

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
СТАТЬИ

ОСОБЕННОСТИ СОМАТОСЕНСОРНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ
У КРЫС ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

© 2019 г. Ю. И. Сысоев^{1, 2, *}, К. А. Крошкина¹, С. В. Оковитый¹

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
Санкт-Петербург, Россия

²Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный
университет, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: susoyev92@mail.ru

Поступила в редакцию 19.03.2019 г.

После доработки 08.04.2019 г.

Принята к публикации 15.04.2019 г.

Проведен анализ кривых соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) у крыс на 7-е сутки после черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Ответы в области первичной и вторичной двигательной коры вызывали с помощью токовой стимуляции седалищного, срединного и тройничного нервов. Для каждого из стимулируемых нервов анализировали латентность и амплитуду пиков N1, P2, N2, P3 и N3, а также рассчитывали длительности и амплитуды межпиковых интервалов. Показано, что одностороннее травматическое повреждение двигательной коры и нижележащих областей не приводит к достоверному снижению количества пиков на кривых ССВП по сравнению с интактными животными, однако у части наблюдали отсутствие ранних ответов в области травмы ипсилатерально к месту стимуляции. По сравнению с интактной группой, у крыс с ЧМТ была снижена амплитуда как ранних (N1, P2), так и поздних ответов (N2, P2, N3) на стимуляцию, а также увеличивалась латентность ранних ответов ССВП и снижалась поздних. Такие изменения были характерны не только для области травмы, но и для близлежащих участков коры, а также для противоположного полушария. Полученные данные свидетельствуют о том, что модель контролируемого кортикального удара имеет электрофизиологические сходства с картиной черепно-мозговой травмы у человека.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, соматосенсорные вызванные потенциалы, седалищный нерв, срединный нерв, тройничный нерв

DOI: 10.1134/S0869813919060074

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из ведущих причин смертности и стойкой утраты трудоспособности населения, как в РФ, так и за рубежом. Последствиями травматического повреждения мозга являются двигательные нарушения, ухудшение запоминания или потеря памяти, аффективные расстройства, снижение работоспособности, эпилепсия и другие нарушения [1].

Одним из методов моделирования черепно-мозговой травмы у лабораторных животных, широко применяющимся в нейрофизиологических и фармакологических исследованиях, является метод контролируемого кортикального удара. Принцип метода состоит в том, что после предварительной трепанации черепа, с помощью помпового механизма (или груза, находящегося внутри трубки) наносится контролируемый по мощности и по силе удар по неповрежденной твердой мозго-

вой оболочке [2]. Патобиология травмы, вызываемой контролируемым кортикальным ударом, во многом сходна с изменениями, наблюдаемыми в клинической практике и характеризующимися церебральным отеком [3], повышением внутричерепного давления [4], снижением мозгового кровотока [5], а также нейроэндокринными метаболическими нарушениями [6].

Изучение патогенеза ЧМТ и эффективности фармакотерапевтических вмешательств традиционно проводят с использованием поведенческих и функциональных тестов [7, 8], биохимических методов анализа [9], гистологических исследований [10], а также нейрофизиологических методик [11, 12].

В клинической практике при ведении пациентов, перенесших черепно-мозговую травму, широко применяют метод электроэнцефалографии, дающий возможность качественного и количественного анализа функционального состояния головного мозга и его реакций при действии раздражителей [13, 14]. В частности, используется метод вызванных потенциалов (ВП) мозга, который основан на регистрации электрических ответов мозга на зрительные, слуховые или соматосенсорные стимулы. Регистрация и анализ вызванных потенциалов является неотъемлемой частью диагностики больных, перенесших ЧМТ, поскольку дает возможность получить объективную информацию о функциональном состоянии различных структур головного мозга [15].

Целью данной работы был поиск характерных изменений параметров кривых ССВП, возникающих при травматическом повреждении головного мозга у крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили в соответствии с принципами Базельской декларации, Приказом Минздрава РФ от 01.04.16 г. № 199н “Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики” и рекомендациями биоэтической комиссии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Крыс содержали в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде. Все животные были взяты из одной партии и прошли карантин в течение 14 сут.

Эксперименты выполнены на 14-ти белых беспородных крысах самцах массой 250–300 г, полученных из ФГУП ПЛЖ “Рапполово” (Ленинградская область), разделенных на две группы (интактную и контрольную). В обеих экспериментальных группах было по 7 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 объединяли 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. Координаты планируемого расположения электродов определяли с помощью стереотаксического атласа мозга крысы [16]. 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). Референтный электрод устанавливали в носовую кость, заземляющий — под кожу в области шеи.

Далее крысам интактной группы осуществляли имплантацию кортикографических электродов и вкручивание фиксирующих винтов в соответствующие отвер-

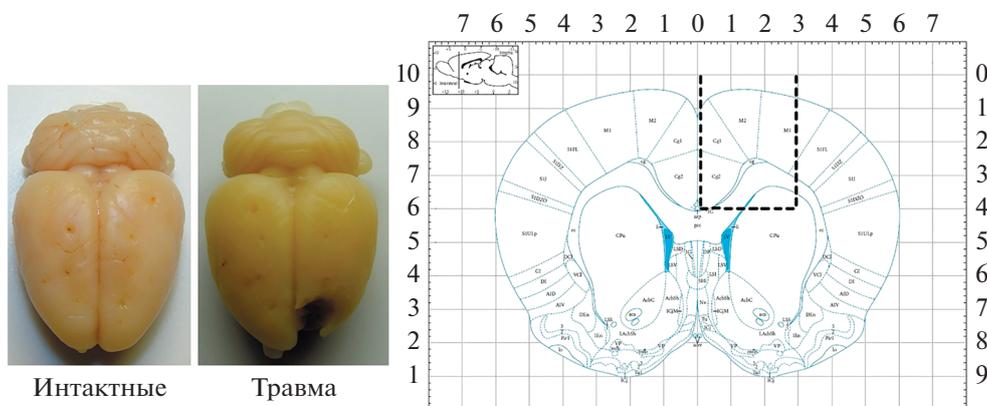


Рис. 1. Слева – головной мозг крыс интактной и контрольной группы на 7-е сутки. На поверхности мозга видны следы от электродов и фиксирующих винтов. Справа – схематичное расположение структур головного мозга крысы на 2.0 роstralнее брегмы [16]. Пунктиром обозначен ход травмирующего поршня при нанесении удара.

