

ИЗМЕНЕНИЕ АМПЛИТУДНЫХ И СПЕКТРАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОКОРТИКОГРАММ КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ

Ю.И. Сысоев^{1,2,*}, К.А. Крошкина¹, В.А. Пьянкова¹, В.Е. Карев³, С.В. Оковитый¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

² Институт трансляционной биомедицины ФГБОУ ВО

«Санкт-Петербургский государственный университет»

199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

³ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства»

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

Проведен амплитудный и спектральный анализ кортикографической активности крыс, перенесших травматическое повреждение головного мозга (открытая проникающая черепно-мозговая травма). Запись электрокортикограмм (ЭКоГ) осуществляли на 3-и и 7-е сутки после травмы. Амплитудный анализ включал в себя оценку средней амплитуды сигнала, а спектральный — расчет величины средней амплитуды и индексов δ -, θ -, α - и β -ритмов. Выявлены характерные изменения амплитудных и спектральных характеристик ЭКоГ у крыс, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ). У испытуемых животных травматическое повреждение двигательной коры и нижележащих структур приводило к уменьшению средней амплитуды сигнала, а также снижению амплитуд и индексов θ -, α - и β -ритмов. Одновременно увеличивалась средняя амплитуда и индекс медленноволнового δ -ритма. Схожие изменения наблюдали как в области повреждения, так и в других участках коры и на 3-и и 7-е сутки после травмы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что данная модель черепно-мозговой травмы имеет много электрофизиологических сходств с травмами, наблюдаемыми у пациентов в клинической практике и, следовательно, может быть использована в дальнейших нейрофизиологических и фармакологических исследованиях.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, электрокортикограмма, амплитудный анализ, спектральный анализ

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сысоев Ю.И., Крошкина К.А., Пьянкова В.А., Карев В.Е., Оковитый С.В. Изменение амплитудных и спектральных параметров электрокортикограмм крыс, перенесших черепно-мозговую травму. *Биомедицина*. 2019;15(4):107–120. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-4-107-120>

Поступила 16.05.2019

Принята после доработки 25.10.2019

Опубликована 10.12.2019

AMPLITUDE AND SPECTRAL ANALYSIS OF ELECTROCORTICOGRAMS IN RATS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY

Yuriy I. Sysoev^{1,2,*}, Kseniya A. Kroshkina¹, Valentina A. P'yankova¹, Vadim E. Karev³,
Sergey V. Okovitiy¹

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health
of the Russian Federation

197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14A

² Institute of Translational Biomedicine of the Saint-Petersburg State University
199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7–9

³ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical
and Biological Agency

197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova str., 9

A series of amplitude and spectral studies was performed to investigate brain cortical activity in rats with traumatized brain (open penetrating traumatic brain injury (TBI)). Electrocoorticograms (ECoG) were recorded on the 3rd and the 7th day following the trauma. An amplitude analysis comprised an estimation of the mean signal amplitude and the degree of Lempel — Ziv compression. A spectral analysis involved a calculation of the mean amplitude and δ -, θ -, α - and β -rhythm indices. Characteristic changes in the ECoG amplitude and spectral parameters were revealed in TBI rats. Traumatized animals demonstrated decreased values of both the mean signal amplitude, as well as the amplitudes and indices of θ -, α - and β -rhythms. At the same time, the mean amplitude and the index of delta-frequency were increased. Similar changes were observed not only near the traumatized area but also in the other brain cortex regions on the 3rd and 7th day following the trauma. The obtained results demonstrate that the investigated TBI model has numerous electrophysiological similarities with traumas in clinical practice, thus being applicable for neurophysiological and pharmacological studies.

Keywords: traumatic brain injury, electrocorticography, amplitude analysis, spectral analysis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Sysoev Yu.I., Kroshkina K.A., P'yankova V.A., Karev V.E., Okovitiy S.V. Amplitude and Spectral Analysis of Electrocoorticograms in Rats with Traumatic Brain Injury. *Journal Biomed.* 2019;15(4):107–120. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-4-107-120>

Submitted 16.05.2019

Revised 25.10.2019

Published 10.12.2019

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является главной причиной инвалидизации и гибели пациентов молодого возраста. В связи с тем, что группой риска является наиболее трудоспособная и активная часть населения, данная проблема для общества имеет большое социально-экономическое значение [14].

Реабилитация пациентов после травматического или ишемического повреждения головного мозга включает в себя восстанов-

ление нарушенных функций (двигательных, когнитивных и др.) как с помощью физических методов (ранняя вертикализация, ранняя мобилизация, постуральная коррекция, низкоинтенсивная физиотерапия), так и фармакологических [3]. Традиционно для коррекции неврологических расстройств предлагаются препараты, обладающие нейропротекторным и ноотропным действием. Однако, несмотря на большое разнообразие средств, продемонстрировавших эффективность в рамках доклиниче-

ских испытаний, лишь малая часть из них используется в клинической практике, что обусловлено их недостаточной эффективностью у пациентов неврологического профиля.

В связи с этим возникает необходимость более детального изучения и, главное, подтверждения нейропротекторной активности новых соединений на доклиническом этапе различными методами. Стандартом поиска и верификации нейро-реабилитационной активности новых молекул в эксперименте являются поведенческие и функциональные тесты [5, 18], гистологические [8] и биохимические исследования [9]. Все перечисленное хорошо зарекомендовало себя в нейрофармакологических исследованиях, однако каждый из подходов имеет свои недостатки. Так, например, тесты на координацию движений, память и т. д. у лабораторных грызунов часто являются субъективными, поскольку ряд ключевых показателей не может быть обработан компьютеризированными системами. Гистологические и биохимические исследования обычно невозможно проводить в динамике на одних и тех же животных.

