

УДК 616.831-001-092.9.259.001.57

## Принципы моделирования черепно-мозговой травмы в эксперименте

Белошицкий В.В.

Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев

Рассмотрены современные способы моделирования черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в эксперименте, принципы действия и технические характеристики используемого оборудования. Описаны методы моделирования травматического повреждения мозга и оценки обусловленных травмой структурных и функциональных изменений. В качестве надежных морфологических и неврологических критериев тяжести экспериментальной ЧМТ и эффективности лечебных мероприятий предложено комплексное использование: 1) гистологического исследования с определением количества пирамидальных нейронов гиппокампа; 2) оценки нарушений двигательной функции; 3) оценки нарушений когнитивных функций. Проанализирована информация по проблеме моделирования ЧМТ, содержащаяся в оригинальных научных сообщениях и обзорах литературы.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, экспериментальная модель, гиппокамп, гистологическое исследование, двигательные расстройства, когнитивные расстройства.

Продолжающийся поиск эффективных средств лечения ЧМТ требует обязательной предварительной, до внедрения в клиническую практику, оценки изучаемых лечебных мероприятий в эксперименте. Этот этап апробации нового лечебного мероприятия сопряжен с рядом трудностей. Во-первых, моделируя ЧМТ у экспериментальных животных, крайне сложно воспроизвести характер и объем повреждения, характеристики течения травматической болезни, которые были бы сопоставимы с особенностями ЧМТ у человека. Во-вторых, в отечественной литературе преобладает оценка влияния методов лечения экспериментальной ЧМТ на различные биохимические, иммунологические, электрофизиологические и прочие показатели функций центральной нервной системы (ЦНС). При этом недостаточно внимания уделяется изучению поведенческих реакций, неврологического статуса и неврологического исхода ЧМТ в эксперименте, в то время как эти данные имеют существенное значение в оценке предполагаемого эффекта лечения и влияния на исход ЧМТ у человека. Тяжесть инвалидизации, качество жизни, социальная адаптированность пострадавших с ЧМТ определяются выраженностью нарушений неврологического и психического статуса, в том числе тонких когнитивных функций. Учитывая изложенное, представленная работа посвящена обзору современных способов моделирования ЧМТ в эксперименте, надежных морфологических и неврологических критериев тяжести экспериментального повреждения мозга, эффективности лечебных мероприятий. Используются источники, касающиеся моделирования травматического повреждения головного мозга у крыс и мышей.

**Основные требования к экспериментальной модели ЧМТ.** Любая модель экспериментальной ЧМТ должна соответствовать ряду критериев [15, 21]: возраст, пол, масса тела, генетические особенности используемых животных, условия их содержания, циркадные ритмы, отсутствие различий по этим параметрам в контрольной и основной группах. Кроме того, должны быть четко определены такие физические параметры, как точная локализация

повреждения и строго определенная тяжесть травмы. Ответ ЦНС на травму должен быть оцениваемым количественно и воспроизводимым в различных лабораториях. Тяжесть повреждения должна соответствовать прилагаемой к голове или головному мозгу механической силе и пропорционально возрастать при ее увеличении.

Используемые в настоящее время модели ЧМТ включают стандартизованные экспериментальные протоколы и хирургическую технику. При этом обязательно изучение в качестве контроля так называемых «ложнооперированных» (sham-operated) животных, у которых выполняют используемые в эксперименте хирургические процедуры, кроме собственно нанесения травмы, такие как доступ к мозгу для травмирующего устройства, анестезия, поддержание температуры тела и мозга, введение интракраниальных зондов, канюль и т.д. Для оценки механических параметров, определяющих тяжесть повреждения, используют компьютеризированное измерение прилагаемой нагрузки, каковой, в зависимости от модели, могут быть градиенты давления, воздействующей на мозг жидкости, скорость ударника, скорость сил, вызывающих ускорение-замедление головы. Это позволяет регулировать травмирующее устройство и поддерживать небольшой диапазон изменения тяжести травмы в одном эксперименте.

**Используемые модели ЧМТ.** В настоящее время разработаны и используются несколько различных моделей ЧМТ в эксперименте. Приводим характеристики наиболее часто используемых моделей.

