

# Спонтанне посттравматичне відновлення рухової функції задньої кінцівки самців мишей

Ю.А. Нестеренко<sup>1</sup>, О.А. Рибачук<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ;

<sup>2</sup>ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Київ;  
e-mail: rbk@biph.kiev.ua

*Вивчали рівень спонтанного відновлення рухової функції задньої кінцівки (ЗК) самців мишей лінії FVB після моделювання травми лівобічного половинного перетину спинного мозку. За шкалами BBB, B та Ashworth визначали локомоторну активність та спастичність ЗК тварин протягом перших 12 тиж посттравматичного періоду. На більш пізніх термінах посттравматичного періоду спостерігали відновлення функції ЗК:  $3,22 \pm 0,46$  бала (з 21 можливого) за шкалою BBB та  $1,88 \pm 0,27$  бала (з 9 можливих) за шкалою B. Такі показники локомоторної активності ЗК відповідають фазі раннього відновлення. Проте на всіх досліджуваних часових проміжках після травмування спинного мозку відзначали стабільно високий рівень спастичності кінцівки дослідних тварин –  $3,17 \pm 0,46$  (з 4 можливих) за шкалою Ashworth.*

*Ключові слова: травма спинного мозку; моделювання; лівобічний перетин половини поперечника спинного мозку; миші лінії FVB; шкала BBB; шкала B; спастичність.*

## ВСТУП

Травма спинного мозку (СМ) – один із найбільш виснажливих та серйозних станів, яких може зазнавати людина. Більш ніж 130 млн людей у всьому світі щорічно травмують СМ і приблизно 2 млн з них протягом життя страждають від наслідків. Співвідношення випадків травмування чоловіків і жінок становить 2:1 та найчастіше відбувається у дорослому віці. Відомо, що чоловіки травмують СМ переважно у ранньому та пізньому зрілому віці (3-тя та 8-ма декади життя), водночас ризик травмування серед жінок зростає в юному віці (15–19 років) та на 7-й декаді життя [1]. За даними статистики, в мирний час в Україні щорічно понад 2,5 тис людей зазнає травм СМ, 80% з них – пацієнти працездатного віку. Крім того, у чоловіків молодого віку та, рідше у жінок, травми СМ спричиняють вогнепальні та, іноді – ножові поранення [2].

Анатомічна зміна цілісності нервової тканини призводить до порушення проход-

© Ю.А. Нестеренко, О.А. Рибачук

ження нервових імпульсів, що в свою чергу спричиняє тимчасові або пожиттєві зміни у функціонуванні СМ. Часто травми СМ супроводжуються спонтанною пластичністю та регенерацією нервових відростків, що сприяє покращенню сенсорних та моторних функцій організму. Проте процеси відновлення тканини СМ залежать переважно від синаптичної пластичності у вже наявних провідних шляхах та формування нових завдяки колатеральному проростанню аксонів у сусідні деіннервовані ділянки [3]. Тому наслідки травмування СМ зумовлені ступенем тяжкості та локалізацією місця травми. Наприклад, перетин СМ на рівні нижніх сегментів грудного відділу призводить до паралічу нижніх кінцівок, а пошкодження тканини СМ у шийному відділі – до паралічу чотирьох кінцівок [1].

Для з'ясування комплексних біомедичних механізмів розвитку травм СМ, нейрональних механізмів посттравматичного відновлення локомоторної активності, а також розробки

і удосконалення терапевтичних підходів для усунення наслідків пошкодження проводять моделювання різного типу травм СМ на лабораторних тваринах. Тваринні моделі для таких експериментальних досліджень мають відповідати низці вимог: співпадати з такими ж патофізіологічними процесами у людини після травмування СМ, доступність та здатність відтворювати різного ступеня тяжкості травми [1, 4].

Нині виділяють декілька моделей травм СМ *in vivo* та *in vitro*, які розробляють на лабораторних тваринах, зокрема, гризунах. Цікаво відмітити, що мишей наразі найчастіше використовують як експериментальних тварин (до 70% від загальної кількості лабораторних тварин). Моделі травм СМ тварин у свою чергу класифікують за особливостями механізму ураження, їх індивідуальних характеристик та відношенню до таких пошкоджень у людини [5]. Зокрема виділяють такі моделі травмування СМ: контузії, компресії, ішемії/реперфузії, фотохімічну, перерізу (повний чи неповний). Безпосередньо для комплексного, морфофункціонального дослідження рівня відновлення нервової тканини використовують різні модифікації моделі перетину СМ – повний та неповний [6].

