

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616.831.31-018:617.51-001.3:599.323.4-053

*И.Г.Комольцев, И.П.Лёвшина, М.Р.Новикова, М.Ю.Степаничев,
А.О.Тишкина, Н.В.Гуляева*

ИЗМЕНЕНИЯ КОРЫ БОЛЬШОГО МОЗГА ПОСЛЕ ДОЗИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Лаборатория функциональной биохимии нервной системы (зав. — проф. Н.В.Гуляева), Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

При помощи дозированной латеральной гидродинамической удара была смоделирована черепно-мозговая травма (ЧМТ) средней и тяжёлой степени у годовалых и двухлетних крыс. Проводили окрашивание срезов мозга крезильным фиолетовым по методу Ниссля и иммуногистохимическую реакцию на глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP) — маркер астроцитов. Полученные результаты свидетельствуют об образовании в коре большого мозга, ипсилатеральной удару, зон прямого и отдалённого повреждения. Зона прямого повреждения соответствовала области непосредственного контакта столба жидкости с твёрдой мозговой оболочкой, тогда как зона отдалённого повреждения располагалась латеральнее и каудальнее первой. Морфологические проявления травмы зависели от силы удара и выражались у обеих возрастных групп в астроцитарном глиозе, истончении I слоя коры за счет гибели нейронов. Появление ишемически измененных нейронов, вероятно, было связано с локальным нарушением кровоснабжения. Нарушения в мозгу годовалых крыс имели локальный характер, у двухлетних они были диффузные, и глиоз отличался неоднородностью. Воспроизводимость и адекватность модели позволяет использовать её для исследования молекулярно-генетических механизмов последствий ЧМТ у человека, а также выявления общих механизмов последствий ЧМТ и патогенеза важнейших заболеваний, коморбидных с ЧМТ, в первую очередь депрессии и эпилепсии.

Ключевые слова: кора большого мозга, нейроны, нейроглия, черепно-мозговая травма, гидродинамический удар

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является широко распространённой медицинской и социальной проблемой в современном мире [13]. В зависимости от биомеханизма ЧМТ повреждения могут возникать как в участках мозга, непосредственно прилежащих к месту приложения силы, так и в отдалённых областях — зонах противоудара, локализующихся чаще всего в пределах коры лобных и височных долей или у основания мозга [7]. Для изучения последствий повреждения мозга при ЧМТ используются различные виды моделей на животных [12]. Наиболее распространённой является модель латерального гидродинамического удара (жидкостно-перкуSSIONной травмы мозга). Для этой модели характерна высокая воспроизводимость результатов и возможность широко варьировать силу удара, вызывая повреждения мозга различной степени тяжести [10].

Основными первичными последствиями травмы при латеральном гидродинамическом ударе являются формирование геморрагий, острая гибель нейронов, повреждение гематоэнцефалического барьера. Вторичными (отсроченными)

изменениями считают комплекс биомеханических, структурных и молекулярных изменений, происходящих в результате первичного повреждения. К таковым относятся: воспаление, эксайтотоксичность и нейродегенерация. Репаративные процессы включают в себя нейро-, глио- и ангиогенез [9, 15].

Травмы в пожилом возрасте характеризуются длительным периодом восстановления и худшим прогнозом по сравнению с травмой в более раннем возрасте [14]. Это может быть связано с усиленным нейровоспалением и повышенной проницаемостью сосудов [11].

Цель настоящего исследования — характеристика нейронов и глии и сравнение гистологических нарушений в мозгу у крыс разного возраста после дозированной ЧМТ.

Материал и методы. Работа выполнена на самцах крыс линии Вистар (питомник «Столбовая»). Экспериментальные манипуляции одобрены этическим комитетом ИВНД и НФ РАН (протокол № 10 от 10.12.2012 г.) и проводились в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ

Сведения об авторах:

Комольцев Илья Геральдович (e-mail: outaudiofillin@gmail.com), *Лёвшина Ирина Павловна* (e-mail: ilevshina@yandex.ru), *Новикова Маргарита Робертовна* (e-mail: mrnovikova.ihna@mail.ru), *Степаничев Михаил Юрьевич* (e-mail: m_step@pochta.ru), *Тишкина Анна Олеговна* (e-mail: anna.tishkina@phystech.edu), *Гуляева Наталья Валерьевна* (e-mail: nata_gul@pisem.net), лаборатория функциональной биохимии нервной системы, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, 117485, Москва, ул. Бутлерова, 5а

№ 755 от 12.08.1977 г. МЗ СССР). Крысы были разделены на 2 группы: 1-я группа состояла из 13 животных в возрасте 12 мес; 2-я группа — из 9 животных в возрасте 24 мес. Масса крыс 1-й группы — 355–467 г, 2-й группы — 430–627 г. Для моделирования ЧМТ была использована широко применяемая методика гидродинамического удара [4].