«Жидкостно-перкуссияная травма мозга» (fluid-percussion brain injury) [10, 12] — наиболее часто используемая и изученная модель ЧМТ у грызунов. Травму наносят (после разреза скальпа и выполнения трепанации) быстрым толчком болюса жидкости на неповрежденную твердую оболочку головного мозга (ТОГМ) с последующим концентрическим распространением жидкости в эпидуральном пространстве, что обуславливает диффузное воздействие на мозг. Травма при использовании этой модели может быть медианной (трепанационное отверстие выполняют по средней линии) [26] и латеральной [27]. Силу давления

жидкости можно регулировать, обеспечивая моделирование ЧМТ легкой степени, средней тяжести и тяжелой. Данная модель позволяет воспроизвести как местные травматические изменения (очаги ушиба коры головного мозга, сопровождающиеся петехиальными интрапаренхиматозными и субарахноидальными кровоизлияниями), так и травматические изменения на расстоянии от первичного очага (в гиппокампе, зрительном бугре и других отделах мозга). Использование жидкостно-перкуSSIONной модели ЧМТ позволяет оценить вызываемые травмой двигательные и когнитивные нарушения, а также их динамику на фоне проводимого лечения.

*Модель «контролируемого коркового повреждения»* предполагает воздействие жестким ударником на интактную ТОГМ [11, 43]. Голову животного при этом, как правило, фиксируют. Ударник приводят в движение пневматическим устройством, позволяющим регулировать время, скорость и глубину воздействия на мозг. Приложение небольшой механической энергии обеспечивает моделирование сотрясения головного мозга, но в основном эту модель используют для изучения очагового повреждения, в том числе ушиба мозга, который сопровождается формированием эпидуральных и/или субдуральных гематом. Как и при «жидкостно-перкуSSIONной модели», данная модель позволяет, помимо локальных, изучать травматические изменения в отдаленных отделах мозга, чувствительных к травме, таких как гиппокамп, зубчатая извилина, зрительный бугор, а также оценивать грубые двигательные нарушения, изменения тонкой координации движений, дефицит когнитивных функций.

*Модель «ЧМТ в результате падения груза»* [6, 23, 37, 45–47]. ЧМТ наносят путем свободного падения груза на голову. Голова животного при этом может быть фиксирована, однако в большинстве исследований ее не фиксировали. Травму наносят под общей анестезией, после разреза скальпа и обнажения поверхности черепа. Регулируя массу груза и высоту его падения, изменяют степень тяжести ЧМТ. Отсутствие необходимости выполнять трепанацию черепа и непродолжительность подготовки животного к нанесению травмы делают эту модель простой и удобной. Недостатком ее является высокая частота переломов черепа при моделировании тяжелой ЧМТ. Подобно другим способам нанесения ЧМТ у грызунов, при этой модели выявляют различные повреждения мозга, от легких, моделирующих сотрясение головного мозга, до очаговых ушибов (в месте падения груза на череп), сопровождающихся вторичной гибелью нервных клеток на отдалении. Также отмечены нарушения двигательной и когнитивной функций.

*Модель «ударного ускорения»* [2, 16, 25, 49] разработана в целях преодоления риска возникновения переломов черепа, редко появляющихся при ЧМТ у человека. После рассечения скальпа и обнажения черепа крысы к кости прочно (с помощью зубного цемента) фиксируют защитный «шлем» — круглую стальную пластину диаметром 1 см. Травму наносят

путем падения с высоты на «шлем» груза с тупой поверхностью, что обеспечивает ускорение головы при минимальном локальном воздействии в точке приложения травмирующей силы. Голову животного не фиксируют. «Шлем» обеспечивает широкое распространение травмирующей силы по поверхности черепа. Как и при использовании предыдущего способа, тяжесть травмы регулируют массой груза и высотой падения. Эта модель характеризуется в основном возникновением диффузного повреждения мозга, а также локального повреждения коры, прилежащей к травмируемой области черепа и гибелью клеток в таком чувствительном к травме отделе мозга, как гиппокамп.

*«Травма инерционного ускорения».* У значительного числа пострадавших вследствие дорожно-транспортного происшествия травма возникает не в результате прямого воздействия на голову, а вследствие действия ротационных сил, что обуславливает диффузное повреждение мозга. В настоящее время не разработаны устройства, надежно воспроизводящие подобную травму у грызунов. Существуют лишь единичные работы, касающиеся моделирования диффузного аксонального повреждения головного мозга у свиней [4, 33, 40, 42].

**Критерии тяжести травмы и эффективности лечения.** Анализ многочисленных источников литературы по экспериментальной нейротравматологии свидетельствует, что накопленные данные способствовали отбору четких морфологических и неврологических критериев тяжести повреждения и эффективности проводимых лечебных мероприятий. Помимо различных методов, используемых для решения специфических задач того или иного исследования, наиболее часто применяют сочетание трех подходов: 1) гистологического исследования с определением количества пирамидальных нейронов гиппокампа; 2) оценки нарушений двигательной функции; 3) оценки нарушений когнитивных функций. Приводим обоснование и характеристику некоторых методов, которые предлагаем на основании анализа данных литературы и собственного опыта для достижения этих целей.

