



УДК: 615.038

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-6

О.В. Мартынова,  
О.В. Анциферов,  
М.А. Мартынов,  
Р.Ф. Череватенко,  
Н.И. Нестерова,  
А.В. Нестеров

**Исследование нейродинамических нарушений у крыс при черепно-мозговой травме**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)  
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация  
Автор для переписки: О.В. Мартынова (m.olga91@mail.ru)

**Аннотация**

**Актуальность:** Бытовой и производственный травматизм, в том числе и черепно-мозговая травма (ЧМТ) – заболевания, которые являются основной проблемой общественного здравоохранения во всех промышленно развитых странах и ведут к стойкой потере трудоспособности, а так же высокой смертности, инвалидизации и приводят к высоким затратам на лечение. **Цель исследования:** Исследовать нейродинамические нарушения у крыс при черепно-мозговой травме. **Материалы и методы:** Исследование проводилось на 48 половозрелых крысах-самцах линии «Wistar», которым моделировали черепно-мозговую травму в специальной установке с помощью грузов различной массы. Далее проводили оценку неврологического дефицита в динамике и морфологическое исследование срезов головного мозга животных. **Результаты:** С увеличением массы груза в эксперименте поведенческая активность крыс снижалась. Проявлялось это в снижении общей активности, числа стереотипных движений, максимальной скорости перемещения, общей дистанции. Время отдыха увеличивалось. Полученные данные в поведенческих тестах «Rota-rod» и «Инфракрасный монитор активности» подтверждают степень тяжести ЧМТ в экспериментальных группах. Исходя из показателей летальности и степени тяжести ЧМТ гистологическая картина в приоритетной группе (m=155 г), аналогична морфологической картине у человека при травме подобного рода. **Заключение:** Параметры данной модели (вес груза 155 грамм, высота падения 0,6 метра, область воздействия лобно-теменная), дают возможность получить разнообразную неврологическую симптоматику, которая может быть подвергнута количественной и качественной оценке, в том числе и в динамике. Полученные результаты структурных изменений в тканях головного мозга коррелируют с данными неврологического дефицита и поведенческого статуса лабораторных животных (к 7 суткам сохраняются структурные изменения в тканях головного мозга, на фоне появления признаков репаративных процессов). **Ключевые слова:** черепно-мозговая травма; головной мозг; неврологический дефицит

**Для цитирования:** Мартынова ОВ, Анциферов ОВ, Мартынов МА, и др. Исследование нейродинамических нарушений у крыс при черепно-мозговой травме. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(3):50-63. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-6

**Olga V. Martynova,  
Oleg V. Antsiferov,  
Mikhail A. Martynov,  
Roman F. Cherevatenko,  
Natalya I. Nesterova,  
Arkady V. Nesterov**

## **The study of neurodynamic disturbances in rats with cranial injury**

Belgorod State National Research University,  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

*Corresponding author: Olga V. Martynova (m.olga91@mail.ru)*

### **Abstract**

**Background:** Domestic and occupational injuries, including traumatic brain injury (TBI), are diseases that are a major public health problem in all industrialized countries and result in incapacitation, as well as high mortality, disability and lead to high costs of treatment. **The aim of the study:** Search for an adequate experimental pathology model for evaluating the effectiveness of pharmacological correction of traumatic brain injury in rats. **Materials and methods:** The study was carried out on 40 adult male rats of the “Wistar” line, which were used to simulate a craniocerebral injury using loads of different weights. Next, we evaluated the neurological deficit in the dynamics and performed a morphological study of sections of the brain of animals. **Results:** With an increase in the load mass in the experiment, the behavioral activity of rats decreased. This was manifested in a decrease in overall activity, the number of stereotypical movements, maximum speed of movement, and total distance. Rest time increased. The data obtained in the behavioral tests “Rota-rod” and “Infrared activity monitor” confirm the severity of TBI in the experimental groups. Based on the mortality rate and severity of TBI, the histological picture in the priority group (m = 155 g) is similar to the morphological picture in humans with this kind of injury. **Conclusion:** The parameters of this model (with load weight 155 grams, drop height 0.6 meters, and frontotoparietal impact area) make it possible to obtain a variety of neurological symptoms, which can be subjected to quantitative and qualitative assessment, including dynamics. The results of structural changes in the brain tissue correlate with the data of neurological deficit and behavioral status of laboratory animals (structural changes in the brain tissue are preserved up to the 7th day against the background of signs of reparative processes).

**Keywords:** traumatic brain injury; brain; neurological deficit

**For citation:** Martynova OV, Antsiferov OV, Martynov MA, et al. The study of neurodynamic disturbances in rats with cranial injury. Research Results in Biomedicine. 2019;5(3):50-63. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-6

**Введение.** Бытовой и производственный травматизм, в том числе и черепно-мозговая травма (ЧМТ) – заболевания, которые являются основной проблемой общественного здравоохранения во всех промышленно развитых странах и ведут к стойкой потере трудоспособности, а так же высокой смертности, инвалидиза-

ции и приводят к высоким затратам на лечение [1, 2]. К самым распространенным причинам возникновения ЧМТ относят ДТП и падения.

