

УДК: 612.826.4. 612.822.81. 616.8-092

## Функциональные изменения цикла «сон-бодрствование» после черепно-мозговой травмы в эксперименте

Гаврилов Ю.В.<sup>1</sup>, Деревцова К.З.<sup>1</sup>, Корнева Е.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет». 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д.7-9

**Актуальность.** Хроническое нарушение цикла «сон-бодрствование» является частым последствием черепно-мозговой травмы (ЧМТ), однако патогенез этого явления неизвестен. Недоступность прижизненного гистологического анализа пораженных структур головного мозга, полиморфность повреждений при ЧМТ создают определенные трудности для систематического изучения посттравматических нарушений. Большая часть современных исследований сфокусирована на острых изменениях активности клеток мозга после ЧМТ. Проблема изучения отдаленных последствий после перенесенной ЧМТ остается не менее актуальной. Характерные для посттравматического периода нарушения сна существенно влияют на когнитивную активность и вызывают вторичные функциональные изменения, приводящие к последующему снижению трудоспособности и качества жизни людей, перенесших травму.

**Целью** исследования стало изучение нарушений цикла «сон-бодрствование» в течение нескольких недель после ЧМТ у крыс по результатам анализа электроэнцефалограмм.

**Методы.** Для объективной оценки нарушений сна использовали полисомнографию. Проанализированы данные электрофизиологических изменений через 1, 7 и 28 дней после травмы.

**Результаты.** Обнаружено отставленное (через 28 дней) влияние ЧМТ на показатели цикла «сон-бодрствование»: повышение продолжительности сна за счёт возрастания длительности периодов сна в темное время суток в часы активного бодрствования крыс, с соответствующим снижением индекса фрагментации сна.

**Заключение.** Выявленный характер нарушений сна после ЧМТ позволяет приблизиться к пониманию адекватных способов терапии, направленной на нормализацию цикла сон-бодрствование, что поможет снизить развитие посттравматической астении.

**Ключевые слова:** цикл «сон-бодрствование»; черепно-мозговая травма; полисомнография; электроэнцефалография.

**Для цитирования:** Гаврилов Ю.В., Деревцова К.З., Корнева Е.А. Функциональные изменения цикла «сон-бодрствование» после черепно-мозговой травмы в эксперименте. *Патогенез*. 2019; 17(1): 50-55

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2019.01.50-55

**Для корреспонденции:** Деревцова Кристина Зурабовна, e-mail: derevtcova19@ya.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Авторы выражают глубочайшую признательность специалистам Отделения неврологии и травматологии больницы Университета Цюриха и Отделения неврологии в Inselspital Bern (Швейцария) за предоставленную возможность выполнения части работы на базе этих учреждений и за оказанную помощь в проведении исследований.

**Поступила:** 24.07.2018

## Functional changes in the sleep-wake cycle after experimental traumatic brain injury

Gavrilov Yu.V.<sup>1</sup>, Derevtsova K.Z.<sup>1</sup>, Korneva E.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, Akademika Pavlova Str. 12, St. Petersburg 197376, Russian Federation

<sup>2</sup> St. Petersburg State University, Universitetskaya Naberezhnaya 7-9, St. Petersburg 199034, Russian Federation

**Background.** Chronic disturbance of the sleep-wake cycle is a frequent consequence of traumatic brain injury (TBI) with an unknown pathogenesis. Unavailability of intravital histological analysis of affected brain structures and the polymorphism of TBI complicate systematic study of posttraumatic disorders. Most of current research focuses on acute changes in brain cell activity following TBI. The issue of long-term TBI consequences is still relevant. Sleep disorders typical for the post-traumatic period considerably affect the cognitive function and cause secondary functional changes that lead to impaired working ability. In addition, TBI decreases the patients' quality of life. Thus, **the aim of the study** was to evaluate disorders of the sleep-wake cycle during several weeks after TBI in rats using electroencephalographic analysis.

**Methods.** The polysomnography study detected electrophysiological changes at 1, 7, and 28 days after trauma.

**Results.** A delayed (28 days) impact of TBI on indexes of the sleep-wake cycle included an increased sleep duration due to longer sleep periods in the dark time of day, during the hours of rat active waking with a corresponding decrease in the sleep fragmentation index.

**Conclusion.** The identified nature of post-TBI sleep disorders provides better understanding of adequate therapy aimed at normalizing the sleep-wake cycle, which will help reduce the development of post-traumatic asthenia.

**Key words:** sleep-wake cycle; traumatic brain injury; polysomnography; electroencephalography.

**For citation:** Gavrilov Yu.V., Derevtsova K.Z., Korneva E.A. [Functional changes in the sleep-wake cycle after experimental traumatic brain injury]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(1): 50-55 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2019.01.50-55

**For correspondence:** Derevtsova Kristina Zurabovna, e-mail: derevtsova19@ya.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The authors express their deepest appreciation to the specialists of the Department of Neurology and Traumatology (University of Zurich Hospital), and the Department of Neurology (Inselspital Bern), Switzerland, for the opportunity to perform part of the work on the basis of these institutions and for their assistance in conducting research.

**Received:** 24.07.2018

## Введение

Изучение последствий черепно-мозговых травм (ЧМТ) является чрезвычайно важной задачей современной медицины. Существенную социальную значимость этой проблеме придает тот факт, что подобные травмы характерны для наиболее активной и важной в социальном и трудовом отношениях части населения — лиц до 50 лет. Большие экономические потери вследствие высокой смертности, инвалидизация пострадавших, временная утрата трудоспособности — все эти последствия определяют актуальность исследований в этой области. Благодаря развитию современных методов терапии при ЧМТ удастся избежать гибели или тяжелой инвалидизации пациентов. Однако актуальным остается устранение характерных неврологических симптомов и когнитивных нарушений, качественно ухудшающих жизнь пациентов [1—3]. Посттравматические нарушения цикла «сон-бодрствование» являются частой жалобой после перенесенной ЧМТ и нередко трудно поддаются коррекции [4, 5]. Среди наиболее распространенных симптомов нарушения сна и бодрствования при посттравматическом повреждении является чрезмерная дневная сонливость и увеличение продолжительности сна длительностью более суток [6—8]. В литературе хорошо отражены некоторые последствия ЧМТ, такие как изменение психоневрологического статуса, нарушение когнитивных функций и двигательных навыков после травмы [9—17]. Большинство этих исследований затрагивает нарушение регуляции цикла «сон-бодрствование» только в течение первых нескольких дней после ЧМТ [13, 14]. У человека посттравматические нарушения цикла «сон-бодрствование» могут наблюдаться в течение многих лет после травмы [18, 19]. Rowe с соавт. проанализировали цикл «сон-бодрствование» у мышей в течение 5 недель после ЧМТ [16], однако электрофизиологических данных об особенностях этих изменений не было представлено. Таким образом, целью этого исследования явилось изучение электрофизиологических параметров, отражающих изменения цикла сон-бодрствование после ЧМТ у крыс с помощью полисомнографии в течение 4 недель после травмы.

## Материалы и методы исследования

В работе использовали 13 взрослых крыс самцов Sprague-Dawley (Харлан Laboratories Inc, NL) весом 230—270 г. После вживления электродов для прове-

дения электроэнцефалографии/электромиографии (ЭЭГ/ЭМГ) животные содержались в одиночных клетках со свободным доступом к воде и пище при 12-часовом световом режиме, который начинался с 8:00 или 9:00 утра, в зависимости от сезона. Температура в помещении поддерживалась на уровне 21—23°C.

Все эксперименты были проводились в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» от 1.04.2016 № 199н и были одобрены ветеринарной службой Цюриха. Все хирургические процедуры выполнены под глубоким наркозом с помощью системы анестезии лабораторных животных (испаритель «VIP 3000 Veterinary Vaporizer Matrх») с использованием кислородсодержащей смеси с изофлураном (4,5% для введения в наркоз, 2,5% для поддержания). Изофлуран вводили, помещая крыс в индукционную камеру с изофлурановой смесью со скоростью потока 0,5 л/мин. Впоследствии животным вводили 0,05 мг/кг бупренорфина для обезболивания. Мониторинг веса и процесса заживления ран проводили ежедневно в течение первой недели и далее еженедельно.

*Вживление электродов для записи ЭЭГ/ЭМГ.* Для регистрации данных животным вживляли электроды, незначительно изменив протокол, приведенный в статье Baumann C.R. et al. [20]. Позолоченные миниатюрные винты, служившие в качестве электродов для записи данных ЭЭГ, билатерально вставляли в череп без прохождения сквозь твердую мозговую оболочку: 1 пара электродов — 2 мм сбоку от сагитального шва и 3 мм кзади от брегмы, и 1 пара — 6 мм кзади от брегмы и 2 мм латеральнее срединной линии.

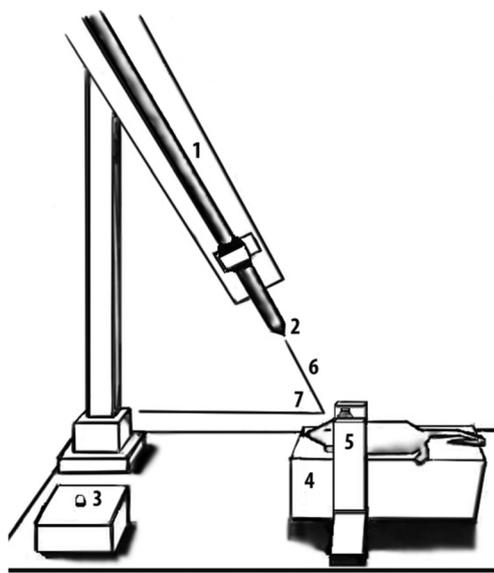
Область фронтальной коры оставляли нетронутой для воспроизведения экспериментальной модели ЧМТ. Для мониторинга мышечного тонуса пара позолоченных электродов была имплантирована в мышцу шеи крыс. Электроды прикрепляли к черепу с помощью стоматологического цемента и присоединяли проводами из нержавеющей стали к головному разъему (производство «Farnell AG», Switzerland). Через 8—10 дней после операции по вживлению электродов проводили моделирование ЧМТ.

*Модель черепно-мозговой травмы.* Представленная модель ЧМТ была описана ранее [21]. Крысам (n = 7) под глубокой анестезией (бупренорфин в дозе 0,05 мг/кг) проводили разрез кожи головы длиной 0,5-0,7 см и обнажали кость в префронтальной области черепа

ростральнее брегмы, не затрагивая зону с имплантированными электродами. Для нанесения ЧМТ на свободную от кожи область черепа под углом 70° опускали металлический стержень весом 2,5 кг, длиной 25 см (рис. 1). Повреждающая поверхность стержня была покрыта силиконовым наконечником для предотвращения перелома костей. После нанесения повреждения, кожу зашивали и дезинфицировали, животных возвращали в клетки, где они находились под непрерывным наблюдением до стабилизации состояния.

Животным группы контроля (ложно-оперированные животные,  $n = 6$ ) проводили разрез кожи без нанесения травмы. Аналогично животным с нанесенной травмой, кожу ложно-оперированных крыс зашивали и обрабатывали дезинфицирующими средствами. Затем животные помещались в одиночные клетки под наблюдение на весь опытный период.

**Регистрация данных ЭЭГ/ЭМГ и интерпретация данных.** Запись данных ЭЭГ/ЭМГ проводили за один день до нанесения травмы (для регистрации базовой активности), а также через 1, 7 и 28 дней после травмы. Регистрацию данных у животных контрольной (ЛО) и опытной группы (ЧМТ) проводили одновременно. Длительность каждой записи составляла 24 часа. Для анализа данных 24-часовой период разделяли на 12 часовой светлый и темный периоды. На основе выявленных паттернов ЭЭГ/ЭМГ, выделяли три фазы: фаза бодрствования, фаза медленного сна и фаза быстрого сна. В каждом 12-часовом периоде оценивали представленность каждого состояния отдельно. Для определения устойчивости цикла «сон-бодрство-



**Рис. 1.** Устройство для нанесения травмы в эксперименте. Экспериментальная модель черепно-мозговой травмы [21]. Обозначения: 1 — алюминиевый или стальной стержень (весом 2,5 кг); 2—5 мм силиконовый наконечник; 3 — электронный переключатель магнитного держателя стержня; 4 — площадка из поролона для ускорения или замедления удара (10 см); 5 — устройство, обеспечивающее боковую фиксацию головы; 6 — высота падающего стержня (25 см); 7 — угол падения стержня (70°).

вание» рассчитывали индекс фрагментации сна, где число эпизодов смены активности делили на общую длительность одной фазы цикла «сон-бодрствование»; также учитывали среднюю продолжительность каждой фазы до и после травмы. Для определения глубины сна также определяли представленность дельта-сна (1—4 Гц) у животных обеих групп (ЧМТ и ЛО).

**Статистический анализ.** Для статистической обработки использовали ANOVA, с *post hoc* сравнением средних по критерию Фишера. Все столбцы на графиках представляют средние значения, а планки погрешностей показывают стандартную ошибку среднего. Проведенный анализ обеспечивает достоверность установленных изменений на уровне 90—95%.

## Результаты исследования

Последствия ЧМТ оценивали методом регистрации ЭЭГ/ЭМГ, анализируя изменения циклов «сон-бодрствование» в течение первых суток после полученной травмы и далее спустя 7 и 28 суток. Проведенный ранее анализ цикла «сон-бодрствование» в течение светового периода (фазы покоя у крыс) не выявил существенных различий между показателями у животных контрольной и экспериментальной групп [21].

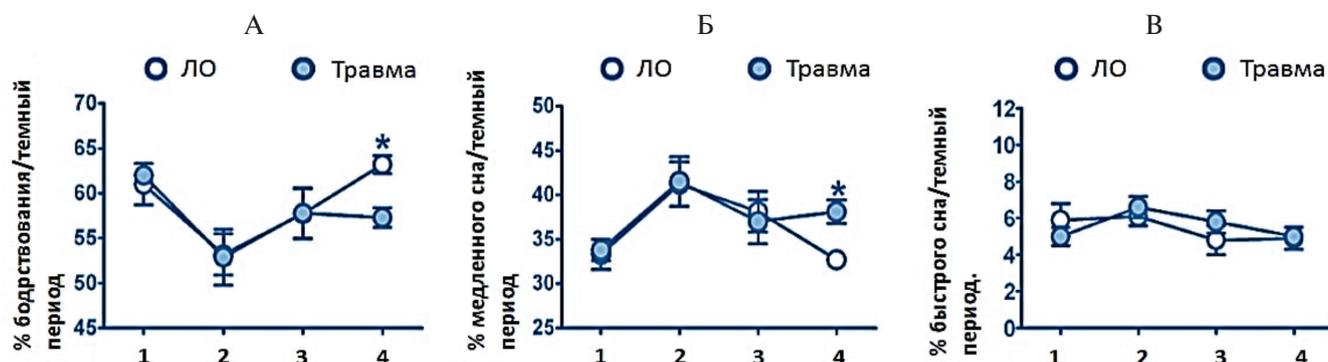
В данной работе у животных с ЧМТ констатировано выраженное увеличение длительности периодов медленного сна и сокращение периодов бодрствования в темном периоде спустя 28 дней после травмы (рис. 2). Длительность фаз быстрого сна была одинаковой у животных обеих групп. На остальных проанализированных сроках подобных изменений цикла «сон-бодрствование» не выявлено (рис. 2).

Детальный анализ данных полисомнографии в течение 24 часов проводили на 28-е сутки с 2-часовым интервалом. Выявлено, что ультрадианный ритм цикла «сон-бодрствование» оставался сохранным с преобладанием периодов активности в темное время суток (рис. 3). Таким образом, установлено, что посттравматическое нарушение функций структур мозга, участвующих в регуляции цикла «сон-бодрствование», выразилось главным образом в увеличении длительности периодов сна в темное время суток в часы активного бодрствования крыс.

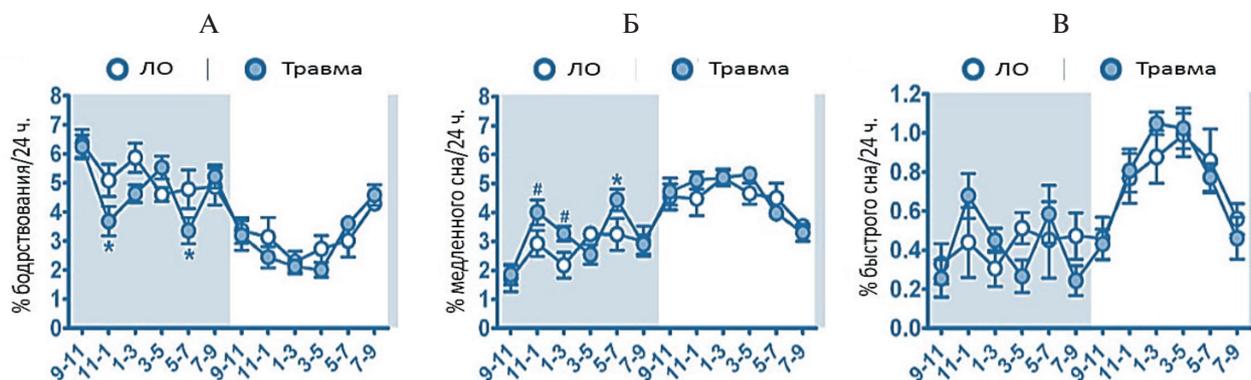
Для определения степени выраженности нарушений после ЧМТ анализировали общую потребность во сне в течение суток у животных спустя 28 дней после полученной травмы. Учитывали продолжительность и качество обеих фаз сна (медленной и быстрой фаз сна) в темный и светлый периоды (рис. 4), и длительность периода бодрствования в течение 24 часов (рис. 5). Полученные показатели сравнивали с данными, характерными для этих животных до операции. Установлено увеличение продолжительности общего сна в темный период, в то время как в светлый период эти показатели не различались у животных контрольной и экспериментальной групп. Кроме того, обнаружено снижение периодов бодрствования и увеличение фазы медленного сна спустя 28 дней после полученной травмы; продолжительность фазы быстрого сна оставалась неизменной у животных обеих групп.

Далее был проанализирован уровень фрагментации фазы медленного сна, увеличившейся после ЧМТ в темный период суток через 28 дней после травмы. В ходе эксперимента было определено снижение индекса фрагментации сна в течение медленной фазы через 28 дней после травмы у животных после ЧМТ (рис. 6, А). Таким образом, течение медленного сна

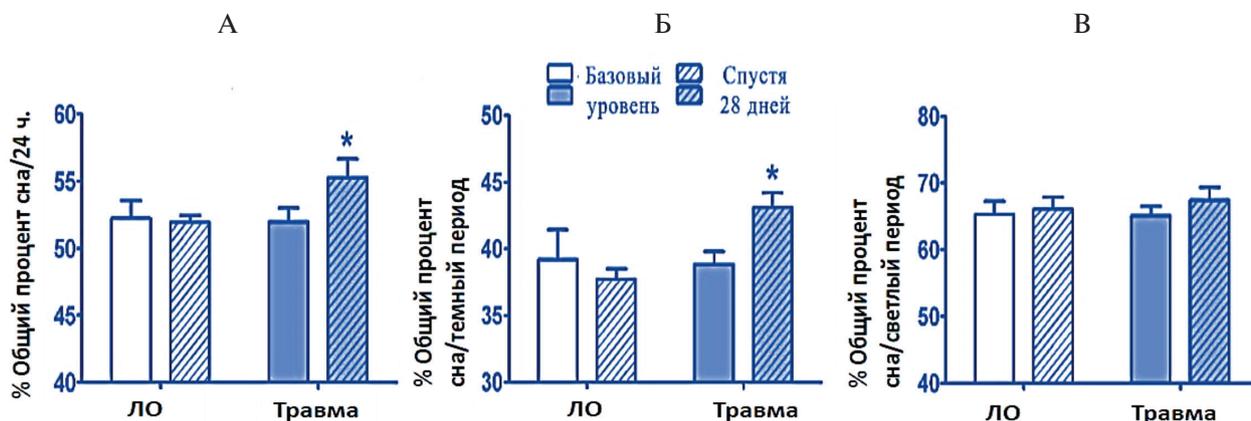
после ЧМТ стало устойчивее и число пробуждений в этом периоде снизилось. Индекс фрагментации в течение других фаз цикла «сон-бодрствование» оставался без изменений. Длительность фаз дельта-сна кратковременно повышалась на 25% у животных через 7 дней после ЧМТ, однако на 28 суток этот эффект не воспроизводился.



**Рис. 2.** Соотношение представленности стадий цикла «сон-бодрствование» в темном периоде у крыс спустя 1, 7, 28 дней после черепно-мозговой травмы. А – фаза бодрствования, Б – фаза медленного сна, В – фаза быстрого сна. Группы животных (здесь и на последующих рисунках): ЛО – ложно-оперированные животные (контроль), Травма – животные с ЧМТ. Цифрами обозначены дни регистрации данных: 1 – базовый уровень активности, 2 – уровень активности животного спустя 1 сутки, 3 – уровень активности животного спустя 7 суток, 4 – уровень активности животного спустя 28 суток. Статистически значимые различия между группами обозначены \* ( $p < 0,01$ ).



**Рис. 3.** Ультрадианный анализ представленности стадий цикла «сон-бодрствование» в темном (затемнено) и светлом периодах у крыс спустя 28 дней после черепно-мозговой травмы. А – фаза бодрствования, Б – фаза медленного сна, В – фаза быстрого сна. Уровни статистической значимости различий между группами: \* –  $p < 0,05$ , # –  $p < 0,06$ .



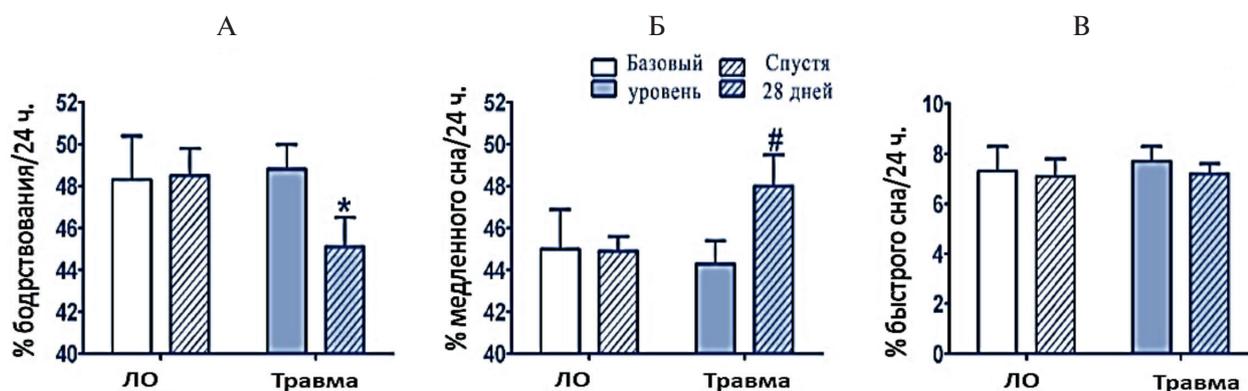
**Рис. 4.** Потребность во сне спустя 28 дней у крыс после черепно-мозговой травмы. А – доля сна в течение суток у животных обеих групп. Б – доля сна в течение темного периода суток; В – доля сна в течение светлого периода суток, базовый уровень был зарегистрирован до травмы. Уровни статистической значимости различий между группами: \* –  $p < 0,05$ .