**Гистологическое исследование с определением количества пирамидальных нейронов гиппокампа.** Разработка этого метода основана на исследованиях временного и пространственного профиля морфологических изменений в головном мозге в ответ на экспериментальную ЧМТ. Получены данные, свидетельствующие о том, что некоторые отделы мозга «избирательно уязвимы» при травматическом повреждении. Установлено, что не только при диффузном, но и строго локальном повреждении коры головного мозга через некоторое время после ЧМТ отмечают гибель нейронов на существенном отдалении от места первичной травмы. Исследования последнего десятилетия показали, что вторичное повреждение нейронов обусловлено апоптозом этих клеток, то есть морфологическим проявлением процесса программируемой клеточной смерти (ПКС). ПКС — это активный процесс смерти клеток, в котором клетка самостоятельно участвует в собственной

гибели. ПКС представляет собой тонко регулируемое биологическое явление, для реализации которого требуется активация определенной генетической программы [7, 44]. В различных моделях экспериментальной ЧМТ у крыс [9, 18, 32, 48, 49] и кролей [34] признаки апоптоза выявляли уже через 2 ч [18, 49], 4 ч [48] или 6 ч [8, 32] после травмы, они достигали пика через 1–3 сут [8, 18, 48, 49]. Выявляли ПКС нейронов, а также астроцитов и олигодендроглиоцитов в коре, прилежащей к месту повреждения, а также в участках, отдаленных от первичного очага — гомолатеральных гиппокампе, поясной извилине, субкортикальном белом веществе [8, 9, 18, 32, 34, 48, 49], а также в лобной коре, полосатом теле [32], мозжечке [34], зрительном бугре [8, 9, 32]. Особый интерес представляют данные о длительном и стойком сохранении признаков продолжающейся гибели клеток вследствие апоптоза в указанных регионах ЦНС через 7 сут после экспериментальной ЧМТ [32, 49], 10 сут [34], 14 сут [18] и, что очень важно, в хроническом посттравматическом периоде — через 2 мес после травмы [9]. Возникновение апоптоза в поврежденной коре представляет собой двухфазный процесс с первым пиком количества апоптозных клеток через 24 ч после травмы и отсроченной, более выраженной, апоптозной дегенерацией нервных клеток через 1 нед [9]. Реализация программы ПКС в нейронах, отдаленных от очага первичного повреждения, подтверждает важную роль апоптоза в формировании вторичного повреждения и дисфункции мозга после экспериментальной ЧМТ [18].

Удобным объектом для изучения избирательно уязвимых отделов мозга оказался гиппокамп, нейрональная депопуляция которого является четким критерием тяжести ЧМТ как у экспериментальных животных, так и у человека [20, 41, 43]. В свою очередь, методы лечения, направленные на уменьшение гибели нейронов гиппокампа, улучшают функциональный исход травмы как в эксперименте, так и в клинике [19]. В практической работе применяют гистологическое исследование плотности нейронов (числа клеток на единицу площади) в полях гиппокампа СА3 [31, 39], СА2 и СА3 [19], СА1 [17]. Пирамидальный клеточный слой гиппокампа изучают светооптически во фронтальных (корональных) срезах. При этом, во избежание различий показателей в контрольной и основной группах, и у животных в пределах каждой группы, место среза должно быть четко локализовано с использованием в качестве ориентира точки пересечения коронарного и сагиттального швов черепа (*bregma*). В частности, предлагают изучать поле СА3 в ростральном (3,3 мм от *bregma*) и каудальном (6 мм от *bregma*) отделах гиппокампа [31], поле СА1 — в среднедорсальном гиппокампе (3,8 мм от *bregma*) [17, 24]. Возможна также оценка плотности нейронов гиппокампа в баллах (от 0 до 3) исследователем, не информированным о принадлежности животного к той или иной группе. В этом случае в 3 балла оценивают регион гиппокампа, который выглядит нормально, 2 балла — истонченный пирамидальный клеточный слой, 1 балл — целостность пирамидального клеточного слоя поддерживается единичными

клетками, 0 баллов — целостность пирамидального клеточного слоя полностью нарушена. Если изучают одновременно несколько срезов (например, ростральный и каудальный срезы поля СА3), баллы суммируют [39]. Особенности гистологической техники и математических методов обработки данных подробно изложены в литературе. Показана эффективность гистологического исследования гиппокампа в оценке терапевтического воздействия различных методов медикаментозной и клеточной терапии при экспериментальной ЧМТ [17, 19, 31, 39].