В структуре летальности населения травматизм стойко занимает 3 место. Черепно-мозговая травма является наиболее распространенной разновидностью повре-

ждений и составляет до 40% от всех видов травм. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, уровень данной патологии ежегодно вырастает на 2%. Согласно прогнозам данной организации, ЧМТ как одна из основных причин смерти и инвалидности к 2020 году может составить конкуренцию таким социально значимым заболеваниям, как ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания [3]. Наблюдается прирост более тяжелых форм повреждений в связи с развитием науки и техники. В Российской Федерации показатели ЧМТ составляют 4,5 на 1000 населения за 12 месяцев. Степень летальности при данной патологии в легкой форме достигает 5-10%, при тяжелых формах 41-85% [4, 5]. Ежегодно в Мире от ЧМТ погибает более 5 млн. человек [6].

Долгосрочный дефицит после ЧМТ возникает не только из-за прямых последствий травмы, но и из-за продолжающихся процессов, таких как нейрональная эксцитотоксичность, воспаление, окислительный стресс и апоптоз. Дефицит, связанный с данной патологией, обусловлен как прямыми механическими эффектами (первичная травма), так и косвенными эффектами, возникающими из сложных патологических каскадов, включающих широкий спектр клеточных и молекулярных путей (вторичная травма). Первичная черепно-мозговая травма возникает в момент первоначального удара и вызывает ряд прямых повреждений, таких как острая гибель клеток из-за механических нарушений. Вторичная травма возникает из-за последующих физиологических процессов, таких как эксцитотоксичность, которая вызывает ряд событий, включая деполяризацию и более запаздывающие механизмы воспаления и апоптоза.

В настоящее время ЧМТ не имеет эффективного лечения. Диагностика и лечения данной патологии является одной из важнейших проблем в современной медицине, поэтому разработка и внедрение новых экспериментальных методик и веществ, которые способны снизить степень повреждений головного мозга и уровень летальности, остается

одной из основных задач современного здравоохранения.

**Цель исследования.** Поиск адекватной экспериментальной модели патологии для оценки эффективности фармакологической коррекции черепно-мозговой травмы у крыс.

**Материалы и методы исследования.** Эксперимент проводили на 48 половозрелых крысах-самцах линии «Wistar» 5-6-месячного возраста ( $m=220-240$  г). Грызуны содержались с соблюдением всех правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований на территории РФ. Животные находились в стандартных условиях, которые соответствуют санитарным правилам (№ 1045-73), утвержденным МЗ СССР 06.04.73 г. а по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) по ГОСТ Р 53434-2009. Для эксперимента произведена акклиматизация и отбор животных. Карантин не менее 10 дней. Для идентификации грызунов применялись специальные метки на теле. В период проведения эксперимента животные были здоровыми, без изменений поведения, аппетита, режима сна и бодрствования.

Для воспроизведения ЧМТ собрали устройство, основой которого являлась модель, предложенная Т.Ф. Соколовой и Ю.В. Редькиным [7]. Закрытую черепно-мозговую травму наносили с помощью свободно падающего груза разной массы из полой трубы высотой 110 см, закрепленной в штативе вертикально. На конце трубы располагался боек со стопором. Ход бойка при различной вариации приложения силы составляли 5 мм. В полость трубы помещался груз фиксированной массы на определенную высоту, далее отпускали и ударяли о боек, который в следствии наносил удар по черепу крысы ( $S$  ударной поверхности бойка –  $0,5\text{см}^2$ ).

Место воздействия ударной нагрузки определялось исходя из анатомии коры головного мозга крысы. Воздействие осуществлялось в зоне локализации моторной и сенсорной коры (поля Fr1, Fr3, FL, HL, Par1, Par2) [8]. Для избегания перелома

костей свода черепа голову крысы жестко не фиксировали. Осуществлялась фиксация на лабораторном столике за задние конечности и дополнительное вытяжение за верхние резцы. Зона повреждения располагалась в лобно-теменной области левого полушария. Анатомическими ориентирами на черепе служили задние края глазницы и гребень теменной кости [9]. Строилась линия между задними краями глазниц и пальпаторно определялся гребень теменной кости. Воздействие наносилось непосредственно кнутри от этих линий, в зоне теменной кости прилегающей к лобно-теменному шву.

Крыс в эксперименте наркотизировали внутривентриальным введением хлоралгидрата (350 мг/кг). Протокол исследования включал следующие этапы: моделирование ЧМТ; оценка поведенческого статуса и неврологического дефицита животных по шкале оценки McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной (1996) [5, 10] на 1, 3, 7 и 14 сут после моделирования патологии; тест «Rota-rod»; тест актиметрии «Инфра-

красный монитор активности»; морфологическое исследование.

Выделяли 4 группы (n=12) животных:

- 1) интактные;
- 2) ЧМТ при высоте поднятия груза – 0,6м, вес – 145 гр.;
- 3) ЧМТ при высоте поднятия груза – 0,6м, вес – 155 гр.;
- 4) ЧМТ при высоте поднятия груза – 0,6м, вес – 170 гр.

Животных группы контроля фиксировали в установке, но травму не наносили.

*Балльная шкала оценки неврологического McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной.* Эта шкала отражает признаки неврологического дефицита, суммировались по отдельным животным, определялся средний показатель в группе. Показатели от 0,5 до 2,5 оценивались как легкий неврологический дефицит, от 2,5 до 5,5 как дефицит средней тяжести, от 5,5 до 10 тяжелый неврологический дефицит (таблица 1).

