



ИЗМЕНЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ

Ю.И. Сысоев^{1,2,*}, Р.Т. Черняков¹, Р.Д. Идиятуллин¹, К.А. Крошкина¹, В.А. Пьянкова¹, В.А. Приходько¹, 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 ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

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

Проведен сравнительный анализ зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) здоровых крыс и животных, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ). Травматическое повреждение создавали методом «контролируемого кортикального удара», запись активности коры осуществляли с помощью кортикографических (ЭКоГ) никромовых электродов. Ответы в областях первичной и вторичной двигательной коры, а также в области первичной сенсорной коры над гиппокампом вызывали с помощью фотостимуляции белым светом с частотой 3 Гц на 3-и и 7-е сутки после операции. Анализ ЗВП включал расчет латентности и амплитуды пиков N1, P2, N2, P3 и N3, а также длительности и амплитуды межпиковых интервалов. Показано, что одностороннее травматическое повреждение зоны двигательной коры и нижележащих отделов у крыс не приводит к статистически значимым изменениям количества пиков ЗВП, однако в области травмы и близлежащих участков коры травмированного полушария у большинства животных отсутствовал пик N1. По сравнению со здоровыми животными у крыс с ЧМТ в области травмы латентность пиков N1 и N3 увеличивалась на 3-и сутки после операции, возвращаясь к показателям здоровой группы к 7-м суткам. Также у травмированных крыс амплитуда пика P2 на 3-й день после операции в отдаленных от места удара участках коры была выше, чем у здоровых животных, а на 7-й день в области травмы — ниже. Полученные результаты свидетельствуют о том, что метод регистрации и анализа ЗВП позволяет локализовать у экспериментальных животных область травматического повреждения, а также проследить за динамикой функционального состояния головного мозга.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, зрительные вызванные потенциалы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сысоев Ю.И., Черняков Р.Т., Идиятуллин Р.Д., Крошкина К.А., Пьянкова В.А., Приходько В.А., Оковитый С.В. Изменения зрительных вызванных потенциалов у крыс, перенесших черепно-мозговую травму. *Биомедицина*. 2020;16(2):68–77. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-68-77>

Поступила 01.10.2019

Принята после доработки 21.04.2020

Опубликована 10.06.2020

CHANGES OF VISUALLY EVOKED POTENTIALS IN RATS AFTER BRAIN TRAUMA

Yuriy I. Sysoev^{1,2*}, Roman T. Chernyakov¹, Ruslan D. Idiyatullin¹, Kseniya A. Kroshkina¹,
Valentina A. Piankova¹, Veronika A. Prikhodko¹, Sergey V. Okovityi¹

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University
of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14, letter "A"

² Saint Petersburg State University
199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9

In this study, we compared visually evoked potentials (VEP) in healthy rats and rats following traumatic brain injury. Traumatic brain injury was modelled by the method of controlled cortical impact. The electrical activity of the brain cortex was registered using nichrome electrodes. Responses in primary and secondary motor cortex areas, as well as in the area of primary sensory cortex over the hippocampus, were evoked by 3 Hz white light flashes on the 3rd and 7th day after the operation. The latencies and amplitudes of N1, P2, N2, P3 и N3, as well as the duration and amplitudes of inter-peak intervals, were calculated. It is shown that unilateral traumatic damage of the motor cortex area and underlying regions in rats does not significantly reduce the number of VEP peaks. However, in most of the animals, the N1 component was absent in the area of damage. In comparison with healthy rats, traumatized rats demonstrated an increased latency of N1 and N3 peaks on the 3rd day after the operation followed by their return to normal values on the 7th day. In addition, traumatized rats showed a higher P2 amplitude in regions remote from the traumatized cortex area on the 3rd day; however, the P2 amplitude was lower in the injury area on the 7th day. The obtained results indicate that the registration and analysis of VEP can be used for localizing the traumatized area and to analyse the dynamics of the brain functional state in rats with brain trauma.