ствия, а у животных контрольной группы эту манипуляцию проводили после моделирования черепно-мозговой травмы.

ЧМТ моделировали в соответствии с описанной ранее методикой [8] (рис. 1). У животных проводили трепанацию черепа в левой лобной части над зоной сенсомоторной коры. Координаты центра трепанационного отверстия: AP = 2.0, ML = 1.5. 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 весом 50 г. Высверленную пластину возвращали на место, имплантировали электроды и вкручивали фиксирующие винты. Дополнительную фиксацию конструкций на черепе осуществляли с помощью стоматологической пластмассы Виллакрил С (Zhermask, Италия). После этого ушивали разрез кожи, проводили антисептическую обработку швов и прилежащих областей.

Тестирование животных осуществляли на 7-е сутки после травмы. Кортикографическое исследование проводили с помощью 8-канального энцефалографа Нейрон-Спектр-1 (“Нейрософт”, Россия). Перед регистрацией вызванных потенциалов животных наркотизировали внутривенным введением хлоралгидрата (400 мг/кг). Осуществляли токовую стимуляцию *n. sciaticus*, *n. medianus* и *n. trigeminus* поочередно с правой и левой стороны с помощью токового стимулятора “Нейро-МВП” (“Нейрософт”, Россия) (сила тока – 2 мА, прямоугольная волна, длительность стимула – 0.1 мс, частота – 1 Гц). Выбор параметров стимуляции, достаточных для вызова выраженного моторного ответа, был основан на литературных данных [17] с изменениями после собственных предварительных исследований.

Анализ кривых вызванных потенциалов проводили с помощью программы “Нейрон-Спектр-ДВП.NET” (“Нейрософт”, Россия). Регистрацию ответов коры при стимуляции седалищного нерва осуществляли в области электродов С3 и С4 (первичная двигательная кора), а при стимуляции срединного нерва – FP1 и FP2 (вторичная двигательная кора) [17]. При электрической стимуляции *n. trigeminalis* ответ возникает в височных областях коры [17], однако в данном исследовании мы анализировали ССВП с электродов FP1 и FP2 (вторичная двигательная кора). Выбор данного локуса регистрации ответов был обусловлен интересом оценки функциональных связей между височной и вторичной двигательной корой, поскольку возникаю-

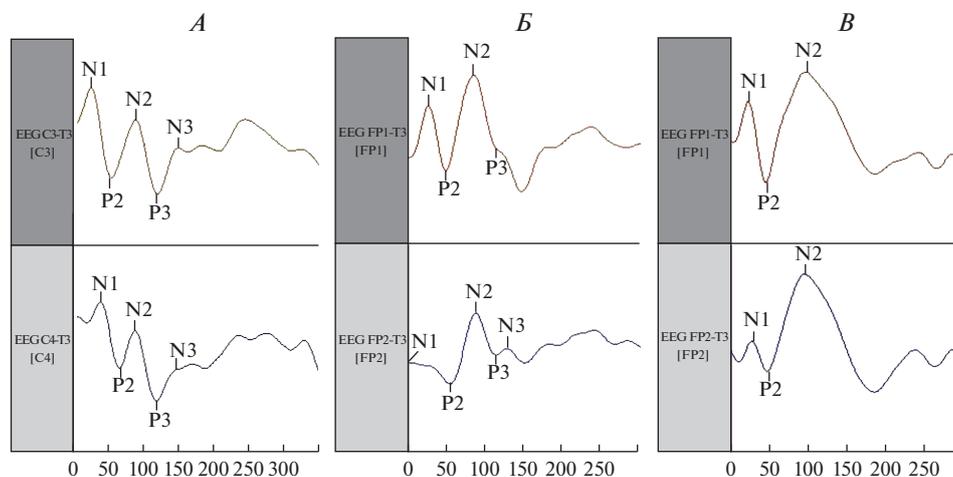


Рис. 2. Кривые ССВП здоровых крыс при правосторонней стимуляции *n. sciaticus* (А), *n. medianus* (Б) и *n. trigeminalis* (В). Красным выделены кривые ответов коры, расположенной контралатерально к месту стимуляции.

щие в височной коре ССВП распространяются на соседние области, в том числе, и на вторичную двигательную кору. Длительность эпохи анализа – 350 мс, количество усреднений – 30. Для каждого из стимулируемых нервов оценивали латентность и амплитуду пиков N1, P2, N2, P3 и N3, а также рассчитывали длительности и амплитуды межпиковых интервалов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы GraphPad Prism 7.00. Осуществляли проверку нормальности распределения количественных признаков при малом числе наблюдений с использованием W-критерия Шапиро–Уилка, оценивали значимость различий при распределении, отличном от нормального количественных признаков с помощью *t*-критерия Стьюдента, а при ненормальном распределении – с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кривые соматосенсорных вызванных потенциалов здоровых крыс при стимуляции *n. sciaticus*, *n. medianus* и *n. trigeminalis*. При электрической стимуляции тройничного нерва у здоровых крыс в области электродов С3 и С4 (первичная двигательная кора) наблюдали ответы в виде пиков N1 ($\approx 20/30$ мс, 66/35 мкВ), P2 ($\approx 50/60$ мс, 171/88 мкВ), N2 ($\approx 80/85$ мс, 113/68 мкВ), P3 ($\approx 110/110$ мс, 94/81 мкВ) и N3 ($\approx 140/140$, 64/58 мкВ), обнаруживаемых на кривых ССВП (в скобках указаны примерные латентности и амплитуды данных пиков для контралатерального и ипсилатерального к месту стимуляции полушарий) (рис. 2А). При стимуляции срединного и тройничного нервов наблюдали аналогичные пики. Для срединного нерва были характерны пики: N1 ($\approx 20/30$ мс, 23/7 мкВ), P2 ($\approx 40/50$ мс, 45/27 мкВ), N2 ($\approx 75/80$ мс, 53/38 мкВ), P3 ($\approx 105/105$ мс, 35/30 мкВ) и N3 ($\approx 120/120$, 29/18 мкВ) (рис. 2Б). А для тройничного: N1 ($\approx 20/5$ мс, 40/20 мкВ), P2 ($\approx 40/50$ мс, 60/44 мкВ), N2 ($\approx 70/80$ мс, 40/38 мкВ), P3 ($\approx 90/90$ мс, 15/15 мкВ) и N3 ($\approx 110/110$, 60/50 мкВ) (рис. 2В).