Найчастіше застосовують модель неповного перетину, що включає хемісекцію, односторонній перетин та переріз заднього стовпа СМ. Травмування СМ такого типу призводять до часткової або повної втрати моторних, автономних функцій та сенсорної чутливості нижче від рівня травмування. Згідно з європейськими та американськими даними, співвідношення травмованих з неповним перетином СМ налічує 52,8 та 44,3% відповідно. Розрізняють п'ять синдромів неповного травмування СМ: центрального каналу, Броуна-Секара, переднього стовпа, мозкового конуса та кінського хвоста [7].

Нині моделювання половинного перетину проводять щурах та мишах. За такого типу травми робота сечовидільної системи

не порушується так кардинально, як при повному перетині, і, таким чином, майже не відбувається ретроградне інфікування сечовидільної системи тварин. Більше того, модель половинного перетину не передбачає перерізу хребтової артерії, що попереджає появу небажаних крововиливів, як це спостерігається за повного перерізу СМ. Ще однією перевагою такої моделі є наявність контрольної частини СМ у межах одного організму. Половинний перетин СМ найкраще моделювати для дослідження росту нервових волокон та синаптичної пластичності. Загалом модель половинного перетину СМ порівняно з повним перерізом СМ найбільш наближена до клінічних випадків травмування нервової тканини. Хоча вона не призводить до тяжких посттравматичних наслідків, як це спостерігають за повного перетину тканини СМ, натомість частіше характеризується спонтанним відновленням. Моделювання половинного перетину СМ, зазвичай, здійснюють для оцінки локомоторної активності та відновлення спинномозкових провідних шляхів [6, 8].

Метою нашого дослідження було саме оптимізувати (розробити) модель травми СМ у самців мишей лінії FVB та проаналізувати рівень їх функціонального посттравматичного відновлення протягом перших 12 тиж після пошкодження.

## МЕТОДИКА

*Модель травми* – лівобічний половинний перетин (ЛПП) поперечника СМ на рівні нижнього грудного відділу (T10-T11) проводили на статевозрілих самцях мишей лінії FVB, віком 2–2,5 міс та масою 24–30 г. Мишей розділили на дві групи: 1-ша – контрольні тварини (n = 12), 2-га – тварини з ЛПП СМ (n = 55). Слід зазначити, що така модель травми СМ на лінії мишей FVB проведена вперше. Тварин утримували у віварії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України на стандартному раціоні харчуван-

ня. Всі роботи з експериментальними тваринами було проведено з дотриманням Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” [9], “Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою”, принципів та норм біологічної безпеки [10]. Для анестезії тварин використовували суміш 1:2 ксилазину (ЗАТ “БІОЛЕК”, Україна) та кетаміну (“Alfasan”, Нідерланди) у розрахунку на масу тіла тварин. Усі маніпуляції з тваринами проводили в асептичних умовах з використанням дезінфікуючих розчинів для обробки місця оперативного втручання (до і після маніпуляцій) та стерильних інструментів для власне моделювання травми СМ.

Методом пальпацій визначали останні ребра тварини, що відповідало хребцю Т11. Після цього робили повздовжній надріз шкіри вздовж хребта довжиною приблизно 2 см, акуратно розрізали жирову оболонку та міжхребцеві м’язи 1-2 хребців. Після наскрізного проколу інсуліновим шприцем тканини СМ вздовж лівого краю задньої середньої артерії у рану вводили одну з бранш офтальмологічних ножиць таким чином, щоб при повному їх відкритті в проміжку між браншами ножиць потрапляла тканина всієї лівої половини поперечника СМ. Після досягнення гемостазу тварини зшивали м’язи, далі – жирову клітковину та шкіру. Після цього для знезараження та швидшого загоєння шкіру тварин обробляли 10%-м розчином бетадину («Egis», Угорщина). Протягом 12 тиж після моделювання травми ЛПП щотижня оцінювали локомоторну активність іпсилатеральної задньої кінцівки тварин за шкалою BBB та В; спастичність кінцівки визначали за шкалою Ashworth.