Keywords: traumatic brain injury, visually evoked potentials

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

For citation: Sysoev Yu.I., Chernyakov R.T., Idiyatullin R.D., Kroshkina K.A., Piankova V.A., Prikhodko V.A., Okovityi S.V. Changes of Visually Evoked Potentials in Rats after Brain Trauma. *Journal Biomed.* 2020;16(2):68–77. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-68-77>

Submitted 01.10.2019

Revised 21.04.2020

Published 10.06.2020

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — одна из ведущих причин смертности и инвалидизации населения по всему миру [7]. Значительная часть пациентов, перенесших травматическое повреждение головного мозга, имеет стойкую неврологическую симптоматику, проявлениями которой являются психические расстройства, эпилептические припадки, различной степени тяжести двигательные и речевые нарушения [22].

Необходимость поиска новых эффективных нейрореабилитационных подходов обуславливает необходимость разработки

и валидации экспериментальных моделей ЧМТ, способных в достаточной мере воспроизводить реальную клиническую ситуацию. Важной составляющей экспериментальных исследований является использование объективных методов оценки эффективности тестируемых терапевтических мероприятий. В настоящее время на моделях ЧМТ у грызунов для оценки состояния животных наиболее часто используют поведенческие и функциональные тесты («Открытое поле», «Цилиндр» и др.) [21], гистологические [9] и биохимические [19] методы.

Несмотря на достоинства приведенных подходов, в каждом случае имеются свои недостатки. Так, результаты поведенческих и функциональных тестов часто носят субъективный характер, кроме того, многие дополнительные факторы могут мешать адекватной интерпретации полученных данных (например, циркадные ритмы животных, посторонние запахи и др.) [11, 12, 16]. Проведение гистологических и биохимических исследований чаще всего нуждается в дорогостоящем оборудовании и реактивах. Кроме того, в связи с необходимостью взятия биоматериалов (головной мозг, спинномозговая жидкость) невозможно оценить в динамике состояние конкретного животного после ЧМТ. Электрофизиологические методы (электроэнцефалография (ЭЭГ), электрокортикография (ЭКоГ), электромиография (ЭМГ) и др.) также используются в нейрофизиологических и нейрофармакологических исследованиях на грызунах [14, 17] и более крупных лабораторных животных [6, 8], однако имеют меньшую популярность, во многом в связи с необходимостью хирургической имплантации электродов. Однако несомненным преимуществом данных методов являются объективность полученных данных и, что немаловажно, возможность тестировать животных так часто, как этого требуют задачи исследования.

Метод анализа и регистрации ЗВП используют в клинической практике у пациентов с ЧМТ, в основном для диагностики коматозного состояния [2] или функциональной оценки зрительного анализатора [3]. Кроме того, этот метод позволяет оценивать не только функцию зрения, но и состояние головного мозга в целом [1]. Например, данные анализа ЗВП могут косвенно свидетельствовать о процессе демиелинизации после перенесенной ЧМТ [1]. Также этот метод позволяет уточнять динамику посттравматических последствий перенесенной травмы для определения тактики ведения

больного и проводимого лечения [4]. В связи с этим **целью** настоящего исследования была оценка изменений ЗВП у крыс после ЧМТ.

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 ФГБОУ ВО СПбХФУ 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-ти сут.

Эксперименты выполнены на 16-ти белых беспородных крысах-самцах массой 250–300 г, полученных из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область), разделенных на две группы (здоровые и ЧМТ). В обеих экспериментальных группах было по 8 животных.

Кортикографические электроды изготавливали из нихромовой проволоки диаметром 0,5 мм для регистрирующих и референтного электродов, и 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. Далее у крыс интактной группы осуществляли имплантацию ЭКоГ 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 [18]. Электроды FP1 и FP2 располагали в области вторичной двигательной коры (M2) ($AP=+2,0$, $ML=1,5$, $DV=1,0$), C3 и C4 — первичной двигательной коры (M1) ($AP=-1,0$, $ML=2,0$, $DV=1,0$), а O1 и O2 — первичной соматосенсорной коры (S1), над гиппокампом ($AP=-4,0$, $ML=2,0$, $DV=1,0$) (рис. 1А). Референтный электрод устанавливали в носовую кость, заземляющий — под кожу в области шеи.