Таблица 1

**Шкала оценки неврологического дефицита по McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной (1996) [5]**

Table 1

**McGraw neurological deficiency scale as modified by I.V. Gannushkina (1996) [5]**

Симптомы	Баллы
Вялость, замедленность движений	0,5
Тремор	1,0
Односторонний полуптоз	1,0
Двусторонний полуптоз	1,5
Односторонний птоз	1,5
Двусторонний птоз	1,5
Манежные движения	2,0
Парез 1–4 конечности	2,0-5,0
Паралич 1–4 конечности	3,0-6,0
Коматозное состояние	7,0
Летальный исход	10,0

*Тест «Rota-rod»* – тест на моторную координацию движений, который активно используется при патологиях мозгового кровообращения. В данном эксперименте использовали постоянная скорость вращения стержня – 20 об/мин. Регистрировали латентный период (ЛП)

первого падения (время первого падения животного с вращающегося стержня) и суммарное время удержания на вращающемся стержне за 3 попытки. Тест «Rota-rod» проводили через 24, 48 и 72 часа после моделирования ЧМТ, в нем измеряли 2 показателя: латентный период первого

падения и суммарное время удержания за 3 попытки в течение 3-х минут [11].

«Инфракрасный монитор активности» включает в себя двухмерную квадратную раму и систему инфракрасных лучей для обнаружения движений грызунов. IR Actimeter позволяет проводить исследования произвольной двигательной активности, количества и длительности эпизодов подъема на задние лапы, стереотипных движений, а также исследовательского поведения в модели «перфорированного поля» в условиях дневного и ночного освещения. [3, 12-17].

В контрольных группах на 3 и 7 сутки после моделирования ЧМТ с соблюдением принципов гуманного отношения к животным, производилось выведение части животных из эксперимента с помощью эвтаназии, под наркозом (хлоралгидрат 350 мг/кг), методом пункции левого желудочка до полного обескровливания. Полученный биоматериал (головной мозг) фиксировали в 10% растворе формалина. После фиксации осуществляли иссечение участка коры больших полушарий головного мозга в области травмы (лобно-теменной области) и заливали в парафин по стандартной методике. Далее, изготавливали срезы толщиной 5-7 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином [13].

Микроскопирование и фотографирование осуществляли с помощью оптической системы, состоящей из микроскопа Leica CME и окуляр-камеры DCM – 510 на увеличениях  $\times 100$ ,  $\times 200$  и  $\times 400$  крат с документированием снимков в программе FUTURE WINJOE, входящей в комплект поставки окуляр-камеры.

Описательная статистика была применена ко всем данным. Полученные результаты исследовали на нормальность распределения. С помощью критерия Шапиро-Уилка был выбран тип распределения. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение  $M$  и стандартная ошибка среднего  $m$ . В случаях ненормального распределения были рассчитаны медиана  $Me$  и квартильный размах  $QR$ . Межгрупповые различия

анализировались параметрическими ( $t$ -критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ сделан с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 [18].

**Результаты и их обсуждение.** При определении оптимальных параметров воспроизведения черепно-мозговой травмы были получены следующие показатели летальности в группе:

- 1) интактные – 0%,
- 2) вес 145гр. – 10%, в первые сутки гибели животных не фиксировали, а в последующие 3 суток умерло одно животное (10%),
- 3) вес 155 гр. – 30% интраэкспериментально погибло одно животное, в последующие 3 суток умерло 2 животных (30%),
- 4) вес 170 гр. – 60% интраэкспериментально погибло 3 животных, в последующие 3 суток умерли еще три животных (60%).

У крыс интактной группы проявления неврологического дефицита зафиксировано не было.

При оценке неврологического дефицита у животных 2 группы ( $m=145$  г) отсутствовали неврологические нарушения как на 3-е сутки после анестезии, так и в последующем. Фиксировали такие симптомы, как вялость и односторонний полуптоз (суммарный бал по группе в 1 сутки –  $0,94 \pm 0,19$ ) Неврологический дефицит в данной группе характеризовался, как легкий и с тенденцией к регрессу на третьи сутки ( $0,44 \pm 0,16$ ). В 3 группе ( $m=155$  г) на 1-е сутки после экспериментальной ЧМТ, присутствовала разнообразная неврологическая симптоматика, соответствующая дефициту средней тяжести по шкале McGraw ( $4,33 \pm 0,77$ ), с некоторым регрессом к 7 суткам ( $4,87 \pm 0,22$ ).

В 4 группе с массой груза 170 гр. при очень высокой летальности наблюдался грубый неврологический дефицит с тяжелыми нарушениями, который прогрессировал к 7 суткам (1 сутки –  $7,86 \pm 0,65$ ; 7 сутки –  $8,34 \pm 0,24$ ) (таблица 2).



Таблица 2

**Шкала оценки неврологического дефицита по McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной**

Table 2

**McGraw neurological deficiency scale as modified by I.V. Gannushkina**

Сутки Симптомы	Баллы	1-е сутки			3-е сутки			7-е сутки			14-е сутки		
		2 гр. m=145 г	3 гр. m=155 г	4гр. m=170 г	2 гр. m=145 г	3 гр. m=155 г	4гр. m=170 г	2 гр. m=145 г	3 гр. m=155 г	4гр. m=170 г	2 гр. m=145 г	3 гр. m=155 г	4гр. m=170 г
Вялость	0.5												
Тремор	1												
Односторонний полуптоз	1												
Двухсторонний полуптоз	1.5												
Неспособность отдергивать конечность при ее удержании	1.5												
Односторонний птоз	1.5												
Двухсторонний птоз	1.5												
Маневренные движения	2.0												
Парез 1-4 конечности	2-5												
Паралич 1-4 конечности	3-6												
Кома	7.0												
Летальный исход	10.0												
<b>Итого по группе:</b>		0,94±0,19	4,33±0,77	7,86±0,65*	0,44±0,16	4,44±0,89	8,17±0,93	0,38±0,14	4,87±0,22	8,34±0,24	0,22±0,11	4,56±0,21	8,08±0,37

Учитывая полученные результаты близкие к оптимальным параметрам модели были, полученные в 3 группе, при допустимой летальности до 30% во время проведения эксперимента и в первые трое суток после него, у лабораторных животных получена разнообразная неврологическая симптоматика, которая может быть подвергнута количественной и качественной оценке, в том числе и в динамике.

