 0,005 P= 0,18
Индекс активности (усл. ед.)	3,91± 0,58	3,28± 0,57 P _A = 0,037	2,61± 0,28 P _A = 0,005	1,98± 0,22 P _A = 0,005	0,93± 0,14 P< 0,001	0,56± 0,1 P _п = 0,005 P< 0,001	0,37± 0,06 P _п = 0,005 P< 0,001	0,18± 0,05 P _п = 0,005 P< 0,001

Примечание. P_A – достоверность показателей с контролем в группе активных крыс.

P_п - достоверность показателей с контролем в группе пассивных крыс.

P – достоверность между группами активных и пассивных крыс на соответствующих этапах исследования.

Двигательная активность, которую оценивали по количеству пересеченных квадратов, у активных и пассивных крыс отличалась специфичностью. Для активных крыс снижение показателей локомоторной активности становилось заметным к 60-м суткам эксперимента,

снижаясь к 90-м суткам в 1,32 раза ($P < 0,001$) относительно исходных параметров. У пассивных крыс, у которых исходная двигательная активность была в 1,8 раза ($P < 0,001$) меньше, чем у активных крыс, при хронической интоксикации карбофосом наблюдалась прогрессивное снижение локомоторной активности начиная с 30-х суток, достигая к 90-м суткам состояния выраженного подавления движения с эпизодами полного замирания. Для оценки ориентировочно-исследовательской активности определяли суммарное количество вертикальных стоек и заглядываний в отверстия в тесте ОП. У пассивных крыс в исходном состоянии данные показатели в сравнении с активными животными были ниже в 2,79 раза ($P < 0,001$). На фоне хронической интоксикации карбофосом в обеих группах на 30-е сутки данные показатели существенно не отличались от своих исходных значений. Однако на 60-е сутки у активных крыс ориентировочно-исследовательская активность начала прогрессивно снижаться, уменьшаясь к 90-м суткам в 1,49 раза ($P_A = 0,007$) от исходных значений. У группы пассивных крыс показатели на 60-е сутки лишь незначительно были ниже нормы, но к 90-м суткам произошло резкое угнетение ориентировочно-исследовательской активности. Эмоциональный компонент поведения животных, определяемый по количеству актов дефекации, при хронической интоксикации карбофосом проявлял противоположную тенденцию в сравнении с двигательной и исследовательской активностью. У активных крыс наблюдался равномерный прирост данного показателя, увеличиваясь к 90-м суткам хронической интоксикации карбофосом в 1,53 раза ($P_A = 0,12$) от уровня исходного контроля, и был ниже относительно пассивных крыс в эти сроки. У пассивных крыс количество актов дефекации значительно увеличивалось уже к 30-м суткам эксперимента в 2,33 раза ($P_P = 0,018$) от исходных значений, и далее этот показатель практически не изменялся до 90-х суток хронической интоксикации карбофосом. Важным компонентом в оценке поведения крыс является груминг, который у взрослой особи занимает значительную часть времени ее бодрствования. Груминг является стресс-зависимой реакцией организма, и его показатели в значительной степени зависят от состояния нервной и эндокринной систем. В проведенном исследовании у активных крыс общая продолжительность и количество актов груминга постепенно возрастало, увеличиваясь к 90-м суткам хронической интоксикации карбофосом в 2,07 раза ($P_A = 0,018$) от исходных показателей, что может свидетельствовать об успешном развитии адаптивных процессов в организме. У пассивных крыс наблюдалась отрицательная динамика изменений количества актов груминга и их продолжительность, что в определенной степени свидетельствует о торможении психической деятельности.