ЧМТ моделировали методом контролируемого кортикального удара в соответствии с описанной ранее методикой [15]. Для этого 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. 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. После этого высверленную пластину возвращали на место, имплантировали электроды и вкручивали фиксирующие винты. Дополнительную фиксацию конструкций в черепе осуществляли с помощью самоотверждаемого полиметакрилатного материала Villacryl S (Zhermack, Италия). После этого ушивали разрез кожи, проводили антисептическую обработку швов и прилегающей области.

Тестирование животных осуществляли на 3-и и 7-е сут после травмы. Кортикографическое исследование проводили с помощью 8-канального энцефалографа «Нейрон-Спектр-1» («Нейрософт», Россия). Фотостимуляцию осуществляли с помощью фотостимулятора ФС-1 («Нейрософт», Россия) со светодиодами белого свечения. Частота стимуляции — 3 Гц, длительность стимуляции — 30 с,

длительность стимула — 50 мс. Параметры стимуляции, оптимальные для вызова выраженного ответа коры, были подобраны в ходе подготовительного этапа (валидации методики) данного исследования.

Анализ кривых вызванных потенциалов проводили с помощью программы «Нейрон-Спектр-ДВП.NET» («Нейрософт», Россия). Во всех 6-ти регистрируемых отведениях оценивали латентность и амплитуду пиков N1, P2, N2, P3 и N3, а также рассчитывали длительность и амплитуды межпиковых интервалов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы GraphPad Prism 7.00. Значимость различий определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни.

Результаты исследования

Кривые ЗВП здоровых крыс. При фотостимуляции с частотой 3 Гц у здоровых крыс и на 3-й, и на 7-й день после операции во всех отведениях наблюдали ответы в виде пиков: N1 (≈ 20 мс), P2 (≈ 40 мс), N2 (≈ 60 мс), P3 (≈ 80 мс) и N3 (≈ 110 мс) (рис. 1Б). Стоит отметить, что у отдельных животных в некоторых отведениях мог отсутствовать тот или иной пик (рис. 1Б, табл. 2 и 3).

Травматическое повреждение зоны двигательной коры и нижележащих отделов не приводило к достоверному изменению количества пиков, однако было видно, что в области травмы и близлежащих отделах коры у группы крыс с ЧМТ пик N1 отсутствовал чаще, чем у здоровых животных (табл. 1).

Изменения параметров ЗВП у крыс после ЧМТ. В результате ЧМТ у крыс на 3-и сут после операции увеличивалась латентность пиков N1 и N3 в области нанесения удара и близлежащих участках (FP1, FP2, C3 и C4) по сравнению со здоровыми животными. Например, в отведениях FP2 и C4 увеличивалась латентность пика N1