Травматическое повреждение зоны двигательной коры и нижележащих отделов левого полушария не уменьшало количество пиков кривых ССВП, однако у крыс с

Таблица 1. Наличие пиков N1, P2, N2, P3 и N3 крыс при стимуляции *n. trigeminalis*, *n. sciaticus* и *n. trigeminalis* на 7-е сутки после травмы

Отведение	N1		P2		N2		P3		N3	
	интакт	травма								
Правый <i>n. sciaticus</i>										
C3	6/7	5/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	6/7	7/7
C4	6/7	5/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	6/7	6/7
Левый <i>n. sciaticus</i>										
C3	6/7	4/7	7/7	7/7	7/7	7/7	6/7	7/7	5/7	7/7
C4	6/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	6/7	6/7	5/7
Правый <i>n. medianus</i>										
FP1	6/7	7/7	7/7	7/7	7/7	6/7	6/7	5/7	5/7	4/7
FP2	5/7	7/7	7/7	7/7	6/7	7/7	6/7	5/7	6/7	4/7
Левый <i>n. medianus</i>										
FP1	6/7	7/7	7/7	6/7	7/7	6/7	6/7	7/7	5/7	7/7
FP2	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	5/7	7/7	4/7	7/7
Правый <i>n. trigeminalis</i>										
FP1	7/7	7/7	7/7	6/7	2/7	4/7	2/7	4/7	4/7	3/7
FP2	7/7	7/7	7/7	6/7	2/7	4/7	2/7	4/7	4/7	4/7
Левый <i>n. trigeminalis</i>										
FP1	7/7	5/7	7/7	6/7	5/7	5/7	4/7	5/7	5/7	5/7
FP2	6/7	5/7	7/7	6/7	5/7	5/7	3/7	4/7	4/7	3/7

ЧМТ при стимуляции левого *n. sciaticus* пик N1 в травмированном полушарии наблюдался только у 4-х из 7 крыс, в то время как в здоровом (контрлатеральном) – у всех. При стимуляции тройничного нерва как с правой, так и с левой стороны, у многих животных отсутствовали ответы N2, P3 и N3 (табл. 1), что может быть связано с тем, что при такой стимуляции ответ возникает в участках коры, расположенных значительно латеральнее электродов FP1 и FP2 [17].

Параметры ответов первичной двигательной коры крыс с ЧМТ при стимуляции *n. sciaticus*. Травматическое повреждение зоны сенсомоторной коры у крыс приводило к достоверному снижению амплитуды пика P2 травмированного полушария на 66% ($p < 0.05$) при стимуляции правого *n. sciaticus* по сравнению с интактной группой (рис. 3). Аналогично, на 58% снижалась амплитуда пика P3 ($p < 0.05$) в ипсилатеральном полушарии (рис. 3).

У крыс с ЧМТ уменьшались латентности пиков N2, P3 и N3 стороны повреждения при контрлатеральной стимуляции на 11% ($p < 0.05$), 19% ($p < 0.01$) и 14% ($p < 0.01$) соответственно (табл. 2). Также наблюдали снижение латентности поздних ответов здорового (ипсилатерального) полушария: на 15% ($p < 0.01$) пика P3 и на 17% ($p < 0.01$) пика N3 (табл. 2).

При стимуляции левого *n. sciaticus* с ипсилатеральной стороны (травмированное полушарие) уменьшались латентности пиков P2, N2 и P3 ($p < 0.01$ во всех 3-х случаях) на 37, 24 и 17% по сравнению с интактными животными (табл. 2). В области здорового полушария на 15% снижалась латентность пика N3 ($p < 0.01$) (табл. 2).

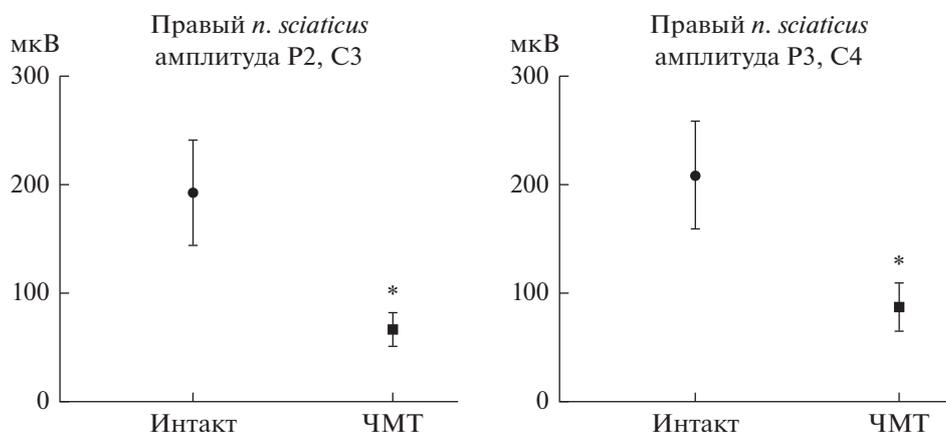


Рис. 3. Амплитуды пиков P2 и P3 ответов травмированного и здорового полушария при стимуляции правого *n. sciaticus*. * – $p < 0.05$.