Возможным связующим звеном общепризнанных направлений нейрофармакологических исследований могут быть нейрофизиологические методы. Среди последних классическим и наиболее изученным является электроэнцефалография (ЭЭГ) — регистрация биоэлектрической активности головного мозга. В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных более распространен метод регистрации биологической активности мозга непосредственно «с коры» — электрокортикография (ЭКоГ). И хотя у данных методов, как и у любых других, есть свои недостатки, их несомненными достоинствами является возможность оценки функционального состояния мозга как единой взаимосвязанной системы.

Кроме того, важно, что тестирование испытуемых лабораторных животных можно проводить так часто и так долго, как это необходимо.

На сегодняшний день опубликовано небольшое количество статей, где бы авторами оценивалась возможность регистрации и анализа ЭЭГ на моделях черепно-мозговой травмы у животных для оценки эффективности новых нейропротекторных средств. Поэтому экспериментальная модель ЧМТ, позволяющая оценивать количественно и в динамике множество параметров, характеризующих состояние головного мозга, представляет несомненный интерес для нейрофармакологии. В связи с этим **целью** настоящей работы стал поиск изменений амплитудных и спектральных параметров электрокортикограмм, возникающих у крыс, перенесших черепно-мозговую травму.

Материалы и методы

Исследование проводили в соответствии с принципами Базельской декларации, Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и рекомендациями биоэтической комиссии СПХФУ. Крыс содержали в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде. Все опытные и контрольные животные были взяты из одной партии и прошли карантин в течение 14-ти сут.

Эксперименты выполнены на 10-ти белых беспородных крысах-самцах массой 250–300 г, полученных из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область), разделенных на две группы (здоровую и контрольную). В обеих экспериментальных группах было по 5 животных.

Кортикографические электроды изготавливали из нихромовой проволоки диаметром 0,5 мм (для регистрирующих и референтного электродов) и диаметром

0,16 мм — для заземляющего электрода. Изоляцию осуществляли термоусадочной трубкой, длина регистрирующей (неизолированной) части ≈ 1 мм. Все электроды объединялись в гнездо на кабель BLS-8 с шагом 2,54 мм.

Для проведения хирургических манипуляций животных предварительно наркотизировали хлоралгидратом (400 мг/кг). После подготовки поверхности черепа (удаление мышечно-фасциального слоя, надкостницы и коагуляции кровотокающих участков) просверливали отверстия соответствующих диаметров для электродов и фиксирующих винтов. Далее у крыс здоровой группы осуществляли имплантацию кортикографических электродов и вкручивание фиксирующих винтов в соответствующие отверстия, а у животных второй группы предварительно моделировали черепно-мозговую травму. Координаты расположения электродов определяли с помощью стереотаксического атласа мозга крысы [20]. Электроды FP1 и FP2 располагали в области, иннервирующей передние конечности (вторичная двигательная кора, AP=+2,0, ML=1,5, DV=1,0), C3 и C4 — иннервирующей задние конечности (первичная двигательная кора, AP=-1,0, ML=2,0, DV=1,0), а O1 и O2 — над гиппокампом (первичная соматосенсорная кора, AP=-4,0, ML=2,0, DV=1,0). Референтный электрод устанавливали в носовую кость, заземляющий — под кожу в области шеи.

Черепно-мозговую травму моделировали в соответствии с описанной ранее методикой [5, 12]. У животных проводили трепанацию черепа в левой лобной части над зоной сенсомоторной коры. Центр трепанационного отверстия находился на 2,0 мм роstralнее и 1,5 мм медиальнее брегмы. После этого в трепанационное отверстие помещали подвижный стальной поршень диаметром 3 мм с ходом 4 мм, по которому с высоты 10 см ударял скользящий в стальной трубке груз массой 50 г.

После этого высверленную пластину возвращали на место, имплантировали электроды и вкручивали фиксирующие винты. Дополнительную фиксацию конструкций в черепе осуществляли с помощью стоматологической пластмассы Виллакрил С (Zhermack, Италия). После этого ушивали разрез кожи, проводили антисептическую обработку швов и прилежащих областей.

Запись кортикографической активности животных осуществляли на 3-и и 7-е сут после операции с помощью 8-канального энцефалографа «Нейрон-Спектр-1» («Нейрософт», Россия). Из полученных 5-минутных кортикограмм отбирали участки записи, во время которых тестируемые животные находились в спокойном состоянии (отсутствие двигательной или исследовательской активности, а также груминга). Далее проводили амплитудный и спектральный анализы и сравнивали результаты двух экспериментальных групп. Амплитудный анализ включал в себя оценку средней амплитуды сигнала и степени его сжатия по Лемпелю — Зиву (степень сжатия по Лемпелю — Зиву характеризует повторяемость сигнала: чем повторяемость больше, тем степень сжатия выше). Для спектрального анализа проводили расчет величины средней амплитуды и индексов δ - (0,5–4,0 Гц), θ - (4,0–8,0 Гц), α - (8,0–14,0 Гц) и β -ритмов (низкочастотных, НЧ — 14,0–20,0 Гц, и высокочастотных, ВЧ — 20,0–35,0 Гц). Индекс ритма вычисляли как процент количества волн ЭКоГ, принадлежащих δ -, θ -, α - или β -диапазону, за все анализируемое время записи. Длина эпохи анализа — 5 с.

Извлеченный головной мозг фиксировали 10% нормальным формалином в течение 24 ч. Для гистологического исследования фиксированный головной мозг вскрывался таким образом, чтобы вертикальный разрез проходил через середину очага травматического повреждения и через соответствующие отделы контрлатерального полушария.

Вырезались образцы ткани в виде пластин толщиной 0,2–0,3 см. Полученные образцы ткани подвергались гистологической проводке, пропитыванию и заливке в парафин по общепринятой методике. Из парафиновых блоков при помощи ротационного микротомы изготавливались срезы ткани, размещались на предметные стекла, окрашивались гематоксилином и эозином, после чего обезживались и заключались под покровные стекла. Гистологические препараты подвергались тотальному сканированию при помощи сканирующей системы для лабораторных исследований с комплектом программ для обработки изображений Panoramic MIDI (3D Histech Kft, Венгрия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы GraphPad Prism 7.00. Значимость различий оценивали с помощью непараметрического *U*-критерия Манна — Уитни. Для сравнения значений параметров ЭКоГ крыс на 7-е сут после операции с собственными значениями на 3-и сут использовали *T*-критерий Вилкоксона.

Результаты исследований

В результате нанесения контролируемого кортикального удара формировался очаг

повреждения, затрагивающий не только кору, но и подлежащие структуры головного мозга. Вокруг очага повреждения, представленного некротизированной мозговой тканью, на 7-е сут формировалась перифокальная демаркационная зона, представленная обильной полиморфноклеточной инфильтрацией и реактивными изменениями нейроглии (рис. 1).

Амплитудный анализ ЭКоГ. У крыс, перенесших черепно-мозговую травму, наблюдалось достоверное снижение средней амплитуды сигнала ЭКоГ во всех отведениях по сравнению со здоровой группой в среднем на 46% ($p<0,05$, $p<0,01$) на 3-й и на 65% ($p<0,05$, $p<0,01$) на 7-й дни соответственно (табл.).

Спектральный анализ ЭКоГ. Повреждение двигательной коры и нижележащих отделов на 3-й день после травмы приводило к увеличению средней амплитуды δ -ритма в зоне первичной двигательной коры (C3) со стороны травмы на 30% ($p<0,05$). Индекс δ -ритма также достоверно увеличивался на 7-е сут в области вторичной двигательной коры как с поврежденной стороны (FP1) — на 41% ($p<0,01$), так и со здоровой (FP2) — на 33% ($p<0,05$). В области первичной двигательной коры наблюдалось достоверное увеличение дан-

Таблица 1. Средние амплитуды (мкВ) кортикографического сигнала здоровых и травмированных крыс на 3-ю и 7-е сут после операции

Table 1. Mean amplitudes (μV) of the cortex signal in healthy and traumatized rats on the 3rd and 7th day following the surgery

Отведение	Средняя амплитуда на 3-й день, мкВ		Средняя амплитуда на 7-й день, мкВ	
	Здоровые	ЧМТ	Здоровые	ЧМТ
FP1	55,0 \pm 1,6	27,6 \pm 4,1**	51,4 \pm 1,5	37,8 \pm 4,5#
FP2	55,0 \pm 3,5	35,4 \pm 2,8**	51,2 \pm 1,6	41,2 \pm 2,9*
C3	73,2 \pm 4,2	36,8 \pm 2,1**	66,4 \pm 3,6	49,4 \pm 4,7*
C4	81,0 \pm 7,3	46,8 \pm 6,0**	72,0 \pm 4,1	54,8 \pm 7,4**
O1	90,2 \pm 2,5	45,4 \pm 5,2**	82,0 \pm 2,1	55,2 \pm 4,7**
O2	91,2 \pm 2,9	45,6 \pm 7,8**	79,8 \pm 2,6*	50,8 \pm 5,9**

Примечание: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$ — достоверное отличие по сравнению со здоровой группой по *U*-критерию Манна — Уитни; # — $p<0,05$ — по сравнению с собственными значениями на 3-й день после операции по *T*-критерию Вилкоксона.

Note: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$ vs. healthy animals, Mann — Whitney *U*-test; # — $p<0,05$ vs. results on the 3rd day following operation using Wilcoxon *T*-test.

ного показателя только со стороны травмы (C3) на 47% ($p < 0,01$). В области первичной соматосенсорной коры над гиппокампом индекс δ -ритма достоверно увеличивался с поврежденной (O1) и здоровой (O2) сторон на 48% ($p < 0,05$) и 40% ($p < 0,01$) соответственно (рис. 2–4).

У крыс с ЧМТ средняя амплитуда θ -ритма на 3-и сут уменьшалась во всех отведениях в среднем на 38% ($p < 0,05$, $p < 0,01$), а на 7-е сут — в области первичной соматосенсорной коры с поврежденной (O1) и здоровой стороны (O2) на 28% ($p < 0,01$) и 29% ($p < 0,05$) соответственно. Индекс θ -ритма у травмированных крыс также снижался: на 3-й день в области первичной двигательной коры на стороне травмы (C3) на 39% ($p < 0,01$) и в области первичной сенсомоторной коры над гиппокампом на здоровой стороне (O2) на 28% ($p < 0,05$) (рис. 2–4).

У травмированных крыс по сравнению со здоровой группой на 3-й день по всем отведениям наблюдалось достоверное снижение средней амплитуды α -ритма в диапазоне от 40 до 59% ($p < 0,05$, $p < 0,01$) и на 7-й день — в среднем на 31% ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Индекс α -ритма достоверно снижался на 3-й день в области вторичной двигательной коры с поврежденной стороны (FP1) на 65% ($p < 0,01$), со здоровой (FP2) — на 50% ($p < 0,01$); в области первичной двигательной коры с поврежденной стороны (C3) — на 70% ($p < 0,01$), со здоровой (C4) — на 46% ($p < 0,05$); в области первичной соматосенсорной коры с поврежденной стороны (O1) — на 74% ($p < 0,01$), а со здоровой (O2) — на 61% ($p < 0,01$). Аналогично на 7-й день: в области вторичной двигательной коры с поврежденной стороны (FP1) — на 41% ($p < 0,01$), со здоровой (FP2) — на 32% ($p < 0,01$); в об-