У 8 крыс 1-й группы была смоделирована ЧМТ при различной силе удара: 3 крысы (2–2,27 атм., средняя) и 5 крыс (3–3,37 атм., тяжёлая). Гидродинамический удар проводили через 2–3 ч после трепанации и выхода крыс из наркоза. В качестве контроля были использованы 3 интактные и 2 ложнооперированные крысы; для последних процедура отличалась только исключением гидродинамического удара.

У крыс 2-й группы была смоделирована тяжёлая ЧМТ при силе удара 3–3,37 атм. (5 крыс). Травму наносили через 1 сут после трепанационной краниотомии. В качестве контроля использованы 2 ложнооперированные и 2 интактные крысы.

Трепанацию черепа проводили под хлоралгидратным наркозом (395 мг/кг, внутривенно [8]). Диаметр отверстия в правой теменной кости составлял 3 мм. Отверстие располагалось на 3 мм каудальнее брегмы и на 3 мм латеральнее срединной линии. Через 7 сут после гидродинамического удара для гистологического и иммуногистохимического анализа мозг фиксировали путем интракардиальной перфузии 4% раствора параформальдегида в 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4). Выбранный срок обусловлен минимальным временем формирования отчетливо выраженного астроцитоглиального рубца (1–4 нед [4, 5]). Фронтальные вибротомные срезы толщиной 50 мкм брали из области, ограниченной фронтальными плоскостями, проведёнными через точки с координатами 1 и 5 мм каудальнее брегмы. Для анализа использовали 2 последовательных среза с интервалом между парой срезов в 600 мкм (12 срезов у каждой крысы, по 6 для каждого вида окрашивания). Половину полученных срезов окрашивали крезильным фиолетовым по методу Ниссля. Оценку степени повреждения коры мозга проводили с использованием микроскопа Leica DM6000 B (Leica Microsystems, ФРГ) (таблица).

Маркером астроглиозитов являлся глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) промежуточных филаментов, разведение антител 1:500 (ДАКО, Дания). Проявление окрашивания проводили с использованием 3,3'-диаминобензидина. Оценку площади повреждения осуществляли, используя микрофотографии срезов, при помощи программы ImageJ. Выделение очагов глиоза проводили вручную с расчётом

среднего значения по результатам трёх измерений на каждом срезе каждого очага в коре большого мозга ипсилатерального полушария.

Для выявления зависимостей использовали регрессионный анализ.

Результаты исследования. 1-я группа. При анализе последствий ЧМТ на срезах мозга в коре полушария, ипсилатерального травме, были выявлены зоны прямого и отдалённого повреждения (рис. 1).

Зона прямого повреждения соответствовала области непосредственного контакта столба жидкости с твёрдой мозговой оболочкой, тогда как зона отдалённого повреждения располагалась в удалении от первой и отделялась от неё неизменной нервной тканью.

Астроцитарный глиоз в зоне прямого повреждения на срезах мозга выявлялся у 6 из 8 животных при реакции на GFAP (см. рис. 1, б) и отсутствовал у ложнооперированных и контрольных животных. Глиоз был наиболее выражен в I–IV слоях коры на срезах, взятых из области, каудальнее брегмы на 3 мм (первичная соматосенсорная кора, первичная моторная кора). В данной области отсутствовали изменения нейронов при окрашивании срезов по методу Ниссля.

Зона прямого повреждения соответствовала форме трепанационного отверстия с центром в точке, каудальнее брегмы на 3 мм. Наблюдалась тенденция к уменьшению площади как ростральнее, так и каудальнее этой точки: $F(df_1=2, df_2=30)=6,277, P=0,005$ (рис. 2, а).

В зоне отдалённого повреждения астроцитарный глиоз выявлялся при реакции срезов мозга на GFAP у 8 из 8 животных (см. рис. 1, г). Зона расположена в I–VI слоях латеральных отделов коры (первичная соматосенсорная зона, слуховая кора, зрительная кора, некоторые ассоциативные зоны) и имеет схожую форму с очагом прямого

Оценка степени повреждения коры большого мозга крыс при окраске по методу Ниссля

Баллы	Оценочные признаки
1	Визуально слои коры хорошо дифференцированы Слабый глиоз в очаге поражения: количество глиальных клеток более 10
2	Визуально нечёткое разделение коры на 6 слоёв в очаге поражения Истончение I слоя коры до 50% Глиоз: глиальных клеток более 20 Имеются нейроны с изменённым строением по ишемическому типу
3	Визуально слои коры не дифференцируются из-за глиоза Истончение I слоя коры до 50% Отчетливо выраженный глиоз: глиальных клеток более 50 Нейроны плохо дифференцируются из-за глиоза
4	Светлая область некроза с непрокрашенными контурами нейронов и ядрами глиальных клеток

Примечание. Количество клеток определяли в пределах квадрата со сторонами 150×150 мкм.