**Оценка нарушений двигательной функции.** Наиболее эффективным в оценке посттравматического нарушения двигательной функции у крыс и наиболее часто применяемым большинством исследователей [13, 17, 31, 35, 48] является следующий метод. Исследователь, не информированный о принадлежности животных к той или иной экспериментальной группе, оценивает до травмы и в посттравматическом периоде по пятибалльной шкале (от 0 — тяжелое поражение до 4 — нормальная сила или двигательная функция) следующие показатели: сгибание левой и правой передних лап при поднимании животного за хвост; сгибание левой и правой задних лап, если передние конечности находятся на ровной поверхности, а задние поднимаются тягой за хвост; способность противостоять боковому толчку влево и вправо; способность стоять на наклонной поверхности в левой, правой и вертикальной позициях. В трех последних тестах максимальной величиной 4 балла оценивают способность животного стоять на плоскости, наклоненной под углом 40°, 3 балла — 37,5°, 2 балла — 35°, 1 балл — 32,5°, 0 баллов — менее 32,5°. В некоторых лабораториях 4 баллами оценивают возможность стоять на плоскости, наклоненной под углом 45°, 3 балла — 42,5°, 2 балла — 40°, 1 балл — 37,5°, 0 баллов — менее 37,5°. Такие различия обусловлены особенностями используемых моделей ЧМТ, тяжестью моделируемой травмы, отличиями используемого оборудования (на наш взгляд, может иметь значение шероховатость поверхности, на которой находится животное). Общий показатель для каждого животного определяют суммированием баллов, определенных во всех тестах. Метод характеризуется возможностью эффективной статистической обработки данных.

Метод оказался эффективным в оценке степени нарушений двигательной функции после экспериментальной ЧМТ у крыс и, что, по нашему мнению, особо важно, в изучении эффективности проводимого лечения. С помощью этого способа доказан положительный эффект трансплантации гиппокампальных клеток-предшественниц, секретирующих фактор роста нервов (ФРН) [31], комбинированной трансплантации фетальной нервной ткани и внутримозговой инфузии ФРН [39], внутриартериального введения ингибитора кальпаина АК295, тормозящего отсроченную гибель нейронов вследствие ПКС (апоптоза) [35], применения обладающих нейропротективным действием аналогов тиротропин-релизинг гормона (ТРЛ) [13] и других методов лечения экспериментальной ЧМТ.

Дополнительным способом оценки двигательных нарушений у животных с ЧМТ может быть «метод оценки передвижения по бруску». В течение 2 сут до травмы крыс обучают передвигаться по узкому (шириной около 2 см) деревянному бруску. Движение стимулируют ярким светом у одного конца бруска к другому, где расположена темная камера, в которой животное укрывается от света. В посттравматическом периоде от 0 (худший результат) до 4 (лучший результат) с помощью видеозаписи оценивают способность балансировать и оставаться на бруске, постановку конечностей во время движения, частоту соскальзывания лап и возвышение тела относительно бруска [35]. У мышей изучают движение по бруску шириной 6 мм и оценивают число промахов правой задней конечности на каждые 50 шагов [13]. Данные методы оказались информативными в изучении лечебного эффекта соединений АК295 [35] и аналогов ТРЛ [13].

У мышей для оценки динамики посттравматических неврологических нарушений и эффективности лечения экспериментальной ЧМТ используют шкалу Neurological Severity Score (NSS), с помощью которой изучают двигательную функцию, удержание равновесия и некоторые поведенческие реакции (настороженность, поисковое поведение) животных [3]. Шкала предполагает оценку 10 параметров [5, 14, 36, 38]. Невозможность выполнения животным одной из предусмотренных задач оценивают в 1 балл. Максимально возможное число баллов 10 (невозможность выполнить все задачи), минимально возможное — 0 (успешное выполнение всех задач). Оценивают наличие моно- или гемипареза, невозможность передвигаться по бруску шириной 3 см, 2 см, 1 см, невозможность балансировать на бруске шириной 0,5 см, круглом стержне диаметром 0,5 см, невозможность выйти из круга диаметром 30 см, невозможность двигаться в прямом направлении, утрата рефлекса избегания, утрата поискового поведения. Проведенные исследования показали, что данные NSS четко коррелируют с объемом повреждения, определенного с помощью МРТ, а сама шкала является надежным методом оценки тяжести неврологических нарушений у мышей с экспериментальной ЧМТ. Особо подчеркиваются простота шкалы и возможность проведения повторных исследований [3]. С помощью NSS изучена зависимость исхода экспериментальной ЧМТ от АРОЕ-генотипа, подчеркнута роль апополипротеина Е в репарации нервной ткани [5, 36]. Данные NSS использованы для подтверждения положительного влияния ионов  $Mg^{2+}$  на ограничение нейротоксического эффекта глутамата после ЧМТ и улучшение неврологического исхода травмы [14], в оценке нейропротективных возможностей ингибитора NMDA-рецепторов МК801 [38] и др.