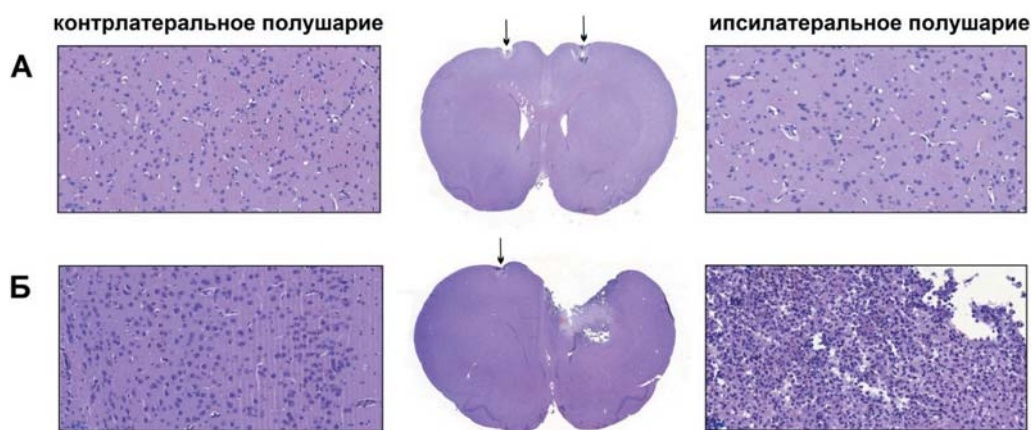


Рис. 1. Срезы мозга тестируемых животных на 7-е сут после травмы. Окраска гематоксилином и эозином. А — здоровая группа, Б — группа животных с ЧМТ. На срезах мозга животного, перенесшего черепно-мозговую травму, видна зона повреждения, затрагивающая не только область коры, но и подлежащие структуры (Б, средний рисунок, ув. $\times 5$). Очаг повреждения окружен широкой зоной перифокального экссудативного воспаления, представленного обильной полиморфноклеточной воспалительной инфильтрацией (Б, правый рисунок, ув. $\times 200$). В кортикальных отделах лобных долей у животных из обеих групп видны углубления от ЭКоГ электродов (А, Б, средние рисунки, обозначены стрелками).

Fig. 1. Brain slice preparations from experimental animals on the 7th day following the surgery. Hematoxylin and eosin staining. А — healthy rats, Б — rats with traumatic brain injury. The injury zone, which affects not only the cortical region but also the underlying structures, is clearly seen in a brain slice preparation obtained from a traumatized rat (Б, the middle figure, $\times 5$). The lesion is surrounded by a wide area of perifocal exudative inflammation, represented by abundant polymorphic cell inflammatory infiltration (Б, right figure, $\times 200$). Holes from ECoG electrodes are visible in the cortical sections of the frontal lobes of animals from both groups, (А, Б, middle figures, indicated by arrows).

ласти первичной двигательной коры с поврежденной коры (C3) — на 40% ($p<0,01$); в области первичной сенсомоторной коры со здоровой стороны (O2) — на 25% ($p<0,05$) (рис. 2–4).

Черепно-мозговая травма у крыс приводила к достоверному снижению средней амплитуды β -НЧ-ритма как с поврежденной, так и здоровой стороны на 3-и и на 7-е сут в среднем на 50 и 36% соответственно ($p<0,05$, $p<0,01$). Аналогичная тенденция к снижению наблюдалась и у индекса β -НЧ-ритма как на 3-й, так и на 7-й день. На 3-и сут наблюдалось уменьшение индекса β -НЧ-ритма во всех отведениях в среднем на 53% и на 7-й день — на 34% ($p<0,05$, $p<0,01$) (рис. 2–4).

Также у крыс с ЧМТ во всех отведениях наблюдалось достоверное снижение средней амплитуды β -ВЧ-ритма на 3-й и на 7-й день на 38 и 32% соответственно ($p<0,05$, $p<0,01$). Аналогично наблюдалось достоверное уменьшение индекса β -ВЧ-ритма на 3-й день в области вторичной двигательной коры на 52% ($p<0,01$) с поврежденной (FP1) и на 34% ($p<0,05$) со здоровой (FP2) стороны, а также только с поврежденной стороны в области вторичной двигательной коры (C3) и первичной сенсомоторной (O1) на 64% ($p<0,01$) и на 62% ($p<0,01$) соответственно. На 7-е сут наблюдалось достоверное снижение индекса β -ВЧ-ритма только с поврежденной стороны в области вторичной (FP1) и первичной (C3) двигательной, а также первичной сенсомоторной (O1) коры на 50% ($p<0,01$), 50% ($p<0,01$) и 22% ($p<0,01$) соответственно (рис. 2–4).

Анализ динамики амплитудно-спектральных характеристик электрокортикограмм. С 3-го на 7-й день средняя амплитуда и индекс δ -ритма в области первичной двигательной коры с поврежденной стороны (C3) в группе травмированных жи-

вотных достоверно уменьшились на 32% ($p<0,05$) и 30% ($p<0,05$) соответственно (рис. 2–4). Средняя амплитуда α -ритма достоверно увеличивалась в зоне вторичной двигательной коры с поврежденной стороны (FP1) на 30% ($p<0,05$) и со здоровой стороны (FP2) — на 20% ($p<0,05$), с травмированной стороны в зоне первичной двигательной коры (C3) — на 31% ($p<0,05$) и в зоне первичной сенсомоторной коры (O1) — на 28% ($p<0,01$) в группе ЧМТ на 7-е сут по сравнению с 3-ми. Индекс α -ритма в динамике с 3-х на 7-е сут в группе травмированных животных достоверно увеличивался со стороны повреждения в области вторичной двигательной коры (FP1) на 35% ($p<0,05$), в области первичной двигательной коры (C3) — на 48% ($p<0,05$), в области первичной сенсомоторной коры (O1) — на 59% ($p<0,05$), а со здоровой стороны только в области первичной сенсомоторной коры (O2) — на 42% ($p<0,05$) (рис. 2–4). Также наблюдалось достоверное увеличение средней амплитуды и индекса β -НЧ-ритма на 7-й день по сравнению с 3-м в группе травмированных животных: средняя амплитуда достоверно увеличивалась со стороны травмы в области первичной двигательной коры (C3) и первичной сенсомоторной коры (O1) на 26% ($p<0,05$) и 24% ($p<0,05$) соответственно, а индекс β -НЧ-ритма достоверно увеличивался в области первичной сенсомоторной коры со стороны травмы (O1) на 52% ($p<0,05$) (рис. 2–4). Аналогично в отношении β -ВЧ-ритма: со стороны травмы достоверно увеличивалась средняя амплитуда в области первичной двигательной коры (C3) на 23% ($p<0,05$) и в области первичной сенсомоторной коры (O1) на 25% ($p<0,05$), индекс ритма достоверно увеличивался в области первичной сенсомоторной коры (O1) на 52% ($p<0,05$) в группе ЧМТ в динамике с 3-го на 7-й день (рис. 2–4).