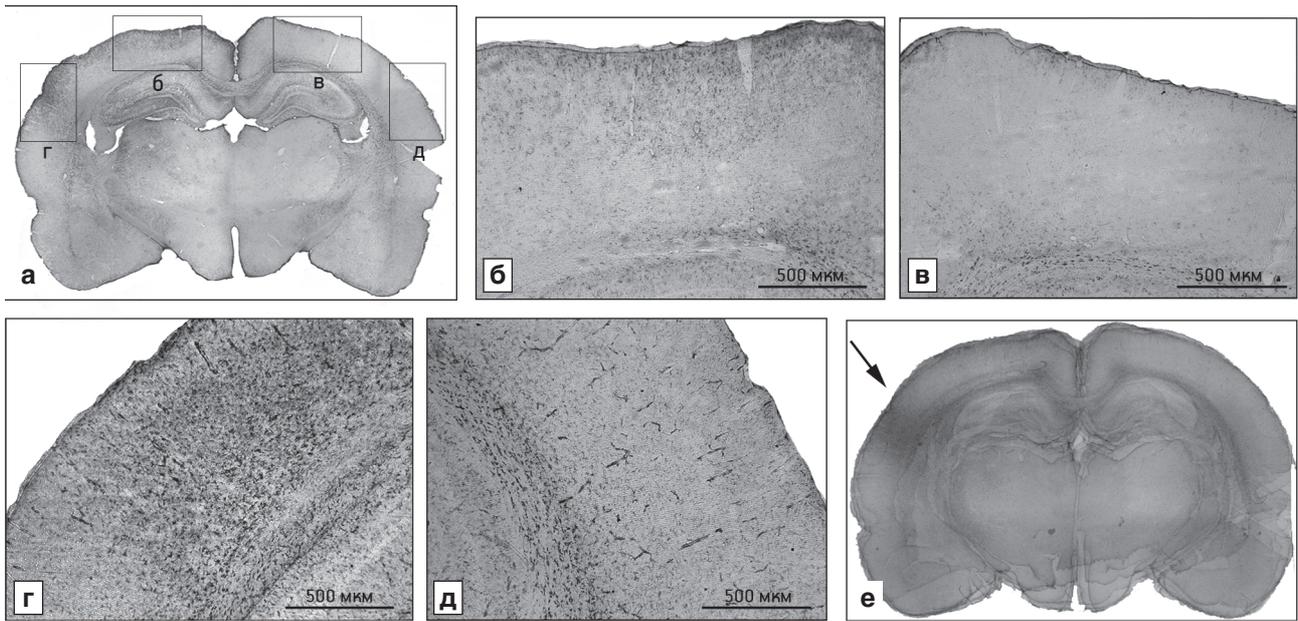


Рис. 1. Зоны прямого и отдалённого повреждения коры большого мозга после черепно-мозговой травмы у крыс 1-й группы.

а — срез на уровне 3,5 мм каудальнее брегмы; б-д — очерчены квадратами; б — зона прямого повреждения; виден глиоз I-III слоев коры в форме треугольника, обращенным основанием к оболочкам головного мозга; в — глиоз в симметричной зоне контралатерального полушария отсутствует; г — зона отдаленного повреждения, виден глиоз всех слоев коры; д — глиоза в симметричной зоне контралатерального полушария нет; е — результат наложения срезов мозга 8 крыс 1-й группы на уровне 3,5 мм каудальнее брегмы; стрелка — зона отдаленного повреждения в виде затемнения в коре ипсилатерального полушария. Реакция на глиальный фибриллярный кислый белок. а, е — об. 10, ок. 20