#### **Оценка нарушений когнитивных функций.**

Чрезвычайно важной представляется оценка влияния методов лечения ЧМТ на состояние когнитивных функций пострадавшего. Тяжелая и средней тяжести ЧМТ у человека часто обуславливает инвалидизацию при отсутствии грубых очаговых симптомов (нарушения движений, речи) вследствие нарушения

тонких нейропсихических функций, социальную дезадаптацию пострадавшего. Дефицит когнитивных функций у больных связывают с часто возникающим при ЧМТ повреждением гиппокампа [22]. Кроме того, установлена корреляция нарушений памяти с морфологическими изменениями в миндалевидных ядерных комплексах и диэнцефальных структурах [50]. В частности, антероградную амнезию, то есть нарушение памяти на текущие события, после ЧМТ у человека связывают с двусторонним повреждением СА1-отделов гиппокампа [50].

Нарушения когнитивных функций после экспериментальной ЧМТ у крыс и мышей, выявляемые путем оценки пространственной памяти в водном лабиринте Морриса (ВЛМ) [28, 29], также коррелируют с отсроченной гибелью нейронов в СА3 [31, 39] и СА1 [17] отделах гиппокампа. Показано, что возникновение дефицита пространственной памяти после экспериментальной ЧМТ может быть обусловлено апоптозом нейронов зубчатой извилины гиппокампа [18]. Учитывая, что у пострадавших с ЧМТ легкой степени и средней тяжести невозможно сопоставить степень нарушения памяти с выраженностью структурных изменений в мозге вследствие низкой летальности, интересным представляется исследование, в котором показано, что продолжительное нарушение когнитивных функций выявляют при легкой экспериментальной ЧМТ, не сопровождающейся гибелью клеток гиппокампа [24]. Авторы приводят доказательства того, что даже легкая ЧМТ способна вызывать чрезмерное патологическое возбуждение нейронов, что обуславливает нарушение синаптических связей нейронов гиппокампа и, следовательно, функциональный дефект.

ВЛМ представляет собой круглый бак диаметром 140–180 см (в эксперименте на мышах 90 см), заполненный теплой водой, которую делают непрозрачной путем добавления сухого молока, пенопластовой крошки или красителя. В постоянное место бака помещают подвижную платформу диаметром 10 см (в эксперименте на мышах 76 мм), поверхность которой находится на 1–2 см ниже поверхности воды. В течение 2–4 сут до нанесения травмы проводят 20–32 тренировки животных, в которых их обучают находить платформу по внешним визуальным ориентирам. После нанесения травмы оценивают способность животного вспомнить местонахождение платформы. Для этого платформу удаляют, животное помещают в ВЛМ и с помощью компьютеризированной видеосистемы в течение 1 мин оценивают длительность его пребывания в том квадранте бака, где раньше находилась платформа, и число пересечений животным местоположения платформы. Проводить исследование в посттравматическом периоде можно однократно. При другом способе оценки нарушений памяти в ВЛМ платформу после травмы не удаляют. В такой ситуации возможно сравнение в течение нескольких дней времени, которое затрачивают на поиски платформы животные контрольной (ЧМТ без лечения) и основной (ЧМТ + лечение) групп [13, 17, 31, 35, 39]. В посттравматическом периоде можно также изучать обучаемость животных находить платформу

в новом месте, что оценивают по времени, затрачиваемому на ее поиски, после серии тренировок. Технические детали метода подробно описаны при использовании как крыс [31], так и мышей [13].

Использование ВЛМ позволяет точно охарактеризовать как тяжесть экспериментальной ЧМТ, так и эффективность ее лечения. В частности, на модели посттравматической ишемии продемонстрирована эффективность предупреждения ее негативных последствий путем назначения блокаторов мускариновых и NMDA-рецепторов, скополамина и МК-801 [17], доказана положительная роль аналогов ТРЛ [13], сочетания трансплантации фетальной нервной ткани и внутримозговой инфузии ФРН [39] в лечении посттравматических когнитивных расстройств. Таким же способом доказано положительное влияние торможения процессов ПКС в посттравматическом периоде при использовании соединения АК295, ингибитора кальпаина — одного из важных факторов апоптоза на регресс посттравматической ретроградной амнезии [35], а также других методов нейропротекции.

Поскольку расстройства памяти сохраняются после экспериментальной ЧМТ более длительно, чем двигательные нарушения, рекомендуют проводить исследования в ВЛМ через 1 нед [35] или на 11-е сутки [17] после ЧМТ средней тяжести и легкой степени, чтобы имевшийся ранее неврологический дефицит не влиял на способность животных плавать, ухудшая результаты теста.