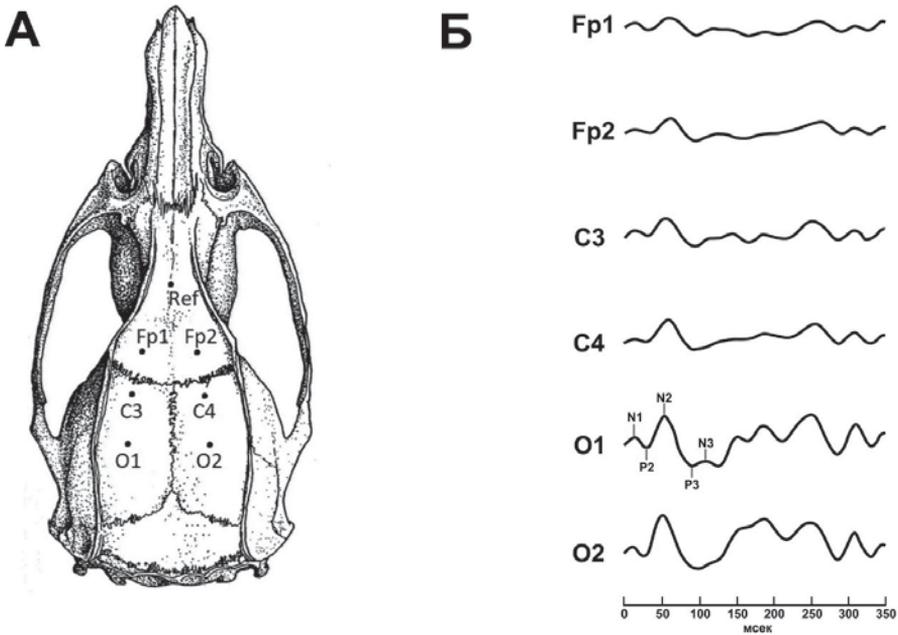


Рис. 1. А — места имплантации ЭКоГ электродов; Б — примеры кривых зрительных потенциалов в отведениях FP1, FP2, C3, C4, O1 и O2 у здоровой крысы.

Fig. 1. A — areas of ECoG electrodes implantation; Б — VEP in FP1, FP2, C3, C4, O1 and O2 in healthy rat.

Таблица 1. Наличие пиков N1, P2, N2, P3 и N3 ЗВП у здоровых и травмированных крыс на 3-и сут после операции
Table 1. Presence of N1, P2, N2, P3 and N3 waves of VEP in healthy and traumatized rats on the 3rd day after the operation

Отведение/ пик	N1		P2		N2		P3		N3	
	здоровые	ЧМТ								
FP1	5/8	2/8	7/8	4/8	6/8	5/8	6/8	8/8	7/8	4/8
FP2	6/8	4/8	6/8	5/8	7/8	4/8	5/8	8/8	7/8	6/8
C3	5/8	2/8	7/8	5/8	7/8	4/8	5/8	7/8	7/8	4/8
C4	6/8	4/8	7/8	5/8	8/8	3/8	6/8	7/8	6/8	6/8
O1	5/8	3/8	6/8	5/8	8/8	4/8	7/8	7/8	6/8	5/8
O2	5/8	4/8	6/8	6/8	7/8	4/8	7/8	6/8	5/8	4/8

Таблица 2. Наличие пиков N1, P2, N2, P3 и N3 ЗВП у здоровых и травмированных крыс на 7-е сут после операции
Table 2. Presence of N1, P2, N2, P3 and N3 waves of VEP in healthy and traumatized rats on the 7th day after the operation

Отведение/ пик	N1		P2		N2		P3		N3	
	здоровые	ЧМТ								
FP1	3/8	4/7	5/8	4/7	4/8	4/7	6/8	5/7	7/8	5/7
FP2	5/8	4/7	4/8	2/7	4/8	4/7	6/8	5/7	7/8	5/7
C3	5/8	4/7	5/8	6/7	4/8	6/7	5/8	5/7	7/8	3/7
C4	4/8	2/7	6/8	4/7	3/8	3/7	6/8	6/7	6/8	4/7
O1	6/8	3/7	7/8	3/7	5/8	4/7	7/8	6/7	6/8	3/7
O2	6/8	3/7	7/8	5/7	4/8	5/7	7/8	5/7	5/8	5/7

Примечание: в группе ЧМТ данные представлены по 7-ми крысам ввиду гибели одного из животных в промежутке между 3-м и 7-м днем.

Note: in the group of traumatized animals, the data is presented for 7 rats due to the death of one animal in the period between the 3rd and 7th day.

в 2,2 раза ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно) (рис. 2). Важно, что в отведениях FP1 и C3 (травмированное полушарие) латентность пика N1 также увеличивалась, однако в указанных областях данный компонент ЗВП был отмечен только у двух крыс, что сделало невозможным определение уровня достоверности отличий от здоровой группы. Также у травмированных крыс, по сравнению с нетравмированными, позже возникал ответ N3 в FP1, FP2 и C3 в среднем на 15,3% ($p < 0,05$) (рис. 2). На 7-е сут после травмы латентность пиков N1 и N3 возвращалась к показателям здоровых животных.

У крыс с ЧМТ на 3-и сут после операции наблюдали увеличение амплитуды пика P2 в областях, отдаленных от места удара (C4, O1 и O2), по сравнению с животными без травмы. Так, у травмированной группы амплитуда пика P2 была достоверно выше в отведениях C4 и O1 в 2,78 ($p < 0,01$) и 2,6 раза ($p < 0,05$) соответственно по сравнению со здоровой группой. На 7-е сут величина данного показателя возвращалась к таковым значениям у животных без ЧМТ в отведениях O1 и O2, однако снижалась в FP1, FP2, C3 и C4: в 6,7 раза в отведении FP1 ($p < 0,05$) и в 3,9 раза в C3 ($p < 0,05$) (табл. 3, рис. 3).

Длительности и амплитуды межпиковых интервалов статистически значимо не отличались между животными двух групп.

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании установлено, что у крыс с ЧМТ динамично изменяется латентность и амплитуда определенных пиков ЗВП при неизменном их количестве.

Увеличение латентности ЗВП традиционно рассматривается как следствие нарушения нейрональной проводимости, наиболее часто вызываемого процессом демиелинизации. Так, пациенты с рассеянным склерозом имеют задержку пика P100 ЗВП, что является характерным электроэнцефалографическим признаком заболевания [13, 20]. В проведенных нами экспериментах наблюдали увеличение латентностей пиков N1 и N3 у крыс только на 3-и сут после травмы, при этом на 7-е сут происходило их восстановление до нормальных значений. Вероятно, эти изменения не связаны с процессом демиелинизации, а вызваны сдавлением зрительного нерва и других проводящих путей в результате посттравматического церебрального отека. Данное предположение подтверждается тем фактом, что церебральный отек у крыс после

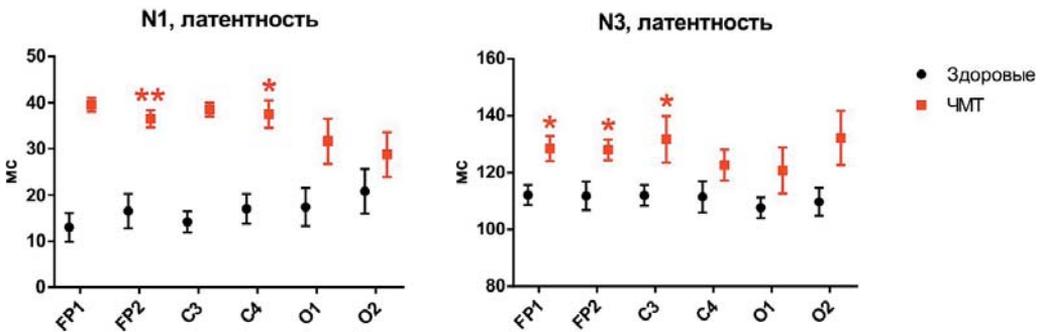


Рис. 2. Латентности пиков N1 и N3 в отведениях FP1, FP2, C3, C4, O1 и O2 у здоровых и травмированных крыс на 3-и сут после операции.

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — достоверное отличие по сравнению со здоровой группой по U-критерию Манна — Уитни.

Fig. 2. Latencies of N1 and N3 peaks in FP1, FP2, C3, C4, O1 and O2 in healthy and traumatized rats on the 3rd day after the operation.

Note: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ vs. healthy animals, Mann — Whitney U-test.

Таблица 3. Амплитуда пика P2 в отведениях FP1, FP2, C3, C4, O1 и O2 у здоровых и травмированных крыс на 3-и и на 7-е сут после операции

Table 3. Amplitude of the P2 component in FP1, FP2, C3, C4, O1 and O2 in healthy and traumatized rats on the 3rd and 7th day after the operation

Отведение	3-й день		7-й день	
	здоровые	ЧМТ	здоровые	ЧМТ
FP1	9,44±1,12	10,02±3,04	18,96±4,65	2,82±1,41*
FP2	9,31±1,71	8,79±2,61	19,17±5,97	6,27±0,95
C3	8,92±1,66	10,95±4,17	18,96±6,32	4,87±1,15*
C4	7,24±1,45	20,12±3,64**	19,43±4,71	6,04±1,36
O1	9,72±2,58	25,28±5,49*	24,76±6,15	15,06±0,52
O2	12,75±3,31	23,55±4,34	21,83±8,4	8,33±1,69

Примечание: *— $p<0,05$, **— $p<0,01$ — достоверное отличие по сравнению со здоровой группой по U-критерию Манна — Уитни.

Note: *— $p<0.05$, **— $p<0.01$ vs. healthy animals, Mann — Whitney U-test.

3-й день

7-й день

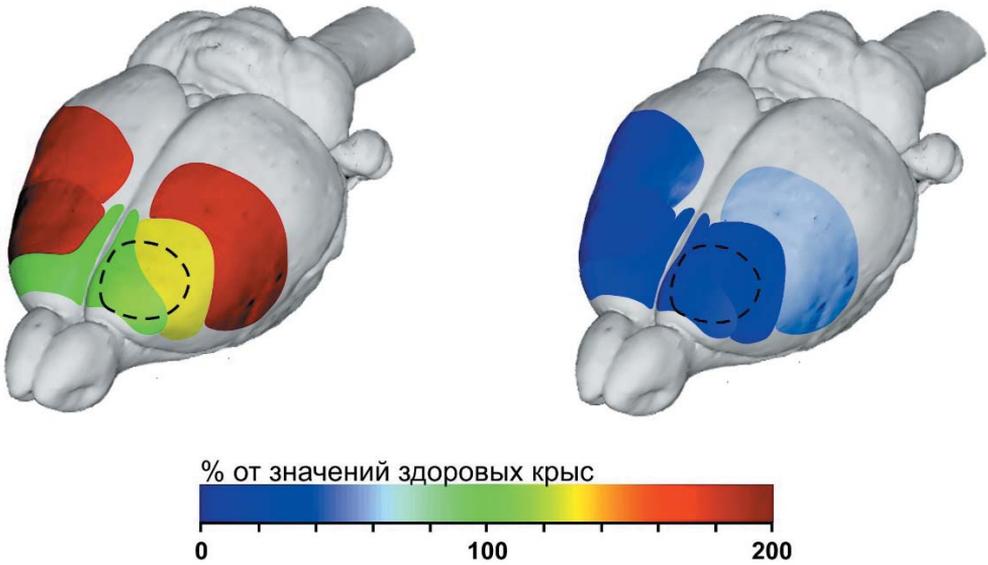


Рис. 3. Амплитуда пика P2 ЗВП в % от показателей здоровых крыс в областях коры M2, M1 и S1. Сравнивались средние показатели амплитуды пика P2 травмированных и здоровых крыс. Область травмы обозначена пунктиром.

Fig. 3. Amplitude of the P2 component in % from that in healthy rats in M2, M1 and S2 brain cortex areas. P2 mean amplitudes in traumatized and healthy rats were compared. The damaged area is indicated by a dotted line.

ЧМТ развивается в первые пару дней, разрешаясь к пятому-седьмому дню [10].

Другим выраженным изменением, полученным в наших экспериментах, было увеличение/уменьшение амплитуды пика P2. Сходные результаты были получены други-

ми авторами в рамках исследования с участием детей в возрасте 7–12 лет с ЧМТ. Изучались зрительные вызванные потенциалы в остром периоде после травмы, а также в отдаленные сроки (3–6 мес. и более 1 года). В 66,3% случаев было диагностиро-

вано сотрясение головного мозга (1-я группа), в 33,7% — ушиб головного мозга легкой степени (2-я группа). У обеих экспериментальных групп было отмечено увеличение латентности пиков P2 и N2 как в острый, так и в хронический период после ЧМТ. Амплитудный анализ волны P2 показал, что в остром периоде возникало достоверное усиление силы ответа на предъявляемый стимул в обеих исследуемых группах. В последующем прослеживалась тенденция к снижению данного показателя. При динамическом сопоставлении полученных данных по количественной характеристике ЗВП было установлено, что после ЧМТ амплитуда волны N1–P2 у больных с сотрясением головного мозга имела тенденцию к выравниванию параметров, а при ушибе головного мозга легкой степени оставалась на высоком уровне. Показатели амплитуды P2 в отдаленном периоде, спустя год после полученной ЧМТ, достоверно снижались в обеих группах по сравнению с данными контрольной группы [1]. Аналогичное увеличение амплитуды пика P2 в острый период наблюдали в другом исследовании с участием детей возрастом $14,31 \pm 3,7$ года с легкой ЧМТ [4].

Таким образом, выявленные у травмированных крыс изменения имеют сходство с картиной, наблюдаемой у пациентов в клинической практике. В настоящем исследовании мы впервые продемонстрировали, что метод регистрации и анализа ЗВП может быть использован у крыс с ЧМТ для локализации очага поврежде-

ния в острый период после травмы, а также для оценки динамики функционального состояния головного мозга. Однако в связи с тем, что исследование носит пилотный характер, полученные в настоящей работе результаты нельзя с достаточной уверенностью транслировать на большие группы животных. Представленные нами данные могут быть использованы для расчета оптимального размера выборки в дальнейших исследованиях, например методом анализа мощности или другими методами, основанными на предварительных результатах [5].

Выводы

1. Одностороннее травматическое повреждение зоны двигательной коры и нижележащих отделов не приводит к достоверному снижению количества пиков ЗВП, однако в области травмы и близлежащей области коры травмированного полушария у большинства животных отсутствует пик N1.

2. На 3-й день после операции у крыс с ЧМТ в области травмы увеличивается латентность пиков N1 и N3, возвращаясь к показателям здоровой группы к 7-му дню.

3. У травмированных животных по сравнению со здоровыми на 3-й день после операции увеличивается амплитуда пика P2 в отдаленных от области удара участках коры (C4, O1 и O2) в среднем на 140%, а на 7-й день — уменьшается в области травмы (FP1, FP2, C3) и близлежащих участков в среднем на 75%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Герасимова М.М., Карпов С.М. Вызванные зрительные потенциалы мозга при черепно-мозговой травме у детей. *Неврологический вестник*. 2004;36(1–2):12–15. [Gerasimova M.M., Karpov S.M. Vyzvannye zritelnye potentsialy mozga pri cherepno-mozgovoï travme u detei [Evoked potentials in children with traumatic brain injury]. *Neurologicheskii vestnik [Neurological Bulletin]*. 2004;36(1–2):12–15. (In Russian)].
2. Герит Ж.М. Эндогенные и экзогенные вызванные потенциалы в диагностике ком. *Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии*. 1999;1:90–95. [Gerit Z.M. Endogennye i ekzogennye vyzvannye potentsialy v diagnostike kom [Endogenous and exogenous evoked potentials in coma diagnosis]. *Rossiiskii zhurnal anesteziologii i intensivnoi terapii [Russian Journal of Anesthesiology and Intensive Therapy]*. 1999;1:90–95. (In Russian)].

3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н. *Неврология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Gusev E.I., Konovalov A.N. *Neurologia Natsionalnoe rukovodstvo [Neurology. National guidelines]*. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2009. (In Russian)].
4. Исаева Р.Х., Шахбанова З.С. Нейрофизиологическое течение черепно-мозговой травмы у детей. *Успехи современного естествознания*. 2015;4:33–37. [Isaeva R.K., Shakhbanova Z.S. *Neirofiziologicheskoe techenie cherepno-mozgovoï travmy u detei*. [Neurological course of traumatic brain injury in children]. *Uspexhi sovremennogo estestvoznaniia [Successes of Modern Natural Sciences]*. 2015;4:33–37. (In Russian)].
5. Исламов Р.А. Методология эксперимента с использованием лабораторных животных. *Вестник КазНМУ*. 2016;1:489–492. [Islamov R.A. *Metodologiya eksperimenta s ispol'zovaniem laboratornykh zhivotnykh* [The methodology of the experiment using laboratory animals]. *Vestnik KazNMU*. 2016;1:489–492. (In Russian)].
6. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Харитонов С.Ю. Нейровизуализация эффектов психоактивных средств посредством нормализации электрограмм головного мозга. *Биомедицина*. 2019;15(1):12–34. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Kharitonov S.Yu. *Nejrovizualizaciya effektivov psixoaktivnykh sredstv posredstvom normalizacii elektrogramm golovno go mozga* [Neuroimaging effects of psychoactive drugs through the normalization of brain electrograms]. *Journal Biomed*. 2019;15(1):12–34. (In Russian)].
7. Лихтерман Л.Б. *Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 488 с. [Likhterman L.B. *Cherepno-mozgovaia travma. Diagnostika i lechenie [Traumatic brain injury. Diagnosis and treatment]*. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2014. 488 p. (In Russian)].
8. Фокин Ю.В. Сравнительная оценка влияния психоактивных средств на гиппокампальные тета- и гамма-ритмы. *Биомедицина*. 2019;18(3):23–32. [Fokin Yu.V. *Sravnitel'naya ocenka vliyaniya psixoaktivnykh sredstv na gippokampal'nye teta- i gamma-ritmy* [Comparative evaluation of the influence of psychoactive medicines on hippocampal teta and gamma rhythms]. *Journal Biomed*. 2019;18(3):23–32. (In Russian)].
9. Babae A., Eftekhari-Vaghefi S.H., Asadi-Shekaari M., et al. Melatonin treatment reduces astrogliosis and apoptosis in rats with traumatic brain injury. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2015;18(9):867–872.
10. Bareyre F., Wahl F., McIntosh T.K., Stutzmann J.M. Time course of cerebral edema after traumatic brain injury in rats: effects of riluzole and mannitol. *J. Neurotrauma*. 1997;14(11):839–849.
11. Brenes J.C., Rodriguez O., Fornaguera J. Differential effect of environment enrichment and social isolation on depressive-like behavior, spontaneous activity and serotonin and norepinephrine concentration in prefrontal cortex and ventral striatum. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2008;89(1):85–93.
12. Carobrez A.P., Bertoglio L.J. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005;29:1193–1205.
13. Chirapapaisan N., Laotaweungsawat S., Chuenkongkaew W., et al. Diagnostic value of visual evoked potentials for clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Doc. Ophthalmol.* 2015;130(1):25–30.
14. Costecalde T., AksenoVA T., Torres-Martinez N., et al. A Long-Term BCI Study with ECoG Recordings in Freely Moving Rats. *Neuromodulation*. 2018;21(2):149–159.
15. 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.
16. Izidio G.S., Lopes D.M., Spricigo L. Jr., Ramos A. Common variations in the pretest in models of anxiety. *Genes Brain Behav.* 2005;4(7):412–419.
17. Musienko P., van den Brand R., Märzendorfer O., et al. Controlling specific locomotor behaviors through multidimensional monoaminergic modulation of spinal circuitries. *J. Neurosci.* 2011;31(25):9264–9278.
18. Paxinos G., Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 6th edition. Academic press, 2007. P. 456.
19. Pike B.R., Flint J., Dutta S., et al. Accumulation of non-erythroid alpha II-spectrin and calpain-cleaved alpha II-spectrin breakdown products in cerebrospinal fluid after traumatic brain injury in rats. *J. Neurochem.* 2001;78(6):1297–306.
20. Steczkowska M., Krocza S., Biedroń A. Visual evoked potential parameters in multiple sclerosis in developmental age. *Przegl. Lek.* 2009;66(11):909–912.
21. Sysoev Y.I., Uzuogbunam B.C., Okovityi S.V. Attenuation of neurological deficit by a novel ethanolamine derivative in rats after brain trauma. *J. Exp. Pharmacol.* 2019;11:53–63.
22. Teasdale G. Disability in head injury patients much greater than expected. *Br. Med. J.* 2000;380:1631–1635.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Черняков Роман Тимофеевич, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: rom4ik19.06.2001@gmail.com

Идиятуллин Руслан Джамильевич, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: rusidi100@gmail.com

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

Приходько Вероника Александровна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

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

Yuriy I. Sysoev*, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia; Saint Petersburg State University;
e-mail: susoyev92@mail.ru

Roman T. Chernyakov, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: rom4ik19.06.2001@gmail.com

Ruslan D. Idiyatullin, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: rusidi100@gmail.com

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

Valentina A. Piankova, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: pyankova2@mail.ru

Veronika A. Prihodko, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author