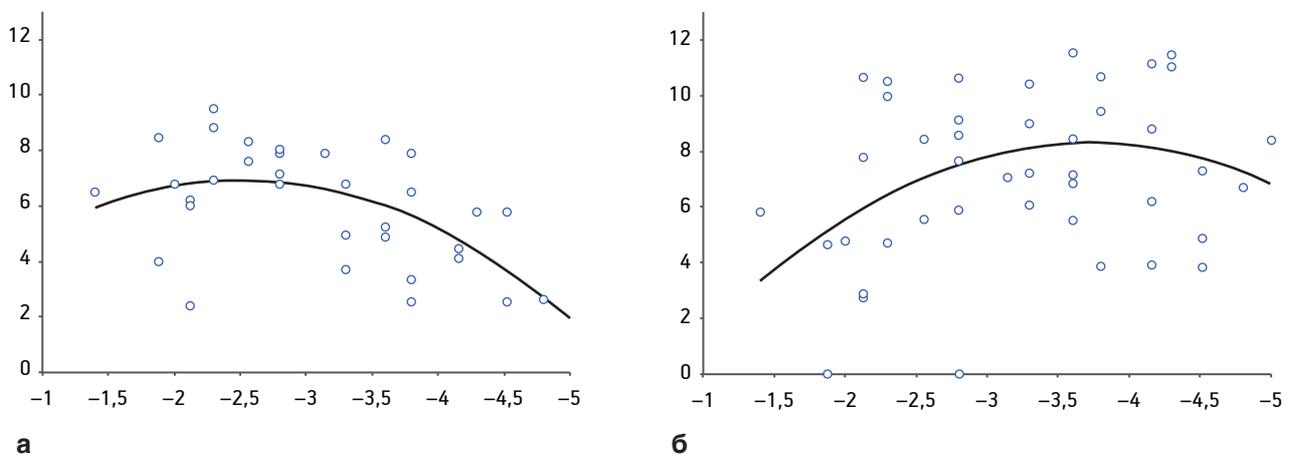


Рис. 2. Пространственная характеристика зон прямого (а) и отдалённого (б) повреждений после черепно-мозговой травмы у крыс 1-й группы.

По оси абсцисс — координаты относительно брегмы (мм); по оси ординат — площадь повреждения (усл.ед.)

повреждения [$F(df_1=2, df_2=42)=3,189, P=0,051$], но с тенденцией к более каудальному расположению центра зоны повреждения (см. рис. 2, б). На срезах мозга у 3 из 6 животных между зонами имелся слой ткани с неизменённой астроцитарной глией; у 3 из 6 животных зоны глиоза были визуально различимы, но соединены полосой глиоза в I-III слоях коры. Таким образом, зона отдалённого повреждения была расположена вентральнее, латеральнее и каудальнее зоны прямого повреждения.

Местоположение зоны отдалённого повреждения совпадало у всех животных с ЧМТ (см. рис. 1, е).

На срезах мозга у 8 животных не было выявлено отчетливой зависимости площади глиоза отдельно в каждой зоне или суммарно в обеих зонах от силы удара.

Морфологические изменения в коре большого мозга после ЧМТ, выявленные при окраске по методу Ниссля, показаны на рис. 3. Для определения зависимости морфологических изменений

в зоне отдаленного повреждения коры от силы удара при моделировании ЧМТ использовали по одному срезу от каждой крысы на уровне 3,5 мм каудальнее брегмы (рис. 4).

2-я группа. Для всех крыс этой группы, включая контрольных, характерны негрубые изменения, проявляющиеся наличием областей с ишемически изменёнными нейронами (вытянутой