Параметры ответов вторичной двигательной коры при стимуляции *n. medianus*.

У крыс с ЧМТ амплитуда пика P2 со стороны повреждения при стимуляции левого *n. medianus* достоверно ($p < 0.05$) уменьшалась на 50% по сравнению с интактными животными. Со стороны здорового полушария отмечали снижение амплитуды пика P3 на 74% ($p < 0.05$) (рис. 4). Также уменьшалась амплитуда межпикового интервала N2–P3 здорового полушария на 73% ($p < 0.05$) (табл. 4).

При стимуляции правого *n. medianus* уменьшалась амплитуда пика P2 на 65% ($p < 0.05$) с ипсилатеральной стороны, а также пика P3 на 73% ($p < 0.05$) с контралатеральной стороны (рис. 4). С поврежденной стороны наблюдали снижение амплитуды межпиковых интервалов N1–P2 и P2–N2 на 64% ($p < 0.05$) и 66% ($p < 0.05$) соответственно, а со стороны здорового полушария межпикового интервала N2–P3 на 70% ($p < 0.01$) аналогично результатам, полученным при стимуляции левого *n. medianus* (табл. 4).

Травматическое повреждение мозга у крыс приводило к увеличению латентности пика N1 с ипсилатеральной стороны при стимуляции левого *n. medianus* на 50% ($p < 0.01$), а также межпикового интервала P3–N3 на 35% ($p < 0.05$) (табл. 2). Но при этом наблюдал уменьшение длительности других межпиковых интервалов: N2–P3 здорового полушария на 42% ($p < 0.05$) (табл. 3). При стимуляции правого *n. medianus* аналогично уменьшалась длительность межпикового интервала P2–N2 травмированного полушария на 31% ($p < 0.05$) (табл. 3).

Параметры ответов вторичной двигательной коры при стимуляции *n. trigeminalis*.

При стимуляции левого *n. trigeminalis* отмечали снижение амплитуды пиков поздних ответов P3 и N3 травмированного полушария на 66% ($p < 0.01$) и на 87% ($p < 0.05$) у крыс с ЧМТ по сравнению с интактной группой, в то время как достоверных изменений латентностей пиков ранних и поздних ответов не наблюдали (рис. 4). Достоверных различий в значениях амплитуд, латентностей и межпиковых интервалов при стимуляции правого *n. trigeminalis* травмированных крыс по сравнению со здоровыми получено не было (рис. 4).

Таблица 2. Латентности пиков N1, P2, N2, P3 и N3 крыс при стимуляции *n. sciaticus*, *n. medianus* и *n. trigeminalis* на 7-е сутки после травмы

Отведение	N1		P2		N2		P3		N3	
	интакт	травма	интакт	травма	интакт	травма	интакт	травма	интакт	травма
Правый <i>n. sciaticus</i>										
C3	18.8 ± 3.4	23.0 ± 1.9	50.0 ± 2.0	65.8 ± 15.6*	80.0 ± 1.9	71.4 ± 3.0*	115.9 ± 3.2	93.9 ± 3.5**	144.3 ± 3.8	123.5 ± 3.9**
C4	24.2 ± 3.4	27.2 ± 2.1	56.1 ± 3.9	80.2 ± 20.6	79.2 ± 3.7	71.8 ± 2.4	111.8 ± 2.4	94.8 ± 3.1**	142.5 ± 4.2	117.8 ± 1.6**
Левый <i>n. sciaticus</i>										
C3	33.9 ± 6.0	13.7 ± 3.4	65.9 ± 6.7	41.6 ± 2.5**	90.6 ± 5.9	68.4 ± 4.0*	109.1 ± 1.6	90.1 ± 4.3**	137.0 ± 5.2	121.8 ± 7.2
C4	21.3 ± 1.7	20.2 ± 2.8	47.4 ± 2.4	47.3 ± 2.5	79.2 ± 4.0	73.14 ± 3.8	107.0 ± 4.8	94.3 ± 4.0	134.0 ± 5.3	114.5 ± 5.5*
Правый <i>n. medianus</i>										
FP1	19.9 ± 3.4	19.6 ± 2.5	41.6 ± 3.8	42.8 ± 1.8	74.7 ± 4.2	64.7 ± 2.9	105.0 ± 6.4	84.9 ± 4.3	118.9 ± 6.2	109.5 ± 12.0
FP2	24.4 ± 4.9	22.2 ± 4.7	50.2 ± 4.8	51.8 ± 2.7	76.2 ± 6.5	76.7 ± 3.7	105.9 ± 6.1	94.8 ± 3.2	129.3 ± 6.8	115.6 ± 1.6
Левый <i>n. medianus</i>										
FP1	11.7 ± 1.7	23.5 ± 2.0**	47.4 ± 3.7	48.7 ± 4.1	77.8 ± 6.0	73.7 ± 6.2	103.8 ± 6.3	98.0 ± 7.7	124.6 ± 9.5	129.0 ± 7.6
FP2	16.2 ± 3.6	15.9 ± 3.9	43.5 ± 2.1	45.7 ± 3.2	75.3 ± 3.8	74.9 ± 6.9	107.9 ± 6.4	94.9 ± 9.6	124.7 ± 9.0	121.3 ± 10.3
Правый <i>n. trigeminalis</i>										
FP1	21.8 ± 2.8	30.2 ± 3.0	44.1 ± 2.4	56.7 ± 6.2	77.6 ± 7.6	62.8 ± 2.2	90.4 ± 4.4	93.9 ± 5.4	104.0 ± 3.9	128.6 ± 3.7
FP2	24.3 ± 2.5	23.7 ± 3.8	47.5 ± 2.1	46.0 ± 1.7	68.6 ± 1.4	64.9 ± 3.4	91.4 ± 7.4	86.6 ± 2.7	108.9 ± 7.4	115.3 ± 4.5
Левый <i>n. trigeminalis</i>										
FP1	20.6 ± 5.2	23.9 ± 3.5	43.7 ± 4.0	40.0 ± 6.0	65.3 ± 8.4	58.2 ± 6.7	80.0 ± 8.4	89.6 ± 5.7	113.3 ± 10.0	115.6 ± 6.4
FP2	22.9 ± 4.4	17.8 ± 5.2	41.2 ± 5.4	37.3 ± 5.9	67.8 ± 6.4	60.8 ± 5.7	77.2 ± 12.8	86.6 ± 7.9	110.6 ± 14.0	118.7 ± 12.7