Другим простым способом оценки когнитивных функций после экспериментальной ЧМТ является использование так называемого «8-лучевого радиального лабиринта» [1, 30]. Это устройство представляет собой восьмиугольную площадку шириной 65 см, от которой отходят 8 «рукавов» размерами 60×10 см. Путем тренировки крыса приучается, используя внешние визуальные ориентиры, находить пищу в конце двух, постоянных для данного животного, «рукавов». Ежедневно после травмы оценивают 12 попыток крысы найти пищу. Исследование прекращают, если животное сделало 6 удачных попыток по истечении 10 мин, отведенных на исследование. Вход в «рукав» без корма расценивают как ошибку долговременной памяти, вход в ранее посещенный «рукав» без корма — как ошибку рабочей (краткосрочной) памяти. Таким образом, расстройства обоих видов памяти могут быть описаны количественно, что создает возможность статистической оценки достоверности различия этих показателей в контрольной и основной группах. Подчеркивается, что двигательные нарушения, обнаруженные в сроки до 5 сут после ЧМТ средней тяжести и легкой степени, не оказывают негативного влияния на достоверность исследования [24].

**Заключение.** Как показывают приведенные данные, предлагаемые методы обеспечивают возможность количественно оценивать морфологические и неврологические характеристики травматической болезни головного мозга в эксперименте. Их использование позволит достоверно оценивать эффективность новых лекарственных средств и способов лечения эк-

спериментальной ЧМТ. Решению этой задачи должно способствовать также совершенствование способов моделирования ЧМТ в эксперименте, направленное на максимальное приближение параметров травмы к клиническим условиям. Конструкция устройств для нанесения травмы должна предусматривать возможность моделирования ее строго определенных тяжести и локализации для предотвращения различий этих параметров у животных, используемых в одном эксперименте.

### Список литературы

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высш. школа, 1991. — 400 с.
2. Beaumont A., Marmarou A., Czigner A. et al. The impact-acceleration model of head injury: injury severity predicts motor and cognitive performance after trauma // *Neurol. Res.* — 1999. — V.21. — P.742–754.
3. Ben-Adani L., Eizenberg O., Cohen Y. et al. Correlation between neurological severity score and T2-weighted MRI in head injured mice // *Rest. Neurol. Neurosci.* — 2000. — V.16, N3–4. — P.242.
4. Chen X.H., Meaney D.F., Xu B.N. et al. Evolution of neurofilament subtype accumulation in axons following diffuse brain injury in the pig // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1999. — V.58. — P.588–596.
5. Chen Y., Lomnitski L., Michaelson D.M., Shohami E. Motor and cognitive deficits in apolipoprotein E-deficient mice after closed head injury // *Neuroscience.* — 1997. — V.80, N4. — P.1255–1262.
6. Chen Y., Lomnitski L., Michaelson D.M. et al. Motor and cognitive deficits in apolipoprotein E-deficient mice after closed head injury // *Neuroscience.* — 1997. — V.80. — P.1255–1262.
7. Chopp M., Chan P.H., Hsu C.Y. et al. DNA damage and repair in central nervous system injury: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop Summary // *Stroke.* — 1996. — V.27, N3. — P.363–369.
8. Clark R.S., Chen J., Watkins S.C. et al. Apoptosis-suppressor gene bcl-2 expression after traumatic brain injury in rats // *J. Neurosci.* — 1997. — V.17, N23. — P.9172–9182.
9. Conti A.C., Raghupathi R., Trojanowski J.Q., McIntosh T.K. Experimental brain injury induces regionally distinct apoptosis during the acute and delayed post-traumatic period // *J. Neurosci.* — 1998. — V.18, N15. — P.5663–5672.
10. Dixon C.E., Lighthall J.W., Anderson T.E. Physiologic, histologic, and cineradiographic characterization of a new fluid-percussion model of experimental brain injury in the rat // *J. Neurotrauma.* — 1988. — V.5. — P.91–104.
11. Dixon C.E., Clifton G.L., Lighthall J.W. et al. A controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat // *J. Neurosci. Methods.* — 1991. — V.39. — P.253–262.
12. 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. — V.67. — P.110–119.
13. Faden A.I., Fox G.B., Fan L. et al. Novel TRH analog improves motor and cognitive recovery after traumatic brain injury in rodents // *Am. J. Physiol.* — 1999. — V.277. — P.1196–1204.
14. Feldman Z., Gurevitch B., Artru A.A. et al. Effect of magnesium given 1 hour after head trauma on brain edema and neurological outcome // *J. Neurosurg.* — 1996. — V.85, N1. — P.131–137.
15. Finnie J. Animal models of traumatic brain injury: a review // *Aust. Vet. J.* — 2001. — V.79, N9. — P.628–633.

