

УДК 615.9

DOI 10.29039/2413-1725-2025-11-4-90-99

СОЧЕТАННОЕ ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА И ПАРАЦЕТАМОЛА НА УРОВЕНЬ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В КРОВИ И ВЕСОВОЙ КОЭФФИЦИЕНТ НАДПОЧЕЧНИКОВ У КРЫС

*Гизатуллина А. А.¹, Кудояров Э. Р.¹, Каримов Д. О.^{1,2}, Смолянкин Д. А.¹,
Хуснутдинова Н. Ю.¹, Мухаммадиева Г. Ф.¹*

¹*ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии
человека», Уфа, Россия*

²*ФГБУН «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н. А. Семашко», Москва,
Россия*

E-mail: alinagisa@yandex.ru

В настоящем исследовании изучено влияние сочетанного воздействия хронического стресса и парацетамола на ключевые биохимические показатели крови (общий белок, мочеви́на, мочева́я кислота, альбумин, креатинин) и весовой коэффициент надпочечников у крыс. Модель хронического стресса была реализована с использованием стандартизированных стрессовых факторов, а парацетамол вводился в дозе 1000 мг/кг массы тела. Полученные данные свидетельствуют об изменениях в биохимическом профиле крови, а также об изменении массы надпочечников. Результаты подчеркивают важность комплексного анализа физиологических и биохимических параметров при оценке воздействия стрессовых факторов и лекарственных средств, а также способствуют лучшему пониманию механизмов взаимодействия стресса и химического фактора на организм.

Ключевые слова: хронический стресс, экспериментальные животные, парацетамол, надпочечники, биохимические показатели крови, весовой коэффициент надпочечников.

ВВЕДЕНИЕ

Надпочечники играют ключевую роль в адаптации организма к стрессовым воздействиям, обеспечивая синтез и секрецию гормонов, регулирующих обмен веществ, водно-солевой баланс и реакцию на стресс [1]. Морфофункциональное состояние надпочечников является важным показателем их адаптивной способности и отражает степень влияния различных факторов внешней среды, включая хронический стресс и фармакологические препараты. Хронический стресс вызывает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что сопровождается изменениями в структуре и функции коркового и мозгового вещества надпочечников [2]. В частности, наблюдаются морфометрические изменения, такие как гипертрофия адренокортикоцитов и изменение площади зон коры надпочечников, что свидетельствует о повышении синтетической активности клеток [3, 4]. Надпочечники регулируют водно-солевой баланс и метаболизм через кортизол и альдостерон. Гормональный дисбаланс, в свою очередь, может влиять на

состояние других систем, опосредованно влияя на уровень биохимических показателей сыворотки крови.

Парацетамол известен как широко применяемый анальгетик и жаропонижающее средство. При длительном или высокодозном применении препарат способен оказывать влияние на функцию печени и других органов, включая надпочечники, что, в свою очередь, может модифицировать реакцию организма на стрессовые факторы [5, 6]. Согласно данным научных исследований, у человека доза парацетамола в пределах 150–200 мг/кг массы тела способна вызвать отравление, тогда как у крыс для возникновения аналогичных гепатотоксических эффектов требуются значительно более высокие дозы – до 1500 мг/кг массы тела [7]. Несмотря на широкое использование парацетамола, данные о его воздействии на морфофункциональное состояние организма, в том числе надпочечников, в условиях хронического стресса остаются ограниченными.

Таким образом, изучение сочетанного влияния хронического стресса и парацетамола на биохимические показатели сыворотки крови и весовой коэффициент надпочечников у крыс представляет собой актуальную задачу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в стандартных условиях вивария: искусственное освещение (с 8:00 до 20:00), постоянный уровень влажности 50 %, температура воздуха 22–23 °С. Эксперимент проводился с участием 48 белых аутбредных крыс, разделенных на 4 группы так, чтоб в каждой группе было поровну самцов и самок (табл. 1).

Таблица 1

Дизайн эксперимента

Группа, количество особей	Тип воздействия
I 12 (6 самцов, 6 самок)	Контроль
II 12 (6 самцов, 6 самок)	Хронический стресс
III 12 (6 самцов, 6 самок)	Парацетамол
IV 12 (6 самцов, 6 самок)	Парацетамол + хронический стресс

Животным из групп III и IV ежедневно однократно через желудочный зонд вводили парацетамол в форме водного раствора. Дозировка препарата составляла 1000 мг на килограмм массы тела (100 мг на см³). В то же время животные из групп I и II получали перорально аналогичный объем чистой дистиллированной воды, применяемой по той же методике.

Для моделирования хронического стресса в группах II и IV использовали подход, основанный на сочетании нескольких стрессовых факторов, применяемых

по аналогии с зарубежными исследованиями [8]. В качестве стрессоров применялись ограничение подвижности в рейснерах, временное лишение пищи и воды, социальная изоляция, ночное освещение помещения и шумовое воздействие. Каждый день животным подвергали не более двум из перечисленных факторов. Продолжительность воздействия стрессовых факторов и парацетамола составила 28 дней.

Выведение животных из эксперимента осуществлялось в строгом соответствии с законодательством Российской Федерации по обращению с лабораторными животными, положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в научных целях (ETS No 123), а также Директивой Европейского парламента и Совета ЕС 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 года о защите животных, используемых в научных целях. Планирование работы основывалось на рекомендациях ARRIVE guidelines 2.0, направленных на повышение качества и прозрачности исследований с использованием животных.

В эксперименте использовали стандартные методы сбора и анализа биологического материала. После декапитации у животных брали надпочечники, которые взвешивали на электронных лабораторных весах HR-120 (A&D Co.Ltd., Япония). Полученные образцы крови направляли на биохимическое исследование.

Активность биохимических маркёров в сыворотке крови определяли с использованием наборов реагентов «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) на анализаторе Stat Fax 3300 (Awareness Technology, США) согласно инструкциям производителя. Оценивали уровни общего белка, альбумина, мочевины, мочевой кислоты, креатинина.

Для статистической обработки полученных данных применяли метод бутстрэп (Bootstrap), основанный на многократной генерации выборок с помощью метода Монте-Карло, реализованный в среде Jupyter Notebook с использованием языка программирования Python версии 3.11. В ходе анализа были вычислены средние значения и стандартные отклонения для каждой группы, а также скорректированы уровни статистической значимости (p-adj) методом Холма–Бонферрони. Результаты с уровнем значимости $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Усредненные по группам значения биохимических показателей сыворотки крови представлены в таблице 2.

Полученные результаты демонстрируют, что между группами как у самцов, так и у самок крыс по показателю «Белок» не было выявлено статистически значимых различий.

При сравнении средних значений экспериментальных групп самцов по показателю «Альбумин» также не было обнаружено различий. Тогда как у самок в группах II и III отмечено снижение уровня альбумина на 6,7 % ($p=0,072$) и 7 % ($p=0,001$) соответственно по сравнению с группой контроля.

Таблица 2

Значения биохимических показателей крови у самцов (♂) и самок (♀) крыс в экспериментальных группах

Группа	Белок (г/л)		Альбумин (г/л)		Мочевая кислота (мкмоль/л)		Мочевина (ммоль/л)		Креатинин (мкмоль/л)	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
I	65,61	73,56	31,75	39,55	55,5	115,82	9,81	12,47	55,16	56,16
II	63,38	68,64	33,33	36,9	69,79*	105,5	6,6*	6,92**	64,78	52,67
III	63,06	71,69	30,62	36,71**	70,71	97,43	8,29	10,62*	43,39*	31,03**
IV	60,06	70,53	31,22	36,12	86,86**	133,27	11,47**	8,6**	53,29	35,44**

Примечание: * – статистически значимое различие по сравнению с группой контроля ($0,001 < p < 0,05$).

** – статистически значимое различие по сравнению с группой контроля ($p = 0,001$).

Среднее значение показателя «Мочевая кислота» различался между группами и среди самок, и среди самцов. Наибольший уровень мочевой кислоты у обоих полов наблюдался в группах с сочетанным воздействием исследуемых факторов. У самцов данный показатель оказался на 56,4 % выше, чем у контрольных животных ($p = 0,001$), тогда как у самок на 26,8 % и 36,7 % выше, чем в группах II и III соответственно ($p = 0,006$; $p = 0,001$). Кроме того, у самцов отмечается статистически значимая разница между группой, подверженной только стрессовым факторам, и группой контроля на 25,9 % ($p = 0,004$). В группе самцов, в которой животные получали только парацетамол, различие с контрольными животными не достигло статистической значимости ($p = 0,051$).

Были обнаружены статистически значимые различия между группами по показателю «Мочевина». У самцов в группе IV уровень мочевины был на 74 % выше, чем в группе II ($p = 0,001$), и на 17 % выше, чем в группе I ($p = 0,001$). Кроме того, в группе II значение данного показателя было на 32,7 % меньше, чем в группе животных без воздействия ($p = 0,009$). У самок уровень мочевины оказался ниже во всех группах с воздействием по сравнению со значением показателя в контрольной группе: на 44,5 % ниже в группе II ($p = 0,001$), на 14,8 % в группе III ($p = 0,013$), на 31 % в группе IV ($p = 0,001$). При этом между группами с воздействиями (II, III, IV) также были обнаружены статистически значимые различия, у животных в группе со стрессовыми воздействиями в чистом виде значение исследуемого показателя было на 24 % ниже, чем в группе с сочетанным воздействием ($p = 0,001$), и на 53 % ниже, чем в группе с парацетамолом ($p = 0,001$).

У самцов уровень креатинина в группе III был на 24 % ниже, чем в контроле ($p=0,035$). У самок значения данного показателя в группах III и IV были на 44,8 % и 37 % ниже, чем у контрольных особей соответственно ($p=0,001$; $p=0,001$). Также у самок средний уровень креатинина в группе, принимавшей парацетамол, был ниже на 12,7 %, чем в группе, подверженной стрессу ($p=0,016$).

Таким образом, изменения биохимических показателей крови у самцов и самок различаются по величине и значимости, что подчёркивает половые особенности реакции на воздействие парацетамола и хронического стресса.

Был проведен анализ средних значений показателя «Весовой коэффициент надпочечников» (рис. 1). У самцов по данному показателю не было выявлено статистически значимых различий. У самок статистически значимые различия обнаружены между группой IV и группами II ($p=0,008$) и III ($p=0,007$).

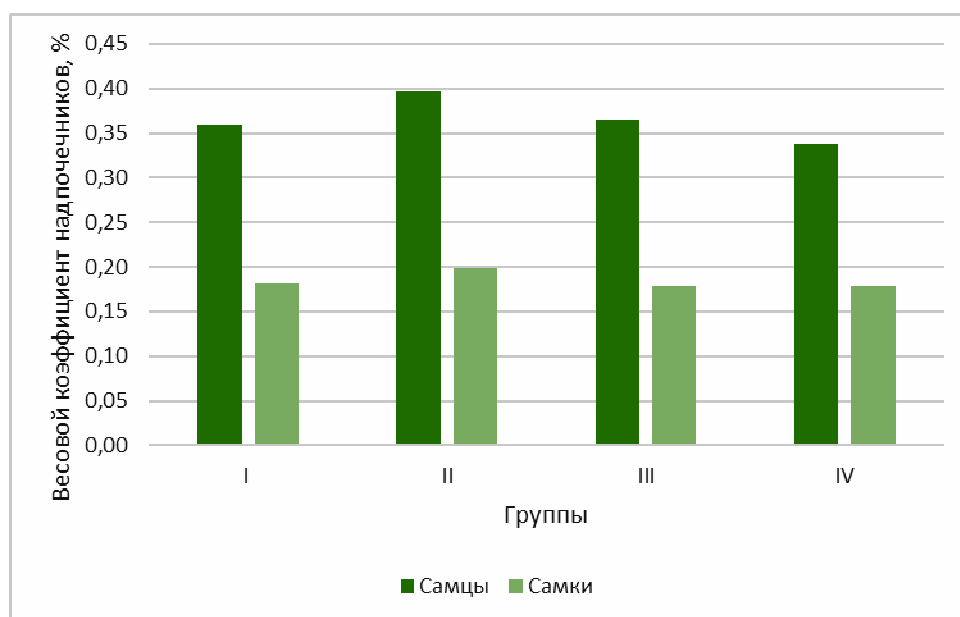


Рис. 1. Весовой коэффициент надпочечников.

Результаты проведенного исследования демонстрируют выраженные половые различия в реакции на хронический стресс и парацетамол, что согласуется с современными представлениями о дифференцированной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у самцов и самок [9]. У самок совместное воздействие парацетамола и стресса вызвало более значительные изменения биохимических параметров (например, снижение альбумина на 7 % и повышение мочевой кислоты на 36,7 % относительно контроля), чем у самцов. Это может объясняться модуляцией эстрогенами стрессовых реакций, усиливающей чувствительность к фармакологическим воздействиям.

Исследованные показатели являются стандартными индикаторами различных видов стресса в организме: изменения мочевой кислоты отмечаются при окислительном стрессе [10], креатинин и мочевины, в частности, демонстрируют влияние окислительного стресса в ткани почек [11], а альбумин и общий белок – в ткани печени [12], масса надпочечников может изменяться при психоэмоциональном стрессе [13, 14]. Однако гормональный дисбаланс, вызванный стрессом, также может влиять на состояние других систем, опосредованно влияя на уровень биохимических показателей сыворотки крови.

Так, хронический стресс и повышенный уровень кортизола могут усиливать активность ферментов, таких как ксантиноксидаза, что приводит к повышенному синтезу мочевой кислоты [15, 16]. Это объясняет повышение мочевой кислоты в группах с сочетанным воздействием парацетамола и стресса, особенно у самцов. Под влиянием кортизола также усиливается распад белков, что может приводить к изменению уровня мочевины в крови [17]. Снижение уровня мочевины при хроническом стрессе у самок может свидетельствовать о нарушениях метаболизма и адаптации организма к длительному стрессу.

В исследовании Liu Y. с соавт. отмечается, что повышенный уровень креатинина и сниженный уровень альбумина в сыворотке крови вызывались ухудшением функции почек и в то же время были связаны с изменением толщины надпочечников [18]. Работа Majcher-Maślanka I. с коллегами раскрывает, что снижение альбумина в сыворотке крови при стрессе может быть не связано с процессом его синтеза в печени, а, вероятно, регулируется дополнительными механизмами [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе анализа проведенного исследования были выявлены изменения значений биохимических показателей. Для самцов наиболее чувствительными оказались показатели «Мочевая кислота» и «Мочевина», их уровень увеличивался при сочетанном воздействии факторов стресса и парацетамола. Для самок наибольшую информативность несли значения показателей «Креатинин» и «Мочевина», которые, напротив, снижались в группах с воздействиями. Изученные биохимические показатели связаны с функцией надпочечников, что подтверждается изменением весового коэффициента надпочечников у самок, и реакциями организма на стресс через сложную систему нейроэндокринной регуляции. Результаты проведенного исследования дополняют имеющиеся литературные данные по изучению воздействия стресса и парацетамола на организм.

Список литературы

1. Berger I. The adrenal gland in stress – Adaptation on a cellular level / I. Berger, M. Werdermann, S. R. Bornstein, C. Steenblock // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2019. – Vol. 190. – P. 198–206. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.04.006.
2. Тимофеева Н. Ю. Морфофункциональное состояние надпочечников крыс при введении уретана и селена / Н. Ю. Тимофеева, Л. М. Меркулова, Г. Ю. Стручко, Н. В. Бубнова, О. Ю. Кострова,

- И. С. Стоменская, А. А. Котёлкина // Биомедицина. – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 85–94. doi: 10.33647/2074-5982-19-1-85-94.
3. Сапронова А. А. Механизмы адаптации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у самцов мышей под влиянием хронического стресса социальных поражений / А. А. Сапронова, Ю. А. Рябушкина, П. Э. Кисаретова, Н. П. Бондарь // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2024. – Т. 74, № 2. – С. 197–209. doi: 10.31857/S0044467724020058.
 4. Бузуева И. И. Влияние хронического стресса на структуру надпочечника крыс гипертензивной линии НИСАГ после превентивного лечения теразозином / И. И. Бузуева, Е. Е. Филошина, М. Д. Шмерлинг, А. Л. Маркель, Г. С. Якобсон // Сибирский научный медицинский журнал. – 2010. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-hronicheskogo-stressa-na-strukturu-nadpochechnika-krys-gipertenzivnoy-linii-nisag-posle-preventivnogo-lecheniya-terazozinom>
 5. Мазурина Н. В. Ожирение и стресс: эндокринные и социальные аспекты проблемы в современном российском обществе / Н. В. Мазурина, И. В. Лескова, Е. А. Трошина, О. В. Логвинова, Л. В. Адамская, В. Я. Красниковский // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 18–24. doi: 10.14341/omet9975.
 6. Селятицкая В. Г. Реакция коры надпочечников крыс на действие бальнеологического фактора при хроническом воспалении / В. Г. Селятицкая, Е. Н. Андросова, Н. А. Пальчикова, О. И. Кузьминова // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10-3. – С. 593–597. – URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28924>
 7. Тимашева Г. В. Морфологические изменения в печени экспериментальных животных на ранних сроках после коррекции воздействия высоких доз парацетамола / Г. В. Тимашева, С. С. Байгильдин, А. Б. Бакиров, Э. Ф. Репина, Д. О. Каримов, Н. Ю. Хуснутдинова, Г. Ф. Мухаммадиева // Токсикологический вестник. – 2022. – Т. 30, № 1. – С. 21–28. doi: 10.47470/0869-7922-2022-30-1-21-28.
 8. Matisz C. E. Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation / C. E. Matisz, C. A. Badenhorst, A. J. Gruber // Stress. – 2021. – Vol. 24, No. 5. – P. 635–644.
 9. Kann R. B. Pubertal changes in the pituitary and adrenal glands of male and female rats: Relevance to stress reactivity / R. B. Kann, R. D. Romeo // Neurobiol Stress. – 2022 – Vol. 18. – Article 100457. doi: 10.1016/j.ynstr.2022.100457.
 10. Abiola T. Diclofenac-Induced Kidney Damage in Wistar Rats: Involvement of Antioxidant Mechanism / T. Abiola, O. Adebayo, O. Babalola // Journal of Biosciences and Medicines. – 2019. – Vol. 7. – P. 44–57. doi: 10.4236/jbm.2019.712005.
 11. Iyanda A. A. Biochemical and histologic presentations of female Wistar rats administered with different doses of paracetamol/methionine / A. A. Iyanda, F. A. A. Adeniyi // Niger. J. Physiol. Sci. – 2011. – Vol. 26, No. 12. – P. 151–160.
 12. Abdel-Khalek A. E. Mitigation of endogenous oxidative stress and improving growth, hemato-biochemical parameters, and reproductive performance of Zaraibi goat bucks by dietary supplementation with *Chlorella vulgaris* or/and vitamin C / A. E. Abdel-Khalek, M. M. El-Maghraby, Z. I. Elbially, R. A. Al Wakeel, E. A. Almadaly, M. Shukry, A. A. El-Badawy, H. K. Zaghloul, D. H. Assar // Trop Anim Health Prod. – 2023. – Vol. 55, No. 4. – Article 267. doi: 10.1007/s11250-023-03657-6.
 13. Ulrich-Lai Y. M. Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner / Y. M. Ulrich-Lai, H. F. Figueiredo, M. M. Ostrander, D. C. Choi, W. C. Engeland, J. P. Herman // American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism. – 2006. – Vol. 291, No. 5. – P. E965–E973. doi: 10.1152/ajpendo.00070.2006. – URL: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00070.2006>
 14. Rosenbrock H. Effect of chronic intermittent restraint stress on hippocampal expression of marker proteins for synaptic plasticity and progenitor cell proliferation in rats / H. Rosenbrock, E. Koros, A. Bloching, J. Podhorna, F. Borsini // Brain Research. – 2005. – Vol. 1042, No. 1-2. – P. 18–28. doi: 10.1016/j.brainres.2005.01.065.
 15. Burrage E. N. Xanthine oxidase mediates chronic stress-induced cerebrovascular dysfunction and cognitive impairment / E. N. Burrage, T. Coblenz, S. S. Prabhu, R. Childers, R. W. Bryner, S. E. Lewis, E. DeVallance, E. E. Kelley, P. D. Chantler // J Cereb Blood Flow Metab. – 2023. – Vol. 43, No. 6. – P. 905–920. doi: 10.1177/0271678X231152551.

16. Korsmo H. W. Emerging Roles of Xanthine Oxidoreductase in Chronic Kidney Disease / H. W. Korsmo, U. S. Ekperikpe, I. S. Daehn // *Antioxidants*. – 2024. – Vol. 13, No. 6. – Article 712. doi: 10.3390/antiox13060712.
17. Charmandari E. Endocrinology of the stress response / E. Charmandari, C. Tsigos, G. Chrousos // *Annu Rev Physiol*. – 2005. – Vol. 67. – P. 259–284. doi: 10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816.
18. Liu Y. Adrenal limb thickness is associated with metabolism profiles in patients with diabetes: A cross-sectional study / Y. Liu, X. Zou, W. Zhao, X. Yao, L. Wang, L. Zhou, R. Zhang, Y. Luo, M. Li, X. Zhang, Y. Zhu, X. Cai, X. Zhou, X. Han, L. Ji // *J Diabetes*. – 2024. – Vol. 16, No. 2. – Article e13479. doi: 10.1111/1753-0407.13479.
19. Majcher-Maślanka I. The impact of early-life stress on corticosteroid carrier protein levels and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 expression in adolescent rats / I. Majcher-Maślanka, A. Solarz, A. Chocyk // *Pharmacol Rep*. – 2019 Apr. – Vol. 71, No. 2. – P. 347–350. doi: 10.1016/j.pharep.2018.11.003.

COMBINED EFFECTS OF CHRONIC STRESS AND PARACETAMOL ON BLOOD BIOCHEMICAL LEVELS AND ADRENAL WEIGHT COEFFICIENT IN RATS

Gizatullina A. A.¹, Kudoyarov E. R.¹, Karimov D. O.^{1,2}, Smolyankin D. A.¹,

Khusnutdinova N. Yu.¹, Mukhammadieva G. F.¹

¹*Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia*

²*Federal State Budgetary Scientific Institution «National Research Institute of Public Health named after N. A. Semashko», Moscow, Russia*

E-mail: alinagisa@yandex.ru

This study presents a comprehensive analysis of the interplay between chronic stress and paracetamol administration on the biochemical and morphological parameters of adrenal gland function in rats, with a particular focus on sex-specific responses. The research is distinguished by its use of a multifactorial experimental design, incorporating both male and female animals and employing a combination of stressors that closely mimic real-life chronic stress conditions.

The findings reveal pronounced sex differences in the biochemical response to combined exposure, with female rats demonstrating greater sensitivity in several serum markers, such as albumin and uric acid, compared to males.

Of particular interest is the observation that uric acid and urea levels in males, and creatinine and urea in females, serve as the most informative indicators of the organism's response to the combined effects of stress and paracetamol. The study further demonstrates that changes in the adrenal gland weight coefficient are more pronounced in females, providing additional evidence for sex-specific adaptation mechanisms at the organ level. By integrating biochemical, morphological, and statistical analyses, this work contributes to a more nuanced understanding of how chemical and stress factors interact to impact adrenal function and systemic homeostasis.

The study's findings are especially relevant in the context of contemporary research on the adaptive capacity of the adrenal glands and the systemic effects of chronic stress and pharmaceuticals. Chronic activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is known to induce structural and functional remodeling of the adrenal cortex and medulla, including hypertrophy of adrenocorticocytes and alterations in the zonal architecture of the cortex. These morphofunctional changes are closely linked to shifts in hormone synthesis, particularly glucocorticoids and mineralocorticoids, which in turn modulate metabolic, renal, and hepatic parameters. The observed sex-specific biochemical responses in this study reinforce the concept that hormonal milieu, such as estrogen levels, can significantly influence the organism's vulnerability to both stress and xenobiotic exposure, highlighting the necessity of considering sex as a biological variable in experimental toxicology.

Moreover, the combination of chronic stress and paracetamol exposure appears to potentiate alterations in markers of oxidative stress and organ function, such as uric acid, urea, and creatinine. These findings align with previous reports that chronic stress may enhance the activity of enzymes like xanthine oxidase, leading to increased uric acid production, while paracetamol's metabolic burden may further tax hepatic and renal systems. The absence of significant changes in total protein, alongside marked shifts in albumin and nitrogenous metabolites, suggests selective disruption of protein metabolism and excretory pathways under combined stress and drug exposure. Altogether, the results underscore the complexity of stress-drug interactions and the importance of integrated biochemical and morphological assessments for a comprehensive understanding of organismal adaptation and risk evaluation.

Overall, this study not only expands the current knowledge on the combined effects of chronic stress and commonly used pharmaceuticals but also highlights the need for further research into the molecular and hormonal mechanisms underlying sex-specific differences in stress adaptation.

Keywords: chronic stress, experimental animals, paracetamol, adrenal glands, blood biochemical parameters, adrenal gland weight coefficient.

References

1. Berger I., Werdermann M., Bornstein S.R., Steenblock C., The adrenal gland in stress – Adaptation on a cellular level, *J Steroid Biochem Mol Biol*, **190**, 198 (2019). doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.04.006.
2. Timofeeva N. Yu., Merkulova L. M., Struchko G. Yu., Bubnova N. V., Kostrova O. Yu., Stomenskaya I. S., Kotyolkina A. A., Morphofunctional state of the adrenal glands in rats after administration of urethane and selenium, *Biomeditsina*, **19(1)**, 85 (2023). doi: 10.33647/2074-5982-19-1-85-94.
3. Sapronova A. A., Ryabushkina Yu. A., Kisaretova P. E., Bondar N. P., Mechanisms of adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in male mice under chronic social defeat stress, *Zh Vyssh Nerv Deyat Im I.P. Pavlova*, **74(2)**, 197 (2024). doi: 10.31857/S0044467724020058.
4. Buzueva I. I., Filyushina E. E., Shmerling M. D., Markel A. L., Yakobson G. S., Influence of chronic stress on the structure of the adrenal gland in hypertensive line rats after preventive treatment with terazosin, *Sibirsky Nauchny Meditsinsky Zhurnal*, **4**, (2010). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-hronicheskogo-stressa-na-strukturu-nadpochechnika-krysgipertenzivnoy-linii-nisag-posle-preventivnogo-lecheniya-terazozinom>

5. Mazurina N. V., Leskova I. V., Troshina E. A., Logvinova O. V., Adamskaya L. V., Krasnikov V. Ya., Obesity and stress: endocrine and social aspects of the problem in modern Russian society, *Ozhirenie i Metabolizm*, **16(4)**, 18 (2019). doi: 10.14341/omet9975.
6. Selyatitskaya V. G., Androsova E. N., Palchikova N. A., Kuzminova O. I., Response of the adrenal cortex to balneological factors in rats with chronic inflammation, *Fundamentalnye Issledovaniya*, **10-3**, 593 (2011). URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28924>
7. Timasheva G. V., Baigildin S. S., Bakirov A. B., Repina E. F., Karimov D. O., Khusnutdinova N. Yu., Mukhammadiyeva G. F., Morphological changes in the liver of experimental animals at early stages after correction of high-dose paracetamol exposure, *Toksikologichesky Vestnik*, **30(1)**, 21 (2022). doi: 10.47470/0869-7922-2022-30-1-21-28.
8. Matisz C. E., Badenhorst C. A., Gruber A. J., Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation, *Stress*, **24(5)**, 635 (2021).
9. Kann R. B., Romeo R. D., Pubertal changes in the pituitary and adrenal glands of male and female rats: Relevance to stress reactivity, *Neurobiol Stress*, **18**, 100457 (2022). doi: 10.1016/j.ynstr.2022.100457.
10. Abiola T., Adebayo O., Babalola O., Diclofenac-Induced Kidney Damage in Wistar Rats: Involvement of Antioxidant Mechanism, *Journal of Biosciences and Medicines*, **7**, 44 (2019). doi: 10.4236/jbm.2019.712005.
11. Iyanda A. A., Adeniyi F. A. A., Biochemical and histologic presentations of female Wistar rats administered with different doses of paracetamol/methionine, *Niger J Physiol Sci*, **26(12)**, 151 (2011).
12. Abdel-Khalek A. E., El-Maghraby M. M., Elbially Z. I., Al Wakeel R. A., Almadaly E. A., Shukry M., El-Badawy A. A., Zaghloul H. K., Assar D. H., Mitigation of endogenous oxidative stress and improving growth, hemato-biochemical parameters, and reproductive performance of Zaraibi goat bucks by dietary supplementation with *Chlorella vulgaris* or/and vitamin C, *Trop Anim Health Prod*, **55(4)**, 267 (2023). doi: 10.1007/s11250-023-03657-6.
13. Ulrich-Lai Y. M., Figueiredo H. F., Ostrander M. M., Choi D. C., Engeland W. C., Herman J. P., Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **291(5)**, E965–E973 (2006). doi: 10.1152/ajpendo.00070.2006. URL: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00070.2006>
14. Rosenbrock H., Koros E., Bloching A., Podhorna J., Borsini F., Effect of chronic intermittent restraint stress on hippocampal expression of marker proteins for synaptic plasticity and progenitor cell proliferation in rats, *Brain Research*, **1042(1–2)**, 18 (2005). doi: 10.1016/j.brainres.2005.01.065.
15. Burrage E. N., Coblenz T., Prabhu S. S., Childers R., Bryner R. W., Lewis S. E., DeVallance E., Kelley E. E., Chantler P. D., Xanthine oxidase mediates chronic stress-induced cerebrovascular dysfunction and cognitive impairment, *J Cereb Blood Flow Metab*, **43(6)**, 905 (2023). doi: 10.1177/0271678X231152551.
16. Korsmo H. W., Ekperikpe U. S., Daehn I. S., Emerging Roles of Xanthine Oxidoreductase in Chronic Kidney Disease, *Antioxidants*, **13(6)**, Article 712 (2024). doi: 10.3390/antiox13060712.
17. Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G., Endocrinology of the stress response, *Annu Rev Physiol*, **67**, 259 (2005). doi: 10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816.
18. Liu Y., Zou X., Zhao W., Yao X., Wang L., Zhou L., Zhang R., Luo Y., Li M., Zhang X., Zhu Y., Cai X., Zhou X., Han X., Ji L., Adrenal limb thickness is associated with metabolism profiles in patients with diabetes: A cross-sectional study, *J Diabetes*, **16(2)**, Article e13479 (2024). doi: 10.1111/1753-0407.13479.
19. Majcher-Maślanka I., Solarz A., Chocyk A., The impact of early-life stress on corticosteroid carrier protein levels and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 expression in adolescent rats, *Pharmacol Rep*, **71(2)**, 347 (2019). doi: 10.1016/j.pharep.2018.11.003.