Здесь и в последующих таблицах * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенных экспериментах установлено, что травматическое повреждение зоны сенсомоторной коры у крыс не уменьшает количество пиков кривых ССВП. Однако наблюдалась тенденция, что при стимуляции левого *n. sciaticus* пик N1 в травмированном полушарии возникал только у 4 из 7 крыс, в то время как в здоровом (контралатеральном) – у всех животных. В исследовании Mikite K. et al. было показано, что несмотря на то, что хлоралгидрат несколько изменяет форму ССВП у крыс при соматосенсорной стимуляции, пики, обнаруживаемые при использовании других анестетиков, например, кетамина, тиопентала и уретана, остаются аналогичными [18]. Следовательно, описанная особенность не является следствием использования хлоралгидрата в качестве анестетика. Данные изменения могут свидетельствовать о функциональном нарушении межполушарных связей первичной двигательной коры, возникающих вследствие повреждения мозолистого тела (*corpus callosum*), лежащего непосредственно под двигательной корой [16]. У человека отсутствие двусторонних ранних ответов коры является не только характерным для тяжелой ЧМТ, но и является предиктором неблагоприятного исхода. Так, мета-анализ, включающий в себя 41 исследование с участием больных в коматозном состоянии после черепно-мозговой травмы показал, что отсутствие у пациента двустороннего кортикального ответа N20 сопряжено с 95% вероятностью его гибели или развития последующего вегетативного состояния [19]. Нами не анализировалась выживаемость животных в последующие дни после травмы, однако вопрос о ценности отсутствия билатеральных ответов в качестве предиктора неблагоприятного исхода на данной модели может быть поставлен в будущих исследованиях.

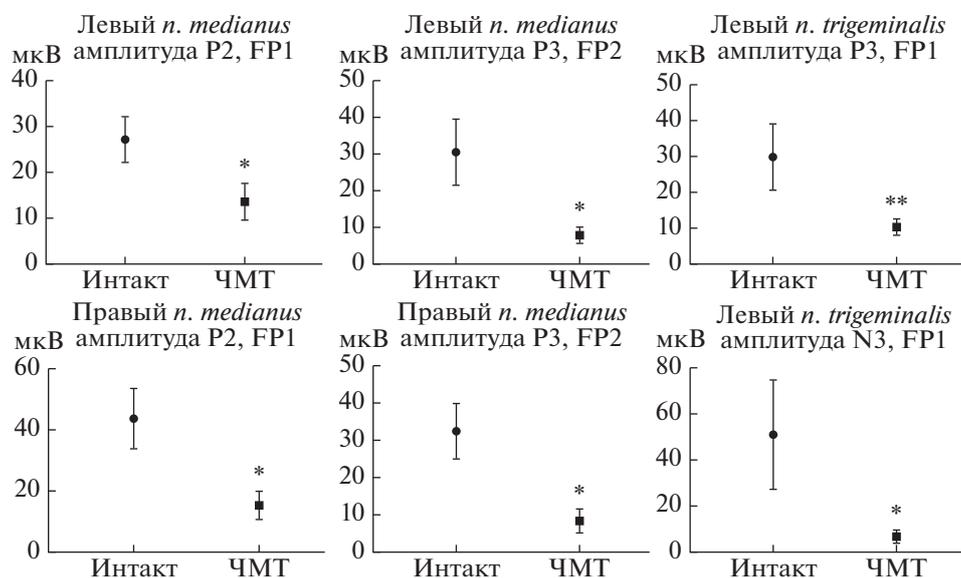


Рис. 4. Амплитуды ранних и поздних ответов травмированного и здорового полушария при стимуляции *n. medianus* и *n. trigeminalis*. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Снижение амплитуды ВП коры при соматосенсорной стимуляции является характерным признаком травматического [20], а также ишемического повреждения головного мозга [21] и на данной модели может быть связано в основном со значительной гибелью клеток, продуцирующих в норме ответ на стимуляцию. В исследовании Е.В. Половникова и соавт. на модели тяжелой ЧМТ у крыс было показано, что травматическое унилатеральное повреждение головного мозга сопровождается 5-кратным снижением амплитуд ССВП на стороне повреждения на 1-е сутки с восстановлением на треть к 21-м суткам после травмы. Однако в отличие от полученных нами результатов в данном исследовании описанные изменения были характерны только для травмированного полушария и не относились к интактному, что может быть связано с тем, что авторы использовали методику, повреждающую кору головного мозга, без повреждения нижележащих структур, осуществляющих межполушарные связи [20].

