

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н. Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра физиологии человека и животных

**Восстановление двигательной и когнитивной функций у мышей с черепно-
мозговой травмой после фототерапии**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 4 курса 421 группы

Направления подготовки бакалавриата 06.03.01 Биология

Биологического факультета

Рожковой Яны Сергеевны

Научный руководитель

доцент, канд. биол. наук

Т.Д. Искра

(подпись, дата)

Зав. кафедры

доцент, док. биол. наук

О. В. Семячкина–Глушковская

(подпись, дата)

ВВЕДЕНИЕ

Целостность головного мозга является фундаментальной основой для реализации как когнитивных, так и двигательных процессов. Нарушение структурной и функциональной целостности мозга неизбежно ведёт к дефициту в этих сферах, что определяет качество жизни [1, 2].

Черепно-мозговая травма традиционно рассматривалась как острое событие, однако в отдалённом периоде она приводит к стойкой инвалидизации. Число ЧМТ в России достигает 600 тыс. – 1 млн случаев в год, причём наиболее высок травматизм среди молодого трудоспособного населения [1, 2]. После травмы возникают когнитивные и двигательные нарушения. Когнитивные расстройства встречаются в 70–100% случаев и чаще всего ведут к инвалидизации. Хронические двигательные нарушения повышают риск падений, а также риск болезни Паркинсона (на 56–83%) и болезни двигательных нейронов [3].

Один из перспективных методов реабилитации – фотобиомодуляция (ФБМ), основанная на низкоинтенсивном световом излучении. Инфракрасное излучение, поглощаясь нуклеиновыми кислотами и белками, активирует белоксинтезирующие системы и теплообразование; Красное излучение избирательно поглощается ферментами дыхательной цепи и антиоксидантной системы, усиливая репаративную регенерацию [4, 5].

Цель исследования – оценить восстановление когнитивных и двигательных функций после фототерапии мышей с экспериментальной черепно-мозговой травмой используя поведенческое тестирование.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Выявить нарушения когнитивных и двигательных функций у мышей в экспериментальной модели черепно-мозговой травмы.
2. Изучить восстановление двигательных функций у мышей с черепно-мозговой травмой после фототерапии.
3. Изучить эффективность фототерапии на восстановление когнитивных функций у мышей с черепно-мозговой травмой.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Доклинические исследования на животных внесли большой вклад в наше понимание многочисленных заболеваний человека. Одной из наиболее проблемных областей биомедицинских исследований является изучение последствий черепно-мозговой травмы. ЧМТ составляет 30-40% в структуре травм и занимает первое место среди причин инвалидности населения, а среди причин смерти людей активного возраста опережает сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [7]. Ежегодно в мире от ЧМТ погибают 1,5 млн человек, а 2,4 млн становятся инвалидами [8, 9].

В настоящее время разработаны различные животные модели ЧМТ: жидкостно-перкуссионная травма [10], модель контролируемого коркового повреждения [11-13], модели падения груза [14, 15] и взрывной травмы [15-18]. В данной работе использовали модифицированный протокол «Hit and Run model» [19].

Фотобиомодуляционная терапия – это метод светотерапии, использующий неионизирующие источники света в видимом и ближнем инфракрасном диапазонах. Ключевым механизмом ФБМ является активация митохондриального фермента цитохром-с-оксидазы, что приводит к увеличению синтеза АТФ, снижению уровня активных форм кислорода и восстановлению клеточного энергетического баланса [20].

Материалы исследования

Объектом исследования служили половозрелые самцы мышей C57BL/6 (25–28 г), предоставленные Национальным центром лабораторных животных (Пушино, Россия). Животные содержались в условиях вивария при температуре $21 \pm 1,5$ °C, влажности 50–60% и 12-часовом световом цикле. Экспериментальные протоколы одобрены Комиссией по биоэтике СГУ (Протокол № 7).