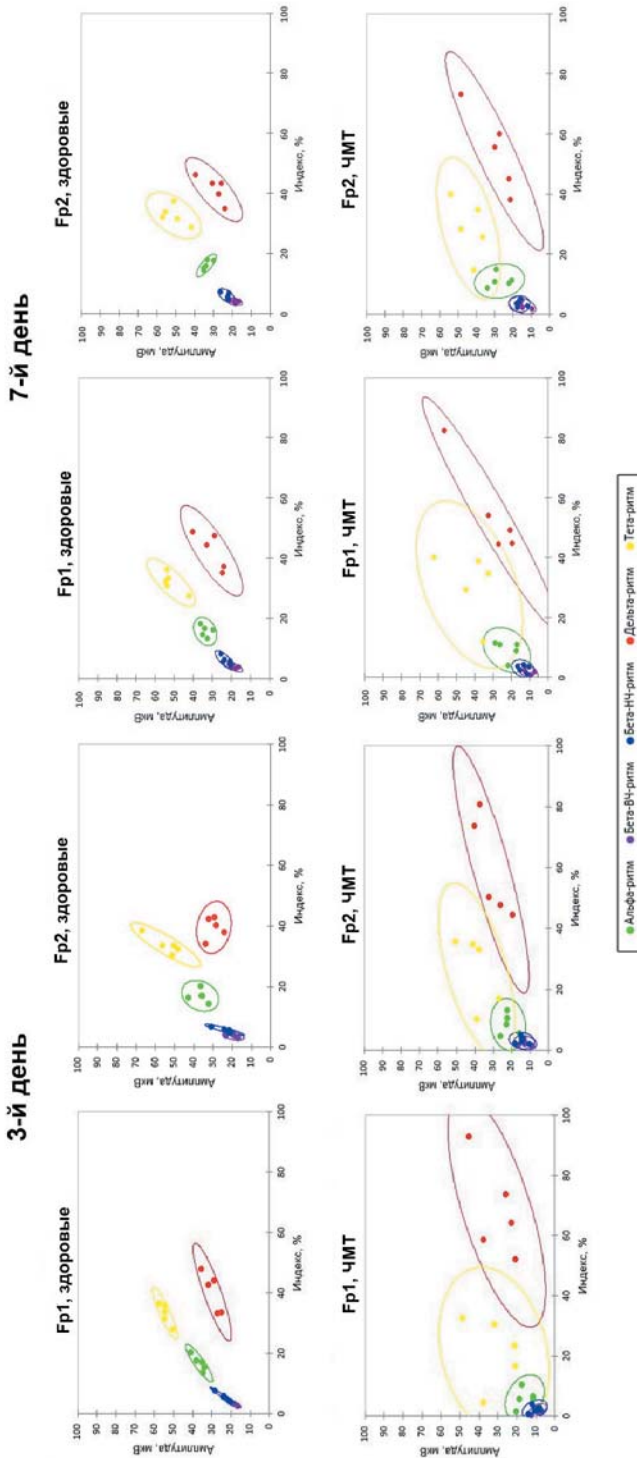


Рис. 2. Амплитудно-спектральные характеристики ЭКоГ здоровых и травмированных крыс в области вторичной двигательной коры (отведения FP1 и FP2) на 3-и и 7-е сут после операции.

Fig. 2. Amplitude-spectral ECoG characteristics of healthy and traumatized rats in the secondary motor cortex (FP1 and FP2) on the 3rd and 7th day following the surgery.

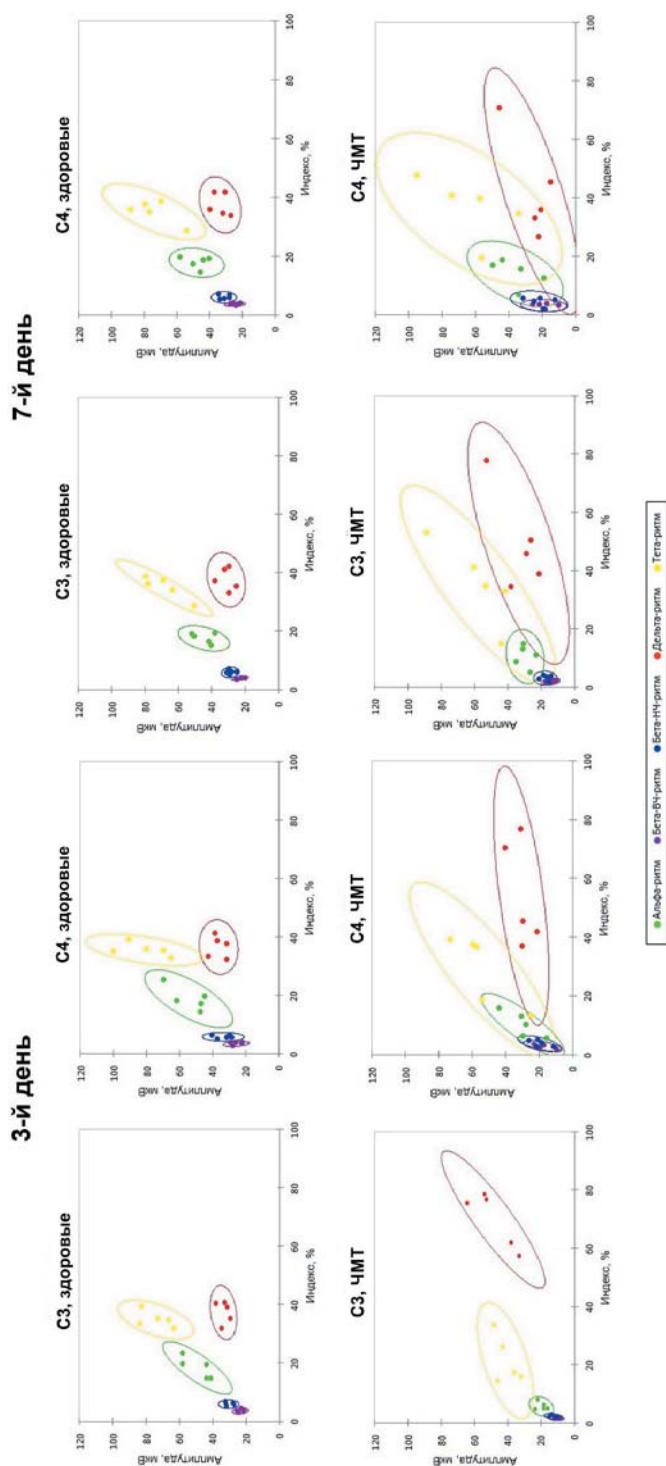


Рис. 3. Амплитудно-спектральные характеристики ЭКоГ здоровых и травмированных крыс в области первичной двигательной коры (отведения С3 и С4) на 3-й и 7-е сут после операции.
Fig. 3. Amplitude-spectral ECoG characteristics of healthy and traumatized rats in the primary motor cortex (C3 and C4) on the 3rd and 7th day following the surgery.

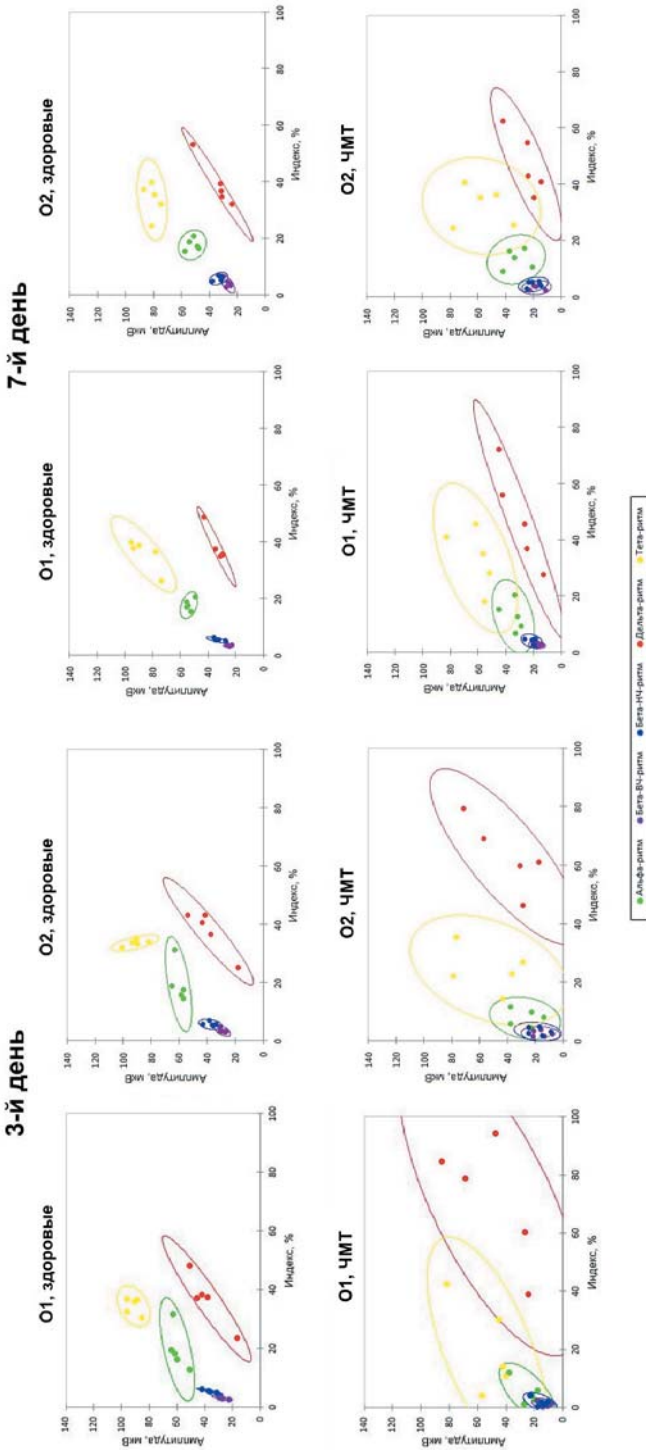


Рис. 4. Амплитудно-спектральные характеристики ЭКоГ здоровых и травмированных крыс в области первичной соматосенсорной коры (отведения O1 и O2) на 3-и и 7-е сут после операции.
Fig. 4. Amplitude-spectral ECoG characteristics of healthy and traumatized rats in the primary motor cortex (O1 and O2) on the 3rd and 7th day following the surgery.

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании у здоровых крыс в норме в области первичной и вторичной двигательной коры преобладали δ -, а в области первичной соматосенсорной коры, расположенной над гиппокампом, — θ -ритмы. Наибольшую амплитуду наблюдали у θ -ритмов.

ЧМТ у крыс приводила к увеличению индекса и амплитуды δ -ритмов во всех отведениях, в то время как у остальных ритмов данные показатели снижались. Сходные изменения в виде уменьшения средней амплитуды сигнала биопотенциалов мозга на фоне его травматического повреждения описаны на модели жидкостно-перкуSSIONного удара у крыс и являются ее характерной особенностью [13]. Используемая нами модель ЧМТ инициирует множество патофизиологических процессов с поражением не только двигательной коры, но и нижележащих отделов, и, следовательно, увеличение активности низкочастотных ритмов является логичным для электрокортикограмм травмированных животных.

δ -активность (0,5–4,0 Гц) у людей может регистрироваться как в норме (например, во время сна), так и в случае патологии, свидетельствуя о нарушении функционального состояния мозга. Причинами увеличения амплитуды и индекса δ -ритмов могут быть гипоксия, нарушения метаболизма и дисциркуляторные расстройства в системах ликворообращения и кровообращения, патологические состояния базолатеральных отделов миндалин или заднего гипоталамуса, поражения в области базальных систем переднего мозга, поражения мозжечка и многие другие [1]. Повышение мощности δ -ритмов и снижение преобладающих в нормальном бодрствующем состоянии α -ритмов описано для пациентов, перенесших травматическое повреждение головного мозга как в острый (первые часы-недели) [17, 22], так и в подострый периоды (недели-месяцы) [15]. Кроме

того, аналогичные изменения наблюдали и в хронический период (спустя 1–6 мес. после травмы) [19].

Известно, что θ -активность (колебания частотой 4,0–8,0 Гц) у человека и животных имеет различное происхождение, поэтому экспериментальные результаты нельзя непосредственно использовать в клинической практике. Однако поскольку генератором θ -ритмов у крыс является гиппокамп [23], снижение активности данных ритмов в нашем исследовании при унилатеральном фокальном травматическом поражении коры и нижележащих структур свидетельствует о функциональном угнетении этой структуры головного мозга, притом как с ипсил-, так и с контралатеральной стороны.

У человека θ -ритмы преобладают в детском возрасте, пока еще не сформирована α -активность. У здоровых взрослых такая активность не является патологической, если она нерегулярная и низкоамплитудная. Кроме того, показана ее положительная корреляция с отдельными эмоциональными состояниями [4]. В остальных случаях увеличение амплитуд и индексов этих колебаний является признаком патологии, например поражения коры больших полушарий [1].

Колебания с частотой 8,0–14,0 Гц (α -ритм) — основной компонент «нормальной» ЭЭГ. В нашем эксперименте у здоровых крыс амплитуда этих ритмов увеличивалась по мере приближения к затылочной коре, а при травме уменьшалась во всех отведениях.

У человека α -ритм максимально выражен в задних (затылочной и теменной) областях коры больших полушарий мозга и генерируется за счет ритмических, импульсных посылок со стороны зрительного бугра [6]. Ослабление α -активности — уменьшение индекса, амплитуды колебаний, замедление ритма — обычно сопутствует локальным или диффузным поражениям самой коры больших полушарий, а также

негрубым поражениям различных уровней ствола мозга [1].

В проведенном исследовании при травме у животных было выявлено уменьшение β -ритмов (как β -НЧ, так и β -ВЧ). У человека β -НЧ (14,0–20,0 Гц) ритмы могут быть связаны с двигательной деятельностью или же эпилептичностью [7]. Кроме того, эти ритмы могут возникать при поражениях ствола в области III желудочка и гипоталамуса [1]. β -ВЧ (20,0–35,0 Гц) ритмы у человека — обязательный компонент ЭЭГ, исчезающий лишь при смерти мозга. В норме они имеют малую амплитуду, лучше выражены в передних (лобной, центральной) областях мозга [1]. Показана непосредственная связь β -ВЧ активности с деятельностью ретикулярной формации ствола мозга [2].

В проведенном исследовании продемонстрировано спонтанное частичное восстановление нормальных показателей амплитудных и спектральных характеристик ЭКоГ крыс на 7-е сут после ЧМТ. Это может быть связано с посттравматическим нейрогенезом, характерным для грызунов, продемонстрированным ранее на различных моделях травмы, включая используемую нами модель контролируемого кортикального удара [11, 16], а также на модели жидкостно-перкуSSIONного удара [10, 21] и модели с использованием падающего груза [11].

Таким образом, у тестируемых нами крыс с ЧМТ наблюдали изменения амплитудных и спектральных параметров ЭКоГ, описанные для др. моделей и, что наиболее важ-

но, для пациентов в клинической практике. Следовательно, предлагаемая нами модель адекватно воспроизводит функциональные изменения, возникающие при травматическом повреждении головного мозга.

Выводы

1. Одностороннее травматическое повреждение зоны двигательной коры и нижележащих отделов у крыс приводит к характерным изменениям величин амплитудно-спектральных параметров ЭКоГ:

- достоверному снижению средней амплитуды сигнала (до 65%);
- статистически значимому повышению амплитуды и индекса δ -ритма (до 30 и 48% соответственно) и снижению данных показателей θ - (до 38 и 39% соответственно), α - (до 59 и 74% соответственно) и β -ритмов (до 50 и 64% соответственно).

2. Описанные изменения фиксируются как в области удара (вторичная двигательная кора), так и в областях первичной двигательной и соматосенсорной коры головного мозга и на 3-и, и на 7-е сут после травмы.

3. На данной модели ЧМТ у крыс к 7-му дню происходит спонтанное частичное восстановление амплитуды и индексов ритмов волн ЭКоГ до значений, близких к значениям здоровых животных, о чем свидетельствует сравнительный анализ параметров ЭКоГ в разные периоды после травмы.