Увеличение латентности пиков, а также удлинение межпиковых интервалов описано для травматического повреждения головного мозга крыс и, как предполагается, может быть связано с процессом демиелинизации, распространенным при ЧМТ [22]. Сходная картина с увеличением латентности пиков ВП наблюдается при рассеянном склерозе, сопровождающимся снижением миелинизации аксонов [23]. Однако в нашем исследовании показано, что травматическое повреждение двигательной коры и нижележащих структур приводит к уменьшению латентностей поздних корковых ответов при стимуляции *n. sciaticus* и *n. medianus* как в контрлатеральном, так и в ипсилатеральном полушарии. Это может быть связано с повреждением нижележащих структур, в норме оказывающих тормозное действие на первичную и вторичную двигательную кору. Одной из таких структур является бледный шар (*globus pallidus*) (а точнее, его внутренняя или медиальная часть, *globus pallidus internal*), являющийся частью кортико-стриато-таламо-кортикальной петли [24]. Нейроны бледного шара

Таблица 3. Длительность межпиковых интервалов N1–P2, P2–N2, N2–P3 и P3–N3 крыс при стимуляции *n. sciaticus*, *n. medianus* и *n. trigeminalis* на 7-е сутки после травмы

Отделение	N1–P2, мс		P2–N2, мс		N2–P3, мс		P3–N3, мс	
	интакт	травма	интакт	травма	интакт	травма	интакт	травма
<i>Правый n. sciaticus</i>								
C3	31.3 ± 5.3	24.2 ± 4.2	30.0 ± 3.1	23.3 ± 2.7	35.9 ± 3.5	22.5 ± 2.6**	28.6 ± 3.3	29.7 ± 3.8
C4	32.0 ± 5.4	25.5 ± 5.2	23.1 ± 1.6	20.8 ± 1.7	32.7 ± 4.8	23.1 ± 2.7	31.1 ± 3.5	25.7 ± 1.2
<i>Левый n. sciaticus</i>								
C3	35.5 ± 5.9	31.9 ± 3.4	24.7 ± 4.0	26.9 ± 4.0	23.3 ± 3.8	21.7 ± 3.2	27.7 ± 3.6	31.6 ± 5.6
C4	27.7 ± 1.9	27.1 ± 1.0	31.8 ± 3.1	25.9 ± 3.0	27.8 ± 5.6	24.1 ± 2.6	24.5 ± 3.3	22.4 ± 4.1
<i>Правый n. medianus</i>								
FP1	24.2 ± 1.5	23.1 ± 1.5	33.1 ± 4.1	22.9 ± 1.3*	32.0 ± 4.1	25.8 ± 4.2	17.0 ± 5.5	27.3 ± 7.3
FP2	29.1 ± 4.4	29.6 ± 3.6	29.5 ± 6.8	24.9 ± 1.3	33.2 ± 5.8	19.6 ± 1.8	23.4 ± 3.2	21.2 ± 2.0
<i>Левый n. medianus</i>								
FP1	35.7 ± 4.4	25.2 ± 2.7	30.4 ± 4.6	24.9 ± 3.1	27.9 ± 1.5	27.4 ± 4.9	20.1 ± 2.8	30.8 ± 2.7*
FP2	27.2 ± 1.9	29.8 ± 3.7	31.8 ± 3.8	29.2 ± 4.2	34.4 ± 5.1	20.0 ± 2.7*	19.3 ± 2.6	26.3 ± 3.4
<i>Правый n. trigeminalis</i>								
FP1	22.3 ± 1.4	28.6 ± 6.5	41.2 ± 12.3	15.8 ± 2.3	12.8 ± 3.2	26.4 ± 2.3	18.8 ± 1.8	34.0 ± 4.0
FP2	22.9 ± 2.1	25.2 ± 1.8	27.4 ± 2.7	18.5 ± 3.8	22.8 ± 8.8	18.0 ± 4.5	23.9 ± 7.7	28.7 ± 2.4
<i>Левый n. trigeminalis</i>								
FP1	23.1 ± 2.9	21.7 ± 2.8	21.9 ± 3.7	20.1 ± 1.2	19.3 ± 4.6	27.5 ± 3.3	31.0 ± 6.7	26.01 ± 6.6
FP2	22.4 ± 0.6	23.3 ± 0.4	28.8 ± 4.5	25.5 ± 2.9	13.1 ± 5.0	26.9 ± 5.3	31.0 ± 5.8	39.4 ± 11.5

Таблица 4. Амплитуда межпиковых интервалов N1–P2, P2–N2, N2–P3 и P3–N3 крыс при стимуляции *n. sciaticus*, *n. medianus* и *n. trigeminalis* на 7-е сутки после травмы

Отделение	N1–P2, мкВ		P2–N2, мкВ		N2–P3, мкВ		P3–N3, мкВ	
	интакт	травма	интакт	травма	интакт	травма	интакт	травма
<i>Правый n. sciaticus</i>								
C3	211.7 ± 53.4	60.0 ± 18.1*	124.8 ± 41.6	71.7 ± 27.4	112.9 ± 30.1	56.1 ± 27.7	70.9 ± 15.2	42.8 ± 10.6
C4	86.2 ± 11.2	84.4 ± 29.5	78.3 ± 26.7	42.5 ± 6.1	106.1 ± 25.4	45.2 ± 11.5*	63.8 ± 7.5	53.1 ± 14.4
<i>Левый n. sciaticus</i>								
C3	93.5 ± 21.1	69.0 ± 32.0	60.3 ± 22.6	78.0 ± 25.9	58.5 ± 15.6	46.4 ± 24.8	53.3 ± 16.5	40.4 ± 12.6
C4	163.6 ± 16.9	171.5 ± 31.5	105.8 ± 31.5	94.2 ± 18.3	78.1 ± 16.2	49.5 ± 14.5	49.4 ± 19.5	28.9 ± 8.0
<i>Правый n. medianus</i>								
FP1	46.1 ± 11.8	16.8 ± 4.2*	55.6 ± 16.2	19.0 ± 5.9*	41.3 ± 15.1	12.2 ± 5.5	9.0 ± 4.0	13.8 ± 5.9
FP2	27.4 ± 7.3	23.6 ± 5.9	44.7 ± 15.9	21.6 ± 2.9	37.8 ± 6.8	11.2 ± 2.3**	18.6 ± 3.1	14.6 ± 6.7
<i>Левый n. medianus</i>								
FP1	27.2 ± 5.4	13.9 ± 4.0	33.0 ± 12.6	19.7 ± 6.9	30.9 ± 9.9	14.0 ± 4.3	15.5 ± 7.4	15.5 ± 2.5
FP2	47.5 ± 6.7	30.8 ± 11.0	53.6 ± 14.6	25.2 ± 7.5	30.7 ± 9.1	8.3 ± 2.1*	9.9 ± 2.8	14.8 ± 4.9
<i>Правый n. trigeminalis</i>								
FP1	62.5 ± 18.2	19.7 ± 6.6	40.0 ± 33.0	6.8 ± 4.0	6.4 ± 6.2	23.9 ± 7.7	5.2 ± 3.3	16.8 ± 8.0
FP2	37.3 ± 13.0	31.1 ± 6.3	28.8 ± 24.6	13.2 ± 6.3	4.5 ± 0.9	10.0 ± 5.2	4.3 ± 1.5	23.9 ± 8.6
<i>Левый n. trigeminalis</i>								
FP1	40.5 ± 13.3	10.9 ± 3.6	46.2 ± 19.4	15.0 ± 8.6	19.6 ± 7.7	8.1 ± 1.5	39.3 ± 18.0	6.5 ± 2.9
FP2	52.5 ± 20.3	43.4 ± 23.7	36.5 ± 15.2	36.6 ± 21.6	11.1 ± 7.2	7.4 ± 2.9	41.9 ± 16.6	21.6 ± 11.2