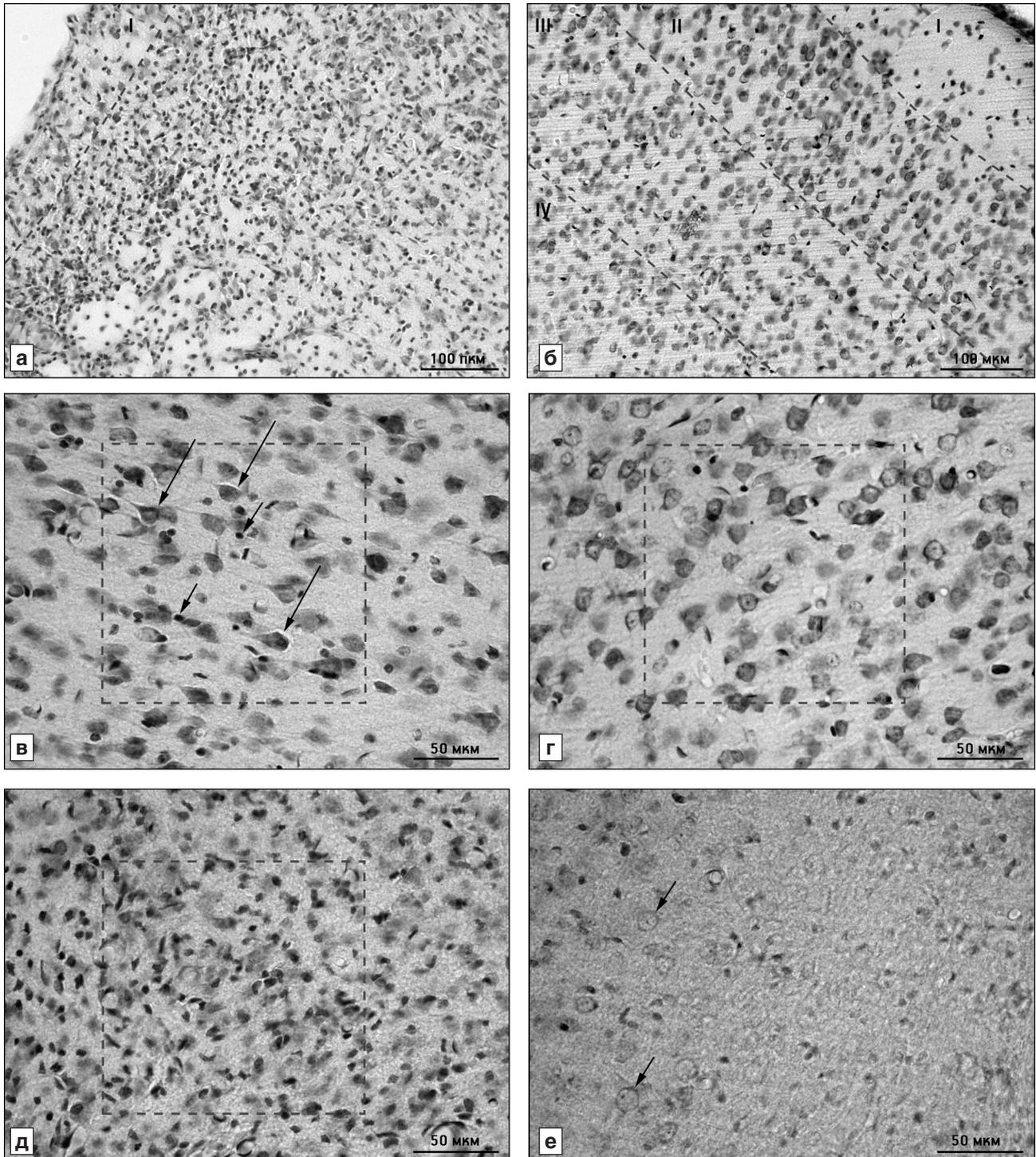


Рис. 3. Зона отдаленного повреждения коры большого мозга после черепно-мозговой травмы у крыс 1-й группы.

а — повреждение 3 балла: слои коры (I–IV) визуально не дифференцируются, I слой истончен по сравнению с таковым в симметричной зоне контралатерального полушария (б); пунктирные линии — границы между слоями коры; в — повреждение (2 балла) во II слое коры: ишемически измененные нейроны (длинные стрелки) и увеличено количество глиальных клеток (короткие стрелки); такие изменения отсутствуют в контралатеральном полушарии (г); д — повреждение (3 балла) во II слое коры: отчетливо выраженный глиоз, из-за чего нейроны плохо различимы; е — повреждение (4 балла) в VI слое коры: нейроны и глиальные клетки с плохо прокрашенными контурами и ядрами (клетки-тени — стрелки). в–д — пунктирными рамками ограничены оцениваемые области. Окраска кризильовым фиолетовым по методу Ниссля

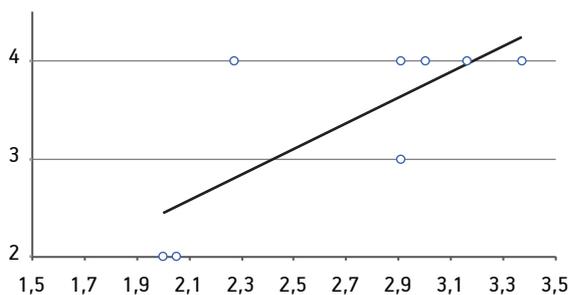


Рис. 4. Зависимость степени повреждения в отдаленной зоне в коре большого мозга от силы удара у крыс 1-й группы при моделировании черепно-мозговой травмы.

По оси абсцисс — сила удара, атм.; по оси ординат — степень повреждения (баллы): $F(df_1=1, df_2=6)=7,78, P=0,031$

треугольной формы с темными цитоплазмой и ядром, извитым апикальным дендритом), вероятно, располагающимся по ходу сосудов, общего увеличения иммунореактивности коры при реакции на GFAP с диффузно расположенными плохо прокрашивающимися очагами (зонами «просветления»), а также отложения зёрен липофусцина во внеклеточном пространстве.

Последствия тяжёлой ЧМТ у крыс 2-й группы значительно отличались по гистологическим изменениям от таковых у животных 1-й группы. Зоны прямого и отдалённого повреждения у крыс 2-й группы имели другую структуру астроцитарного глиоза: клетки были расположены редко, с зонами «просветления», отсутствовала астроглия вдоль крупных сосудов. Кроме того, были выявлены значительные диффузные повреждения в коре обоих полушарий (рис. 5, г, з–к).

В зоне прямого повреждения мозга у всех животных присутствовал отчетливо выраженный поверхностный глиоз с очагами «просветления», в которых астроглия отсутствовала (см. рис. 5, а, в, д). Незначительно выраженная активация астроглии в этой зоне наблюдалась у ложнопериоперированных крыс и отсутствовала у контрольных животных. Выявлялось увеличенное число ишемически измененных нейронов. Зона прямого повреждения у крыс 2-й группы имела в целом те же пространственные характеристики, что и зона прямого повреждения у крыс 1-й группы.