4. Промежуток с 3-х по 7-е сут является оптимальным для тестирования электрической активности головного мозга у крыс с ЧМТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Жирмунская Е.А. *Клиническая энцефалография*. М.: МЭЙБИ, 1991. 118 с. [Zhirmunskaya E.A. *Klinicheskaya encefalografiya* [Clinical encephalography]. Moscow: MEJBI Publ. 1991. 118 p. (In Russian)].
2. Могилевский А.Я. Влияние стимуляции заднего гипоталамуса на ЭЭГ неокортекса. *Ж. Высш. нервн. деят.* 1971;21(6):1268–1278. [Mogilevskij A.Ya. Vliyanie stimulyacii zadnego gipotalamusa na EEG neokorteksa [The influence of posterior hypothalamus stimulation on neocortex EEG]. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti* [J. of Higher Nervous Activity]. 1971;21(6):1268–1278. (In Russian)].
3. *Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками*. ESO, 2008. [Rekomendacii po

- vedeniyu bol'nyh s ishemicheskim insultom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami [Recommendations for the patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks management]. ESO, 2008. (In Russian)].
4. Симонов П.В. Эмоциональный мозг. М.: Наука, 1980. 166 с. [Simonov P.V. *Emotsionalnyy mozg* [Emotional brain]. Moscow: Nauka, 1980. 166 p. (In Russian)].
 5. Сысоев Ю.И., Дагаев С.Г., Кубарская Л.Г., Гайкова О.Н., Узугбунам Б.Ч., Модисе К. и др. Нейропротекторная активность агониста альфа-2 адренорецепторов мафедина на модели черепно-мозговой травмы у крыс [Study of the neuroprotective activity of mafedine, an alpha-2 adrenergic receptor agonist, by modeling a traumatic brain injury in rats]. *Biomedicine*. 2019;15(1):62–77. (In Russian)].
 6. Andersen R., Anderson S. *Physiological basis of the alpha rhythm*. New York: Appleton-Century Crofts, 1968. 384 p.
 7. Brumback R.A., Staton R.D. Beta-activity an electrical seizure phenomena. *EEG Clin. Neurophysiol*. 1981;52(3):128.
 8. Chen S.F., Hsu C.W., Huang W.H., Wang J.Y. Post-injury baicalein improves histological and functional outcomes and reduces inflammatory cytokines after experimental traumatic brain injury. *Br. J. Pharmacol*. 2008;155(8):1279–1296.
 9. Chen X., Wu S., Chen C., et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation attenuates microglial-induced inflammation by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF-κB pathway following experimental traumatic brain injury. *J. Neuroinflammation*. 2017;14(1):143.
 10. Chirumamilla S., Sun D., Bullock M.R., Colello R.J. Traumatic brain injury induced cell proliferation in the adult mammalian central nervous system. *J. Neurotrauma*. 2002;19(6):693–703.
 11. Dash P.K., Mach S.A., Moore A.N. Enhanced neurogenesis in the rodent hippocampus following traumatic brain injury. *J. Neurosci. Res*. 2001;63(4):313–319.
 12. Dixon C.E., Clifton G.L., Lighthall J.W., et al. Controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat. *J. Neurosci. Methods*. 1991;39(3):253–262.
 13. Dixon C.E., Lyeth B.G., Povlishock J.T., et al. A fluid percussion model of experimental brain injury in the rat. *J. Neurosurg*. 1987;67(1):110–119.
 14. Faul M., Coronado V. *Handbook of clinical neurology. Vol. 127. Traumatic brain injury*. Part 1. 2015. P. 1–13.
 15. Fenton G., McClelland R., Montgomery A., et al. The postconcussional syndrome: social antecedents and psychological sequelae. *Br. J. Psychiatry*. 1993;162:493–497.
 16. Gao X., Enikolopov G., Chen J. Moderate traumatic brain injury promotes proliferation of quiescent neural progenitors in the adult hippocampus. *Exp. Neurol*. 2009;219(2):516–523.
 17. Gosselin N., Lassonde M., Petit D., et al. Sleep following sport-related concussions. *Sleep Med*. 2009;10(1):35–46.
 18. Isaev N.K., Novikova S.V., Stelmashook E.V., et al. Mitochondria-targeted plastoquinone antioxidant skqr1 decreases trauma-induced neurological deficit in rat. *Biochemistry (Moscow)*. 2012;77(9):996–999.
 19. Korn A., Golan H., Melamed I., Pascual-Marqui R., Friedman A. Focal cortical dysfunction and blood-brain barrier disruption in patients with Postconcussion syndrome. *J. Clin. Neurophysiol*. 2005;22(1):1–9.
 20. Paxinos G., Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 6th edition. Academic press, 2007. P. 456.
 21. Rice A.C., Khaldi A., Harvey H.B., et al. Proliferation and neuronal differentiation of mitotically active cells following traumatic brain injury. *Exp. Neurol*. 2003;183(2):406–417.
 22. Tebano M.T., Camerini M., Gallozzi G., et al. EEG spectral analysis after minor head injury in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1988;70(2):185–189.
 23. Vanderwolf C.H. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1969;26(4):407–418.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сысоев Юрий Игоревич*, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России; Институт трансляционной биомедицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;
 e-mail: susoyev92@mail.ru

Yuriy I. Sysoev*, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Institute of Translational Biomedicine of the Saint-Petersburg State University;
 e-mail: susoyev92@mail.ru

Крошкина Ксения Алексеевна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: ksenija.kroshkina@pharminnotech.com

Пьянкова Валентина Андреевна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: pyankova2@mail.ru

Карев Вадим Евгеньевич, к.м.н., ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»;
e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Kseniya A. Kroshkina, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation;
e-mail: ksenija.kroshkina@pharminnotech.com

Valentina A. P'yankova, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation;
e-mail: pyankova2@mail.ru

Vadim E. Karev, Cand. Sci. (Med.), Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency;
e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author