*Визначення рівня функціонального відновлення за шкалою BBB.* Визначення показників функціонального відновлення мишей різної статі після травмування СМ здійснювали за методикою Basso Beattie

Breshnahan (BBB), яку використовують для оцінки локомоторної активності у гризунів, та методикою Basso (B), що застосовують для встановлення локомоторних характеристик виключно у мишей.

Шкалу локомоторної активності BBB широко застосовують для визначення поведінкових наслідків травм СМ у гризунів [11, 12]. Шкала (0–21 бал) відображає послідовні етапи відновлення моторних функцій із урахуванням рухової активності в суглобі, руху задньої кінцівки, крокування, координації передніх і задніх кінцівок, положення та стійкості тулуба, а також постави стопи та положення хвоста. Загалом виділяють три категорії у межах шкали BBB:

Рання стадія (бал 0–7) характеризується поодинокими рухами у суглобі із відсутністю або низьким рівнем рухової активності задньої кінцівки.

Середня стадія (бал 8–13) вказує на некоординовані рухи.

Остання стадія (бал 14–21) описує координацію передніх і задніх кінцівок [13].

*Визначення рівня функціонального відновлення за шкалою В.* Ця шкала розроблена у 2006 р. фізіологом Basso та складається з 9 балів, кожен з яких відображає певний рівень локомоторної активності та визначає стадію й ознаки її відновлення. Ранні стадії відновлення, які відповідають 0–2 балам, характеризують параліч та/або парез, починається з відсутності рухів кінцівок і завершується активними рухами у колінному суглобі. Плантарна постава стопи та початок крокування виникають у проміжній фазі посттравматичного відновлення, що описуються 3-4 балами шкали В. У останню фазу відновлення СМ відзначають локомоторну мобільність, стабільність постави тулуба, плантарну поставу стопи, координацію передніх і задніх кінцівок та стабільність постави тулуба (5–8 балів). За шкалою В, 9 балів характеризують нормальну локомоторну активність, стабільність постави тулуба та покращену життєздатність тварини [12].

**Оцінка рівня спастичності.** За шкалою Ashworth, розробленою у 1964 р., визначали рівень спастичності м'язів іпсилатеральної кінцівки у тварин (1–12 тиж посттравматичного періоду). Шкала Ashworth складається із 4 балів, що дає змогу встановити одночасне відновлення координації і розміщення кінцівки, раннє поліпшення стабільності тулуба та пізнє виникнення спазму тулуба і задніх кінцівок [14].

**Аналіз результатів.** Числові результати представлені як середнє  $\pm$  похибка середнього; розміри вибірки в дужках. Для визначення рівня значущості розбіжностей між середніми значеннями в контрольній та експериментальній групах на різних термінах дослідження використовували *t* критерій Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження відновлення локомоторної активності іпсилатеральної кінцівки самців мишей проводили за допомогою шкали BBB (рис. 1). На 1-му тижні посттравматичного періоду відзначали видиму спонтанну рухову активність, слабкі рухи в одному-двох чи всіх суглобах іпсилатеральної кінцівки тварин, відсутність плантарної постави стопи, не-

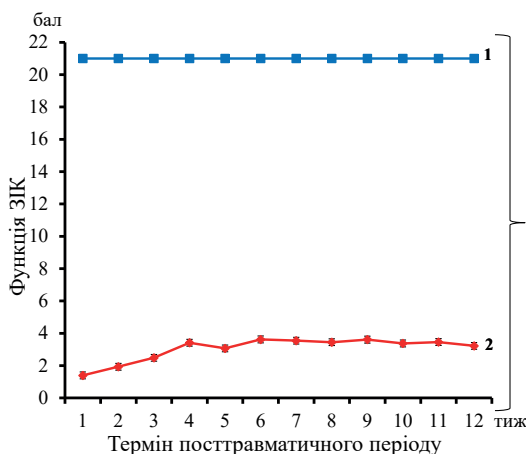


Рис. 1. Відновлення локомоторної активності задньої іпсилатеральної кінцівки самців мишей лінії FVB за шкалою BBB ( $P < 0,001$ ): 1 – контроль, 2 – лівобічний половинний перетин спинного мозку

стабільність тулуба та опущеність хвоста тварин, що відповідало середньому балу за шкалою BBB –  $1,39 \pm 0,17$ .

