

ОТЛИЧИЯ В ПОСТАНОВКЕ МОДЕЛИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ У КРЫС И МЫШЕЙ

С.А. Червонецкий*, А.А. Паймулина, Н.О. Селизарова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

Последствия черепно-мозговой травмы (ЧМТ) являются различными и зачастую плохо предсказуемыми. Они могут проявляться как в остром, так и в отдалённом периоде, а также манифестировать нейродегенеративные заболевания спустя годы и даже десятилетия после травмы. Учитывая гетерогенную природу ЧМТ у человека, доклинические исследования необходимо проводить на разных тест-системах. В настоящее время предпочтение отдаётся грызунам, ввиду их доступности и низкой стоимости. Однако выбор тест-системы для исследования должен основываться не только на экономической и логистической составляющих, но и на видовых физиологических особенностях.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, поведенческие тесты, крысы, открытое поле, мыши

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Червонецкий С.А., Паймулина А.А., Селизарова Н.О. Отличия в постановке модели черепно-мозговой травмы и последующей поведенческой оценке у крыс и мышей. *Биомедицина*. 2024;20(3):121–124. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-3-121-124>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 03.06.2024

Опубликована 10.09.2024

DIFFERENCES IN MODELS OF TRAUMATIC BRAIN INJURY AND THE SUBSEQUENT BEHAVIOR ASSESSMENT IN RATS AND MICE

Sergey A. Chervonetsky*, Alexandra A. Paimulina, Natalya O. Selizarova

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova Str., 14, lit. A

Traumatic brain injury (TBI) is associated with varied and unpredictable consequences, which can be manifested during both acute and long-term periods. Such consequences may lead to the development of neurodegenerative diseases years and even decades after the injury. Given the heterogeneous nature of TBI in humans, preclinical studies need to be conducted using different test systems. Currently, preference is given to rodents due to their availability and low cost. However, the choice of test systems for research should be based not only on economic and logistical components, but also on their specific physiological characteristics.

Keywords: traumatic brain injury, behavior tests, rats, open field, mice

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

For citation: Chervonetsky S.A., Paimulina A.A., Selizarova N.O. Differences in Models of Traumatic Brain Injury and the Subsequent Behavior Assessment in Rats and Mice. *Journal Biomed.* 2024;20(3):121–124. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-3-121-124>

Submitted 15.04.2024

Revised 03.06.2024

Published 10.09.2024

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) представляет собой серьёзную проблему здравоохранения во всём мире. Это связано не только с высоким уровнем летальности, инвалидизации, социально-экономического ущерба, но и с функциональными нарушениями и структурными изменениями, проявляющимися в перспективе после ЧМТ [1, 2]. Ввиду своей сложности и непредсказуемости последствий, а также универсальности каждого организма не существует двух одинаковых травм. Следовательно, ни одна из известных в доклинических исследованиях моделей не может детально воспроизвести травму. Однако моделирование травмы позволяет воспроизвести почти идентичные повреждения, необходимые для чёткого понимания клинической картины [8].

Цель работы — показать отличия между крысами и мышами, которые необходимо учитывать при постановке модели контролируемого кортикального удара.

Материалы и методы

Для достижения цели работы проведён обзор литературных источников по тематике со следующих баз данных: PubMed, eLIBRARY, Springer Link.

Результаты и их обсуждение

Наиболее часто используемая тест-система для постановки ЧМТ — крысы. Эффекты контролируемого кортикального удара на них достаточно хорошо изучены и классифицированы. Однако за счёт растущей доступности нокаутных и трансген-

ных мышей у исследователей появилась возможность изучать влияние различных генов на повреждение и процессы регенерации.

На сегодняшний день представлено большое количество протоколов, описывающих порядок действий для постановки контролируемого кортикального удара. И хотя большинство протоколов схожи, между ними присутствуют отличия. С одной стороны, они могут быть незначительными и связаны с используемым оборудованием, инструментами. С другой стороны, возможно использовать разные препараты для погружения животного в наркоз и отличные способы введения.

Описаны как различные параметры для крыс и мышей, так и действия, способные повлиять на характер повреждения и дальнейшую оценку состояния (табл.).

Определённые отличия имеются в действиях после трепанации и нанесения повреждения. Ряд специалистов предлагают закрыть трепанационный дефект костным воском, либо ранее высверленным костным лоскутом [5]. Авторы других протоколов рекомендуют ушить разрез кожи без закрытия краниоэктомии. Они объясняют это тем, что костный лоскут может вызвать вторичное повреждение, оказывая давление на травмированные ткани. Рассматривая мышинные модели, стоит отметить, что трепанационный дефект спиливается, а не высверливается [6].

Оценка поведения грызунов после черепно-мозговой травмы — одна из важнейших методик, направленных на описание состояния животного. Существует большое количество тестов, позволяющих

Таблица. Отличительные параметры для крыс и мышей в постановке контролируемого кортикального удара
Table. Distinctive parameters for rats and mice in setting a controlled cortical impact

Вид	Область травмы	Размер краниотомии (мм)	Диаметр наконечника (мм)	Скорость (м/с)	Время сдавливания (мс)	Глубина (мм)
Мышь	Теменная кора	4–5	3	4–6	50–250	0,5–2,5
Крыса	Теменная кора, Моторная кора	6–8	5–6	4	50–250	1–3

проанализировать локомоторную функцию, пространственную память, общую исследовательскую активность и другие функции. Для многих из них требуется специальное оборудование. В большинстве случаев оно отличается размером. Однако в некоторых стоит учитывать и другие условия.

Тест «Открытое поле» (ОП)

Возраст. Сообщается, что молодые крысы проявляют большую исследовательскую активность, чем старые. Для мышей это точно не определено, хотя и не исключается, что возраст связан с увеличением активности [4].

Пол. Исследования выявили как сходства, так и значительные половые различия. В одном из исследований самцы нескольких линий были более активны, чем самки (в т. ч. D2, C3H, Balb и B6129F1), а у нескольких других линий различий между полами не наблюдалось. В экспериментах, где исследование проводилось на крысах, авторы наблюдали большую локомоторную активность у самок по сравнению с самцами [3].

Условия содержания. Изолированное содержание мышей приводит как к снижению, так и к повышению исследовательской активности. В то время как крысы, содержа-

щиеся отдельно, демонстрируют снижение активности.

Предшествующие эксперименты. Проведение других поведенческих тестов на мышах перед ОП может снижать активность. Также сообщается о влиянии штамма на поведение мышей. У крыс большинство имеющихся данных свидетельствуют о том, что повторное воздействие ОП приводит к снижению активности.

Изучение пространственной памяти у грызунов проводится с помощью тестов «лабиринт Барнса» и «водный тест Морриса». Для крыс лабиринт Морриса более предпочтителен, в то время как у мышей тренировка в водном лабиринте в течение 30 мин повышает уровень кортикостерона. Это может быть результатом эндогенного стресса, способного влиять на результаты тестирования и дальнейшую интерпретацию [7].

Закключение

Планирование исследований по черепно-мозговой травме должно учитывать анатомо-физиологические особенности потенциальной тест-системы. Детальное понимание постановки модели и дальнейшей оценки минимизирует ошибки и неверную интерпретацию данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Приходько В.А., Кан А.В., Сысоев Ю.И., Титович И.А., Анисимова Н.А., Оковитый С.В. Оценка нейропротекторной активности нового производного аллилморфолина на модели черепно-мозговой травмы у крыс. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(S4):179–187. [Prihodko V.A., Kan A.V., Sysoev Yu.I., Titovich I.A., Anisimova N.A., Okovityi S.V. Evaluation of the neuroprotective activity of a new allylmorpholine derivative in a rat model of traumatic brain injury. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* [Drug development & regis-

vich I.A., Anisimova N.A., Okovity S.V. Otsenka neyroprotektornoy aktivnosti novogo proizvodnogo allilmorfolina na modeli cherepno-mozgovoy travmy u krys [Evaluation of the neuroprotective activity of a new allylmorpholine derivative in a rat model of traumatic brain injury]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* [Drug development & regis-

- tration]. 2021;10(S4):179–187. (In Russian)]. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-179-187
2. Bajwa N.M., Kesavan C., Mohan S. Long-term consequences of traumatic brain injury in bone metabolism. *Front. Neurol.* 2018;9:115. DOI: 10.3389/fneur.2018.00115
 3. Bolivar V.J., Caldarone B.J., Reilly A.A., Flaherty L. Habituation of activity in an open field: A survey of inbred strains and F1 hybrids. *Behav. Genet.* 2000;30(4):285–293. DOI: 10.1023/A:1026545316455
 4. Dixon L.K., Defries J.C. Development of open field behavior in mice: Effects of age and experience. *Dev. Psychobiol.* 1968;1(2):100–107. DOI: 10.1002/dev.420010207
 5. Feeney D.M., Boyeson M.G., Linn R.T., Murray H.M., Dail W.G. Responses to cortical injury: I. methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain Research.* 1981;211(1):67–77. DOI: 10.1016/0006-8993(81)90067-6
 6. Furmanski O., Nieves M.D., Doughty M.L. Controlled cortical impact model of mouse brain injury with therapeutic transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived neural cells. *J. Vis. Exp.* 2019;149. DOI: 10.3791/59561
 7. Harrison F.E., Hosseini A.H., McDonald M.P. Endogenous anxiety and stress responses in water maze and Barnes maze spatial memory tasks. *Behav. Brain Res.* 2009;198(1):247–251. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.10.015
 8. Romine J., Gao X., Chen J. Controlled cortical impact model for traumatic brain injury. *J. Vis. Exp.* 2014;90:e51781. DOI: 10.3791/51781

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Червонецкий Сергей Артурович*, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: chervoneckij.sergej@spcpu.ru

Sergey A. Chervonetsky*, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: chervoneckij.sergej@spcpu.ru

Паймулина Александра Александровна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: aleksandra.pajmulina@spcpu.ru

Alexandra A. Paimulina, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: aleksandra.pajmulina@spcpu.ru

Селизарова Наталья Олеговна, к.м.н., доц., ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Минздрава России;
e-mail: natalia.selizarova@pharminnotech.com

Natalya O. Selizarova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: natalia.selizarova@pharminnotech.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author