При проведении теста «Rota-rod» в контрольных группах фиксировали снижение этих показателей. Так же определялась регрессия суммарного времени удержания с первых по третьи сутки исследования (таблица 3). Моделирование ЧМТ у жи-

вотных экспериментальных групп вызвало проявление значительных нарушений силы и координации. С увеличением массы груза, снижались значения латентного периода (ЛП) 1 падения. Во второй группе у грызунов, наблюдались менее выраженные нарушения силы и координации с положительной динамикой на 2-е сутки наблюдения, которая выражалась в увеличении ЛП первого падения и особенно суммарного времени удержания за 3 попытки. Самые низкие показатели наблюдались в 4й группе. Наиболее перспективной группой для фармакологической коррекции, исходя из результатов данного теста, является 3 группа (с массой груза 155 г).

Таблица 3

**Время удержания животных на вращающемся стержне в тесте «Rota-rod» за 1 попытку**

Table 3

**Retention time of animals on a rotating rod in the “Rota-rod” test in 1 attempt**

Группа, сек Время	интактная 1 группа	2 гр. m=145 г	3 гр. m= 155 г	4гр. m= 170 г
24 часа	72± 1,92	58±1,81*	39±2,39*	5±0,85*
48 часов	94±1,88	66±1,91*	42±1,31*	11±0,69*
72 часа	125±3,16	82±1,72*	47±2,53*	14±0,98*

Примечание: здесь и везде далее \* –  $p < 0,05$ , # –  $p > 0,05$ .

Note: here and everywhere further \* –  $p < 0.05$ , # –  $p > 0.05$ .

Таблица 4

**Время удержания животных на вращающемся стержне в тесте «Rota – rod» за 3 попытки**

Table 4

**Retention time of animals on a rotating rod in the “Rota-rod” test in 3 attempts**

Группа, сек Время	интактная 1 группа	2 гр. m=145 г	3 гр. m= 155 г	4гр. m= 170 г
24 часа	151±3,19	121±3,17*	74±1,18*	73±1,82*
48 часов	163±4,23	139±2,36*	89±2,06*	75±2,12*
72 часа	170±2,02	152±2,65*	92±1,77*	62±3,31*

Параллельно проводилось исследование поведенческого статуса животных в тесте актиметрии «Инфракрасный монитор активности» (таблица 5).

При описании двигательной активности у грызунов в данном тесте установлено, что активность 2 группы животных по сравнению с интактными снижалась, но

статистически незначимо ( $p > 0,05$ ). С увеличением массы грузика в эксперименте активность крыс снижалась. Характеризовалось это снижением общей активности, числа стереотипных движений, максимальной скорости перемещения, общей дистанции, увеличением времени отдыха (таблица 5).

Таблица 5

**Влияние черепно-мозговой травмы на поведенческую активность животных  
в тесте актиметрии ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )**

Table 5

**The effect of traumatic brain injury on the behavioral activity of animals  
in the actimetry test ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )**

Критерии	Группы			
	интактная 1 группа	2 гр. m=145 г	3 гр. m= 155 г	4гр. m=170 г
Общая активность, у.е.	810,3 $\pm$ 29,5	755,1 $\pm$ 35#	505,2 $\pm$ 25,11*	222,4 $\pm$ 20,14*
Стереотипы движения, у.е.	82,1 $\pm$ 2,35	74,9 $\pm$ 2,44#	58,4 $\pm$ 3,27*	17,3 $\pm$ 1,87*
Максимальная скорость, у.е.	52,1 $\pm$ 3,21	41,1 $\pm$ 2,34#	26,1 $\pm$ 2,09*	14,2 $\pm$ 1,05*
Общая дистанция, у.е.	2421,8 $\pm$ 91,11	1922,1 $\pm$ 125,02#	1065,1 $\pm$ 72,04*	524,6 $\pm$ 27,68*
Время отдыха, у.е.	75,3 $\pm$ 4,32	102,1 $\pm$ 12,08#	177,8 $\pm$ 6,57*	291,4 $\pm$ 4,54*

Учитывая результаты, полученные в предыдущих тестах, оптимальные параметры модели для исследования были получены в 3 группе при  $m=155$  г. Крысам данной группы было произведено микроскопическое исследование срезов головного мозга в динамике на 3 и 7 сутки после моделирования ЧМТ.

Изучение строения коры полушарий головного мозга у интактных крыс, перенесших анестезию, не выявило морфологических нарушений.

В условиях эксперимента на 3 сутки на микрофотографиях визуализируются выраженные структурные изменения в

веществе мозга, заключающиеся в наличии участков локального отека вещества мозга в сочетании с субарахноидальными и корковыми кровоизлияниями (рисунок 1А). Под большим увеличением визуализируется пропитывание тканей мозга эритроцитами и определяется большое количество макрофагов (рисунок 1Б).

Вокруг кровеносных сосудов серого вещества выражены явления периваскулярного отека, а в кровеносных сосудах, локализованных между серым и белым веществом наблюдалось кровенаполнение и расширение их просвета (рисунок 2).



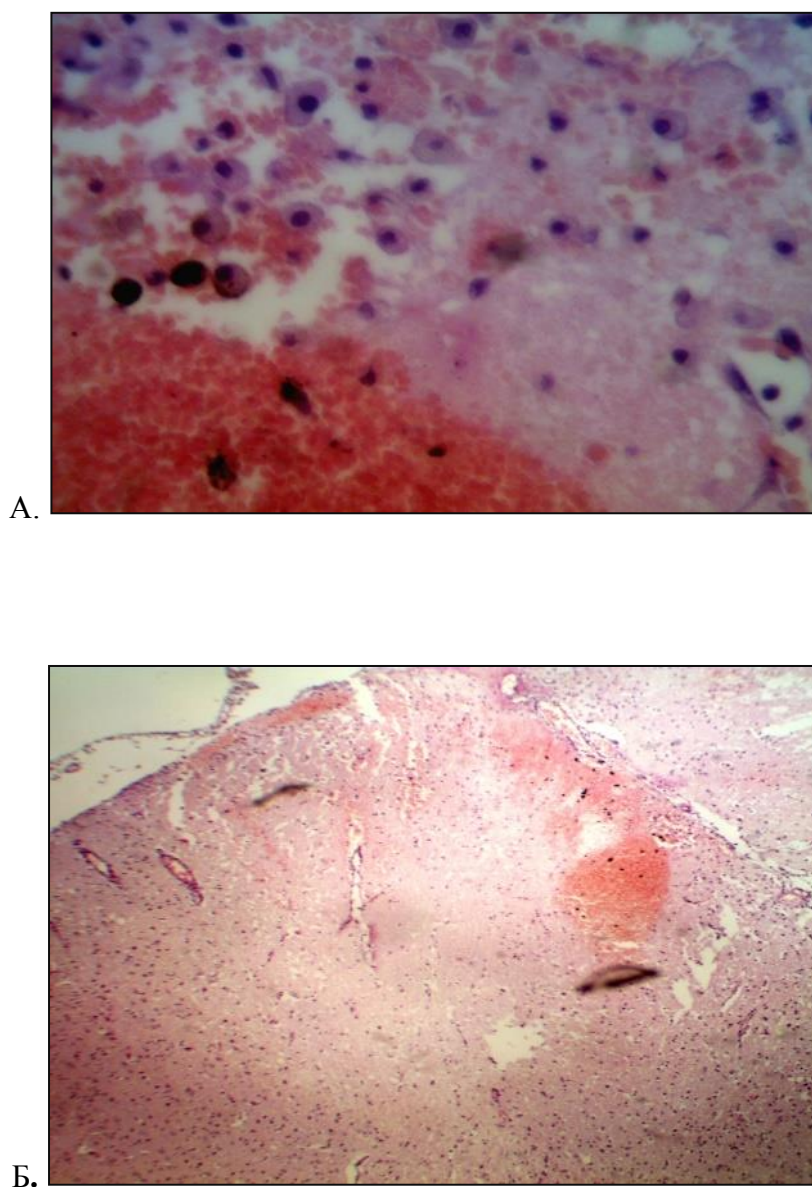


Рис. 1. Микрофотография коры полушарий головного мозга на 3-и сутки эксперимента; А – X100, Б – X200; окр. гематоксилин + эозин

Fig. 1. Micrograph of the cerebral cortex on the 3rd day of the experiment; A – X100, B – X200; hematoxylin + eosin stain

Относительно цитоархитектоники коры больших полушарий нарушений в расположении слоев не выявлено. Однако, в ганглиозном слое вокруг пирамидных нейронов наблюдается перичеселлюлярный

отек. Сами нейроны, в сравнении с группой интактных животных, несколько уменьшены в размерах, их цитоплазма гомогенная, темнотазофильная (рисунок 3).



Рис. 2. Микрофотография коры полушарий головного мозга на 3-и сутки эксперимента;  
X100; окр. гематоксилин+эозин

Fig. 2. Micrograph of the cerebral cortex on the 3rd day of the experiment; X100;  
hematoxylin + eosin stain