относятся к числу тормозных за счет выделения ГАМК в синапсах на нейронах таламуса в переднем вентральном и вентролатеральном ядрах, в результате чего угнетается функция передачи нервных импульсов от таламуса к моторной коре. Активность *globus pallidus*, в свою очередь, тормозится ГАМК-ергическими клетками хвостатого ядра (*caudate nucleus*) и скорлупы (*putamen*), образующими неостриатум [25]. Травматическое повреждение бледного шара с последующим выключением его тормозной функции может приводить к активации глутаматергических таламо-кортикальных связей. Эти функциональные изменения могут приводить к уменьшению латентностей поздних ответов двигательной коры при соматосенсорной стимуляции. Кроме того, у испытуемых животных с ЧМТ в области очага повреждения и близлежащих участков коры уменьшались амплитуды не только ранних, но и поздних ответов N3 и P3, генерируемых нижележащими структурами [15], что еще раз подтверждает повреждение последних. Регистрация и анализ ответов в области вторичной двигательной коры при стимуляции n. trigeminalis на данной модели не позволили выявить достоверных нарушений функциональных связей между височной корой и близлежащими участками. Однако стоит отметить достоверное уменьшение амплитуд поздних пиков при данной стимуляции у травмированных животных по сравнению с интактными. Аналогичные изменения наблюдались и в других участках коры, например, в области первичной двигательной коры при стимуляции n. sciaticus, что складывается в общую картину, возникающую при повреждении отделов головного мозга, расположенных под двигательной корой.

Таким образом, травматическое повреждение зоны двигательной коры у крыс, а также нижележащих отделов методом контролируемого кортикального удара приводит к характерным изменениям параметров кривых ССВП, сходным с наблюдаемыми при ЧМТ у человека. Это сходство позволяет говорить о том, что использованная в настоящем исследовании модель может быть пригодна для проведения нейрофизиологических и фармакологических исследований.

ВЫВОДЫ

1) Одностороннее травматическое повреждение зоны двигательной коры и нижележащих отделов у крыс не приводит к достоверному снижению количества пиков на кривых ССВП по сравнению с интактными животными, однако у части животных может наблюдаться отсутствие двусторонних ранних ответов.

2) У крыс с ЧМТ снижается амплитуда как ранних (N1, P2), так и поздних ответов (N2, P2, N3) в ответ на стимуляцию седалищного, срединного и тройничного нервов.

3) У травмированных животных наблюдается увеличение латентности ранних ответов ССВП и снижение поздних.

4) Изменения латентностей и амплитуд ответов характерны не только для области травмы, но и для близлежащих участков коры и противоположного полушария.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда содействия инновациям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wilson L., Stewart W., Dams-O'Connor K., Diaz-Arrastia R., Horton L., Menon D.K., Polinder S. The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury. *Lancet Neurol.* 16(10): 813–825. 2017.
2. Dixon C.E., Clifton G.L., Lighthall J.W., Yaghtmai A.A., Hayes R.L. A controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat. *J. Neurosci. Methods.* 39(3): 253–62. 1991.

3. *Unterberg A.W., Stroop R., Thomale U.W., Kiening K.L., Päuser S., Vollmann W.* Characterisation of brain edema following “controlled cortical impact injury” in rats. *Acta Neurochir. Suppl.* 70: 106–8. 1997.
4. *Clausen F., Hillered L.* Intracranial pressure changes during fluid percussion, controlled cortical impact and weight drop injury in rats. *Acta Neurochir. (Wien)*. 147(7): 775–80. 2005.
5. *Bryan R.M. Jr., Cherian L., Robertson C.* Regional cerebral blood flow after controlled cortical impact injury in rats. *Anesth. Analg.* 80(4): 687–95. 1995.
6. *Prasad M.R., Ramaiah C., McIntosh T.K., Dempsey R.J., Hipkens S., Yurek D.* Regional levels of lactate and norepinephrine after experimental brain injury. *J. Neurochem.* 63(3): 1086–94. 1994.
7. *Isaev N.K., Novikova S.V., Stelmashook E.V., Barskov I.V., Silachev D.N., Khaspekov L.G., Skulachev V.P., Zorov D.B.* Mitochondria-targeted plastoquinone antioxidant skqrl decreases trauma-induced neurological deficit in rat // *Biochemistry (Moscow)*. 77(9): 996–999. 2012.
8. *Сысоев Ю.И., Оковитый С.В., Узугбунам Б.Ч.* Влияние нового производного диэтиламиноэтанола на выраженность неврологического дефицита у крыс после черепно-мозговой травмы. *Биомедицина*. 2: 95–105. 2018. [The influence of new diethylaminoethanol compound on the neurologic deficit in rats after traumatic brain injury. *Biomedicine*. 2018. 2: 95–105. 2018. (In Russ.)].
9. *Zheng F., Xia Z.A., Zeng Y.F., Luo J.K., Sun P., Cui H.J., Wang Y., Tang T., Zhou Y.T.* Plasma metabolomics profiles in rats with acute traumatic brain injury. *PLoS One*. 12(8): e0182025. 2017.
10. *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.* 155(8): 1279–96. 2008.
11. *Kroppenstedt S.N., Sakowitz O.W., Thomale U.W., Unterberg A.W., Stover J.F.* Influence of norepinephrine and dopamine on cortical perfusion, EEG activity, extracellular glutamate, and brain edema in rats after controlled cortical impact injury. *J. Neurotrauma*. 19(11): 1421–32. 2002.
12. *Yang L., Afroz S., Michelson H.B., Goodman J.H., Valsamis H.A., Ling D.S.* Spontaneous epileptiform activity in rat neocortex after controlled cortical impact injury. *J. Neurotrauma*. 27(8): 1541–8. 2010.
13. *Nuwer M.R., Hovda D.A., Schrader L.M., Vespa P.M.* Routine and quantitative EEG in mild traumatic brain injury. *Clin. Neurophysiol.* 116(9): 2001–25. 2005.
14. *Schmitt S., Dichter M.A.* Electrophysiologic recordings in traumatic brain injury. *Handb. Clin. Neurol.* 127: 319–39. 2015.
15. *Гнездицкий В.В.* Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог. Изд-во ТРТУ. 1997. [Gnezditskiy V.V. Vyzvannye potencialy mozga v klinicheskoy praktike. Taganrog. Izdatelstvo TRTU. [Evoked potentials in clinical practice]. Taganrog. 1997].
16. *Paxinos G., Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. 7th edition. Acad. press. 2013.
17. *Sakatani K., Iizuka H., Young W.* Somatosensory evoked potentials in rat cerebral cortex before and after middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 21(1): 124–32. 1990.
18. *Mikite K., Meresz N., Papp A.* Changes and relationship of somatosensory cortical electrical activity and hindpaw defensive reflex in rats after various anesthetics. *Acta Biol. Szegediensis*. 57(2): 153–160. 2013.
19. *Robinson L.R., Micklesen P.J., Tirschwell D.L., Lew H.L.* Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma. *Crit. Care Med.* 31(3): 960–7. 2003.
20. *Половников Е.В., Цветовский С.Б., Ступак В.В., Васильев И.А., Шевела Е.А., Останин А.А., Черных Е.Р.* Влияние мезенхимальных стромальных клеток на динамику восстановления электрофизиологической активности головного мозга в модели черепно-мозговой травмы у крыс. *Фундаментальные исследования*. 10: 136–140. 2017. [Polovnikov E.V., Tsvetovskiy S.B., Stupak V.V., Vasil'yev I.A., Shevela E.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Electrophysiological functional recovery in a rat model of traumatic brain injury following mesenchymal stem cell transplantation. *Fundament. res.* 10: 136–140. 2017. (In Russ.)].
21. *Barios J.A., Pisarchyk L., Fernandez-Garcia L., Barrio L.C., Ramos M., Martinez-Murillo R., Gonzalez-Nieto D.* Long-term dynamics of somatosensory activity in a stroke model of distal middle cerebral artery occlusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 36(3): 606–620. 2016.
22. *Shi H., Hu X., Leak R.K., Shi Y., An C., Suenaga J., Chen J., Gao Y.* Demyelination as a rational therapeutic target for ischemic or traumatic brain injury. *Exp. Neurol.* 272: 17–25. 2015.
23. *Walsh J.C., Garrick R., Cameron J., McLeod J.G.* Evoked potential changes in clinically definite multiple sclerosis: a two year follow up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 45(6): 494–500. 1982.

24. Utter A.A., Basso M.A. The basal ganglia: an overview of circuits and function. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32 (3): 333–342. 2006.
25. Nicholls J.G., Martin A.R., Wallace B.G., Fuchs P.A. *From neuron to brain* (5th ed.). Sunderland, MA, US: Sinauer Associates. 2012.

Characteristic of Somatosensory Evoked Potentials in Rats after Traumatic Brain Injury

Yu. I. Sysoev^{a, b, *}, K. A. Kroshkina^a, S. V. Okovityi^a

^a*Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia*

^b*Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia*

**e-mail: susoyev92@mail.ru*

The analysis of somatosensory evoked potentials (SSEP) curves was performed in rats 7 days after traumatic brain injury. The responses of the primary and secondary motor cortex were evoked by electrical stimulation of sciatic, median and trigeminal nerves. For each of the stimulated nerves the latencies and amplitudes of N1, P2, N2, P3 и N3 components were analyzed. Also, the durations and amplitudes of peak intervals were calculated. It is shown that unilateral traumatic damage of motor cortex and underlying areas does not cause significant decrease of peaks number on the SSEP curves, however, in some animals, there was a lack of early responses in the traumatized area ipsilaterally situated to the stimulation. In comparison with intact rats the traumatized animals had decreased amplitude of short-latency (N1, P2), and long-latency (N2, P2, N3) responses, and also prolonged latency of early responses and shortened of late. Such changes were observed not only in the traumatized area but in the intact hemisphere. These findings suggest that the model of controlled cortical impact injury has many electrophysiological similarities with injuries observed in patients in clinical practice.

Keywords: traumatic brain injury, somatosensory evoked potentials, sciatic nerve, median nerve, trigeminal nerve

ЦИТИРОВАТЬ:

Сысоев Ю.И., Крошкина К.А., Оковитый С.В. Особенности соматосенсорных вызванных потенциалов у крыс после черепно-мозговой травмы. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 105(6): 749–760.

DOI: 10.1134/S0869813919060074

TO CITE THIS ARTICLE:

Sysoev Yu.I., Kroshkina K.A., Okovityi S.V. Characteristic of Somatosensory Evoked Potentials in Rats After Traumatic Brain Injury. *Russian Journal of Physiology.* 105(6): 749–760.

DOI: 10.1134/S0869813919060074