Повреждения в отдалённой зоне были обнаружены у 4 из 5 животных с ЧМТ и отсутствовали у контрольных крыс. В этой зоне имелись очаги ишемии, число глиальных клеток было незначительно увеличено (повреждение в 1–2 балла). Наблюдался неравномерный глиоз с зонами «просветления» (см. рис. 5, а, б, д). Отсутствовала зона некроза, характерная для тяжёлой ЧМТ у крыс 1-й группы.

Диффузное повреждение мозга (многочисленные ишемически измененные нейроны, отсутствие астроглии по ходу сосудов) было выражено в

обоих полушариях у всех крыс с ЧМТ. Подобные грубые изменения отсутствовали у контрольных животных (см. рис. 5, е, ж).

Обсуждение полученных данных. Изучение гистологических изменений в мозгу после дозированной ЧМТ показало, что последствием гидродинамического удара является возникновение двух зон повреждений в ипсилатеральном полушарии. Вероятно, формирование неодинаковых по локализации и морфологическим изменениям зон связано с различными биомеханизмами травмы.

Происхождение первой зоны непосредственно под трепанационным отверстием связано, очевидно, с определённым видом деформации — компрессией ткани мозга под действием гидродинамического удара. Этот очаг фактически повторяет форму трепанационного отверстия, причём область наибольших повреждений располагается под центром отверстия, что, скорее всего, соответствует зоне наибольшей компрессии.

Во второй зоне, вероятно, происходит другой вид деформации — смещение слоёв ткани мозга относительно друг друга. Этим объясняется локализация очага — области наибольшего повреждения располагаются каудальнее и латеральнее зоны прямого повреждения, т.е. на границе неизменной и «компрессированной» нервной ткани. Именно в области отдалённого повреждения наблюдаются отчетливо выраженные кровоизлияния [4]. Описанные изменения сопровождаются отеком и в дальнейшем образованием очагов коагуляционного некроза [3], что было ранее показано при использовании модели гидравлического удара [15]. Известно, что геморрагический инсульт является одной из основных причин судорожных приступов у людей пожилого возраста [1]. Как первый, так и второй очаги могут привести к образованию источников судорожных разрядов в течение первых 10 сут после ЧМТ с дальнейшей трансформацией в эпилепсию [6].

В эксперименте были использованы крысы двух возрастных групп. В мозгу у контрольных крыс в возрасте 24 мес обнаружены умеренный глиоз с плохо прокрашивающимися очагами, некоторое количество ишемически измененных нейронов. Гистологические последствия ЧМТ у крыс этой группы были более диффузны, чем у крыс в возрасте 12 мес, что может быть связано со сниженной реактивностью, а также «наложением» на сопутствующую возрастную патологию мозга. Повреждения в мозгу у контрольных и сопутствующая патология у экспериментальных крыс в возрасте 24 мес могут зависеть от возрастных нарушений микроциркуляции. У контрольных животных в возрасте 12 мес подобных