Животные были разделены на следующие группы:

Контрольная группа (интактные мыши, n=8).

Мыши с ЧМТ без фототерапии (n=8).

Мыши с ЧМТ + ФБМ в состоянии бодрствования (n=10).

Мыши с ЧМТ + ФБМ в состоянии сна ($n=10$).

Методы исследования

Моделирование ЧМТ проводили с помощью стереотаксического аппарата собственной разработки: удар металлическим стержнем (диаметр 3 мм, глубина 2 мм, время контакта 0,1 с, скорость 5,2 м/с) в левую височную область. Имплантация электродов для ЭЭГ выполнялась по стандартному протоколу. Фотостимуляцию (длина волны 1050 нм) проводили транскраниально ежедневно в течение 10 дней. Поведенческое тестирование включало: тест «открытое поле», ротарод-тест, тест ходьбы по балке, водный лабиринт Морриса, а также оценку метаболической активности на системе Phenomaster TSE. Статистическую обработку выполняли в программе Statistica с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Нарушение функций при черепно-мозговой травме. Моделирование ЧМТ привело к выраженным нарушениям двигательных и когнитивных функций. В тесте «открытое поле» двигательная активность снизилась в 4,6 раза по сравнению с контролем ($p = 0,00005$). В ротарод-тесте время удержания уменьшилось в 1,63 раза ($p = 0,0203$). При ходьбе по балке количество соскальзываний увеличилось в 2,73 раза ($p = 0,0121$). В водном лабиринте Морриса время поиска платформы оказалось в 3,6 раза больше, чем в контроле ($p = 0,00005$), что свидетельствует о нарушении пространственной памяти.

Восстановление двигательных функций после ФБМ. Установлено, что терапевтический эффект ФБМ критически зависит от состояния организма в момент процедуры. В группе ЧМТ+ФБМ+сон двигательная активность в тесте «открытое поле» восстановилась практически до контрольного уровня (снижение лишь в 1,6 раза, $p = 0,00014$), тогда как в группе ЧМТ+ФБМ+бодрствование двигательная активность оставалась подавленной в 3,4 раза ($p = 0,00006$), статистически не отличаясь от группы без лечения. Эффективность ФБМ во время сна была в 2,0 раза выше, чем во время бодрствования ($p = 0,00015$).

В ротарод-тесте время удержания в группе ЧМТ+ФБМ+сон не имело

статистически значимых различий с контролем ($p = 0,997$), тогда как в группе ЧМТ+ФБМ+бодрствование этот показатель был ниже в 1,3 раза ($p = 0,268$). Разница между двумя группами ФБМ составила 1,2 раза в пользу сна. ANOVA выявил высокосignificantное влияние фактора «Группа»: $F(3,101)=9,17$; $p<0,001$.

В тесте ходьбы по балке время прохождения в группе ЧМТ+ФБМ+сон было выше контроля лишь в 1,2 раза ($p=0,9065$), в группе ЧМТ+ФБМ+бодрствование – в 1,4 раза ($p=0,5387$), а в группе без лечения – в 2,1 раза ($p=0,0044$). ANOVA: $F(3,32)=5,3063$; $p=0,0044$.

Оценка метаболической активности (Phenomaster TSE) показала, что после ЧМТ наблюдалось резкое снижение потребления кислорода и выделения CO_2 , сохранявшееся до 10-го дня. Курс ФБМ во время сна практически полностью нормализовал эти параметры до контрольного уровня, тогда как ФБМ в бодрствовании не дала значимого улучшения.

Восстановление когнитивных функций после ФБМ. В водном лабиринте Морриса оба курса ФБМ улучшили латентность плавания, однако выраженность эффекта различалась. В группе ЧМТ+ФБМ+сон время поиска платформы превышало контроль лишь в 1,6 раза ($p=0,00006$), а в группе ЧМТ+ФБМ+бодрствование – в 2,6 раза ($p=0,00017$). Разница между двумя группами ФБМ составила 1,6 раза ($p=0,00012$) в пользу мышей, получавших ФБМ во время сна.

Дополнительный анализ показал значительный дефицит фазы медленного сна (NREM-сна) у мышей с ЧМТ, сохранявшийся до 10-го посттравматического дня. Оба курса ФБМ были одинаково эффективны в увеличении продолжительности NREM-сна.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментальное моделирование черепно-мозговой травмы привело к выраженным нарушениям двигательных (снижение активности в 4,6 раза, уменьшение времени удержания на ротароде в 1,63 раза, увеличение ошибок при ходьбе по балке в 2,73 раза) и когнитивных функций (увеличение времени поиска платформы в водном лабиринте Морриса в 3,6 раза) у мышей.

2. Курс фотобиомодуляции после ЧМТ способствует восстановлению двигательных и метаболических функций, однако выраженность эффекта критически зависит от состояния организма в момент процедуры. ФБМ во время сна обеспечивает практически полную нормализацию показателей, тогда как ФБМ в бодрствовании не дает статистически значимых отличий от отсутствия лечения. Эффективность ФБМ во время сна была в 2,0 раза выше (тест «открытое поле», $p=0,00015$).

3. Фотобиомодуляция во время сна способствует значительно более полному восстановлению когнитивных функций (пространственной памяти) после ЧМТ по сравнению с процедурой, проводимой в состоянии бодрствования (разница между группами ФБМ в 1,6 раза, $p=0,00012$). Полученные данные обосновывают проведение ФБМ на фоне естественного сна как необходимое условие для достижения нейрореабилитационного эффекта.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Черепно-мозговая травма / А. В. Бойко, Е. В. Костенко, Т. Т. Батышева, К. А. Зайцев // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9, № 8. – С. 5-10.
- 2 Крылов, В. В. Лекции по черепно-мозговой травме: Учебное пособие / В. В. Крылов. – Москва : ОАО «Издательство «Медицина», 2010. – 320 с.
- 3 Захаров, В. В. Когнитивные нарушения у больных с черепно-мозговой травмой / В. В. Захаров, Е. А. Дроздова // Неврология, нейропсихиатрия, психоматика. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 88-93.
- 4 Немцев, И. З. О механизме действия низкоинтенсивного лазерного излучения / И. З. Немцев, В. П. Лапшин // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1997. – Т. 1, № 67. – С. 22-24.
- 5 Буйлин, В. А. Свето-лазерная терапия. Руководство для врачей / В. А. Буйлин, А. И. Ларишин, М. В. Никитина. – Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2004. – 256 с.
- 6 Серов, Н. В. Лечение светом / Н. В. Серов. – Санкт-Петербург : Издательство "Лисс", 1993. – 48 с.
- 7 Двигательная активность и когнитивная деятельность: особенности взаимодействия и механизмы влияния / А. В. Кабачкова, А. Н. Захарова, С. Г. Кривошеков, Л. В. Капилевич // Физиология человека. – 2022. – Т. 48, № 5. – С. 126-136.
- 8 Гайдар, Б. В. Практическая нейрохирургия / Б. В. Гайдар, В. Е. Парфенов, Ю. А. Щербук. – Санкт-Петербург : Гиппократ, 2002. – 66 с.
- 9 Непомнящий, В. П. Эпидемиология черепно-мозговой травмы и ее последствий / В. П. Непомнящий, Л. Б. Лихтерман, В. В. Ярцев // Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. – Москва : Антидор, 1998. – С. 129–151.
- 10 Recent advances in neurotrauma / D. I. Graham, T. K. McIntosh, W. L. Maxwell, J. A. Nicoll // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2000. – № 59. – P. 641–651.
- 11 Morales, Experimental models of traumatic brain injury: do we really need to build a better mousetrap? / Morales, M. D // Neuroscience. – 2005. – Vol. 136, № 4. – P. 971-989.