Как видно из данных таблицы 2, хроническая интоксикация карбофосом у активных и пассивных крыс в тесте вынужденного плавания Порсолта вызывает специфические изменения. Для активных крыс продолжительность первого эпизода активного плавания

(ЭАП) сохранялась достаточно высокой, снижаясь к 90-м суткам хронической интоксикации карбофосом в 1,44 раза ($P_A=0,007$) относительно исходных значений. У пассивных крыс исходные показатели ЭАП были ниже в сравнении с активными животными в 1,7 раза ($P<0,001$) и в дальнейшем наблюдалась отчетливая тенденция к снижению. ЭАП пассивных крыс к 90-м суткам хронической интоксикации карбофосом уменьшались в 2,06 раза ($P_P=0,005$) от исходной величины. ЭАП характеризует моторную активность, и снижение данных показателей у активных и пассивных крыс свидетельствует о развитии моторного дефицита, который у пассивных крыс был выражен в значительной степени.

Таблица 2

Показатели поведения активных и пассивных крыс в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» и в тесте Порсолта в динамике хронической интоксикации карбофосом ($M \pm \sigma$)

Показатели поведения	Уровень активности крыс							
	Активные (n = 9)				Пассивные (n = 12)			
	Значение показателей на этапах исследования				Значение показателей на этапах исследования			
	Контроль	30-е сутки	60-е сутки	90-е сутки	Контроль	30-е сутки	60-е сутки	90-е сутки
Результаты тестирования в приподнятом крестообразном лабиринте								
Время пребывания в открытых рукавах (сек.)	36,7± 12,56	40,9± 13,46 $P_A=$ 0,65	28,3± 14,89 $P_A=$ 0,11	18,5± 9,59 $P_A=$ 0,007	21,2± 8,66 $P=$ 0,005	9,3± 4,27 $P_P=$ 0,007 $P<$ 0,001	12,1± 6,93 $P_P=$ 0,058 $P=$ 0,006	20,7± 9,53 $P_P=$ 0,86 $P=$ 0,59
Число выходов в открытые пространства (n)	3,2± 1,23	3,4± 1,17 $P_A=$ 0,74	2,5± 1,18 $P_A=$ 0,12	2,1± 1,1 $P_A=$ 0,028	2,2± 1,03 $P=$ 0,093	0,9± 0,74 $P_P=$ 0,018 $P<$ 0,001	1,1± 0,73 $P_P=$ 0,03 $P=$ 0,013	1,4± 0,97 $P_P=$ 0,063 $P=$ 0,21
Число свешиваний с открытых рукавов (n)	4,5± 1,08	3,7± 1,25 $P_A=$ 0,2	3,2± 1,23 $P_A=$ 0,08	2,7± 1,06 $P_A=$ 0,012	2,1± 0,74 $P<$ 0,001	2,0± 0,82 $P_P=$ 0,78 $P=$ 0,005	2,3± 0,67 $P_P=$ 0,55 $P=0,12$	2,4± 0,97 $P_P=$ 0,6 $P=0,47$
Результаты тестирования в тесте Порсолта								
Продолжительность первого эпизода активного плавания (сек.)	108,9± 16,34	114,4± 20,67 $P_A=$ 0,26	100,9± 22,34 $P_A=$ 0,33	75,6± 22,8 $P_A=$ 0,007	64± 12,2 $P<$ 0,001	69,7± 15,5 $P_P=$ 0,086 $P<$ 0,001	46,7± 15,6 $P_P=$ 0,047 $P<$ 0,001	31,0± 10,5 $P_P=$ 0,005 $P<$ 0,001

Суммарная продолжительность эпизодов пассивного («зависания») плавания (сек.)	124,8± 17,3	134,4± 16,2 P _A = 0,2	142,7± 22,9 P _A = 0,14	183,9± 23,5 P _A = 0,005	138,6± 27,2 P= 0,34	171,3± 24,7 P _n = 0,059 P< 0,001	210,8± 27,2 P _n = 0,005 P< 0,001	259,3± 12,5 P _n = 0,005 P< 0,001
---	----------------	---	--	---	------------------------------	--	--	--

Примечание. P_A – достоверность показателей с контролем в группе активных крыс.

P_n - достоверность показателей с контролем в группе пассивных крыс.

P – достоверность между группами активных и пассивных крыс на соответствующих этапах исследования.

Исследуя суммарную продолжительность эпизодов пассивного плавания (ЭПП), провели оценку уровня депрессивности животных. Для активных и пассивных крыс характерно увеличение данного показателя, который достигает к 90-м суткам максимальных значений. У активных крыс увеличение времени ЭПП до 60-х суток было незначительным и только к 90-м суткам возрастало в 1,47 раза (P_A=0,005). У пассивных крыс время ЭПП начиная с 30-х суток постепенно увеличивалось, возрастая к 90 суткам в 1,87 раза (P_n=0,005) от исходной величины, которая значительно не отличалась от исходной величины активных крыс. Все это свидетельствует о значительном росте депрессивности животных с пассивным типом поведения.

Оценка уровня тревожности животных исследовалась в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт». В данной модели мы не оценивали ориентировочно-исследовательскую и моторную активность, так как был выполнен тест ОП. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении тревожности у крыс при хронической интоксикации карбофосом, что проявляется как в сокращении времени пребывания на открытых пространствах лабиринта, так и в количестве выходов на него. Проведенный тест выявил индивидуальные особенности тревожного поведения у активных и пассивных крыс. Из данных таблицы 2 следует, что в исходном состоянии активные крысы в сравнении с пассивными характеризуются пониженной тревожностью. Для активных животных характерно усиление тревожности. Время пребывания на открытых пространствах лабиринта, количество выходов в него, число свешиваний с открытых рукавов уменьшалось в 1,98 (P_A=0,007), в 1,52 (P_A=0,028) и в 1,67 (P_A=0,012) раза соответственно относительно исходных значений на 90-е сутки хронической интоксикации карбофосом. В данном случае такой динамический рост тревожности можно рассматривать как реакции, которые направлены на мобилизацию ресурсов и играют в большей степени адаптивную роль [14]. У пассивных крыс наибольшее падение исследуемых показателей отмечается на 30-е сутки хронической интоксикации карбофосом, уменьшаясь соответственно в 2,28 (P_n=0,007), в 2,44 (P_n=0,018) и в 1,05 (P_n=0,78) раза относительно исходных значений. На 90-е сутки время, проведенное

пассивными крысами в открытых рукавах, число выходов в открытые пространства и свешиваний с открытых рукавов, несмотря на высокий уровень депрессивности, увеличивается, приближаясь к исходным значениям. Данные результаты можно рассматривать как нарушение регуляции процессов высшей нервной деятельности на фоне хронической интоксикации карбофосом у пассивных крыс.

Заключение

На основании результатов проведенного исследования установлено, что крысы с разными индивидуально-типологическим статусами не идентичны в поведенческих реакциях при хронической интоксикации карбофосом. Поведенчески активные животные демонстрировали большую устойчивость локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности на поздних сроках хронической интоксикации карбофосом, чем пассивные крысы, у которых двигательный дефицит к 90-м суткам приобретал выраженный характер. Повышение уровня эмоционального напряжения и ситуационной тревожности, показатели поведения в тесте Порсолта у активных крыс указывают на адаптивные процессы, формирующиеся при хронической интоксикации карбофосом. Торможение психической деятельности, рост депрессивности крыс, с одной стороны, и увеличение времени пребывания в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта - с другой, свидетельствуют о нарушении регуляторных процессов высшей нервной деятельности у пассивных крыс. Эти различия внутри группы животных, содержащихся в идентичных условиях, могут быть обусловлены генетически детерминированными факторами, связанными с активностью нейромедиаторных систем мозга. С другой стороны, в механизмах индивидуально-типологических особенностей поведения активную роль играют прооксидантные и антиоксидантные системы, формирующие окислительный стресс, который играет важную роль в нейродегенеративных патологиях.

Список литературы

1. Dos Santos A.A., Naime A.A., de Oliveira J., Colle D., Dos Santos D.B., Hort M.A., Moreira E.L.G., Suñol C., de Bem A.F., Farina M. Long-term and low-dose malathion exposure causes cognitive impairment in adult mice: Evidence of hippocampal mitochondrial dysfunction, astrogliosis and apoptotic events. *Archives of Toxicology*. 2016. vol. 90. P. 647–660. DOI: 10.1007/s00204-015-1466-0.
2. Navarrete-Meneses M., Salas-Labadía C., Sanabrais-Jiménez M., Santana-Hernández J., Serrano-Cuevas A., Juárez-Velázquez R., Olaya-Vargas A., Pérez-Vera P. Exposure to the insecticides

permethrin and malathion induces leukemia and lymphoma-associated gene aberrations in vitro. *Toxicology in Vitro*. 2017. vol. 44. P. 17–26. DOI: 10.1016/j.tiv.2017.06.013.

3. Bhardwaj J.K., Saraf P., Kumari P., Mittal M., Kumar V. N-Acetyl-cysteine mediated inhibition of spermatogonial cells apoptosis against malathion exposure in testicular tissue. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2018. vol. 32. P. e22046. DOI: 10.1002/jbt.22046.

4. Abdel-Salam O.M., Youness E.R., Mohammed N.A., Yassen N.N., Khadrawy Y.A., El-Toukhy S.E., Sleem A.A. Nitric oxide synthase inhibitors protect against brain and liver damage caused by acute malathion intoxication. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2017. vol. 10. P. 773–786. DOI: 10.1016/j.apjtm.2017.07.018.

5. Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А., Акбердина Г.Р., Погорелов А.М. Влияние комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой и низкоинтенсивного лазерного излучения на функциональное состояние гепатоцитов при хронической интоксикации карбофосом // Вестник новых медицинских технологий. 2016. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-9.pdf> (дата обращения: 30.09.2022). DOI: 10.12737/22629.

6. Selmi S., El-Fazaa S., Gharbi N. Oxidative stress and cholinesterase inhibition in plasma, erythrocyte and brain of rats' pups following lactational exposure to malathion. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2012. vol. 34. P. 753–760. DOI: 10.1016/j.etap.2012.09.012.

7. Baiomy A.A., Attia H.F., Soliman M.M., Makrum O. Protective effect of ginger and zinc chloride mixture on the liver and kidney alterations induced by malathion toxicity. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2015. vol. 28. P. 122–128. DOI: 10.1177/0394632015572083.

8. Varol S., Ba, sarıslan S., Fırat U., Alp H., Uzar E., Arıkanođ glu A., Evliyaođ glu O., Acar A., Yücel Y., Kıbrıslı E. Detection of borderline dosage of malathion intoxication in a rat's brain. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015. vol. 19. P. 2318–2323.

9. Фролова Г.А. Оценка корректирующего влияния сульпирида на поведенческие нарушения алкоголизированных самцов белых крыс с разным уровнем депрессивности // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. Т. 63. № 2. С.19-28. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02.19-28.

10. Dmitrieva Y.A., Korobova S.Yu., Kochkina D.V. Individual response to stressors and efficiency in project activities. *Behavioral Sciences*. 2020. vol. 10. no 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7016961/pdf/behavsci-10-00010.pdf> (дата обращения: 15.09.2022) DOI: 10.3390/bs10010010.

11. Калиниченко Л.С. Цитокины в регуляции окислительных и антиоксидантных процессов в структурах головного мозга у крыс при остром эмоциональном стрессе: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2012. 27 с.
12. Герасимова Е.В., Валиуллина Ф.Ф., Ситдикова Г.Ф. Нейрофизиология поведения: методическое пособие. Казань: Казанский университет, 2016. 49 с.
13. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под. ред. В.П. Фисенко. М.: Минздрав РФ, ЗАО «ИИА Ремедиум», 2000. 398 с.
14. Кузина О.В., Цейликман О.Б., Лапшин М.С. Соотношение между уровнем поведенческой активности, концентрацией циркулирующего кортикостерона у крыс с различной устойчивостью к гипоксии // Вестник ЮУрГУ. Сер. Образование, здравоохранение, физическая культура. 2014. Т. 14. № 4. С. 54-58.