## Обсуждение

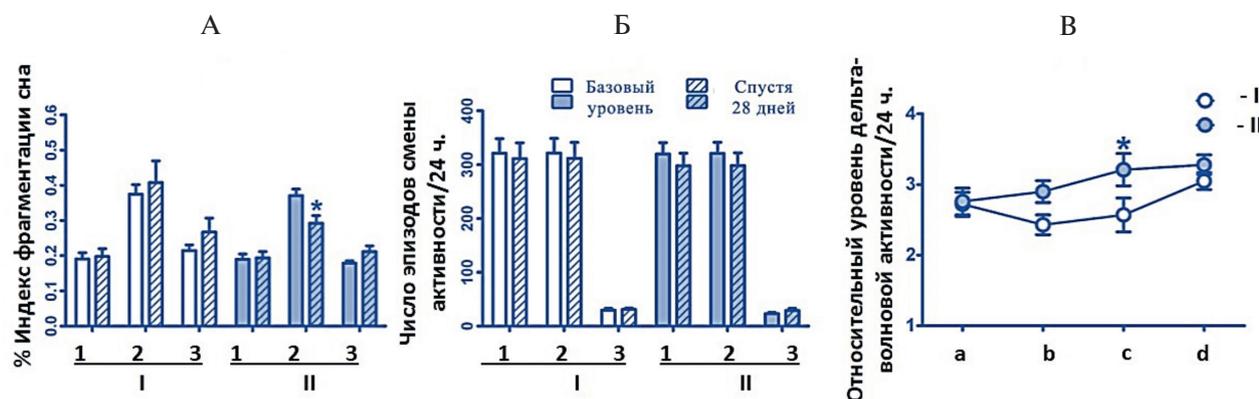
В настоящем исследовании представлены данные, свидетельствующие о влиянии ЧМТ на регуляцию цикла «сон-бодрствование» у крыс. На экспериментальной модели ЧМТ проанализированы длительность и качество всех фаз сна и бодрствования. Установленное увеличение продолжительности медленной фазы сна через 28 дней после получения травмы и сокращение длительности бодрствования у этих животных согласуется с клиническими наблюдениями, описанными у людей после ЧМТ [22]. Парадоксальная фаза сна оставалась при этом без изменений. Подобные нарушения наблюдались ранее у пациентов с ЧМТ, в частности такие пациенты нуждались в дополнительном дневном сне длительностью не менее 1 часа, более 6 месяцев после получения травмы [22]. Ранние исследования также указывали на чрезмерную суточную потребность во сне у пациентов с ЧМТ [18]. Следует подчеркнуть, что изменения, выявленные после ЧМТ, проявлялись главным образом увеличением продолжительности медленной фазы сна, делая

ее более стабильной и устойчивой. Эти данные подтверждаются и результатами наблюдения в клинике. Увеличение продолжительности медленной фазы сна фиксировали у пациентов с ЧМТ человека в течение 6 месяцев после получения травмы [22]. Эти результаты свидетельствуют о том, что выбранная экспериментальная модель ЧМТ хорошо воспроизводит посттравматические эффекты, характерные для пациентов, получивших подобную травму.

Установлено, что устойчивая чрезмерная сонливость у животных развивается только через 28 дней после травмы – и не ранее. Это может быть объяснено двумя причинами. Во-первых, в течение первых дней после ЧМТ для животных характерно развертывание острой реакции на стресс и, соответственно, более высокий уровень тревожности, что влияет на изменение цикла «сон-бодрствование». Во-вторых, отсроченные изменения могут быть связаны с постепенным развитием стойких и долговременных изменений функций мозга, вызванных возможным посттравматическим повреждением популяций нейронов, участвующих в регуляции цикла «сон-бодр-



**Рис. 5.** Доля отдельных фаз цикла «сон-бодрствование» в течение суток у животных обеих групп спустя 28 дней после черепно-мозговой травмы. А – доля стадии бодрствования в течение суток; Б – доля фазы медленного сна в течение суток; В – доля фазы быстрого сна в течение суток. Уровни статистической значимости различий между группами: \* –  $p < 0,05$ , # –  $p < 0,06$ .



**Рис. 6.** Характеристика фрагментации и глубины сна у крыс после травмы. А – Индекс фрагментации сна в течение суток; Б – число эпизодов смены уровня активности у животных в течение всех фаз цикла «сон-бодрствование» в течение суток; 1 – фаза бодрствования, 2 – фаза медленного сна, 3 – фаза быстрого сна; В – относительный уровень периодов сна с дельта-волновой активностью. Английскими строчными буквами обозначены дни регистрации данных: а – базовый уровень активности, б – уровень активности животного спустя 1 сутки, с – уровень активности животного спустя 7 суток, d – уровень активности животного спустя 28 суток. (I) – ложно-оперированные животные (контроль), (II) – животные с черепно-мозговой травмой. Статистически значимые различия между группами обозначены \* ( $p < 0,05$ ).

ствование». Известны и хорошо описаны долгосрочные, так называемые, вторичные нарушения после травмы, что позволяет рассматривать ЧМТ не просто как однократный повреждающий фактор, а как комплекс патологических изменений, происходящих в течение длительного периода после травмы [23–25].

### Заключение

Выявленный характер нарушений сна после ЧМТ позволяет приблизиться к пониманию адекватных способов терапии, направленной на нормализацию цикла сон-бодрствование, что поможет снизить развитие посттравматической астении.