На 2, 3 та 4-му тижнях після травмування цей показник збільшився до  $1,93 \pm 0,24$ ,  $2,48 \pm 0,32$  та  $3,42 \pm 0,44$  відповідно, на функціональному рівні виявляли у вигляді слабких рухів (менше ніж 50% амплітуди) у одному-двох чи в усіх трьох суглобах іпсилатеральної кінцівки, постійному згинанні пальців кінцівки лише під час руху, нестабільності тулуба та постійно опущеному хвості. Проте вже на 5-му та 6-му тижнях посттравматичного періоду спостерігали поширені рухи у всіх суглобах іпсилатеральної кінцівки тварин, крокові синергії підшовою вниз, плантарну поставу стопи без підтримання тіла, згинання пальців тільки під час руху кінцівки, нестабільність тулуба та постійно опущений хвіст, що відповідало середньому балу за шкалою BBB –  $3,07 \pm 0,40$  та  $3,62 \pm 0,47$  відповідно. На 7-му та 8-му тижнях встановлено середнє значення показників за шкалою BBB:  $3,54 \pm 0,47$  та  $3,44 \pm 0,45$  відповідно, що спостерігали у поширених рухах двох суглобів кінцівки та слабких (менше ніж 50% амплітуди) рухах у одному-двох чи всіх суглобах тварин, згинанні пальців тільки під час руху кінцівки, крокових синергіях підшовою вниз, координації крокових ритмів передніх і задніх кінцівок, частому або постійному підтриманні маси тіла у стаціонарній позиції та піднятому хвості більше ніж 50% часу пересування тварини. На 9-му тижні після моделювання травми СМ збільшився середній бал до  $3,61 \pm 0,49$ , що виявлялося в слабких рухах у всіх трьох суглобах кінцівки травмованих тварин, згинанні пальців лише під час руху кінцівки, крокових синергіях підшовою вниз, координації крокового ритму передніх і задніх кінцівок, підтриманні маси тіла у стаціонарній позиції та піднятому хвості більше ніж 50% часу.

Посттравматичний період на 10, 11 та 12-му тижнях також характеризувався по-

ширеними рухами у всіх трьох суглобах кінцівки, згинанням пальців лише під час руху кінцівки, кроковою синергією подошви вниз, підтриманням маси тіла у стаціонарній позиції та піднятому хвості більше ніж 50% часу, показники функції ЗІК становили:  $3,37 \pm 0,48$ ,  $3,46 \pm 0,49$  та  $3,22 \pm 0,46$  відповідно.

Оскільки серед усіх видів пошкодження СМ найчастіше виникає травмування за типом половинного перетину, в свою чергу, і моделюють не лише травми СМ за типом ЛПП, а і за типом правобічного (ППП) перетину. Наприклад, на щурах лінії Sprague-Dawley моделювали ППП на рівні Т8 СМ. І вже на 5-й тиждень відзначали істотне підвищення активності ЗІК (у середньому 0–3 бала за шкалою ВВВ) [15]. Як відомо, цю шкалу також активно використовують і для оцінки рухової активності щурів після моделювання іншого типу травм СМ. За моделювання середнього ступеня контузії СМ на рівні Т12 у щурів лінії Sprague-Dawley для оцінки рухової активності кінцівки тварин також її використовують. Так, на 1-му тижні спостереження середній бал за шкалою ВВВ варіював у межах 5–6, що на функціональному рівні виявляли у крокових синергіях подошвою вниз, підтриманні маси тіла лише у стаціонарній позиції. На 2-му та 3-му тижнях посттравматичного періоду середній бал за шкалою ВВВ становив 9–10 та 11–12 відповідно, що виявляли у частому або постійному підтриманні тіла, плантарній поставі стопи та координації крокового ритму передніх і задніх кінцівок [16].

На щурах лінії Sprague-Dawley після моделювання сильного ступеня контузії грудного відділу (Т10) СМ, використовуючи шкалу ВВВ, оцінювали локомоторні показники задньої кінцівки на 1, 3 та 6-му тижнях після пошкодження. На 1-й тиждень посттравматичного періоду після сильного ступеня контузії СМ відзначали постійну плантарну поставу стопи, координацію передніх і задніх кінцівок під час пересування тварини, що відповідало 0–1 балам за шкалою

ВВВ. Тоді як на 3-му та 6-му тижнях після травмування фіксували вихід показників за шкалою ВВВ на плато: середній бал становив 1–2,5 та 1–2 відповідно, спостерігали паралельне розташування задніх кінцівок, постійно піднятий хвіст, нестабільність тулуба [17].

На самцях щурів лінії Вістар описано модель ЛПП на рівні Т11 СМ. Так, на 24-й тиждень спостереження після різних видів нейротрансплантації відзначали кращі показники ЗІК у тварин (2,2–3,3 бала) порівняно з такими у контрольних щурів [18].

Для оцінки локомоторної активності задньої кінцівки після травмування нервової тканини безпосередньо та виключно у мишей була розроблена шкала локомоторної активності В, оскільки такі лабораторні тварини найчастіше використовують для розробки клінічно-релевантних моделей травм нервової тканини, а саме СМ. На відміну від шкали ВВВ, ця шкала дає змогу оцінити рухову активність колінного суглоба іпсилатеральної кінцівки, що значною мірою визначає загальну локомоторну активність кінцівки, поставу стопи, синергічність у пересуванні кінцівок та положення тулуба тварини.

У нашому дослідженні середній бал за шкалою В на 1-му тижні постопераційного періоду становив  $0,92 \pm 0,11$  (рис. 2), спостерігали відсутність незначних чи активних рухів колінного суглоба іпсилатеральної кінцівки, часту або постійну плантарну поставу стопи без чи з підтриманням тіла. Проте вже на 2, 3, 4 та 5-му тижнях після травмування середні показники за шкалою В підвищилися:  $1,35 \pm 0,17$ ,  $1,62 \pm 0,21$ ,  $2,02 \pm 0,26$  та  $1,79 \pm 0,24$  відповідно, що в свою чергу, проявлялось у незначних чи активних рухах колінного суглоба іпсилатеральної кінцівки, частій або постійній плантарній поставі стопи без/ або з підтриманням маси тіла, паралельному розташуванню стоп задніх кінцівок та їх частковій координації. На 6-му тижні після травмування покращилася локомоторна

активність колінного суглоба кінцівки –  $2,02 \pm 0,27$ , що також виявляли у частій або постійній плантарній поставі стопи без/чи з підтриманням тіла, паралельному розташуванню стоп задніх кінцівок та їх частковій координації.

Протягом 7, 8 та 9-го тижнів після моделювання травми СМ середній бал за шкалою В становив  $1,91 \pm 0,25$ ,  $1,89 \pm 0,25$  та  $1,96 \pm 0,27$  відповідно, що на функціональному рівні мало такі самі характеристики, як і в попередні терміни. На 10-му тижні він сягав  $1,90 \pm 0,26$  та залишався майже без змін надалі:  $1,88 \pm 0,26$  (на 11-му тижні) і  $1,88 \pm 0,27$  (на 12-му тижні). У цей термін постопераційного періоду, як і попередньо, відзначали активну роботу колінного суглоба іпсилатеральної кінцівки, часту або постійну плантарну поставу стопи та, переважно, синергічний рух задніх кінцівок. Загалом згідно зі шкалою В активність ЗІК посттравматичного періоду (1–12 тижні) вказувала на ранню фазу функціонального відновлення. Зазначимо, що всі оперовані тварини протягом цього терміну вижили.

Зауважимо, що шкали BBB та В використовують для оцінки локомоторної активності кінцівки мишей після моделювання інших типів травми СМ. Так, після конту-

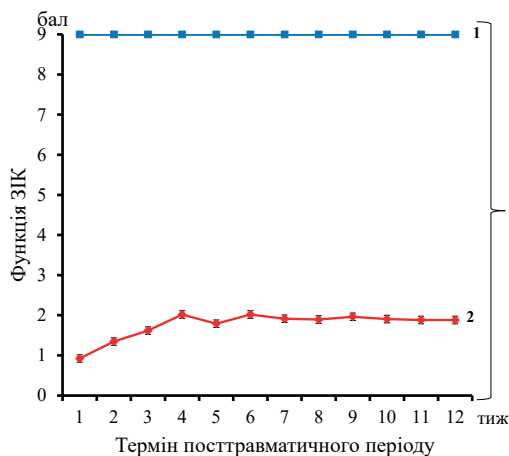


Рис. 2. Відновлення локомоторної активності задньої іпсилатеральної кінцівки (ЗІК) самців мишей лінії FVB за шкалою В ( $P < 0,001$ ): 1 – контроль, 2 – лівобічний половинний перетин спинного мозку

зії грудного відділу (Т8) СМ мишей лінії ddY, за шкалою BBB на 1-му тижні посттравматичного періоду відзначали слабкі рухи колінного суглоба задньої кінцівки тварин, що відповідало 7-8 балам [19]. Для оцінки локомоторних характеристик після моделювання травми контузії на рівні Т10 СМ мишей лінії C57BL/6J використали шкалу В. На 1-му тижні після моделювання травми фіксували середній бал за шкалою BBB – 1–1,5, що на функціональному рівні спостерігали в активних рухах колінного суглоба задньої кінцівки, плантарній поставі стопи без підтримання тіла. На 2-му тижні спостерігали періодичну плантарну поставу стопи тварин, що відповідало 2–2,5 балам за шкалою В [20].

Варто зазначити, що при неповному травмуванні СМ наявним є синдром Броуна-Секара, описаний ще у 1862 р.: неврологічний синдром, що виникає внаслідок половинного перетину СМ людей та проявляється слабкістю тіла або його паралічем, порушенням пропріорецептивних функцій іпсилатеральною частиною тіла та втратою больової і температурної чутливості контрлатеральної частини тіла. За результатами досліджень половинного перетину СМ на рівні Т9 у самиць щурів лінії Sprague-Dawley були всі ознаки цього синдрому. Також підтверджено втрату сенсомоторних функцій у тварин внаслідок такого типу травмування [21]. А мімікрію синдрому Броуна-Секара підтверджено і на моделі половинного перетину СМ у самиць щурів лінії Левіс на рівні С4/С5 сегментів СМ [22].

У нашому дослідженні рівень спастичності іпсилатеральної кінцівки протягом усього посттравматичного періоду оцінювали за шкалою Ashworth і він становив на 1-му та 2-му тижнях  $3,32 \pm 0,41$  та  $3,16 \pm 0,40$  відповідно з 4,00 можливих (рис. 3), що на функціональному рівні виявляли у грубих порушеннях м'язового тону, складнощах у пересуванні та у виконанні пасивних рухів

тварин, здійсненні елементарних дій або значному м'язовому тонусі іпсилатеральної кінцівки. На 3-му і 4-му тижнях після моделювання травми СМ спастичність іпсилатеральної кінцівки тварин знижувалася і показник вийшов на плато:  $2,98 \pm 0,39$  та  $2,96 \pm 0,39$  відповідно. Фіксували також збільшення м'язового тонусу іпсилатеральної кінцівки, проте, пасивні рухи кінцівок тварини вже виконували вільно. Протягом періоду 5–9 тиж після травмування відзначали і значне збільшення м'язового тонусу іпсилатеральної кінцівки (майже під час всього проміжку часу пересування тіла тварини), а пасивні рухи кінцівки тварини виконували вільно. Так, на 5-му тижні посттравматичного періоду незначно знизилася спастичність до  $2,89 \pm 0,39$ , на 6-му та 7-му тижнях –  $2,96 \pm 0,40$  та  $2,84 \pm 0,38$  відповідно.

На 8-му та 9-му тижнях рівень спастичності кінцівки вийшов на плато:  $2,98 \pm 0,41$  та  $2,98 \pm 0,42$  відповідно, що виявляли у значному чи слабкому збільшенні м'язового тонусу, пасивні рухи кінцівок тварини виконували вільно або при мінімальному супротиві під час напруження чи розслаблення м'язів кінцівки наприкінці виконання руху. Зростання показника спастичності спостерігали на 10, 11 та 12-му тижнях постопераційного періоду:  $3,04 \pm 0,43$ ,  $3,14 \pm$

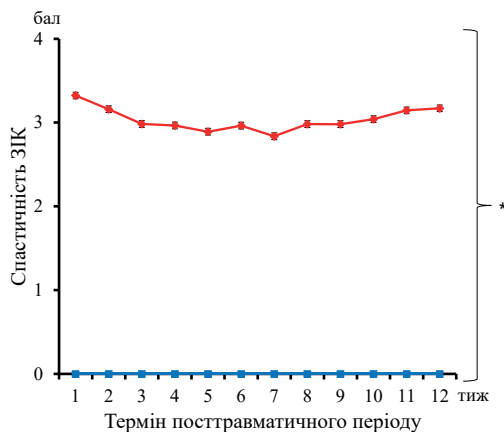


Рис. 3. Рівень спастичності задньої іпсилатеральної кінцівки (ЗІК) самців мишей лінії FVB за шкалою Ashworth ( $P < 0,001$ ): 1 – контроль, 2 – лівобічний половинний перетин спинного мозку

$0,45$  та  $3,17 \pm 0,46$  відповідно. Цей етап характеризувався значним збільшенням м'язового тонусу іпсилатеральної кінцівки та складнощами у виконанні пасивних рухів.

Є дані, що шкалу Ashworth також використовують для встановлення рівня спастичності кінцівки після моделювання контузії СМ. Так, на мишах лінії C57BL/6N після контузії СМ на рівні T9, використовуючи цю шкалу визначали рівень спастичності задньої кінцівки, що становив 2,8 бала [23].

## ВИСНОВКИ

1. Після моделювання травми ЛПП СМ у самців мишей з використанням шкали ВВВ уже на перші тижні посттравматичного періоду встановили слабку рухову активність іпсилатеральної кінцівки тварин, непостійну плантарну поставу стопи, відсутність синергічного руху задніх кінцівок та нестабільність тулуба під час руху тіла. Проте вже на більш пізніх термінах після травмування спостерігали поширені рухи в усіх суглобах іпсилатеральної кінцівки самців мишей, постійну плантарну поставу стопи, часткову координацію задніх кінцівок та непостійну стабільність тулуба під час пересування тіла тварини.

2. Використовуючи шкалу В, на ранніх термінах після моделювання травми ЛПП СМ показали відсутність рухової активності колінного суглоба іпсилатеральної кінцівки, відсутність плантарної постави стопи та координації задніх кінцівок тварин. Хоча більш пізні терміни посттравматичного періоду характеризувались активним рухом колінного суглоба, плантарною поставою стопи кінцівки та частковою синергічною роботою задніх кінцівок тварин.

3. За шкалою Ashworth на ранніх термінах посттравматичного періоду відзначали переважно високий м'язовий тонус іпсилатеральної кінцівки та складнощі у виконанні пасивних рухів. Проте більш пізні терміни характеризувались значним або

слабким збільшенням м'язового тонусу іпсилатеральної кінцівки, а також вільним виконанням пасивних рухів у більшості тварин дослідної групи.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**Yu.A. Nesterenko<sup>1</sup>, O.A. Rybachuk<sup>1,2</sup>**

### **SPONTANEOUS POST-TRAUMATIC RECOVERY OF MOTOR FUNCTION OF THE HINDLIMB IN MALE MICE**

<sup>1</sup>*Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Science of Ukraine;*

<sup>2</sup>*State Institute of Genetic and Regenerative Medicine, Kyiv; e-mail: rbk@biph.kiev.ua*

We studied the level of spontaneous post-traumatic recovery of motor function in male FVB mice. The left-side spinal cord hemisection was a model of damage. The locomotor activity and spasticity of the hindlimb were determined using the BBB and B scales and the Ashword scale during the first 12 weeks of the post-traumatic period. According to the results of the experimental study, at a later date in the post-traumatic period, the restoration of the function of the hind limb was observed at the level of  $3.22 \pm 0.46$  points (out of 21 possible) on the BBB scale and  $1.88 \pm 0.27$  points (out of 9 possible) on the B scale. Such indicators of hind limb locomotor activity conform to the phase of early recovery. However, at all studied time intervals after spinal cord injury, a consistently high level of hindlimb spasticity in experimental animals was noted –  $3.17 \pm 0.46$  (out of 4 possible) on the Ashword scale.

Key words: spinal cord injury; modeling; left-side spinal cord hemisection; FVB mice; BBB scale; B scale; spasticity.

### **REFERENCES**

1. Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms. *Front Neurol.* 2019;10.
2. Tsybaliuk V, Medvediev V, Semenova V, Grydina N, Iaminskiy I, Senchyk Y, et al. Clinical and pathomorphological features of penetrating spinal cord injury model with prolonged persistence of a foreign body in the vertebral canal. *Ukr Neurosurg J.* 2016;(4):16-25.
3. Fakhoury M. Spinal cord injury: overview of experimental approaches used to restore locomotor activity. *Rev Neurosci.* 2015;26(4).

4. Brown AR, Martinez M. Thoracic spinal cord hemisection surgery and open-field locomotor assessment in the rat. *JoVE.* 2019;(148).
5. Ju G, Wang J, Wang Y, Zhao X. Spinal cord contusion. *Neural Regen Res.* 2014;9(8):789.
6. Reshamwala R, Eindorf T, Shah M, Smyth G, Shelper T, St. John J, et al. Induction of complete transection-type spinal cord injury in mice. *JoVE.* 2020;159.
7. Wirz M, Zörner B, Rupp R, Dietz V. Outcome after incomplete spinal cord injury: central cord versus Brown-Sequard syndrome. *Spinal Cord.* 2009;48(5):407-14.
8. Rybachuk O, Arkhynchuk I, Lazarenko Y. *In vivo* and *in vitro* models of traumatic injuries of the spinal cord. *Cell Organ Transplantol.* 2017;5(1):87-93.
9. Law of Ukraine «On protection of animals from cruelty». 2012; 5456-VI (5456-17).
10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg. 1986; 48.
11. Kim WR, Kang M, Park H, Ham H-J, Lee H, Geum D. Functional test scales for evaluating cell-based therapies in animal models of spinal cord injury. *Stem Cells Int.* 2017;2017:1-12.
12. Lin X-J, Wen S, Deng L-X, Dai H, Du X, Chen C, et al. Spinal cord lateral hemisection and asymmetric behavioral assessments in adult rats. *JoVE.* 2020;157.
13. Scheff SW, Saucier DA, Cain ME. A Statistical method for analyzing rating scale data: the BBB locomotor score. *J. Neurotrauma.* 2002;19(10):1251-60.
14. Shigyo M, Tanabe N, Kuboyama T, Choi S-H, Tohda C. New reliable scoring system, Toyama mouse score, to evaluate locomotor function following spinal cord injury in mice. *BMC Res Notes.* 2014;7(1):332.
15. Cao Y, Shi Y, Xiao Z, Chen X, Chen B, Yang B, et al. Contralateral axon sprouting but not ipsilateral regeneration is responsible for spontaneous locomotor recovery post spinal cord hemisection. *Front Cell Neurosci.* 2021;15.
16. van Gorp S, Leerink M, Nguyen S, Platoshyn O, Marsala M, Joosten EA. Translation of the rat thoracic contusion model; part 2 - forward versus backward locomotion testing. *Spinal Cord.* 2014;52(7):529-35.
17. Krishna V, Andrews H, Jin X, Yu J, Varma A, Wen X, et al. A contusion model of severe spinal cord injury in rats. *JoVE.* 2013;(78).
18. Medvediev VV. The influence of neurotransplantation with different allogenic tissues on the course of the spasticity and chronic pain syndrome after experimental spinal cord injury. *Ukr Neurosurg J.* 2017; 2(11-21).
19. Jeffery ND, Brakel K, Aceves M, Hook MA, Jeffery UB. Variability in open-field locomotor scoring following force-defined spinal cord injury in rats: Quantification and implications. *Front Neurol.* 2020;11.
20. Shigyo M, Tanabe N, Kuboyama T, Choi S-H, Tohda C. New reliable scoring system, TOYAMA mouse score, to evaluate locomotor function following spinal cord injury in mice. *BMC Res Notes.* 2014;7(1).
21. Lin X-J, Wen S, Deng L-X, Dai H, Du X, Chen C, et al.



- Spinal cord lateral hemisection and asymmetric behavioral assessments in adult rats. JoVE. 2020;(157).
22. Filli L, Zörner B, Weinmann O, Schwab ME. Motor deficits and recovery in rats with unilateral spinal cord hemisection mimic the Brown-Séquard syndrome. Brain. 2011;134(8):2261-73.
23. Yoshizaki S, Yokota K, Kubota K, Saito T, Tanaka M, Konno D-jiro, et al. The beneficial aspects of spasticity in relation to ambulatory ability in mice with spinal cord injury. Spinal Cord. 2019;58(5):537-43.

*Матеріал надійшов  
до редакції 06.12.2021*