16. Foda M.A., Marmarou A. A new model of diffuse brain injury in rats. Part II: Morphological characterization // *J. Neurosurg.* — 1994. — V.80. — P.301-313.
17. Jenkins L.W., Lu Y.-C., Johnston W.E. et al. Combined therapy affects outcomes differentially after mild traumatic brain injury and secondary forebrain ischemia in rats // *Brain Res.* — 1999. — V.817. — P.132-144.
18. Kaya S.S., Mahmood A., Li Y. et al. Apoptosis and expression of p53 response proteins and cyclin D1 after cortical impact in rat brain // *Brain. Res.* — 1999. — V.818, N1. — P.23-33.
19. Kim B.-T., Rao V.L.R., Sailor K.A. et al. Protective effects of glial cell line-derived neurotrophic factor on hippocampal neurons after TBI // *J. Neurosurg.* — 2001. — V.95, N4. — P.674-679.
20. Kotapka M.J., Graham D.I., Adams J.H. et al. Hippocampal pathology in fatal human head injury without high intracranial pressure // *J. Neurotrauma.* — 1994. — V.11. — P.317-324.
21. Laurer H.L., Lenzlinger P.M., McIntosh T.K. Models of traumatic brain injury // *Eur. J. Trauma.* — 2000. — N3. — P.95-110.
22. Levin H.S. Neurobehavioral outcome of closed head injury: implications for clinical trials // *Traumatic Brain Injury: Bioscience and Mechanics* / Eds. F.A. Bandak, R.H. Eppinger, A.K. Ommaya. — Larchmont, NY: «Mary Ann Liebert», 1996. — P.105.
23. Lomnitski L., Kohen R., Chen Y. et al. Reduced levels of antioxidants in brains of apolipoprotein E-deficient mice following closed head injury // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1997. — V.56. — P.669-673.
24. Lyeth B.G., Jenkins L.W., Hamm R.J. et al. Prolonged memory impairment in the absence of hippocampal cell death following traumatic brain injury in the rat // *Brain Res.* — 1990. — V.526. — P.249-258.
25. Marmarou A., Foda M.A., van den Brink W. et al. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics // *J. Neurosurg.* — 1994. — V.80. — P.291-300.
26. McIntosh T.K., Noble L., Andrews B. et al. Traumatic brain injury in the rat: characterization of a midline fluid-percussion model // *Centr. Nerv. Syst. Trauma.* — 1987. — V.4. — P.119-134.
27. McIntosh T.K., Vink R., Noble L. et al. Traumatic brain injury in the rat: Characterization of a lateral fluid-percussion model // *Neuroscience.* — 1989. — V.28. — P.233-244.
28. Morris R.G.M. Spatial localization does not require the presence of local cues // *Lern. Motiv.* — 1981. — V.12. — P.239-260.
29. Morris R.G.M. Developments of a water maze procedure for studying spatial learning in the rat // *J. Neurosci. Methods.* — 1984. — V.11. — P.47-60.
30. Olton D.S., Samuelson R.J. Remembrances of places passed. Spatial memory in rats // *J. Exp. Anim. Behav. Proc.* — 1978. — V.2. — P.97-116.
31. Philips M.F., Mattiasson G., Wieloch T. et al. Neuroprotective and behavioral efficacy of nerve growth factor-transfected hippocampal progenitor cell transplants after experimental traumatic brain injury // *J. Neurosurg.* — 2001. — V.94, N5. — P.765-774.
32. Pohl D., Bittigau P., Ishimaru M.J. et al. N-methyl-D-aspartate antagonists and apoptotic cell death triggered by head trauma in developing rat brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1999. — V.96, N5. — P.2508-2513.
33. Ross D.T., Meaney D.F., Sabol M.K. et al. Distribution of forebrain diffuse axonal injury following inertial closed head injury in miniature swine // *Exp. Neurol.* — 1994. — V.126. — P.291-299.
34. Runnerstam M., Bao F., Huang Y. et al. A new model for diffuse brain injury by rotational acceleration: II. Effects on extracellular glutamate, intracranial pressure, and neuronal apoptosis // *J. Neurotrauma.* — 2001. — V.18, N3. — P.259-273.
35. Saatman K.E., Murai H., Bartus R.T. et al. Calpain inhibitor AK295 attenuates motor and cognitive deficits following experimental brain injury in the rat // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1996. — V.93. — P.3428-3433.
36. Sabo T., Lomnitski L., Nyska A. et al. Susceptibility of transgenic mice expressing human apolipoprotein E to closed head injury: the allele E3 is neuroprotective whereas E4 increases fatalities // *Neuroscience.* — 2000. — V.101, N4. — P.879-884.
37. Shapira Y., Shohami E., Sidi A. et al. Experimental closed head injury in rats: mechanical, pathophysiological, and neurologic properties // *Crit. Care Med.* — 1988. — V.16. — P.258-265.
38. Shapira Y., Yadid G., Cotev S. et al. Protective effect of MK801 in experimental brain injury // *J. Neurotrauma.* — 1990. — V.7, N3. — P.131-139.
39. Sinson G., Voddi M., McIntosh T.K. Combined fetal neural transplantation and nerve growth factor infusion: effects on neurological outcome following fluid-percussion brain injury in the rat // *Neurosurg. Focus.* — 1999. — V.7, N3. — Art.3.
40. Smith D.H., Cecil K.M., Meaney D.F. et al. Magnetic resonance spectroscopy of diffuse brain trauma in the pig // *J. Neurotrauma.* — 1998. — V.15. — P.665-674.
41. Smith D.H., Chen X.H., Pierce J.E.S. et al. Progressive atrophy and neuron death for one year following brain trauma in the rat // *J. Neurotrauma.* — 1997. — V.14. — P.715-727.
42. Smith D.H., Chen X.H., Xu B.N. et al. Characterization of diffuse axonal pathology and selective hippocampal damage following inertial brain trauma in the pig // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1997. — V.56. — P.822-834.
43. Smith D.H., Soares H.D., Pierce J.S. et al. A model of parasagittal controlled cortical impact in the mouse: cognitive and histopathologic effects // *J. Neurotrauma.* — 1995. — V.12. — P.169-178.
44. Springer J.E., Nottingham S.A., McEwen M.L. et al. Caspase-3 apoptotic signaling following injury to the central nervous system // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2001. — V.39, N4. — P.299-307.
45. Tang Y.P., Noda Y., Nabeshima T. Involvement of activation of dopaminergic neuronal system in learning and memory deficits associated with experimental mild traumatic brain injury // *Eur. J. Neurosci.* — 1997. — V.9. — P.1720-1727.
46. Tang Y.P., Noda Y., Hasegawa T., Nabeshima T. A concussive-like brain injury model in mice (II): Selective neuronal loss in the cortex and hippocampus // *J. Neurotrauma.* — 1997. — V.14. — P.863-873.
47. Tang Y.P., Noda Y., Hasegawa T. et al. A concussive-like brain injury model in mice (I): impairment in learning and memory // *J. Neurotrauma.* — 1997. — V.14. — P.851-862.
48. Yakovlev A.G., Knobloch S.M., Fan L. et al. Activation of CPP32-like caspases contributes to neuronal apoptosis and neurological dysfunction after traumatic brain injury // *J. Neurosci.* — 1997. — V.17, N19. — P.7415-7424.
49. Yang X.Y., Yang S.Y., Zhang J.N., Xue L. Experimental study on expression and activation of caspase 3 after acute brain trauma // *Proceedings 12<sup>th</sup> World Congr. of Neurosurgery.* — 2001. — P.155-157.
50. Zola-Morgan S., Squire L.R., Amaral D.G. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 on the hippocampus // *J. Neurosci.* — 1986. — V.6. — P.2950-2967.

**Принципи моделювання черепно-мозкової травми в експерименті***Білошицький В.В.*

Висвітлені сучасні способи моделювання черепно-мозкової травми (ЧМТ) в експерименті, принципи дії та технічні характеристики обладнання. Наведені методи моделювання травматичного пошкодження мозку і оцінки спричинених травмою структурних і функціональних змін. Як надійні морфологічні та неврологічні критерії тяжкості експериментальної ЧМТ і ефективності лікувальних заходів запропоноване комплексне застосування: 1) гістологічного дослідження з визначенням кількості пірамідальних нейронів гіпокампу; 2) оцінки розладів рухової функції; 3) оцінки розладів когнітивних функцій. Проаналізована інформація з проблем моделювання ЧМТ, що міститься в оригінальних наукових повідомленнях та оглядах літератури.

**The principles of experimental traumatic brain injury modelling***Beloshytskiy V.V.*

The contemporary approaches to traumatic brain injury modeling, the principles of functioning and technical characteristics of appropriate equipment are reviewed. The methods describing traumatic brain injury modeling and assessment of brain structural and functional changes caused by trauma are given. Author suggested the combined use of: 1) histological investigation including quantitative estimation of hippocampal pyramidal neurons; 2) assessment of motor dysfunction; 3) assessment of cognitive dysfunction, as reliable morphological and neurological criteria of experimental brain injury severity and therapy efficacy. The information regarding the traumatic brain injury modeling contained in original scientific reports and reviews of literature are analyzed.