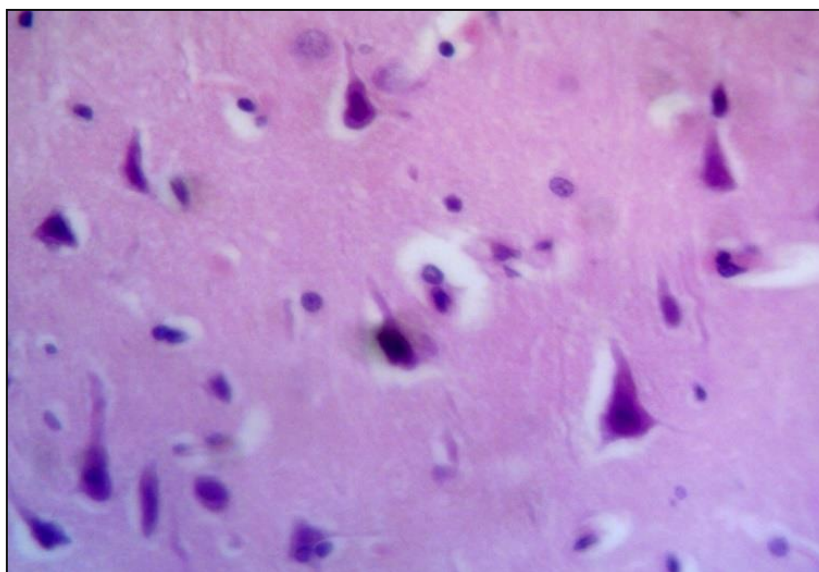


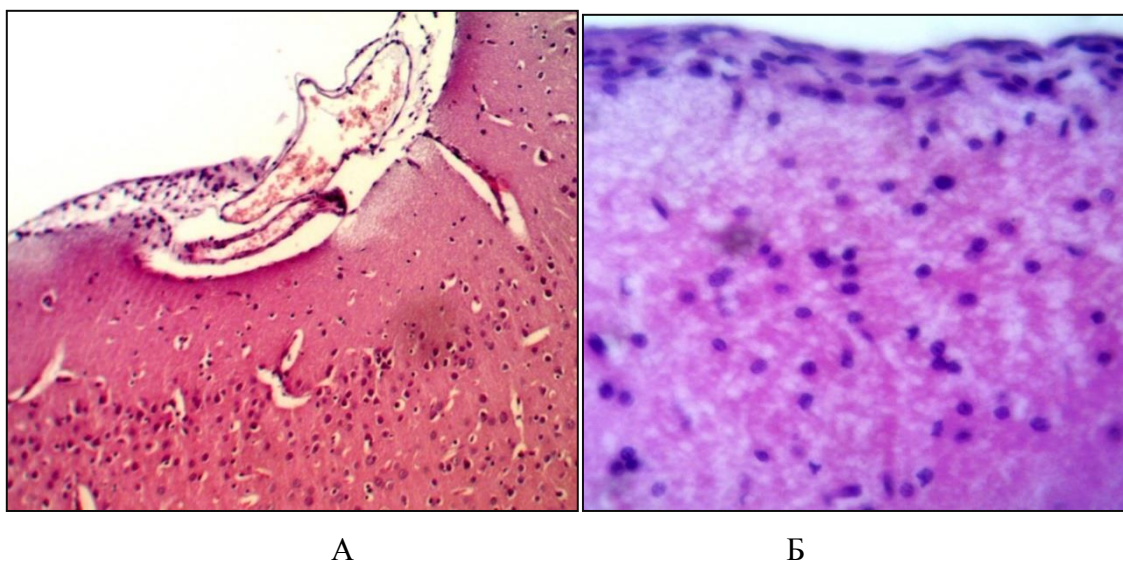
Рис. 3. Микрофотография коры полушарий головного мозга на 3-и сутки эксперимента.  
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X400.

Fig. 3. Micrograph of the cerebral cortex on the 3rd day of the experiment. Stained with  
hematoxylin and eosin. Magnification X400.

На 7-е сутки эксперимента на всем протяжении поверхности полушарий головного мозга сосудистая оболочка

плотно сращена с веществом мозга, утолщена, ее сосуды полнокровные и расширенные (рисунок 4).





Рису. 4. Микрофотография коры полушарий головного мозга на 7-и сутки эксперимента.  
Увеличение X 200 (А), X 400 (Б).

Fig. 4. Micrograph of the cerebral cortex on the 7th day of the experiment. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification X 200 (A), X 400 (B).

Вокруг всех нейроцитов наблюдается перичеллюлярный отек. Визуализируются сморщенные и гиперхромные нейроны, преимущественно в пирамидных слоях

серого вещества. Плотность клеток на единице площади значительно выше, чем на 3-и сутки эксперимента (рисунок 5).

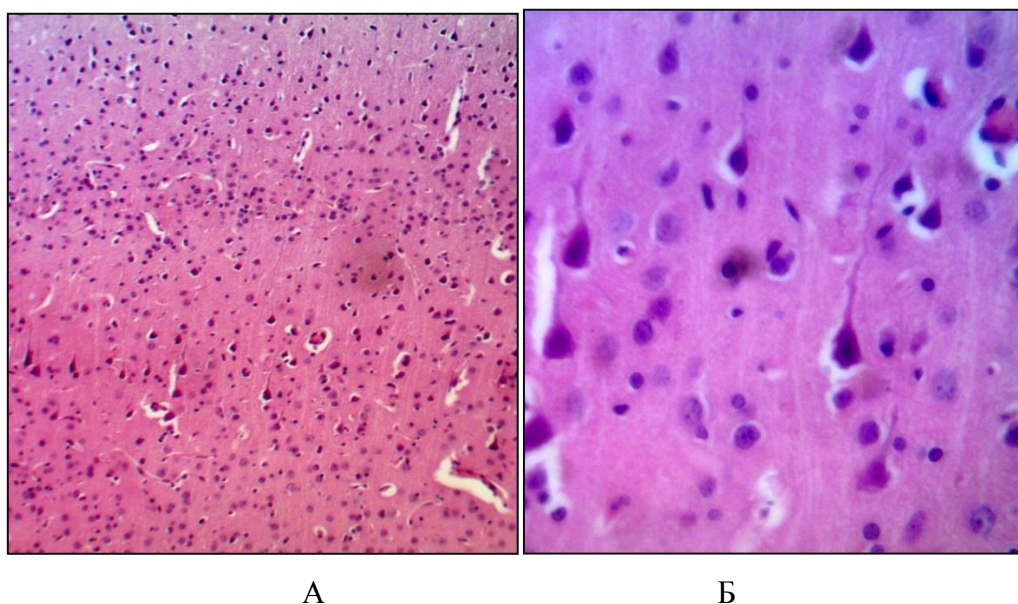


Рис. 5. Микрофотография коры полушарий головного мозга на 7-и сутки эксперимента.  
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X200 (А), X400 (Б).

Fig. 5. Micrograph of the cerebral cortex on the 7th day of the experiment. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification X200 (A), X400 (B).

Изучение строения коры полушарий головного мозга у интактных крыс,

перенесших анестезию, не выявило морфологических нарушений. У

животных, перенесших экспериментальную ЧМТ напротив отмечаются значительные морфологические нарушения в зоне травмы. Данные изменения хорошо визуализируются и могут быть подвергнуты количественной и качественной оценке, а также может быть оценена их динамика.

**Заключение.** В результате проведенного исследования было выявлено, что наиболее информативной моделью патологии с перспективой фармакологической коррекции, является модель черепно-мозговой травмы с использованием массы груза 155 грамм. Данная модель ЧМТ позволяет повторить условия возникновения черепно-мозговой травмы у человека. Параметры данной модели (вес груза 155 грамм, высота падения 0,6 метра, область воздействия лобно-теменная), дают возможность получить разнообразную неврологическую симптоматику, которая может быть подвергнута количественной и качественной оценке, в том числе и в динамике. При этом показатель летальности в группах не превышают 30%.

Полученные результаты структурных изменений в тканях головного мозга коррелируют с данными неврологического дефицита и поведенческого статуса лабораторных животных (к 7 суткам сохраняются структурные изменения в тканях головного мозга, на фоне появления признаков репаративных процессов).

*В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.*

### Список литературы

1. Effect of depression on cognition after mild traumatic brain injury in adults / D.P. Terry [et al.] // Clin Neuropsychol. 2019 Jan. Vol. 33(1). P. 124-136. DOI: <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1459853>
2. Sabella S.A., Andrzejewski J.H., Wallgren A. Financial hardship after traumatic brain injury: a brief scale for family caregivers // Brain Inj. 2018. Vol. 32(7). P. 926-932. DOI: [10.1080/02699052.2018.1469168](https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1469168)
3. McGraw C.P., Pashayan A.G., Wendel O.T. Cerebral infarction in the Mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzamine treatment // Stroke. 1976. Vol. 7(5). P. 485-488. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.7.5.485>
4. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe / W. Peeters [et al.] // Acta Neurochir (Wien). 2015. Vol. 157(10). P. 1683-96. DOI: [10.1007/s00701-015-2512-7](https://doi.org/10.1007/s00701-015-2512-7)
5. Ганнушкина И.В. Мозговое кровообращение при разных видах циркуляторной гипоксии // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2000. N 9. С. 22-27.
6. Белошицкий В.В. Принципы моделирования черепно-мозговой травмы в эксперименте // Украинский нейрохирургический журнал. 2008. N 4. С. 29.
7. Соколова Т.Ф., Редькин Ю.В. Способ нанесения дозированной закрытой черепно-мозговой травмы у белых крыс // Вопросы нейрохирургии. 1986. N 2. С. 68-69.
8. Corrigan J.D., Selassie A.W., Orman J.A. The epidemiology of traumatic brain injury // J Head Trauma Rehabil. 2010. N 25. P. 72-80. DOI: [10.1097/HTR.0b013e3181ccc8b4](https://doi.org/10.1097/HTR.0b013e3181ccc8b4)
9. Ноздрачёва А.Д. Анатомия крысы (лабораторные животные). Санкт-Петербург: Лань, 2001. С. 15-30.
10. Murray C.J., Lopez A.D. Evidence-based health policy – lessons from the Global Burden of Disease Study // Science. 1996. Vol. 274(5288). P. 740-743. DOI: [10.1126/science.274.5288.740](https://doi.org/10.1126/science.274.5288.740)
11. Calibration of rotational acceleration for the rotarod test of rodent motor coordination / M. Bohlen [et al.] // J. Neurosci. Methods. 2009. Vol. 178(1). P. 10-14. DOI: [10.1016/j.jneumeth.2008.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.11.001)
12. Martynova O.V. Tadalafil as an agent of pharmacological preconditioning in ischemic – reperfusion brain injury // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. 2017. Vol. 3, N 3. P. 20-36. DOI: [10.18413/2313-8971-2017-3-3-20-36](https://doi.org/10.18413/2313-8971-2017-3-3-20-36)
13. Дробленков А.В. Краткий микроскопический атлас ядерных и корковых центров мезокортиколимбической и некоторых других дофаминэргических систем головного мозга крысы: метод. пособие по микроскопической топографии групп дофаминэргических нейронов среднего мозга и иннервируемых ими центров головного мозга у интактных половозрелых крыс-самок. Санкт-Петербург: СПбПИМА, 2006. С. 33.
14. Методические рекомендации по

доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени. Ч. 1 / Р.С. Мирзоян [и др.] // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / отв. ред. А.Н. Миронов. Москва: Гриф и К, 2012. С. 480-488.

15. Исследование поведенческих реакций при моделировании тотальной ишемии головного мозга / О.В. Мартынова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. N 6(155). С. 77-82.

16. Воронина Т.А., Островская Р.У., Гарибова Т.Л. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия Ч. 1 // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / отв. ред. А. Н. Миронов. Москва: Гриф и К, 2012. С. 276-296.

17. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения // Фарматека. 2014. N 13. С. 14-19.

18. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. 3-е изд. Москва: Медиа Сфера, 2006. С. 305.

### References

1. Terry DP, Brassil M, Iverson GL, et al. Effect of depression on cognition after mild traumatic brain injury in adults. *Clin Neuropsychol.* 2019 Jan;33(1):124-136. DOI: <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1459853>

2. Sabella SA, Andrzejewski JH, Wallgren A. Financial hardship after traumatic brain injury: a brief scale for family caregivers. *Brain Inj.* 2018;32(7):926-932. DOI: 10.1080/02699052.2018.1469168

3. McGraw CP, Pashayan AG, Wendel OT. Cerebral infarction in the Mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzamine treatment. *Stroke.* 1976;7(5):485-488. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.7.5.485>

4. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2015;157(10):1683-96. DOI: 10.1007/s00701-015-2512-7

5. Gannushkina IV. [Cerebral circulation in various types of circulatory hypoxia]. *Annals of*

the Russian Academy of Medical Sciences. 2000;9:22-27. Russian.

6. Beloshitsky VV. [Principles of modeling craniocerebral trauma in the experiment]. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2008;4:29. Russian.

7. Sokolova TF, Redkin YuV. [The method of applying a dosed closed head injury in white rats]. *Voprosy neurokhirurgii.* 1986;2:68-69. Russian.

8. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA. The epidemiology of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2010;25:72-80. DOI: 10.1097/HTR.0b013e3181ccc8b4

9. Nozdracheva AD. [Anatomy of a rat (laboratory animals)]. St. Petersburg: Lan; 2001: 15-30. Russian.

10. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy – lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science.* 1996;274(5288):740-743. DOI: 10.1126/science.274.5288.740

11. Bohlen M, Cameron A, Metten P, et al. Calibration of Motor Rodent Motor Coordination. *J. Neurosci. Methods.* 2009;178(1):10-14. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2008.11.001

12. Martynova OV. Tadalafil as an agent of pharmacological preconditioning in ischemic – reperfusion brain injury. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology.* 2017;3(3):20-36. DOI: 10.18413 / 2313-8971-2017-3-3-20-36

13. Droblenkov AV. [A Brief Microscopic Atlas of the Nuclear and Cortical Centers of the Mesocorticolimbic and Some Other Dopaminergic Systems of the Rat Brain]. St. Petersburg: SPbGPMA; 2006. Russian.

14. Mirzoyan RS, Plotnikov MB, Ganshina TS, et al. [Methodical recommendations on the preclinical study of drugs for the treatment of disorders of cerebral circulation and migraine. Part 1]. In: Mironov AN, editor. [Guidelines for conducting preclinical drug studies funds]. Moscow: Grif i K; 2012: 480-488. Russian.

15. Martynova OV, Zhilinkova LA, Gureev VV, et al. [The study of behavioral reactions in the simulation of total cerebral ischemia]. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2015;6(155):77-82. Russian.

16. Voronina TA, Ostrovskaya RU, Garibova TL. [Guidelines for the preclinical study of drugs with nootropic type of action. Part 1]. In: Mironov AN, editor. [Guidelines for conducting



preclinical studies of drugs]. Moscow: Grif i K; 2012: 276-296. Russian.

17. Chukanova EI, Chukanova AS. [Separate mechanisms of pathogenesis of the formation of cerebral circulatory insufficiency]. Farmateka. 2014;13:14-19. Russian.

18. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application software package Statistica. 3rd ed. Moscow: Media Sphera; 2006. Russian.

### Информация об авторах

**Ольга Викторовна Мартынова**, научный сотрудник НИИ фармакологии живых систем, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: m.olga91@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4104-4993.

**Олег Владимирович Анциферов**, соискатель кафедры фармакологии, клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: 1134513@bsu.edu.ru.

**Михаил Алексеевич Мартынов**, аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии по направлению подготовки 30.06.01 Фундаментальная медицина, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: ma.martynov@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-5079-3104.

**Роман Федорович Череватенко**, аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии по направлению подготовки 30.06.01 Фундаментальная медицина, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: ectomia@list.ru, ORCID: 0000-0001-9707-9699.

**Наталья Игоревна Нестерова**, аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии по направлению подготовки 30.06.01 Фундаментальная медицина, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: sushkova-nesterova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9927-5327.

**Аркадий Витальевич Нестеров**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: n-a-vit@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3822-4213.

### Information about the authors

**Olga V. Martynova**, Researcher, Scientific Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University, E-mail: m.olga91@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4104-4993.

**Oleg V. Antsiferov**, PhD Candidate, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, E-mail: 1134513@bsu.edu.ru.

**Mikhail A. Martynov**, Post-graduate Student of the direction 30.06.01 Fundamental medicine, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, E-mail: ma.martynov@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-5079-3104.

**Roman F. Cherevatenko**, Post-graduate Student of the direction 30.06.01 Fundamental medicine, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, E-mail: ectomia@list.ru, ORCID: 0000-0001-9707-9699.

**Natalya I. Nesterova**, Post-graduate Student of the direction 30.06.01 Fundamental medicine, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, E-mail: sushkova-nesterova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9927-5327.

**Arkady V. Nesterov**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathology, Belgorod State National Research University, E-mail: n-a-vit@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3822-4213.

Статья поступила в редакцию 27 марта 2019 г.  
Receipt date 2019 March 27.

Статья принята к публикации 6 июня 2019 г.  
Accepted for publication 2019 June 6.