### Список литературы/References

1. McInnes K, Friesen C.L., MacKenzie D.E., Westwood D.A., Boe S.G. Mild Traumatic Brain Injury (mTBI) and chronic cognitive impairment: A scoping review. *PLoS One*. 2017; 12(4): e0174847. DOI: 10.1371/journal.pone.0174847
2. Maegele M., Engel D., Bouillon B., Lefering R., Fach H., Raum M., Buchheister B., Schaefer U., Klug N., Neugebauer E. Incidence and outcome of traumatic brain injury in an urban area in Western Europe over 10 years. *Eur. Surg. Res.* 2007; 39(6): 372–379. DOI: 10.1159/000107097
3. Stout D.M., Buchsbaum M.S., Spadoni A.D., Risbrough V.B., Strigo I.A., Matthews S.C., Simmons A.N. Multimodal canonical correlation reveals converging neural circuitry across trauma-related disorders of affect and cognition. *Neurobiol. Stress*. 2018; 9: 241–250. DOI:10.1016/j.ynstr.2018.09.006
4. Sandsmark D.K., Elliott J.E., Lim M.M. Sleep-Wake Disturbances After Traumatic Brain Injury: Synthesis of Human and Animal Studies. *Sleep*. 2017; 40(5). DOI: 10.1093/sleep/zsx044
5. Cohen M., Oksenberg A., Snir D., Stern M.J., Groswasser Z. Temporally related changes of sleep complaints in traumatic brain injured patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1992; 55(4): 313–315.
6. Barshikar S., Bell K.R. Sleep Disturbance After TBI. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017; 17(11): 87. DOI: 10.1007/s11910-017-0792-4
7. Castriotta R.J., Wilde M.C., Lai J.M., Atanasov S., Masel B.E., Kuna S.T. Prevalence and consequences of sleep disorders in traumatic brain injury. *J. Clin. Sleep Med.* 2007; 3(4): 349–356.
8. Ouellet M.C., Beaulieu-Bonneau S., Morin C.M. Sleep-wake disturbances after traumatic brain injury. *Lancet Neurol.* 2015; 14(7): 746–757. DOI:10.1016/S1474-4422(15)00068-X
9. Gorman L.K., Shook B.L., Becker D.P. Traumatic brain injury produces impairments in long-term and recent memory. *Brain Res.* 1993; 614(1–2): 29–36.
10. Abdel Baki S.G., Kao H.Y., Kelemen E., Fenton A.A., Bergold P.J. A hierarchy of neurobehavioral tasks discriminates between mild and moderate brain injury in rats. *Brain Res.* 2009; 1280: 98–106. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.05.034
11. Pandey D.K., Yadav S.K., Mahesh R., Rajkumar R. Depression-like and anxiety-like behavioural aftermaths of impact accelerated traumatic brain injury in rats: a model of comorbid depression and anxiety? *Behav. Brain Res.* 2009; 205(2): 436–442. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.07.027
12. Chen Y., Constantini S., Trembovler V., Weinstock M., Shohami E. An experimental model of closed head injury in mice: pathophysiology, histopathology, and cognitive deficits. *J. Neurotrauma*. 1996; 13(10): 557–568. DOI: 10.1089/neu.1996.13.557
13. Willie J.T., Lim M.M., Bennett R.E., Azarion A.A., Schwetye K.E., Brody D.L. Controlled cortical impact traumatic brain injury acutely disrupts wakefulness and extracellular orexin dynamics as determined by intracerebral microdialysis in mice. *J. Neurotrauma*. 2012; 29(10): 1908–1921. DOI: 10.1089/neu.2012.2404
14. Lim M.M., Elkind J., Xiong G., Galante R., Zhu J., Zhang L., Lian J., Rodin J., Kuzma N.N., Pack A.I., Cohen A.S. Dietary therapy mitigates persistent wake deficits caused by mild traumatic brain injury. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5(215): 215ra173. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007092
15. Petraglia A.L., Plog B.A., Dayawansa S., Chen M., Dashnaw M.L., Czerniecka K., Walker C.T., Viterise T., Hyrien O., Iliff J.J., Deane R., Nedergaard M., Huang J.H. The Spectrum of Neurobehavioral Sequelae after Repetitive Mild Traumatic Brain Injury: A Novel Mouse Model of Chronic Traumatic Encephalopathy. *J. Neurotrauma*. 2014; 31(13): 1211–1224. DOI: 10.1089/neu.2013.3255
16. Rowe R.K., Harrison J.L., O’Hara B.F., Lifshitz J. Diffuse brain injury does not affect chronic sleep patterns in the mouse. *Brain Inj.* 2014; 28(4): 504–510. DOI: 10.3109/02699052.2014.888768
17. Rowe R.K., Striz M., Bachstetter A.D., Van Eldik L.J., Donohue K.D., O’Hara B.F., Lifshitz J. Diffuse brain injury induces acute post-traumatic sleep. *PLoS One*. 2014; 9(1): e82507. DOI: 10.1371/journal.pone.0082507
18. Baumann C.R., Werth E., Stocker R., Ludwig S., Bassetti C.L. Sleep-wake disturbances 6 months after traumatic brain injury: a prospective study. *Brain*. 2007; 130(Pt 7): 1873–1883. DOI: 10.1093/brain/awm109
19. Kempf J., Werth E., Kaiser P.R., Bassetti C.L., Baumann C.R. Sleep-wake disturbances 3 years after traumatic brain injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2010; 81(12): 1402–1405. DOI: 10.1136/jnnp.2009.201913
20. Baumann C.R., Kilic E., Petit B., Werth E., Hermann D.M., Tafti M., Bassetti C.L. Sleep EEG changes after middle cerebral artery infarcts in mice: different effects of striatal and cortical lesions. *Sleep*. 2006; 29(10): 1339–1344.
21. Büchele F., Morawska M.M., Schreglmann S.R., Penner M., Musser M., Baumann C.R., Noain D. Novel Rat Model of Weight Drop-Induced Closed Diffuse Traumatic Brain Injury Compatible with Electrophysiological Recordings of Vigilance States. *J. Neurotrauma*. 2016; 33(13): 1171–1180. DOI: 10.1089/neu.2015.4001
22. Imbach L.L., Valko P.O., Li T., Maric A., Symeonidou E.R., Stover J.F., Bassetti C.L., Mica L., Werth E., Baumann C.R. Increased sleep need and daytime sleepiness 6 months after traumatic brain injury: a prospective controlled clinical trial. *Brain*. 2015; 138(Pt 3): 726–735. DOI: 10.1093/brain/awu391.
23. Bramlett HM, Dietrich WD. Quantitative structural changes in white and gray matter 1 year following traumatic brain injury in rats. *Acta neuropathol.* 2002; 103(6): 607–614. DOI: 10.1007/s00401-001-0510-8
24. Inglese M., Makani S., Johnson G., Cohen B.A., Silver J.A., Gonen O., Grossman R.I. Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *J. Neurosurg.* 2005; 103(2): 298–303. DOI: 10.3171/jns.2005.103.2.0298
25. Masel B.E., DeWitt D.S. Traumatic brain injury: a disease process, not an event. *J. Neurotrauma*. 2010; 27(8): 1529–1540. DOI: 10.1089/neu.2010.1358

### Сведения об авторах:

**Гаврилов Юрий Владимирович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»

**Дерезцова Кристина Зурабовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»

**Корнева Елена Андреевна** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; профессор кафедры патофизиологии медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет»