



## Сравнительный анализ собственных экспериментальных данных по изменению поведенческих реакций крыс после субхронического воздействия различных наночастиц

И.А. Минигалиева, М.П. Сутункова, Ю.В. Рябова, Л.В. Шабардина,  
В.А. Батенева, И.В. Бутакова, Л.И. Привалова

ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, ул. Попова, д. 30, г. Екатеринбург, 620014, Российская Федерация

### Резюме

**Введение.** Загрязнение воздуха наночастицами различной химической природы встречается повсеместно. Вместе с набирающим обороты использованием нанотехнологической продукции это обуславливает серьезную опасность для здоровья человека, в том числе для нервной системы.

**Целью** настоящей работы является проведение сравнительного анализа изменений функций ЦНС у крыс после субхронического внутрибрюшинного воздействия на них наночастиц оксидов Ni, Mn, Cu, Zn, Pb, Si, Ti по результатам поведенческих тестов.

**Материалы и методы.** Проведен обобщающий анализ данных собственных субхронических экспериментальных исследований, направленных на изучение токсичности НЧ оксидов Ni, Mn, Cu, Zn, Pb, Si, Ti с особым вниманием к поведенческим реакциям.

**Результаты.** В ходе сравнительного анализа было выявлено изменение показателей поведенческих тестов у крыс в различной степени выраженности при субхроническом внутрибрюшинном воздействии НЧ оксидов элементов Mn, Ni, Si, Cu, Zn, Ti, Pb в однократной дозе, равной 2,5 мг/кг массы тела: снижалась исследовательская активность крыс, статистически значимо – у животных, подвергшихся воздействию НЧ  $Mn_3O_4$ , NiO и PbO; изменялся суммационно-пороговый показатель, статистически значимо повышаясь у животных, подвергшихся воздействию НЧ CuO, ZnO.

**Заключение.** Проведенный анализ данных по выявлению изменений в поведенческих реакциях крыс после внутрибрюшинного введения им наночастиц расширит представления о нейротоксическом действии НЧ, что позволит провести более углубленную и надежную оценку риска здоровью человека.

**Ключевые слова:** наночастицы, экспериментальные данные, поведенческие реакции, нейротоксичность.

**Для цитирования:** Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Рябова Ю.В., Шабардина Л.В., Батенева В.А., Бутакова И.В., Привалова Л.И. Сравнительный анализ собственных экспериментальных данных по изменению поведенческих реакций крыс после субхронического воздействия различных наночастиц // Здоровье населения и среда обитания. 2023. Т. 31. № 9. С. 58–63. doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-9-58-63

## Comparative Analysis of Own Experimental Data on Changes in Rat Behavioral Responses Following Subchronic Exposure to Various Nanoparticles

Ilzira A. Minigalieva, Marina P. Sutunkova, Yuliya V. Ryabova, Lada V. Shabardina,  
Vlada A. Bateneva, Inna V. Butakova, Larisa I. Privalova

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers,  
30 Popov Street, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

### Summary

**Introduction:** Air pollution with nanoparticles (NPs) of different chemical composition is registered almost everywhere and, along with the growing use of nanotechnology products, poses serious human health risks related to NP exposure, included those for the nervous system.

**Objective:** To compare changes in functioning of the central nervous system in rats following subchronic intraperitoneal exposure to nickel, manganese, copper, zinc, lead, silicon, and titanium oxide nanoparticles based on the results of behavioral tests.

**Materials and methods:** We compared findings of our own subchronic toxicity studies of Ni, Mn, Cu, Zn, Pb, Si, and Ti oxide nanoparticles with a focus on behavioural responses.

**Results:** The comparison showed differences in severity of rat behavioral responses observed after subchronic intraperitoneal instillation of metal oxide nanoparticles at a single dose of 2.5 mg/kg of body weight. We observed a decrease in exploratory activity of rats that was statistically significant in the group of rodents exposed to  $Mn_3O_4$ , NiO, and PbO NPs, and a change in the summation threshold index that increased statistically in the CuO and ZnO nanoparticle exposure groups.

**Conclusion:** Our findings contribute to understanding of neurotoxic effects of nanoparticles and facilitate a more profound and trustworthy assessment of human health risks.

**Keywords:** nanoparticles, experimental data, behavioral responses, neurotoxicity.

**For citation:** Minigalieva IA, Sutunkova MP, Ryabova YuV, Shabardina LV, Bateneva VA, Butakova IV, Privalova LI. Comparative analysis of own experimental data on changes in rat behavioral responses following subchronic exposure to various nanoparticles. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2023;31(9):58–63. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-9-58-63

**Введение.** Загрязнение воздуха рабочей зоны на металлургических и других промышленных предприятиях наночастицами (НЧ) различной химической природы встречается повсеместно. Набирает обороты использование нанотехнологической продукции, что в совокупности обуславливает серьезную опасность для здоровья человека, связанную с воздействием НЧ [1, 2]. Частицы нанометрового диапазона (от 0 до 100 нм) легко проникают в организм при вдыхании и откладываются в различных тканях и органах, в том числе в головном мозге. Однако патофизиологические реакции НЧ *in vivo* на функцию мозга на данный момент изучены недостаточно.

Согласно современным литературным данным, НЧ обладают способностью проходить через барьеры организма, включая гематоэнцефалический. Именно это в том числе обуславливает потенциальную опасность частиц нанометрового диапазона для различных нервных структур и может быть причиной разнообразных нарушений функционирования центральной нервной системы (ЦНС) [3–5]. Так, было показано, что интраназальное введение НЧ оксида титана (TiO<sub>2</sub>) приводит к изменению амплитудных и спектральных характеристик электроэнцефалограммы (ЭЭГ) головного мозга, а также влияет на поведенческие реакции крыс, что свидетельствует об их возможном нейротоксическом эффекте [6]. В другом исследовании было отмечено, что ежедневная интратрижелудочная экспозиция крыс линии Wistar водной суспензией нанодисперсного оксида марганца (Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) через зонд в дозах 260, 50, 10 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 90 дней приводила к появлению ряда негативных эффектов, характеризующих развитие нарушений нервной системы. Исследователи отмечали нарушение в соотношении нейромедиаторов, проявляющееся снижением активности гамма-аминомасляной кислоты и повышением концентрации глутамата в сыворотке крови. При гистоморфологической оценке наблюдали повреждение мембран астроцитов и нейронов, очаговую демиелинизацию нервных волокон. В сосудах отмечали полнокровие и локализованные дистрофические изменения эндотелия. Кроме того, при указанном воздействии нанодисперсного оксида марганца зафиксированы субарахноидальное кровоизлияние, отек головного мозга с расширением периваскулярных и перичеселлюлярных пространств [7]. При ингаляционном воздействии наночастиц оксида свинца (PbO) на крыс в концентрации 1,30 ± 0,10 мг/м<sup>3</sup> 4 часа/день на протяжении 5 дней была обнаружена задержка наночастиц в обонятельных луковицах головного мозга, демиелинизация аксонов и вакуолизация цитоплазмы нейронов [8].

Для оценки НЧ как фактора риска для здоровья человека важны сведения о влиянии НЧ различной химической природы на поведенческие реакции экспонированных организмов. Поэтому целью нашей работы является проведение сравнительного анализа изменений функций ЦНС у крыс после

субхронического внутрибрюшинного воздействия на них наночастиц оксидов Ni, Mn, Cu, Zn, Pb, Si, Ti по результатам поведенческих тестов.

**Материалы и методы.** Экспериментальные исследования были проведены в соответствии с международными требованиями, касающимися этического обращения с животными, задействованными в биомедицинских исследованиях, в том числе Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 года). Исследования были одобрены локальным этическим комитетом и проводились на белых аутбредных крысах, исходная масса тела которых составляла порядка 220 г, при этом разброс по массам крыс не превышал 20 %.

В серии экспериментов субхронические интоксикации моделировались путем повторных внутрибрюшинных инъекций суспензий наночастиц с частотой введения 3 раза в неделю (всего 18 введений) при однократной дозе, равной 2,5 мг наночастиц на 1 кг массы тела. Выбор дозы опирался как на результаты литературного поиска, так и на ранее проведенные собственные исследования нашего коллектива: использованная нами доза, с одной стороны, с высокой вероятностью гарантировала проявление интоксикации к концу экспозиционного периода, а с другой – не вызывала страдания у лабораторных животных. Контрольные животные получали инъекции физиологического раствора.

После завершения экспозиционного периода для оценки функции ЦНС у крыс было выполнено 2 теста: «метод открытой площадки» и суммационно-пороговый показатель (СПП).

«Метод открытой площадки» является модифицированным физиологическим методом определения ориентировочной реакции крыс, в основу которого положен «норковый рефлекс». С его помощью возможна оценка двигательного компонента ориентировочной реакции и эмоциональной реактивности животных в новых условиях. При интерпретации оценивается число заглядываний в отверстие, поскольку сдвиг поведенческого реагирования позволяет выявить значительные нарушения в нервно-мышечной, вегетативной, когнитивной и сенсорной системах и оценить функциональные изменения, связанные с вредным воздействием. Суть теста заключается в обследовании отверстий (заглядывании в «имитированные» норки) или засовывании головы внутрь отверстий «по глаза» с помощью находящейся на полу площадки – расчерченного квадрата со сторонами, равными 1 метру, и высотой 45 см, в котором имеются 16 углублений. Крысу отпускают в сектор, расположенный в центре поля, и в течение 3 мин фиксируют количество заглядываний в отверстие<sup>1</sup>. Известно, что тест, оценивающий норковый рефлекс для грызунов, выступает ранним показателем устойчивости экспериментальных животных к воздействию токсинов и характеризует их приспособительные реакции [9].

<sup>1</sup> МР 2166-80 «Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования», утв. Заместителем Главного государственного санитарного врача СССР А.И. Заиченко 14.04.1980 № 2166-80

Суммационно-пороговый показатель (СПП) отражает одновременно два важнейших параметра возбудимости, а именно лабильность нервных центров, влияющую на способность к суммации импульсов при заданном постоянном интервале между ними, и порог сгибабельного рефлекса, который отражает способность центральной нервной системы суммировать подпороговые импульсы. При определении СПП лабораторное животное помещалось на площадку с горизонтальными пластинами всеми 4 лапами при нулевом напряжении, и, как только крыса успокаивалась, на прибор подавался нарастающий ток (с частотой импульсов 0,5 Гц; интервал между импульсами 1/2 сек.) до тех пор, пока испытуемая особь не одернет одну из лап. Как только животное поднимало лапку, фиксировали значение напряжения. Показателем служит суммационное число (количество импульсов, не более 19,0), требующееся для вызова рефлекторного движения [10]. Для измерения СПП нами был использован импульсатор ИСЭ-01.

Статистическая значимость различий между среднегрупповыми результатами оценивалась по *t*-критерию Стьюдента. Контрольные значения считали в каждой серии экспериментов за 1,0, а опытные группы отклонения – от 1,0 в меньшую или большую сторону.

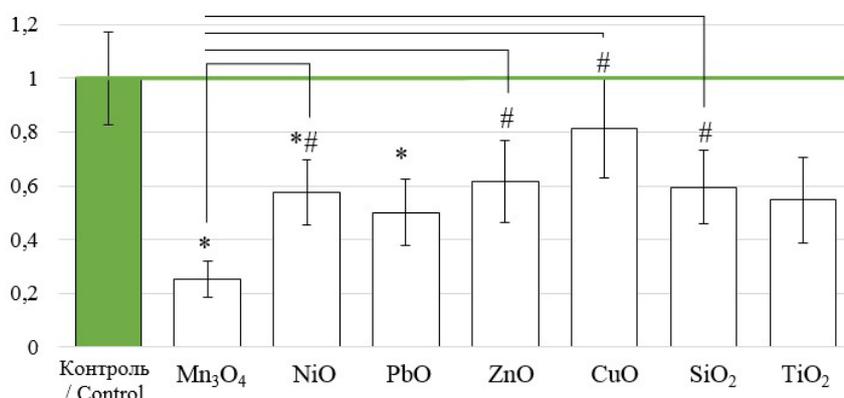
**Результаты.** В тесте «метод открытой площадки» после воздействия на крыс элементоксидными НЧ было выявлено снижение исследовательской активности животных во всех опытных группах (см. рис. 1), которое характеризовалось уменьшением частоты заглядываний в «норки» в сравнении с контрольными значениями. Изученные НЧ по влиянию на упомянутый показатель можно распределить следующим образом (от большей степени выраженности к меньшей):  $Mn > Pb > Ni > Ti > Si > Zn > Cu$ . Наиболее низкие и статистически достоверные с контролем значения наблюдались у животных, подвергшихся воздействию НЧ  $Mn_3O_4$ ,  $NiO$  и  $PbO$ , что может свидетельствовать о более высокой нейротоксичности этих НЧ. Обнаружены статистически значимые различия

изученного показателя у животных, подвергшихся воздействию НЧ  $Mn_3O_4$ , с животными, подвергавшимися воздействию НЧ  $NiO$ ,  $ZnO$ ,  $CuO$  и  $SiO_2$ .

При оценке суммационно-порогового показателя выявлено его повышение у животных после воздействия НЧ  $NiO$ ,  $Mn_3O_4$ ,  $CuO$ ,  $ZnO$ ,  $PbO$  по сравнению с контрольной группой, но статистически значимое увеличение отмечено у группы после воздействия  $CuO$ ,  $ZnO$  (см. рис. 2). Выявлены статистически достоверные различия между СПП после воздействия  $Mn_3O_4$  и  $CuO$ ,  $SiO_2$ ;  $NiO$  и  $CuO$ ,  $SiO_2$ ;  $PbO$  и  $SiO_2$ ;  $ZnO$  и  $SiO_2$ ;  $TiO_2$ ;  $CuO$  и  $SiO_2$ ;  $TiO_2$ . Изученные НЧ по влиянию на упомянутый показатель можно распределить следующим образом (от большей степени выраженности к меньшей):  $Cu > Zn > Pb > Ni > Mn > Ti > Si$ .

**Обсуждение.** Снижение исследовательской активности у крыс, подвергавшихся воздействию НЧ  $Mn_3O_4$ ,  $PbO$ ,  $NiO$ , может быть следствием проникновения этих НЧ в структуры головного мозга с последующим нарушением их функций. Вероятно, имеет место нарушение функций гипоталамуса, гиппокампа, двигательной коры больших полушарий, префронтальной области коры, нейромедиаторной системы и связей между ними [11, 12]. Аналогичные изменения подкорково-корковых связей нейронов упомянутых структур встречаются у людей при болезни Альцгеймера [13].

В реализации когнитивных задач и, соответственно, формировании поведенческих реакций играет одну из ключевых ролей  $\Delta$ -ритм (1–4 Гц), который может изменяться под влиянием интоксикации. Показана способность НЧ оксида титана изменять биоэлектрическую активность нейронов головного мозга, в частности префронтальной области коры. Изменения выражались в наблюдаемом у крыс через 30 дней после интраназального введения НЧ преобладании медленноволновой активности  $\theta$   $TiO_2$  [14]. По мнению авторов, появление подобных ритмов (медленноволновых  $\theta$ - и  $\Delta$ -ритмов) относится к неблагоприятным признакам и может быть тесно связано с дистрофическими, демиелинизирующими



**Рис. 1.** Показатели теста «метод открытой площадки» после воздействия НЧ

Примечание: \* – значимое отклонение от контрольного показателя, # – значимое отличие от показателя в группе  $Mn_3O_4$ .

**Fig. 1.** Findings of the hole-board test following the rat exposure to nanoparticles

Note: \* – statistically different from the controls, # – from the  $Mn_3O_4$  exposure group.

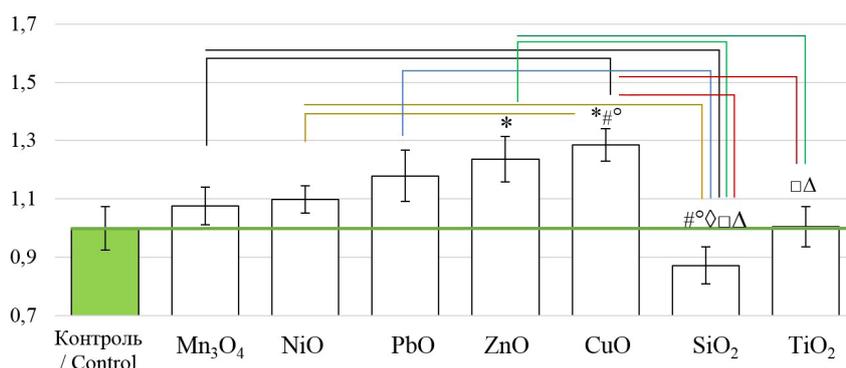


Рис. 2. Суммационно-пороговый показатель после воздействия НЧ

Примечание: \* – значимое отклонение от контрольного показателя; # – значимое отличие от показателя в группе Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; ° – значимое отличие от показателя в группе NiO; □ – значимое отличие от показателя в группе PbO; △ – значимое отличие от показателя в группе CuO.

Fig. 2. The summation threshold index estimated following the exposure to nanoparticles

Note: \* – statistically different from the controls, # – from the rats exposed to nanoparticles of Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, ° – NiO, □ – PbO, and △ – CuO.

и дегенеративными поражениями головного мозга, снижением активизирующих влияний ствола головного мозга [15].

Стоит отметить, что угнетение двигательной активности может быть и проявлением защитного торможения, возникающего у животных в ответ на развивающийся стресс, который может быть вызван интоксикацией [16, 17].

Несмотря на данные научной литературы о возможности НЧ TiO<sub>2</sub> влиять на функцию головного мозга [6, 14], нами не было обнаружено статистически значимых изменений исследовательской активности крыс, что может быть объяснено следующим образом. В исследовании Шарафутдиновой и соавт. животные подвергались воздействию НЧ в дозе, существенно превышавшей использованную нами как при воздействии в течение 14 и 30 дней (разовая доза составляла 50 мг/кг м. т.) [6], так и при однократном пероральном введении (7500 мг/кг м. т.) [14].

Увеличение СПП у крыс, подвергшихся воздействию изученных элементных оксидных НЧ, может говорить как о процессах торможения и угнетения функции ЦНС, так и о нарушении проведения импульса по нервному волокну, которое может быть вызвано повреждением миелиновой оболочки аксонов, неоднократно продемонстрированном после эксцизии к НЧ [18–20]. Кроме того, ухудшение проводимости и приводит к ошибкам в передаче сигнала аксонами, которые обуславливают различные поведенческие отклонения [21].

В тесте по изучению исследовательской активности крыс и оценке СПП отмечены статистически значимые изменения показателей в условиях разных экспозиций: Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, PbO, NiO и CuO, ZnO. Воздействие на функцию ЦНС по разным показателям отмечено у разного перечня веществ, вероятно, ввиду особенностей химической природы изученных НЧ, а именно приоритетным их действием на разные «точки приложения» в нервной системе.

**Заключение.** При субхроническом внутрибрюшинном воздействии НЧ оксидов элементов Mn, Ni,

Si, Cu, Zn, Ti, Pb в однократной дозе 2,5 мг/кг м. т. у аутбредных белых крыс были выявлены изменения величины суммационно-порогового показателя и частоты заглядываний в «норки» в тесте «метод открытой площадки».

При ранжировании изученных НЧ по степени вызываемых изменений от большей степени выраженности к меньшей исследовательская активность снижается при воздействии Mn > Pb > Ni > Ti > Si > Zn > Cu, а уровень СПП – при Cu > Zn > Pb > Ni > Mn > Ti > Si. Это может быть объяснено особенностями химической природы изученных НЧ, а именно приоритетным их действием на разные «точки приложения» в нервной системе.

Проведенный анализ данных по выявлению изменений в поведенческих реакциях крыс после внутрибрюшинного введения им НЧ расширит представления о нейротоксическом действии этих токсиантов, что позволит провести углубленную и более надежную оценку риска для здоровья человека.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lachowicz JI, Lecca LI, Meloni F, Campagna M. Metals and metal-nanoparticles in human pathologies: From exposure to therapy. *Molecules*. 2021;26(21):6639. doi: 10.3390/molecules26216639
- Selmani A, Kovačević D, Bohinc K. Nanoparticles: From synthesis to applications and beyond. *Adv Colloid Interface Sci*. 2022; 303:102640. doi: 10.1016/j.cis.2022.102640.
- Win-Shwe TT, Fujimaki H. Nanoparticles and neurotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2011;12(9):6267-6280. doi: 10.3390/ijms12096267
- Czajka M, Sawicki K, Sikorska K, Popek S, Kruszewski M, Kapka-Skrzypczak L. Toxicity of titanium dioxide nanoparticles in central nervous system. *Toxicol in Vitro*. 2015;29(5):1042-1052. doi: 10.1016/j.tiv.2015.04.004
- Mushtaq G, Khan JA, Joseph E, Kamal MA. Nanoparticles, neurotoxicity and neurodegenerative diseases. *Curr Drug Metab*. 2015;16(8):676-684. doi: 10.2174/1389200216666150812122302
- Шарафутдинова Л.А., Федорова А.М., Башкатов С.А., Синельников К.Н., Валиуллин В.В. Нейротоксические

- эффекты наночастиц диоксида титана // Вестник уральской медицинской академической науки. 2018. Т. 15. № 1. С. 87–95. doi: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-87-95
7. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Звездин В.Н., Акафьева Т.И., Мазунина Д.Л., Довбыш А.А. Эффекты субхронической экспозиции наночастиц оксида марганца на центральную нервную систему, перекисное окисление липидов и ферменты антиоксидантной системы крыс // Анализ риска здоровью. 2014. № 4. С. 66–77.
  8. Сутункова М.П., Соловьёва С.Н., Чернышов И.Н. и др. Проявления подострой системной токсичности наночастиц оксида свинца при ингаляционной экспозиции крыс // Токсикологический вестник. 2020. № 6. С. 3–13. doi: 10.36946/0869-7922-2020-6-3-13
  9. Быстрова М.Н., Демидова М.А., Панина Г.А. и др. Влияние извлечений седативного сбора на ориентировочно-исследовательское поведение мышей // Современные проблемы науки и образования. 2011. № 6. С. 16.
  10. Сперанский С.В. О преимуществах использования нарастающего тока при использовании способности белых мышей к суммации подпороговых импульсов // Фармакология и токсикология. 1965. № 1. С. 123–124.
  11. Erlich JC, Bialek M, Brody CD. A cortical substrate for memory-guided orienting in the rat. *Neuron*. 2011;72(2):330–343. doi: 10.1016/j.neuron.2011.07.010
  12. Pisula W, Modlinska K, Goncikowska K, Chrzanowska A. Can the hole-board test predict a rat's exploratory behavior in a free-exploration test? *Animals (Basel)*. 2021;11(4):1068. doi: 10.3390/ani11041068
  13. Симонов П.В. Высшая нервная деятельность человека. Мотивационно-эмоциональные аспекты. М.: Ленанд, 2021. 176 с.
  14. Шарафутдинова Л.А., Юсупов А. Федорова А.М. Влияние наночастиц диоксида титана на уровни тревожности и депрессивности крыс // Современная нейробиология: достижения, закономерности, проблемы, инновации, технологии: материалы Всероссийской конференции, Уфа, 22–23 октября 2015 г. Под ред. Хисматуллиной З.Р. Уфа: РИЦ БашГУ, 2015. С. 125–131. [https://xn--90aeeenbcqllcbs7r.xn--80abvuzg.xn--p1ai/neuro-ufa\\_sourcebook.pdf](https://xn--90aeeenbcqllcbs7r.xn--80abvuzg.xn--p1ai/neuro-ufa_sourcebook.pdf) (дата обращения: 21.07.2023 г.)
  15. Поворинский А.Г., Заболотных В.А. Пособие по клинической электроэнцефалографии. Л.: Наука. Ленингр. отд-ние, 1987. 64 с.
  16. Гостюхина А.А., Замощина Т.А., Светлик М.В., Жукова О.Б., Зайцев К.В., Абдулкина Н.Г. Поведенческая активность крыс в «открытом поле» после световой или темновой деприваций и физического переутомления // Бюллетень сибирской медицины. 2016. Т. 15. № 3. С. 16–23.
  17. Маркель А.Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте «открытого поля» // Журнал высшей нервной деятельности. 1981. Т. 31. № 2. С. 301–307.
  18. Sutunkova MP, Solovyeva SN, Chernyshov IN, et al. Manifestation of systemic toxicity in rats after a short-time inhalation of lead oxide nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):690. doi: 10.3390/ijms21030690
  19. Амромина А.М., Шаихова Д.Р., Берёза И.А. и др. Влияние наночастиц свинца на экспрессию генов глутаматного рецептора NMDA и поведенческие реакции у крыс породы Wistar // Гигиена и санитария. 2022. Т. 101. № 12. С. 1581–1587. doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-12-1581-1587
  20. Minigalieva IA, Ryabova YV, Shelomencev IG, et al. Analysis of experimental data on changes in various structures and functions of the rat brain following intranasal administration of Fe2O3 nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3572. doi: 10.3390/ijms24043572
  21. Dąbrowska-Bouta B, Zięba M, Orzelska-Górka J, et al. Influence of a low dose of silver nanoparticles on cerebral myelin and behavior of adult rats. *Toxicology*. 2016;363-364:29–36. doi: 10.1016/j.tox.2016.07.007

## REFERENCES

1. Lachowicz JI, Lecca LI, Meloni F, Campagna M. Metals and metal-nanoparticles in human pathologies: From exposure to therapy. *Molecules*. 2021;26(21):6639. doi: 10.3390/molecules26216639
2. Selmani A, Kovačević D, Bohinc K. Nanoparticles: From synthesis to applications and beyond. *Adv Colloid Interface Sci*. 2022; 303:102640. doi: 10.1016/j.cis.2022.102640.
3. Win-Shwe TT, Fujimaki H. Nanoparticles and neurotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2011;12(9):6267–6280. doi: 10.3390/ijms12096267
4. Czajka M, Sawicki K, Sikorska K, Popek S, Kruszewski M, Kapka-Skrzypczak L. Toxicity of titanium dioxide nanoparticles in central nervous system. *Toxicol in Vitro*. 2015;29(5):1042–1052. doi: 10.1016/j.tiv.2015.04.004
5. Mushtaq G, Khan JA, Joseph E, Kamal MA. Nanoparticles, neurotoxicity and neurodegenerative diseases. *Curr Drug Metab*. 2015;16(8):676–684. doi: 10.2174/1389200216666150812122302
6. Sharafutdinova LA, Fedorova AM, Bashkatov SA, Sinelnikov KN, Valiullin VV. Neurotoxic effects of the titanium dioxide nanoparticles. *Vestnik Ural'skoy Meditsinskoy Akademicheskoy Nauki*. 2018;15(1):87–95. (In Russ.) doi: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-87-95
7. Zaitseva NV, Zemlyanova MA, Zvezdin VN, Akafyeva TI, Mazunina DL, Dovbish AA. Effects of subchronic exposure manganese oxide nanoparticles on the central nervous system, lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rats. *Health Risk Analysis*. 2014;(4):53–62.
8. Sutunkova MP, Solovyeva SN, Chernyshov IN, et al. Manifestations of subacute systemic toxicity of lead oxide nanoparticles in rats after an inhalation exposure. *Toksikologicheskiiy Vestnik*. 2020;(6(165)):3–13. (In Russ.) doi: 10.36946/0869-7922-2020-6-3-13
9. Bystrova MN, Demidova MA, Panina GA, Zholobov IS, Galchinskaya IL. The influence of sedative gathering preparations on roughly-research behavior of mice. *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2011;(6):16. (In Russ.)
10. Speransky SV. [On advantages of applying a rising current when using the ability of white mice to sum subthreshold pulses.] *Farmakologiya i Toksikologiya*. 1965;(1):123–124. (In Russ.)
11. Erlich JC, Bialek M, Brody CD. A cortical substrate for memory-guided orienting in the rat. *Neuron*. 2011;72(2):330–343. doi: 10.1016/j.neuron.2011.07.010
12. Pisula W, Modlinska K, Goncikowska K, Chrzanowska A. Can the hole-board test predict a rat's exploratory behavior in a free-exploration test? *Animals (Basel)*. 2021;11(4):1068. doi: 10.3390/ani11041068
13. Simonov PV. [Human Higher Nervous Activity. Motivational and Emotional Aspects.] Moscow: Lenand Publ.; 2021. (In Russ.)
14. Sharafutdinova LA, Yusupov AR, Fedorova AM. [Impact of titanium dioxide nanoparticles on the levels of anxiety and depression in rats.] In: Khismatullina ZR, ed. *Modern Neurobiology: Achievements, Patterns, Problems, Innovations, Technologies: Proceedings of the Russian Conference, Ufa, October 22–23, 2015*. Ufa: Editorial and Publishing Center of the Bashkir State University Publ.; 2015:125–131. (In Russ.) Accessed July 21, 2023.

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-9-58-63>  
Original Research Article

- [https://xn--90aenbcqllcbs7r.xn--80abvyzg.xn--p1ai/neourofa\\_sourcebook.pdf](https://xn--90aenbcqllcbs7r.xn--80abvyzg.xn--p1ai/neourofa_sourcebook.pdf)
15. Povorinsky AG, Zabolotnykh VA. [A Manual on Clinical Electroencephalography.] Leningrad: Leningrad Branch of Nauka Publ.; 1987. (In Russ.)
  16. Gostyukhina AA, Zamoshchina TA, Svetlik MV, Zhukova OB, Zaitsev KV, Abdulkina NG. Behavioral activity of rats in the “open field” after the light and dark deprivation and physical exhaustion. *Bulleten' Sibirskoy Meditsiny*. 2016;15(3):16–23. (In Russ.) doi: 10.20538/1682-0363-2016-3-16-23
  17. Markel AL. [On evaluation of the main characteristics of rats' behavior in the open field test.] *Zhurnal Vysshey Nervnoy Deyatel'nosti*. 1981;31(2):301–307. (In Russ.)
  18. Sutunkova MP, Solovyeva SN, Chernyshov IN, et al. Manifestation of systemic toxicity in rats after a

- short-time inhalation of lead oxide nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):690. doi: 10.3390/ijms21030690
19. Amromina AM, Shaikhova DR, Bereza IA, et al. Some neurotoxic effects of lead nanoparticles on NMDA glutamate receptor gene expression and behavioral responses in Wistar rats. *Gigiena i Sanitariya*. 2022;101(12):1581–1587. (In Russ.) doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-12-1581-1587
20. Minigalieva IA, Ryabova YV, Shelomencev IG, et al. Analysis of experimental data on changes in various structures and functions of the rat brain following intranasal administration of Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3572. doi: 10.3390/ijms24043572
21. Dąbrowska-Bouta B, Zięba M, Orzelska-Górka J, et al. Influence of a low dose of silver nanoparticles on cerebral myelin and behavior of adult rats. *Toxicology*. 2016;363-364:29-36. doi: 10.1016/j.tox.2016.07.007

#### Сведения об авторах:

✉ **Минигалиева** Ильзира Амировна – д.б.н., заведующий отделом токсикологии и биопрофилактики; e-mail: ilzira@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>.

**Сутункова** Марина Петровна – д.м.н., директор; e-mail: sutunkova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>.

**Рябова** Юлия Владимировна – научный сотрудник, заведующий лабораторией научных основ биологической профилактики отдела токсикологии и биопрофилактики; e-mail: ryabova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>.

**Шабардина** Лада Владимировна – младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики; e-mail: shabardinalv@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8284-0008>.

**Батенева** Влада Андреевна – лаборант отдела токсикологии и биопрофилактики; e-mail: bateneva@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4694-0175>.

**Бутакова** Инна Владимировна – младший научный сотрудник НПО Клиники терапии и диагностики профессиональных заболеваний; e-mail: butakovaiv@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9871-9712>.

**Привалова** Лариса Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики; e-mail: privalovali@yahoo.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1442-6737>.

**Информация о вкладе авторов:** концепция и дизайн исследования: *Минигалиева И.А., Сутункова М.П.*; проведение эксперимента, сбор и обработка материала: *Рябова Ю.В., Шабардина Л.В., Батенева В.А.*; научное консультирование: *Бутакова И.В., Привалова Л.И.* Все авторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Соблюдение этических стандартов:** Протокол исследования одобрен Локальным независимым этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 53 от 21.01.2014; протокол № 58 от 18.01.2016; протокол № 62 от 20.01.2017). Включенные в анализ экспериментальные исследования были выполнены в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для научных целей.

**Финансирование:** авторы декларируют отсутствие спонсорской поддержки.

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

Статья получена: 31.08.23 / Принята к публикации: 10.09.23 / Опубликована: 29.09.23

#### Author information:

✉ Ilzira A. **Minigalieva**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis; e-mail: ilzira@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>.

Marina P. **Sutunkova**, Dr. Sci. (Med.), Director; e-mail: sutunkova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>.

Yuliya V. **Ryabova**, Researcher, Head of the Laboratory of Scientific Fundamentals of Biological Prophylaxis, Department of Toxicology and Bioprophylaxis; e-mail: ryabova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>.

Lada V. **Shabardina**, Junior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis; e-mail: shabardinalv@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8284-0008>.

Vlada A. **Bateneva**, Laboratory Assistant, Department of Toxicology and Bioprophylaxis; e-mail: bateneva@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4694-0175>.

Inna V. **Butakova**, Junior Researcher, Clinic for Occupational Disease Diagnosis and Therapy; e-mail: butakovaiv@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9871-9712>.

Larisa I. **Privalova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis; e-mail: privalovali@yahoo.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1442-6737>.

**Author contributions:** study conception and design: *Minigalieva I.A., Sutunkova M.P.*; animal experiments, data collection, analysis and interpretation of results: *Ryabova Yu.V., Shabardina L.V., Bateneva V.A.*; scientific consulting: *Butakova I.V., Privalova L.I.* All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

**Compliance with the principles of bioethics:** The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (Protocol No. 58 of January 21, 2014; Protocol No. 58 of January 18, 2016; Protocol No. 62 of January 20, 2017). All studies included in this comparative analysis were conducted in compliance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes.

**Funding:** This research received no external funding.

**Conflict of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

Received: August 31, 2023 / Accepted: September 10, 2023 / Published: September 29, 2023