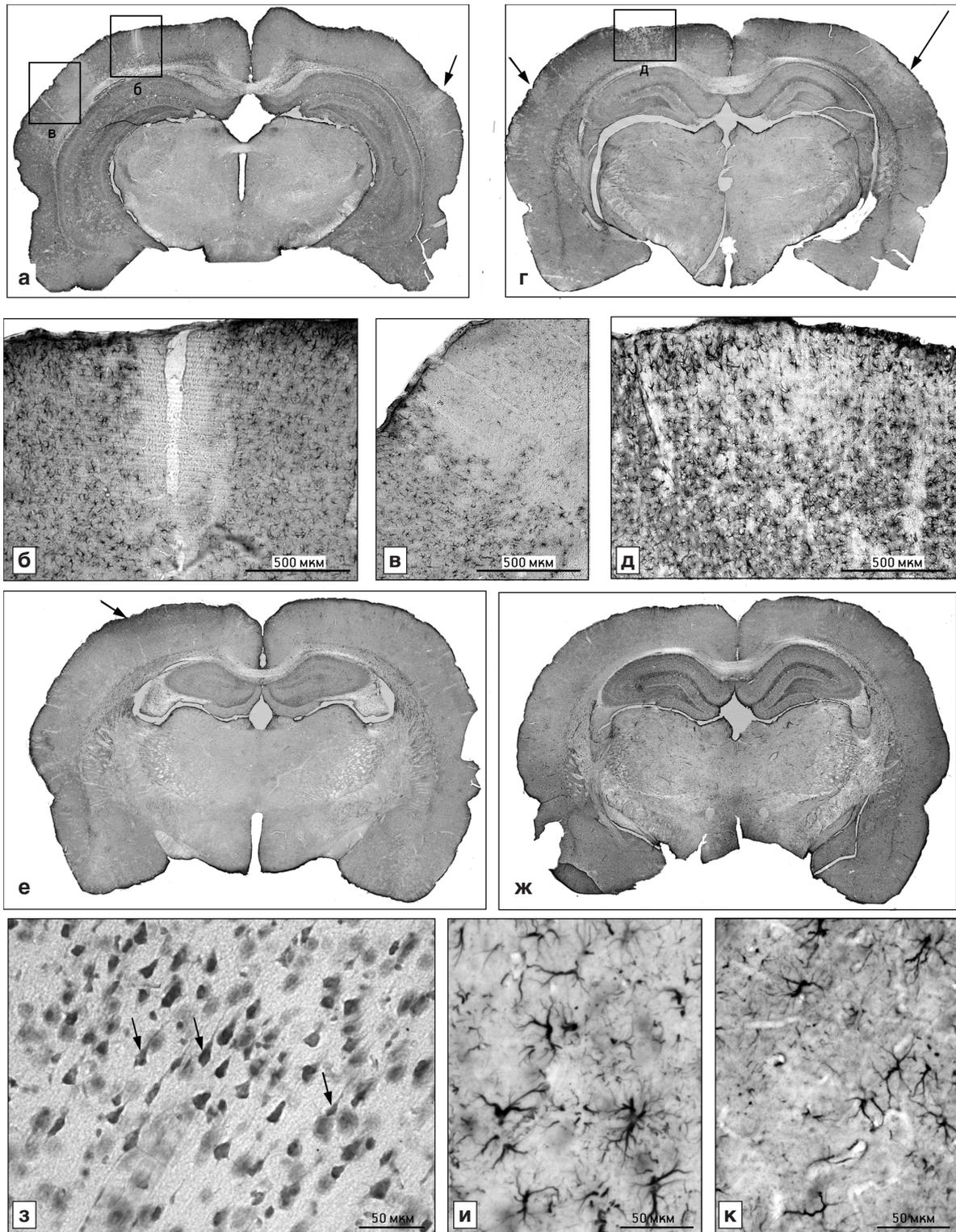


Рис. 5. Большой мозг у крыс 2-й группы — контрольных и после черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

а — срез на уровне 4,8 мм каудальнее брегмы; б — изменения в зоне прямого повреждения (на рис. а — очерчена квадратом); около крупного сосуда видна область со слабой реакцией на глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) (аналогичная зона с сосудом меньшего калибра в контралатеральном полушарии на рис. а показана стрелкой); в — зона отдаленного повреждения с очаговым отсутствием астроглии в виде «просветления» (на рис. а очерчена квадратом); г — срез на уровне 4,5 мм каудальнее брегмы; д — участок коры с диффузным повреждением в виде «просветления» в зоне прямого повреждения (на рис. г очерчен квадратом, там же участки с подобными повреждениями показаны стрелками — в ипсилатеральном полушарии — короткой, в контралатеральном — длинной); е — срез мозга ложноперированной крысы с поверхностным глиозом в зоне краниотомии (стрелка); ж — срез мозга контрольной крысы, повреждений нет; з — кора контралатерального полушария мозга крысы с группами ишемически измененных нейронов (стрелки) после ЧМТ; и — астроциты в зоне отдаленного повреждения ипсилатерального полушария и в контралатеральном полушарии (к). а–ж, и, к — реакция на GFAP; з — окраска по методу Ниссля. а, г, е, ж — об. 10, ок. 20

нарушений в мозгу не обнаружено — последствия дозированной ЧМТ имеют локальный характер.

Вероятно, сосудистое русло мозга у крыс линии Вистар крайне ранимо и обладает местной неустойчивостью к внешним воздействиям. Из линии Вистар была выведена линия крыс Крушинского—Молодкиной с генетической формой аудиогенных судорог. У крыс этой линии на сильные звуки развивается судорожный припадок, а при морфологическом исследовании обнаруживаются множественные внутримозговые кровоизлияния. Показано, что 10–15% крыс линии Вистар обладают латентной аудиогенностью [2]. Это ограничивает их использование в длительных хронических экспериментах, не предусматривающих специальную задачу исследования судорожной активности.

Воспроизводимость и адекватность модели позволяет использовать её для исследования молекулярно-генетических механизмов последствий ЧМТ у человека, а также выявления общих механизмов последствий ЧМТ и патогенеза важнейших заболеваний, коморбидных с ЧМТ, в первую очередь депрессии и эпилепсии.

Итак, независимо от возраста животных гидродинамический удар у крыс вызывает формирование двух очагов повреждения в коре ипсилатерального полушария большого мозга. Повреждение зависит от силы удара и характеризуется изменениями строения нейронов и формированием однородного астроглиального рубца.

У крыс в возрасте 24 мес преобладает диффузное повреждение с наличием ишемически измененных нейронов по ходу сосудов, с формированием неоднородного астроглиального рубца с диффузно расположенными плохо прокрашивающимися очагами и слабой реакцией нейронов, что не характерно для животных в возрасте 12 мес.

Поддержано грантом Российского научного фонда № 14-25-00136.

ЛИТЕРАТУРА

- Гехт А. Б., Гуляева Н. В., Крылов В. В. и др. Эпилепсия у больных инсультом и черепно-мозговой травмой. Современная эпилептология. М.: АПКППРО, 2011. С. 243–251.
- Крушинский Л. В. Эволюционно-генетические аспекты поведения. М.: Наука, 1991.
- Снесарев П. Е. Общая гистопатология мозговой травмы. М.: Медгиз, 1946.
- Carbonell W. S., Grady M. S. Regional and temporal characterization of neuronal, glial, and axonal response after traumatic brain injury in the mouse // *Acta Neuropathol.* 1999. Vol. 98, № 4. P. 396–406.
- Cortez S. C., McIntosh T. K., Noble L. J. Experimental fluid percussion brain injury: vascular disruption and neuronal and glial alterations // *Brain Res.* 1989. Vol. 482, № 2. P. 271–282.
- D'Ambrosio R., Fender J. S., Fairbanks J. P. et al. Progression from frontal-parietal to mesial-temporal epilepsy after fluid percussion injury in the rat // *Brain.* 2005. Vol. 128, № 1. P. 174–188.
- Dawson S. L., Hirsch C. S., Lucas F. V., Sebek B. A. The contrecoup phenomenon. Reappraisal of a classic problem // *Hum. Pathol.* 1980. Vol. 11, № 2. P. 155–166.
- Kabadi S. V., Hilton G. D., Stoica D. A. et al. Fluid-percussion — induced traumatic brain injury model in rats // *Nat. Protoc.* 2010. Vol. 5, № 6. P. 1552–1563.
- LaPlaca M. C., Simon C. M., Prado G. R., Cullen D. K. CNS injury biomechanics and experimental models. // *Prog. Brain Res.* 2007. Vol. 161. P. 13–26.
- McIntosh T. K., Vink R., Noble L. et al. Traumatic brain injury in the rat: characterization of a lateral fluid-percussion model // *Neuroscience.* 1989. Vol. 28, № 1. P. 233–244.
- Oakley R., Tharakan B. Vascular hyperpermeability and aging // *Aging Dis.* 2014. Vol. 5, № 2. P. 114–125.
- O'Connor W. T., Smyth A., Gilchrist M. D. Animal models of traumatic brain injury: a critical evaluation // *Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 130, № 2. P. 106–113.
- Reilly P. The impact of neurotrauma on society: an international perspective // *Prog. Brain Res.* 2007. Vol. 161. P. 3–9.
- Testa J. A., Malec J. F., Moessner A. M., Brown A. W. Outcome after traumatic brain injury: effects of aging on recovery // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2005. Vol. 86 № 9. P. 1815–1823.
- Thompson H. J., Lifshitz J., Marklund N. et al. Lateral fluid percussion brain injury: a 15-year review and evaluation // *J. Neurotrauma.* 2005. Vol. 22, № 1. P. 42–75.

Поступила в редакцию 12.01.2015

Получена после доработки 25.03.2015

CHANGES OF THE CEREBRAL CORTEX AFTER DOSED TRAUMATIC BRAIN INJURY IN RATS OF DIFFERENT AGES

I. G. Komol'tsev, I. P. Lyovshina, M. R. Novikova, M. Yu. Stepanichev, A. O. Tishkina, N. V. Gulyayeva

Using dosed lateral fluid percussion, moderate and severe traumatic brain injury (TBI) was modeled in one- and two-year-old rats. Brain sections were stained using the Nissl cresyl violet method and an immunohistochemical reaction was performed for the demonstration of glial fibrillary acidic protein (GFAP), a marker of astrocytes. The results obtained indicate the formation in the cerebral cortex, ipsilateral to the impact, the zones of direct and remote of injury. The zone of direct injury corresponded to the area of immediate contact of the liquid column with the dura mater, whereas the remote area of damage was located laterally and caudally to the former. Morphological signs of the injury depended on the force of impact and were manifested in both age groups by astrocytic gliosis and the thinning of layer I of the cortex resulting from neuronal death. The emergence of ischemia-modified neurons, probably, was due to a local disruption of the blood supply. Disorders in the brain in one-year-old rats had a local character and those in two-year-old rats were diffuse, while gliosis was inhomogeneous. The reproducibility and adequacy of the model allow its use for research of molecular-genetic mechanisms of TBI outcomes in humans, as well as for the identification of common mechanisms of TBI consequences and the pathogenesis of the major diseases, comorbid with TBI, primarily depression and epilepsy.

Key words: *cerebral cortex, neurons, neuroglia, traumatic brain injury, lateral fluid percussion*

Laboratory of Functional Biochemistry of the Nervous System, RAS Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow