

Тетрациклин снижает повреждение гиппокампа и мозжечка в модели легкой черепно-мозговой травмы у крыс подросткового возраста: кандидат на перепрофилирование?

Ф.А. Абариботе, Ф.К. Нвагор, Г.О. Оньеке, Ч.А. Ойинбо

Университет дельты Нигера, факультет базовой медицины, кафедра анатомии человека, штат Байэлса, о-в Уилберфорс, Нигерия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Легкая черепно-мозговая травма (ЛЧМТ) может стать критической для нормального развития подросткового организма вследствие поражения областей головного мозга, ответственных за когнитивные и двигательные функции. Современные методы лечения ЛЧМТ, основанные в большинстве своем на опыте лечения этого состояния у взрослых, слабо ориентированы на подростков, что вызывает необходимость разработки стратегий терапии для этой группы пациентов.

Ц е л ь . Данное исследование изучает потенциальные нейропротективные эффекты тетрациклина у крыс-подростков стока Вистар после ЛЧМТ, уделяя особое внимание повреждению гиппокампа и коры мозжечка.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Пятнадцать крыс были разделены на три группы: контрольную, группу с ЛЧМТ и группу с ЛЧМТ + тетрациклин в суточной дозе 44,3 мг/кг массы тела. ЛЧМТ была моделирована методом падающего груза, когнитивные и моторные функции оценивались в тестах Т-образного лабиринта и суживающейся дорожки.

Р е з у л ь т а т ы . Гистологический анализ с использованием окрашивания гематоксилином и эозином и оценка поведенческих реакций показали, что у крыс с ЛЧМТ без введения тетрациклина наблюдались выраженные негативные изменения в функционировании и структуре головного мозга, а также нарушение когнитивных и двигательных функций. В то же время у крыс, получавших тетрациклин, негативные изменения нейрональной структуры и поведения были менее выражены, хотя и полностью не восстанавливались до уровня контрольной группы. Применение тетрациклина также уменьшало воспаление и окислительный стресс в головном мозге.

З а к л ю ч е н и е . Полученные результаты показывают, что тетрациклин обладает нейропротекторным потенциалом при ЛЧМТ у крыс-подростков, что обосновывает его изучение в качестве кандидата для перепрофилирования.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, нейропротекция, когнитивные функции, моторная координация.

Образец цитирования: Абариботе Ф.А., Нвагор Ф.К., Оньеке Г.О., Ойинбо Ч.А. Тетрациклин снижает повреждение гиппокампа и мозжечка в модели легкой черепно-мозговой травмы у крыс подросткового возраста: кандидат на перепрофилирование? // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):105-120. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-105-120

Tetracycline attenuates hippocampal and cerebellar damage in a weight-drop model of mild traumatic brain injury in adolescent rats: A candidate for drug repurposing?

F.A. Abaribote, F.C. Nwagor, G.O. Onyeke, C.A. Oyinbo

Niger Delta University, Department of Human Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences, Bayelsa State, Wilberforce Island, Nigeria

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Mild traumatic brain injury (mTBI) represents a critical risk factor for disrupted neurodevelopment during adolescence, particularly affecting brain regions involved in cognition and motor function. Current treat-

Поступила в редакцию 28.10.2025
Прошла рецензирование 13.11.2025
Принята к публикации 01.12.2025

Автор, ответственный за переписку
Ойинбо Чарльз Айдемайз: Университет дельты Нигера, штат Байэлса, о-в Вилберфорс, Нигерия
E-mail: charles.oyinbo@ndu.edu.ng

Received 28.10.2025
Revised 13.11.2025
Accepted 01.12.2025

Corresponding author
Charles A. Oyinbo: Niger Delta University, Bayelsa State, Wilberforce Island, Nigeria.
E-mail: charles.oyinbo@ndu.edu.ng

ments, which are mostly derived from adult studies, highlight a gap in addressing adolescent needs, warranting the need for targeted therapeutic strategies.

A i m . This study explores the potential neuroprotective effects of tetracycline in adolescent Wistar rats following mTBI, focusing on damage to the hippocampus and cerebellar cortex. mTBI poses a significant risk to brain development in adolescents.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . Fifteen rats were divided into three groups: a control group, an injury group only, and an injury group treated with tetracycline at a daily dose of 44,3 mg/kg body weight. mTBI was induced using a weight-drop method, and cognitive and motor functions were assessed through T-maze and beam-walking tests.

R e s u l t s . Histological analysis using hematoxylin and eosin staining revealed that untreated rats with mTBI showed significant neural degeneration and disrupted brain architecture, alongside impaired cognitive and motor performance. In contrast, rats treated with tetracycline exhibited reduced neuronal damage and improved performance, although not fully restored to control levels. The treatment also appeared to lower inflammation and oxidative stress in the brain.

C o n c l u s i o n . These findings suggest that tetracycline has neuroprotective potential in adolescent rats with mTBI, supporting its consideration as a therapeutic target for drug repurposing.

Keywords: traumatic brain injury, neuroprotection, cognition, motor coordination.

Citation example: Abaribote F.A., Nwagor F.C., Onyeke G.O., Oyinbo C.A. Tetracycline attenuates hippocampal and cerebellar damage in a weight-drop model of mild traumatic brain injury in adolescent rats: A candidate for drug repurposing? *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):105-120. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-105-120

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одним из наиболее распространенных неврологических нарушений и представляет собой серьезную глобальную проблему для здравоохранения. Примерно 90 % случаев ЧМТ классифицируются как легкие (ЛЧМТ): с такой травмой сталкивается около 42 млн чел. ежегодно, что часто приводит к госпитализации, инвалидности или летальному исходу [1–3]. Помимо непосредственных последствий, ЛЧМТ связана с долгосрочными осложнениями, такими как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, хроническая травматическая энцефалопатия, а также с повышенным риском суицида [4]. Эти данные подчеркивают серьезность последствий ЛЧМТ для общественного здравоохранения.

В то время как молодые (15–24 года) и пожилые (≥ 75 лет) люди часто считаются группами риска по ЛЧМТ, организм детей и подростков не имеет потенциала, который бы смягчал последствия ЛЧМТ [5, 6]. У подростков патофизиология и исходы ЛЧМТ существенно отличаются от таковых у взрослых вследствие продолжающегося формирования центральной нервной системы [7, 8]. Хотя клинические симптомы могут быть схожими во всех возрастных группах, у подростков, как правило, наблюдается более медленное восстановление и большая длительность нарушений когнитивной сферы, особенно

INTRODUCTION

Traumatic brain injury (TBI) is among the most prevalent neurological conditions and constitutes a major global health burden. Approximately 90% of TBIs are classified as mild (mTBI), affecting about 42 mln individuals annually and frequently resulting in hospitalization, disability, or death [1–3]. Beyond the immediate impact, mTBI has been linked to long-term complications such as Alzheimer’s and Parkinson’s diseases, chronic traumatic encephalopathy, and an increased risk of suicide [4]. These outcomes underscore the significant public health implications of mTBI.

While young adults (15–24 years) and the elderly (≥ 75 years) are often regarded as the most vulnerable groups, children and adolescents are not immune to the effects of mTBI [5, 6]. In adolescents, the pathophysiology and outcomes of mTBI differ substantially from those of adults due to the ongoing maturation of the central nervous system [7, 8]. Although clinical symptoms may appear similar across age groups, adolescents tend to experience slower recovery and prolonged cognitive deficits, particularly in memory, attention, and processing speed [9, 10]. Anatomical and physiological differences, including heightened neuroplasticity and incomplete myelination, contribute to their distinct vulnerability. As Mayer et al. [11] aptly described, the developing adolescent brain functions as a “double-edged sword,” where the same mechanisms that facilitate recovery may amplify injury severity.

памяти, внимания и скорости обработки информации [9, 10]. Анатомические и физиологические различия, включая повышенную нейропластичность и незавершенную миелинизацию, обуславливают их особую уязвимость. Согласно A.R. Mayer et al. [11], функционирование развивающегося мозга подростка подобно обоюдоострому мечу: механизмы, которые способствуют выздоровлению, могут и усиливать тяжесть травмы.

Несмотря на эти особенности, тема ЛЧМТ у подростков остается достаточно слабо разработанной, а лечебные подходы часто основаны на данных, полученных в ходе исследований у взрослых пациентов [7, 8]. Этот дефицит данных, специфичных для данной возрастной группы, препятствует разработке эффективных стратегий лечения, учитывающих нейробиологию подросткового возраста.

Дополнительным усложняющим фактором является сохраняющаяся противоречивость в определениях и диагностических критериях ЛЧМТ. Целевая группа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выявила более 30 определений и дублирующих друг друга терминов, таких как «легкая ЧМТ», «незначительная ЧМТ» и «сотрясение мозга» [10]. Шкала комы Глазго (ШКГ), стандартный инструмент оценки тяжести травмы, оценивает пациентов с 3–15 баллами на основе зрительных, вербальных и двигательных реакций, однако ее надежность применительно к детям и подросткам ограничена [12]. Американский конгресс по реабилитационной медицине определяет ЛЧМТ как состояние с оценкой 13–15 баллов по ШКГ в течение 30 мин после травмы, однако вариабельность симптомов остается значительной даже в рамках этого подхода [13]. Эта диагностическая неоднородность затрудняет сопоставление результатов различных исследований и препятствует прогрессу в разработке стратегий терапии.

С учетом этих сложностей наблюдается растущий интерес к фармакологическим препаратам, обладающим нейропротекторным потенциалом. Тетрациклин, широко используемый антибиотик, обладает противовоспалительными, антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами, которые способствуют снижению выраженности негативных последствий ЧМТ. В одном из исследований показано, что тетрациклин подавляет активацию микроглии и уменьшает окислительный стресс, тем самым сохраняя целостность нейронов [13]. Основываясь на описанных выше механизмах, мы предположили,

Despite these unique considerations, adolescents remain underrepresented in mTBI research, and treatment approaches are frequently extrapolated from adult data [7, 8]. This lack of age-specific evidence impedes the development of effective management strategies tailored to adolescent neurobiology.

Adding to this complexity is the persistent inconsistency in mTBI definitions and diagnostic criteria. The World Health Organization (WHO) Task Force identified over 30 definitions and overlapping terms such as “mild TBI,” “minor TBI,” and “concussion” [10]. The Glasgow Coma Scale (GCS), a standard classification tool, rates patients from 3 to 15 based on eye, verbal, and motor responses, yet its reliability in pediatric and adolescent populations is limited [12]. The American Congress of Rehabilitation Medicine (ACRM) defines mTBI as a GCS score of 13–15 within 30 minutes post-injury; however, symptom variability remains wide, even within these parameters [13]. This diagnostic heterogeneity complicates cross-study comparisons and impedes therapeutic progress.

Given these challenges, there is a growing interest in pharmacological agents with neuroprotective potential. Tetracycline, a widely used antibiotic, possesses anti-inflammatory, antioxidant, and anti-apoptotic properties that may mitigate secondary injury processes following TBI. Study suggests it inhibits microglia activation and reduces oxidative stress, thereby preserving neuronal integrity [13]. Based on these reported mechanisms, we hypothesized that tetracycline may confer neuroprotective benefits in adolescents rats with induced mild traumatic brain injury (mTBI) in a novel drug repurposing experiment.

Rat-to-human age equivalents are complicated [14]. Weight-based and chronological age comparisons have been used to estimate rat-to-human age equivalence, but these methods have limitations. Weight, for instance, can be influenced by external factors such as feeding practices, and overfeeding can lead to excess weight, further complicated by diet quality and nature [15]. Chronological age, while straightforward, may not accurately reflect developmental stage [14]. In contrast, sexual maturity provides a more reliable benchmark for comparison. Rats typically attain sexual maturity at about 6–8 weeks of age, which is analogous to human adolescence, 11–17 years [16]. Study has used sexual maturity in the rats (which corresponds to puberty in human) for estimate of rat-to-human age equivalent. A rat aged 1 month is equivalent to a 6 to 8 year old human, while a 2-month-old rat equates a human of 12 to 17 year old. Rats aged 3–4 and 6 months cor-

что тетрациклин может оказывать нейропротекторное действие у крыс-подростков в модели ЛЧМТ в рамках нового эксперимента по перепрофилированию данного лекарственного средства.

Соответствие возраста у крыс и человека является сложным вопросом [14]. Для оценки возрастной эквивалентности использовались сравнения на основе массы тела и хронологического возраста, однако эти методы имеют ограничения. Например, масса тела может зависеть от внешних факторов, таких как режим питания, а переедание может приводить к избыточной массе тела, что дополнительно осложняется качеством и характером рациона [15]. Хотя хронологический возраст является достаточно простым и удобным показателем, он может не точно отражать стадию развития организма [14]. В отличие от них, половая зрелость является более надежным критерием для сравнения. Крысы обычно достигают половой зрелости примерно к 6–8 нед, что аналогично подростковому возрасту человека 11–17 лет [16]. В исследовании по оценке эквивалентности возраста крысы и человека использовался критерий половой зрелости у крыс (соответствующий периоду полового созревания у человека). Крыса в возрасте 1 мес соответствует ребенку 6–8 лет, тогда как 2-месячная крыса эквивалентна подростку 12–17 лет. Крысы в возрасте 3–4 и 6 мес соответствуют человеку 18–20 и 30–40 лет. В возрасте одного года крыса сопоставима с человеком 50–60 лет. Хотя процесс старения может различаться у разных особей, как и у людей, эта оценка по-прежнему широко применяется при проведении исследований [16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании, представляющем собой эксперимент на животных по перепрофилированию лекарственного средства, изучался нейропротекторный потенциал тетрациклина на модели крыс-подростков с ЛЧМТ. В частности, мы оценивали влияние тетрациклина на цитоархитектонику гиппокампа и коры мозжечка, а также на восстановление памяти и моторных функций у крыс-подростков стока Вистар после ЛЧМТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Соответствие возрасту человека и уход за животными. Были отобраны пятнадцать крыс в возрасте 6–8 нед (массой 130–175 г), что соответствует подростковому возрасту чело-

respond to humans aged 18–20 and 30–40 years respectively. At one year of age a rat is comparable to a human aged 50–60 years. Though the actual age process may vary between individuals, just as in humans, this estimate still finds useful applications in research [16].

AIM OF THE RESEARCH

The present study, a drug repurposing animal experiment, investigated the neuroprotective potential of tetracycline in an adolescent rat model of mTBI. Specifically, we examined the effects of tetracycline on histopathological changes in the hippocampus and cerebellar cortex, as well as its impact on memory and motor function recovery in adolescent Wistar rats following mTBI.

MATERIALS AND METHODS

Human age matching and animal care.

Fifteen rats 6–8 weeks old (130 to 175 g) were selected to cross-match with the human adolescent period of ages 11–17 years old [17]. We emphasized age in cross-matching rather than weight [16, 17]. The animals were obtained from a certified breeder in Port Harcourt, Rivers State, Nigeria. They were acclimatized for two weeks under standard laboratory conditions at a temperature of $24 \pm 2^\circ\text{C}$, humidity of 68%, and a 12-hour light-dark cycle, with free access to water and a balanced diet. Care and experimentation were conducted according to the National Research Council guidelines (USA) for the care and use of laboratory animals [17].

Experimental design. The rats were divided into three groups of five animals each. Group I served as the control and received distilled water (1 ml) orally for four consecutive days. Group II was subjected to mTBI without any post-injury treatment. Group III was subjected to mTBI and treated with tetracycline at a dose of 44.3 mg/kg body weight per day, administered orally via gavage. The dose was derived using the body surface area normalization method, based on a human equivalent dose of 500 mg/70 kg, multiplied by the conversion factor of 6.2 for rats [13]. Tetracycline treatment commenced two days before injury induction and continued post-injury for a total of four days.

Induction of mTBI. The mTBI model was induced using a modified weight-drop technique [17]. A blunt metal rod weighing 150 g was dropped from a height of 50 cm through a PVC guide tube (2.2 cm diameter, 1.5 m length) onto the anesthetized rat's head. The animal was positioned chest-down on a scored aluminum foil placed above a foam pad in a PVC container (38×27×27 cm). Upon impact, the foil

века 11–17 лет [17]. При поиске эквивалентности возраста человека и крыс приоритетным мы считали возраст, а не массу тела [16, 17]. Животные были получены из сертифицированного центра (Порт-Харкорт, штат Риверс, Нигерия). Животные акклиматизировались в течение двух недель в стандартных лабораторных условиях: температура воздуха 24 ± 2 °C, влажность 68 %, 12-часовое освещение в цикле день/ночь, свободный доступ к воде и сбалансированному корму. Содержание животных и проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с принципами Национального исследовательского совета (США) по содержанию и использованию лабораторных животных [17].

Дизайн эксперимента. Крысы были разделены на три группы по пять животных в каждой. Группа I – контрольная: крысы получали дистиллированную воду (1 мл) перорально в течение четырех дней подряд. Группа II – модель ЛЧМТ без последующего лечения. Группа III – модель ЛЧМТ + тетрациклин в дозе 44,3 мг/кг массы тела в сутки, который вводили перорально через зонд. Доза рассчитана с использованием метода нормирования по площади поверхности тела на основе эквивалентной дозы для человека (500 мг/70 кг), умноженной на коэффициент пересчета для крыс, равный 6,2 [13]. Введение тетрациклина начинали за два дня до моделирования травмы и продолжали в течение 2 суток после ЛЧМТ; общая продолжительность лечения составила четыре дня.

Моделирование ЛЧМТ. ЛЧМТ моделирование с использованием модифицированной методики падающего груза [17]. Тупой металлический стержень массой 150 г сбрасывали с высоты 50 см через направляющую ПВХ-трубку (диаметр 2,2 см, длина 1,5 м) на предварительно анестезированную поверхность головы крысы. Животное фиксировали в положении лежа на груди на листе алюминиевой фольге, который размещали поверх поролоновой подушки, находившейся в контейнере из ПВХ (38×27×27 см). В момент удара алюминиевый лист разрывался, позволяя крысе упасть на поролон, что минимизировало риск вторичной травмы при падении в контейнер. Процедуру проводили под анестезией кетаминотоланом во избежание реакции на болевые раздражители. Крысы контрольной группы подвергались тем же манипуляциям, но без падения груза [18].

Оценка психомоторного функционирования. Оценку поведения проводили с использованием тестов Т-образного лабиринта и суживающейся дорожки. Для оценки простран-

ruptured, allowing the rat to fall onto the foam to minimize rebound injury. The procedure was performed under ketamine anesthesia to ensure loss of response to pain stimuli. Rats in the sham control group underwent the same handling procedures without weight impact [18].

Psychomotor assessments. Behavioral assessments were performed using the T-maze and Beam walking tests. The T-maze, consisting of a start arm and two goal arms (each 50×10 cm), was used to evaluate spatial learning and working memory through spontaneous alternation behavior across 10 trials per rat [19, 20]. The Beam walking test assessed motor coordination and balance using beams of decreasing widths (4, 3, and 2 cm). The time taken to traverse the beam was recorded for each animal [21, 22].

Brain isolation and microtomy. At the end of the experiment, rats were sacrificed humanely under urethane anesthesia (1,2 g/kg) followed by decapitation. Brain tissues, including the hippocampus and cerebellar cortex, were excised and fixed in 10% formaline saline for 72 hours. Standard histological techniques were employed for tissue processing, including dehydration in graded ethanol, clearing in xylene, paraffin embedding, and sectioning at 10 µm thickness using a rotary microtome [23, 24]. Sections were stained with hematoxylin and eosin for general morphology and examined under a digital microscope (ScopeTek DCM500, 5.0 MP). Photomicrographs were captured for analysis of neuronal morphology, myelination patterns, and structural integrity.

Statistical analysis. Data were analyzed using GraphPad Prism version 9.0. Results were expressed as mean ± SEM. One-way analysis of variance was performed, followed by Duncan's multiple range *post hoc* test to determine statistical significance between groups. Differences were considered significant at $p < 0,05$.

RESULTS

Outcomes from T-maze and Beam walking tests. To elucidate the functional impact of mTBI and the potential therapeutic effects of tetracycline, performance outcomes from cognitive and motor assessments were systematically evaluated. Table 1 and Fig. 1, 2 present the performance outcomes of three experimental groups: Control, Injury only, and Injury + Tetracycline on two behavioral assessments: the T-maze test, which evaluates cognitive and motor function, and the Beam walking test, which assesses motor coordination and balance.

ственного ориентирования и рабочей памяти с помощью спонтанного чередования в 10 испытаниях для каждой крысы использовался Т-образный лабиринт, состоящий из стартового рукава и двух боковых рукавов (каждый размером 50×10 см) [19, 20]. Двигательную координацию и равновесие оценивали с помощью теста на прохождение суживающейся дорожки, используя дорожки последовательно уменьшающейся ширины (4, 3 и 2 см). Для каждого животного регистрировали время, затраченное на преодоление всей длины дорожки [21, 22].

Изоляция мозга и приготовление микросрезов. По окончании эксперимента крысы подвергали эвтаназии гуманным способом – под уретановой анестезией (1,2 г/кг) с последующей декапитацией. Ткани головного мозга, включая гиппокамп и кору мозжечка, извлекали и фиксировали в 10% растворе формалина в физиологическом растворе в течение 72 часов. Для проводки тканей использовались стандартные гистологические методы, включая дегидратацию в этаноле восходящей концентрации, просветление в ксилоле, заливку в парафин и изготовление срезов толщиной 10 мкм на ротационном микротоме [23, 24]. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином для оценки общей морфологии и изучали под цифровым микроскопом (ScopeTek DCM500, 50 MP). Были получены микрофотографии для анализа морфологии нейронов, характера миелинизации и структурной целостности.

Статистический анализ. Данные были проанализированы с помощью программного обеспечения GraphPad Prism версии 9.0. Результаты представлены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего. Использовали однофакторный дисперсионный анализ с последующим *post hoc* тестом Дункана для определения статистической значимости различий. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты тестирования по прохождению Т-образного лабиринта и суживающейся дорожки. С целью изучения функциональных нарушений, вызванных ЛЧМТ, и потенциального лечебного действия тетрациклина проведена систематическая оценка результатов когнитивных и двигательных (функциональных) тестов. В табл. 1 и на рис. 1, 2 представлены результаты оценки поведения в трех группах животных: контрольной, группы с травмой и группы с травмой, получавшей тетрациклин, – в

The results from the T-maze and Beam walking tests reveal significant differences between the groups. In the T-maze test, the Control group outperformed the other two groups, scoring 88,00% with minimal variability. The Injury-only Group showed a noticeable decline, with a score of 56,00%, indicating substantial impairments due to injury. The Injury + Tetracycline group demonstrated some recovery, achieving 72,00%, suggesting that tetracycline may help mitigate injury-related cognitive and motor deficits.

For the Beam walking test, the Control group showed the best performance, completing the task with minimal difficulty ($7,80 \pm 0,39$ s). In contrast, the Injury-only group faced significant challenges, with an average time of $35,07 \pm 1,30$ s, indicating marked difficulties in motor coordination and balance. The Injury + Tetracycline group showed moderate improvement, taking $22,07 \pm 0,83$ s, suggesting that tetracycline has a beneficial impact on motor coordination and balance, though their performance still lagged behind the Control group.

Histological outcomes. The histological progression from Fig. 3 illustrates a trajectory from normal cerebellar architecture to increasingly severe degeneration. In the Control group (Panel A), the cerebellar cortex maintains its normal structure and cellular organization. Subsequent figures demonstrate progressive neurodegeneration, marked by vacuolation, cellular hypertrophy, and disorganization, which are hallmark features of neurotoxic or neurodegenerative conditions. The presence of reactive glial cells suggests an attempt at cellular repair or clearance of damaged neurons.

In control rats (Panel A), the cerebellar cortex exhibits well-delineated Purkinje cells within the Purkinje cell layer between the molecular layer and densely packed granule cells in the granular layer, with prominent blood capillaries and preserved cortical microarchitecture. In injured rats (Panel B), hypertrophy and degenerative changes are evident in Purkinje and granule cells, accompanied by supporting glial proliferation around the Purkinje layer and marked disruption of normal cortical organization. In tetracycline-treated rats (Panel C), increased neuroglial cellularity surrounds the Purkinje cells, and multiple vacuoles are observed within the granular layer, indicating mild distortion of the cortical microarchitecture).

The hippocampal photomicrographs (Fig. 4) mirror a degenerative progression similar to that observed in the cerebellum. The transition from a normal histological appearance in the control group (Panel A) to pronounced cytoarchitectural disruption

Таблица 1. Результаты оценки по тестам Т-образного лабиринта и суживающейся дорожки
Table 1. Performance on T-maze and Beam walking tests across groups

Группа Group	Т-образный лабиринт (%) T-maze test (%)	Суживающаяся дорожка (с) Beam walking test (s)
Контрольная (А) / Control (A)	88,00 ± 2,00	7,80 ± 0,39
Только травма (С) / Injury only (C)	56,00 ± 2,00	35,07 ± 1,30
Травма + тетрациклин (В) Injury + Tetracycline (B)	72,00 ± 3,74	22,07 ± 0,83
Значимость различий ($p < 0,05$) Significance ($p < 0,05$)	А существенно отличается от В и С В существенно отличается от С A is significantly different from B and C B is significantly different from C	А ≠ В ≠ С (существенные различия между всеми тремя группами) A ≠ B ≠ C (all three groups are significantly different from each other)

П р и м е ч а н и е . Данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего. Результат теста «Т-образный лабиринт» отражает процент правильных ответов; результат теста на прохождение суживающейся дорожки – время (с), затраченное на прохождение (меньшие значения соответствуют лучшей двигательной функции). В тесте «Т-образный лабиринт» животные контрольной группы показали лучшие результаты по сравнению с группой только травмы и группой травмы + тетрациклин. На фоне введения тетрациклина наблюдалось улучшение показателей по сравнению с группой только травмы ($p < 0,05$). В тесте на прохождение суживающейся дорожки результаты по всем трем группам значительно отличались друг от друга ($p < 0,05$).

N o t e . Values are expressed as mean ± SEM. T-maze test (%) represents the percentage of correct responses, and Beam walking test (s) indicates the time taken to traverse the beam (lower values reflect better motor performance). Control animals performed significantly better than both the injury-only and injury + tetracycline groups on the T-maze test. Tetracycline treatment improved performance relative to injury-only animals ($p < 0,05$). For the Beam walking test, all groups differed significantly from one another ($p < 0,05$).

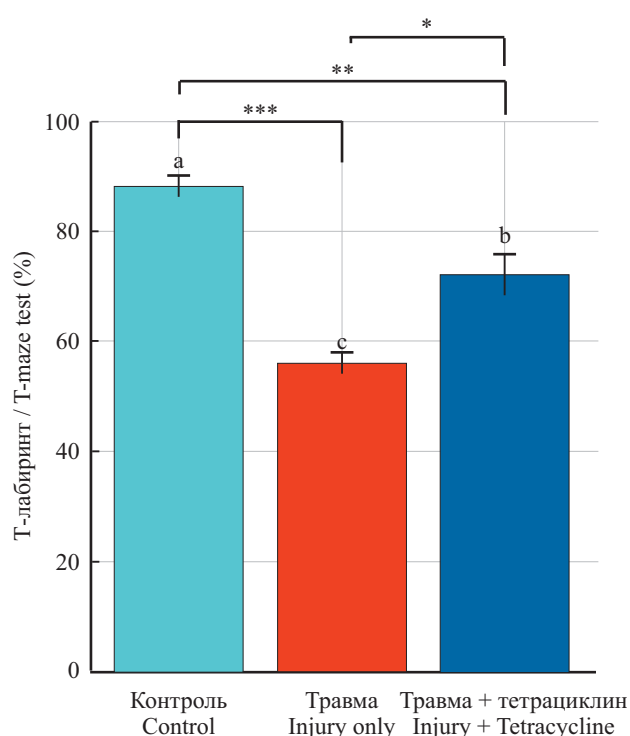


Рис. 1. Результаты тестирования в Т-образном лабиринте по группам (буквы а, б, с указывают на значимые различия между группами – многограновый критерий Дункана ($p < 0,05$))

Fig. 1. Chart showing performance on the T-maze test across groups (different letters (a, b, c) indicate statistically significant differences between groups based on Duncan's multiple range test ($p < 0,05$))

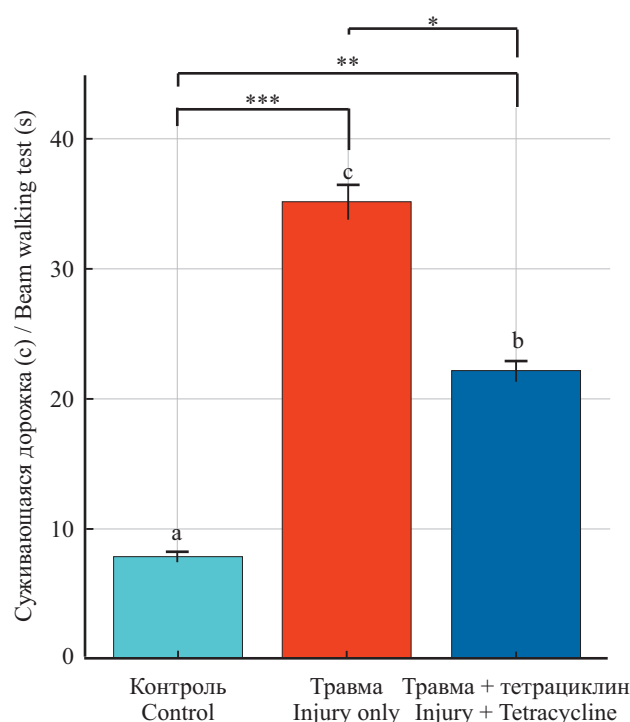


Рис. 2. Результаты теста на прохождение суживающейся дорожки в разных группах (буквы а, б, с указывают на значимые различия между группами – многограновый критерий Дункана ($p < 0,05$))

Fig. 2. Chart showing performance on the Beam walking test across groups (different letters (a, b, c) indicate statistically significant differences between groups based on Duncan's multiple range test ($p < 0,05$))

двух тестах: Т-образном лабиринте (когнитивные и двигательные функции) и тесте суживающейся дорожки (координация и равновесие).

Результаты тестирования в Т-образном лабиринте и суживающейся дорожке выявили существенные различия между группами. В тесте Т-образного лабиринта контрольная группа показала лучшие результаты по сравнению с двумя другими группами – 88,00 % при минимальной вариабельности. Группа животных с травмой продемонстрировала значительное снижение – 56,00 %, что указывает на существенные нарушения, вызванные травмой. Группа животных с травмой и введением тетрациклина показала определенное улучшение – 72,00 %, что позволяет предположить, что тетрациклин способен в определенной степени нивелировать когнитивные и двигательные нарушения, вызванные травмой.

В тесте на прохождение суживающейся дорожки лучший результат показала контрольная группа, которая прошла дистанцию с минимальными затруднениями ($7,80 \pm 0,39$ с). В отличие от нее, группа животных с травмой продемонстрировала значительные трудности при прохождении дистанции – $35,07 \pm 1,30$ с, что свидетельствует о выраженном нарушении координации и равновесия. В группе животных с травмой + тетрациклин наблюдалось умеренное улучшение в прохождении дистанции – $22,07 \pm 0,83$ с, что свидетельствует о позитивном влиянии тетрациклина на координацию и равновесие, хотя показатели в этой группе не достигали уровня контрольной группы.

Результаты гистологического исследования. Рис. 3 иллюстрирует переход от нормальной структуры мозжечка к выраженным дегенеративным изменениям. В контрольной группе (рис. 3, А) кора мозжечка имеет нормальную структуру и клеточную организацию. Рис. 3, В и С демонстрирует прогрессирующую нейродегенерацию, выражающуюся вакуолизацией, гипертрофией и дезорганизацией клеток, что служит характерными признаками нейротоксических или нейродегенеративных состояний. Наличие реактивных глиальных клеток свидетельствует об идущем процессе восстановления или удаления поврежденных нейронов.

У крыс контрольной группы (рис. 3, А) в коре мозжечка выявляются клетки Пуркинье с четкой структурой в ганглиозном слое между молекулярным слоем и плотно упакованными гранулярными клетками в гранулярном слое, с выраженными кровеносными капиллярами и нор-

tion in the injured group (Panel B) suggests a targeted vulnerability of hippocampal subfields, particularly the CA2–CA4 regions. Interestingly, granule cells in the dentate gyrus appear resilient, maintaining structural integrity across all conditions. The proliferation observed in CA3 neurons (Panel C) might reflect a neuroadaptive or inflammatory response to damage.

In control rats (Panel A), the hippocampus shows normal cytoarchitecture with well-defined pyramidal neurons and intact granule cells. In injured rats (Panel B), pronounced neuronal degeneration and distortion are observed in the CA2 and CA3 regions, along with presubicular degeneration and disrupted pyramidal alignment. These alterations are consistent with extensive neuronal injury and disrupted hippocampal architecture. In tetracycline-treated rats (Panel C), proliferated CA3 neurons and mildly distorted CA4 neurons are evident, indicating partial restoration of hippocampal architecture.

DISCUSSION

The long-term consequences of mTBI on the developing brain underscore the pressing need for the identification of potentially effective therapeutic interventions. Precise histological and behavioral analyses were conducted to explore the neuroprotective efficacy of tetracycline treatment in adolescent rats following mTBI. Results reveal that tetracycline administration markedly mitigates mTBI-induced neuropathology, preserving neuronal integrity within the hippocampus and cerebellar cortex. Rats subjected to mTBI displayed significant histopathological alterations, including neuronal pyknosis, cytoplasmic vacuolation, and architectural disorganization of the hippocampal CA1 region and cerebellar Purkinje cell layer, consistent with previous findings [25, 26]. These observations suggest that tetracycline exerts strong neuroprotective effects, potentially offering a viable strategy for mitigating mTBI-related neurodegeneration.

The morphological disruptions observed highlight two critical themes: first, the region-specific vulnerability within the hippocampus, particularly the CA1 subfield, which is known for its dense synaptic activity and glutamatergic transmission, rendering it susceptible to excitotoxicity following injury. Second, the cerebellum displayed diffuse degeneration, with widespread loss of Purkinje and granule cells, supporting theories that cerebellar damage after mTBI may arise not only from direct mechanical strain but also from delayed secondary injury sequences such as mitochondrial dysfunction, inflammation, and oxidative stress [27].

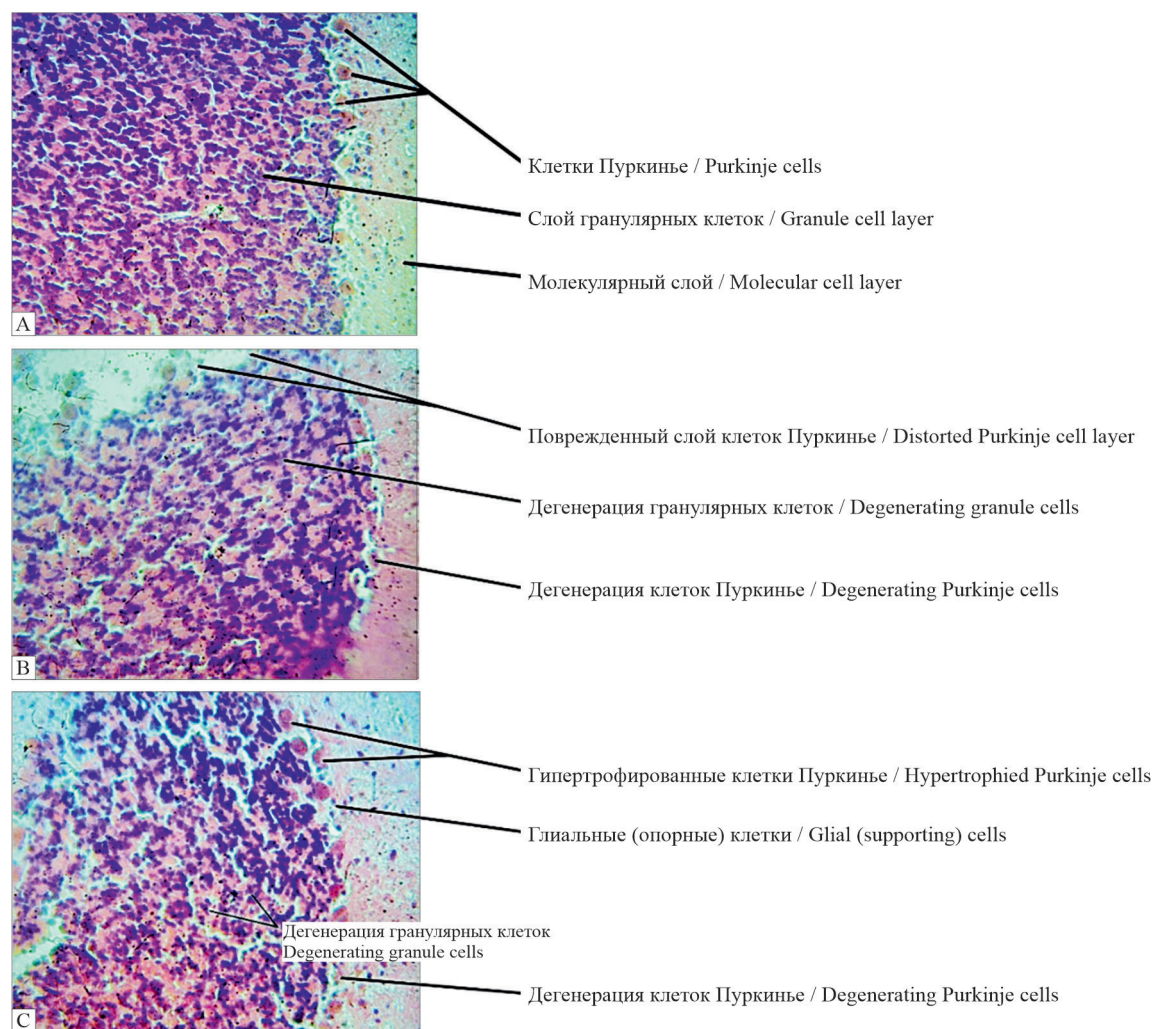


Рис. 3. Микрофотографии коры мозжечка (А – группа контроля; В – животные с травмой; С – животные с травмой + тетрациклин). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$
Fig. 3. Representative photomicrographs of the cerebellar cortex (A – Control group; B – Injury-only group; C – Injury + Tetracycline group). Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 400$

мальной микроструктурой коры. У крыс с травмой (рис. 3, В) наблюдаются гипертрофия и дегенеративные изменения в клетках Пуркинье и гранулах, сопровождающиеся глиальной пролиферацией вокруг ганглиозного слоя и выраженным нарушением архитектоники коры. У крыс, получавших тетрациклин (рис. 3, С), определяется активация нейроглии вокруг клеток Пуркинье и множество вакуолей в зернистом слое, что свидетельствует о незначительном нарушении цитоархитектоники коры.

Микрофотографии гиппокампа (рис. 4) демонстрируют прогрессирование дегенерации, аналогичное наблюдаемому в мозжечке. Переход от нормальной клеточной структуры в контрольной группе (рис. 4, А) к выраженному нарушению цитоархитектоники в группе с травмой

Interestingly, the administration of tetracycline appeared to mitigate some of these histological aberrations. The neuroprotective potential of tetracycline and its derivatives has been widely reported [28]. Tetracyclines exert anti-apoptotic and anti-inflammatory effects, in part by inhibiting microglial activation and reducing the production of pro-inflammatory cytokines. This aligns with the reduced histopathological damage observed in the Injury + Tetracycline group, suggesting that even standard tetracycline may exert clinically relevant neuroprotective action.

However, some studies have failed to replicate the beneficial effects of tetracycline derivatives [29, 30]. The timing and dosage of administration remain crucial, as delayed treatment or excessively high doses may fail to confer benefit or could exacerbate

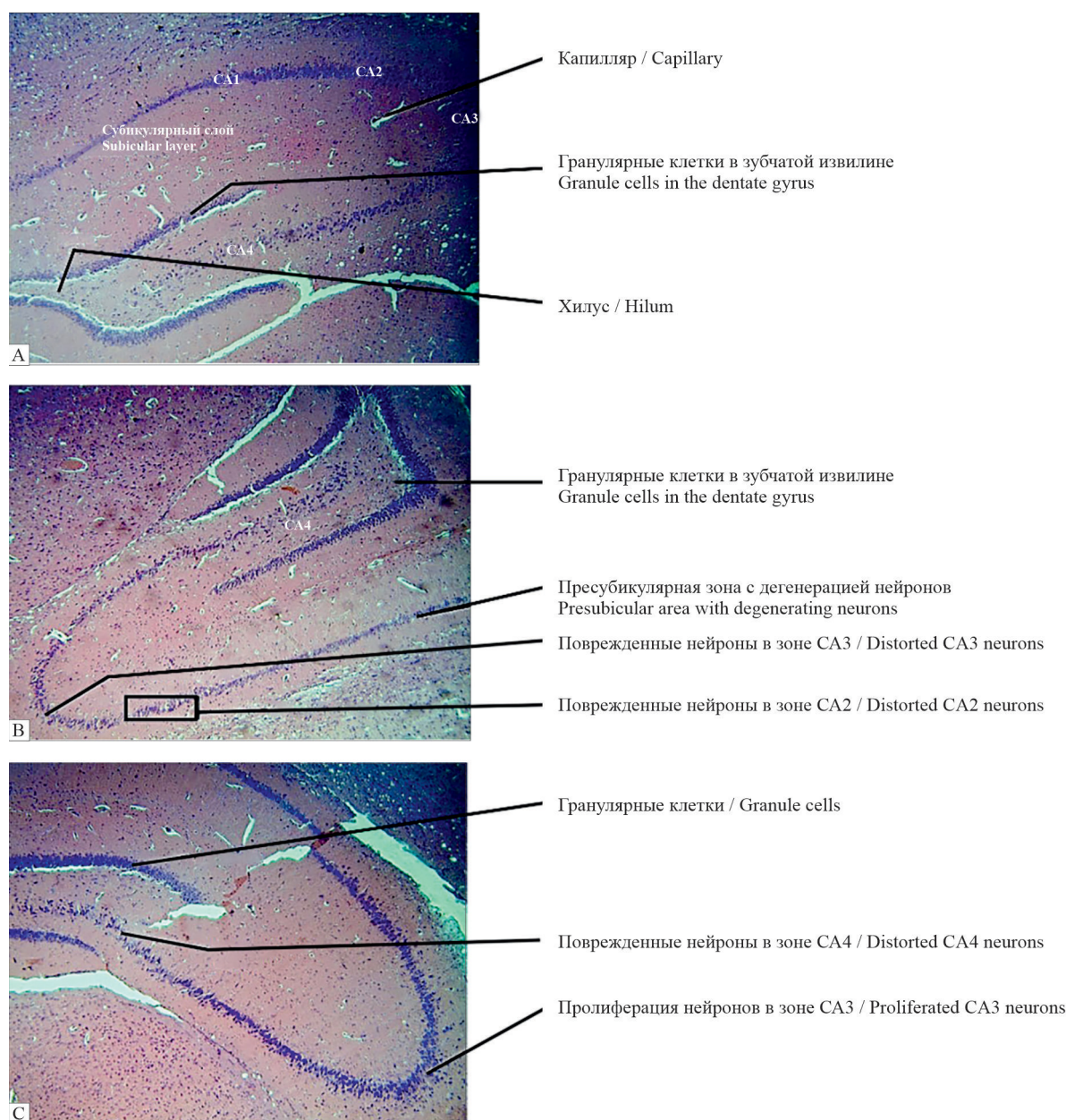


Рис. 4. Микрофотографии гиппокампа (А – группа контроля; В – животные с травмой; С – животные с травмой + тетрациклин). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$
Fig. 4. Representative photomicrographs of the hippocampus (A – Control group; B – Injury-only group; C – Injury + Tetracycline group). Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

(рис. 4, В) свидетельствует о значительной уязвимости определенных зон гиппокампа, в частности CA2–CA4. Примечательно, что гранулярные клетки зубчатой извилины проявляют устойчивость, поддерживая структурную целостность ткани в различных экспериментальных условиях. Наблюдаемая пролиферация нейронов в зоне CA3 (рис. 4, С) может свидетельствовать о нейроадаптивном или воспалительном ответе на повреждение.

injury [31]. Therefore, while the results of the present investigation are promising, they must be contextualized within the broader literature.

In our behavioral assessments, rats subjected to mTBI alone demonstrated marked deficits in motor coordination and exploratory behavior, as evidenced by poorer performance in Beam walking and T-maze tests. These impairments are consistent with earlier reports [32]. The cerebellar damage observed histologically may underlie the deficits in motor coordina-

У крыс контрольной группы (рис. 4, А) гиппокамп демонстрирует нормальную цитоархитектонику с четко определяемыми пирамидальными нейронами и сохранными гранулярными клетками. У крыс с травмой (рис. 4, В) в зонах СА2 и СА3 наблюдается выраженная нейрональная дегенерация и нарушение структуры, а также дегенеративные изменения в пресубукулярной области и нарушение структуры пирамидального слоя. Выявленные изменения соответствуют картине обширного нейронального повреждения и нарушения цитоархитектоники гиппокампа. У крыс, получавших тетрациклин (рис. 4, С), визуализируются пролиферация нейронов в зоне СА3 и слабая деформация нейронов в зоне СА4, что указывает на частичное восстановление цитоархитектоники гиппокампа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Долгосрочные последствия легкой ЧМТ для формирующегося мозга определяют актуальность поиска потенциально эффективных методов терапии. Для изучения нейропротекторного потенциала тетрациклина у крыс-подростков после ЛЧМТ были проведены детальный гистологический и поведенческий анализы. Результаты показывают, что введение тетрациклина существенно снижает выраженность нейрпатологических изменений, вызванных ЛЧМТ, способствуя сохранению целостности нейронов в гиппокампе и коре мозжечка. Крысы с ЛЧМТ демонстрировали значительные изменения цитоархитектоники, включая пикноз нейронов, вакуолизацию цитоплазмы и нарушение структуры в зоне СА1 гиппокампа и ганглиозном слое мозжечка, что согласуется с данными предыдущих исследований [25, 26]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что тетрациклин оказывает мощное нейропротекторное действие и имеет потенциал для разработки эффективной стратегии коррекции нейродегенеративных изменений, вызванных ЛЧМТ.

Наблюдаемые морфологические нарушения указывают на два важных аспекта: во-первых, уязвимость определенных областей гиппокампа, особенно зоны СА1, известной своей высокой синаптической активностью и глутаматергической передачей, что делает ее восприимчивой к эксайтотоксичности, вызванной травмой; во-вторых, в мозжечке наблюдалась диффузная дегенерация с массивной потерей клеток Пуркинье и гранулярных клеток, что подтверждает гипотезу о том, что повреждение мозжечка вследствие ЛЧМТ может быть обусловлено не

tion, while hippocampal injury likely contributes to disruptions in spatial memory and decision-making.

Tetracycline-treated animals showed partial restoration of function, suggesting behavioral recovery. These results are consistent with prior findings showing functional improvements following tetracycline or minocycline treatment [30]. Yet, other reports have shown a dissociation between histological preservation and behavioral improvement [33]. Reports suggest that an increased presence of neuroglia in both the hippocampus and cerebellum post-injury may reflect ongoing inflammatory responses or endogenous attempts at repair [34]. Although this study did not directly assess glial mechanisms, previous research has shown that tetracycline derivatives enhance recovery after brain injury by modulating glial activity [35]. The increased neuroglial presence observed in the hippocampus and cerebellum may reflect a similar effect, indicating that tetracycline's glial modulation could underlie the partial functional restoration seen in treated animals.

CONCLUSION

Overall, this study provides evidence supporting the hypothesis that tetracycline, with its anti-inflammatory, antioxidant, and anti-apoptotic properties, may potentially offer neuroprotection in the rat concussion model of brain injury. The treatment showed promising improvements in histological and behavioral outcomes, suggesting that tetracycline could mitigate secondary injury processes associated with concussion injury. These findings indicate that tetracycline may be a potential therapeutic target for drug repurposing in adolescent mTBI, warranting further investigation. Perhaps our finding may be an hypothesis generating study.

Author contributions

F.A. Abaribote, F.C. Nwagor, G.O. Onyeke, and C.A. Oyinbo were involved in conceptualization, design, experimentation, data analysis/interpretation, and manuscript writing processes, and contributed significantly to the study's design, data interpretation, and manuscript preparation.

C.A. Oyinbo and F.A. Abaribote revised the manuscript for its intellectual content.

All authors approved the final version to be published.

Furthermore, all authors take full responsibility for the integrity and accuracy of all aspects of this work.

AI declaration. AI-assisted grammar correction was used; content generation and analysis were performed solely by the authors.

только прямым механическим воздействием, но и отсроченными косвенными последствиями, такими как дисфункция митохондрий, воспаление и окислительный стресс [27].

Примечательно, что введение тетрациклина способствовало снижению выраженности некоторых нарушений в клетках. В литературе есть немало данных о нейропротекторном потенциале тетрациклина и его производных [28]. Тетрациклины оказывают антиапоптотическое и противовоспалительное действие, частично подавляя активацию микроглии и снижая выработку провоспалительных цитокинов. Это согласуется с уменьшением повреждений в клетках, наблюдаемых в группе ЛЧМТ + тетрациклин, что позволяет предположить, что тетрациклин, широко известный как противомикробный препарат, может оказывать клинически значимое нейропротекторное действие.

Вместе с тем в ряде исследований не удалось доказать наличие терапевтического потенциала у производных тетрациклина [29, 30]. Своевременность применения и правильная дозировка тетрациклина по-прежнему имеют решающее значение, поскольку поздно начатое лечение или чрезмерно высокие дозы препарата могут не только не принести пользы, но и усугубить травму [31]. По этой причине, несмотря на то, что результаты настоящего исследования представляются многообещающими, они должны быть рассмотрены в контексте более широкого спектра исследований.

В ходе поведенческого тестирования крысы с ЛЧМТ демонстрировали выраженные нарушения двигательной координации и исследовательского поведения, о чем свидетельствовали более низкие показатели в тестах на прохождение суживающейся дорожки и Т-образного лабиринта. Наличие этих нарушений вполне согласуется с имеющимися данными [32]. Выявленное в ходе гистологического исследования нарушение citoархитектоники мозжечка может быть причиной нарушений двигательной координации, в то время как травма гиппокампа, вероятно, способствует возникновению нарушений пространственной памяти и процессов принятия решений.

У животных, получавших тетрациклин, наблюдалось частичное восстановление функций, что свидетельствует об улучшении поведенческих реакций. Эти результаты согласуются с предыдущими данными о восстановлении функций после лечения тетрациклином или миноциклином [30]. Между тем в других исследованиях связь между сохранностью клеток и восстановле-

Data availability statement. The data underlying this article will be shared on reasonable request by the corresponding author.

Ethical approval. Study protocols were approved by the Ethics Committee of the Faculty of Basic Medical Sciences, Niger Delta University (Approval No. 01/2025/004/FBMS), experiments conducted according to the National Research Council guidelines for the care and use of laboratory animals.

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

нием поведенческих реакций не была установлена [33]. Согласно имеющимся данным, обилие нейроглии в гиппокампе и мозжечке после травмы может отражать наличие ответа на воспаление или запуск эндогенных процессов восстановления [34]. Хотя в данном исследовании глиальные механизмы напрямую не изучались, предыдущие работы показали, что производные тетрациклина улучшают восстановление после повреждения мозга за счет модуляции глиальной активности [35]. Активация нейроглии, наблюдаемая в гиппокампе и мозжечке, может отражать аналогичный эффект, указывая на то, что модуляция глии тетрациклином может лежать в основе частичного восстановления функций у получавших его животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом данное исследование представляет доказательства в поддержку гипотезы о том, что тетрациклин, благодаря своим противовоспалительным, антиоксидантным и антиапоптотическим свойствам, может оказывать нейропротекторное действие в модели ЛЧМТ у крыс. Проведенное лечение показало определенное улучшение как по результатам гистологического исследования, так и при оценке поведения, что позволяет предположить, что тетрациклин может корректировать вторичные последствия, вызванные ЛЧМТ. Полученные данные указывают на то, что тетрациклин может быть кандидатом на перепрофилирование при ЛЧМТ у подростков, что требует дальнейшего изучения. Возможно, полученные нами данные являются лишь гипотезой, возникшей в связи с проведенным исследованием.

Вклад авторов

Абариботе Ф.А., Нвагор Ф.К., Оньеке Г.О. и Ойинбо Ч.А. участвовали в разработке концепции, дизайна исследования, модели экспериментов, анализе/интерпретации данных, написании текста статьи и внесли значительный вклад в разработку дизайна исследования, интерпретацию данных и подготовку рукописи.

Ойинбо Ч.А. и Абариботе Ф.А. провели научное редактирование рукописи.

Все авторы одобрили окончательный вариант рукописи для публикации.

Все авторы несут полную ответственность за достоверность и точность всех представленных в работе сведений.

Декларация об искусственном интеллекте. Искусственный интеллект был использован для исправления грамматических ошибок;

вся остальная работа выполнена исключительно авторами.

Заявление о доступности данных. Данные, лежащие в основе этой статьи, будут предоставлены по обоснованному запросу соответствующему автору.

Этическое одобрение. Протокол исследования одобрен этическим комитетом факультета базовой медицины Университета дельты Нигера (№ 01.2025.004.FBMS). Все манипуляции с животными проводились в строгом соответствии с международными рекомендациями Национального исследовательского совета США по содержанию и использованию лабораторных животных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maas A.I.R., Menon D.K., Adelson P.D. et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research // *Lancet Neurol.* 2017;16(12):987-1048. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X.
2. Pearn M.L., Niesman I.R., Egawa J. et al. Pathophysiology associated with traumatic brain injury: current treatments and potential novel therapeutics // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2017;37(4):571-585. DOI: 10.1007/s10571-016-0400-1.
3. Gardner R.C., Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease // *Mol. Cell. Neurosci.* 2015;66(Pt B):75-80. DOI: 10.1016/j.mcn.2015.03.001.
4. Haarbauer-Krupa J., Arbogast K.B., Metzger K.B. et al. Variations in mechanisms of injury for children with concussion // *J. Pediatr.* 2018;197:241-248e. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.075.
5. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Long-term consequences of traumatic brain injury: current status of potential mechanisms of injury and neurological outcomes // *J. Neurotrauma.* 2015;32(23):1834-1848. DOI: 10.1089/neu.2014.3352
6. Giza C.C., Hovda D.A. The new neurometabolic cascade of concussion // *Neurosurgery.* 2014;75(4):S24-33. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000505.
7. Goh M.S.L., Looi D.S.H., Goh J.L. et al. The impact of traumatic brain injury on neurocognitive outcomes in children: a systematic review and meta-analysis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2021; Mar 31:jnnp-2020-325066. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325066.
8. Duhaime A.C., Ferry B. Traumatic brain injury in the developing brain: neurobiological mechanisms and clinical challenges // *Dev. Neurosci.* 2017;39(1-4):1-4.
9. Lumba-Brown A., Yeates K.O., Sarmiento K. et al. Diagnosis and management of mild traumatic brain injury in children: a systematic review // *JAMA Pedi-*

REFERENCES

1. Maas A.I.R., Menon D.K., Adelson P.D. et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017;16(12):987-1048. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X.
2. Pearn M.L., Niesman I.R., Egawa J. et al. Pathophysiology associated with traumatic brain injury: current treatments and potential novel therapeutics. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2017;37(4):571-585. DOI: 10.1007/s10571-016-0400-1.
3. Gardner R.C., Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Mol. Cell. Neurosci.* 2015;66(Pt B):75-80. DOI: 10.1016/j.mcn.2015.03.001.
4. Haarbauer-Krupa J., Arbogast K.B., Metzger K.B. et al. Variations in mechanisms of injury for children with concussion. *J. Pediatr.* 2018;197:241-248e. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.075.
5. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Long-term consequences of traumatic brain injury: current status of potential mechanisms of injury and neurological outcomes. *J. Neurotrauma.* 2015;32(23):1834-1848. DOI: 10.1089/neu.2014.3352
6. Giza C.C., Hovda D.A. The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery.* 2014;75(4):S24-33. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000505.
7. Goh M.S.L., Looi D.S.H., Goh J.L. et al. The impact of traumatic brain injury on neurocognitive outcomes in children: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2021; Mar 31:jnnp-2020-325066. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325066.
8. Duhaime A.C., Ferry B. Traumatic brain injury in the developing brain: neurobiological mechanisms and clinical challenges. *Dev. Neurosci.* 2017;39(1-4):1-4.
9. Lumba-Brown A., Yeates K.O., Sarmiento K. et al. Diagnosis and management of mild traumatic brain injury in children: a systematic review. *JAMA Pedi-*

- atr. 2018;172(11):e182847. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.2847.
10. Carroll L.J., Cassidy J.D., Peloso P.M. et al. Prognosis for mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Center Task Force on Mild Traumatic Brain Injury // *J. Rehabil. Med.* 2004;43(43 Suppl):84-105. DOI: 10.1080/16501960410023859.
 11. Mayer A.R., Quinn D.K., Master C.L. The spectrum of mild traumatic brain injury: A review // *Neurology*. 2017;89(6):623-632. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004214.
 12. Sercy E., Orlando A., Carrick M. et al. Long-term mortality and causes of death among patients with mild traumatic brain injury: a 5-year multicenter study // *Brain Inj.* 2020;34(4):556-566. DOI: 10.1080/02699052.2020.1725981.
 13. Reagan-Shaw S., Nihal M., Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited // *FASEB J.* 2008;22(3):659-661. DOI: 10.1096/fj.07-9574LSF.
 14. Scott G., Zetterberg H., Jolly. A. et al. Minocycline reduces chronic microglial activation after brain trauma but increases neurodegeneration // *Brain*. 2018;141(2), 459-471. DOI: 10.1093/brain/awx339.
 15. Andreollo N.A., Santos E.F., Araújo M.R., Lopes L.R. Rat's age versus human's age: what is the relationship? // *Arq. Bras. Cir. Dig.* 2012;25(1):49-51. DOI: 10.1590/s0102-67202012000100011.
 16. Keenan K.P., Laroque P., Ballam G.C. et al. The effects of diet, ad libitum overfeeding, and moderate dietary restriction on the rodent bioassay: the uncontrolled variable in safety assessment // *Toxicol. Pathol.* 1996;24(6):757-768. DOI: 10.1177/019262339602400620.
 17. Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with humans // *Int. J. Prev. Med.* 2013; 4(6): 624-630.
 18. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. Washington (DC): National Academies Press, 2010.
 19. Kane M.J., Angoa-Pérez M., Briggs D.I. et al. A mouse model of human repetitive mild traumatic brain injury // *J. Neurosci Methods*. 2012;203(1):41-49. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2011.09.003.
 20. Xiong Y., Mahmood A., Chopp M. Animal models of traumatic brain injury // *Nat. Rev. Neurosci.* 2013;14(2):128-142. DOI: 10.1038/nrn3407.
 21. Deacon R.M.J., Rawlins J.N.P. T-maze alternation in the rodent // *Nat. Protoc.* 2006;1(1):7-12. DOI: 10.1038/nprot.2006.2.
 22. d'Isa R., Comi G., Leocani L. Apparatus design and behavioural testing protocol for the evaluation of spatial working memory in mice through the spontaneous alternation Tmaze // *Sci. Rep.* 2021;11(1):21177. DOI: 10.1038/s41598-021-00402-7.
 23. Luong T.N., Carlisle H.J., Southwell A., Patterson P.H. Assessment of motor balance and coordination in mice using the balance beam // *J. Vis. Exp.* 2011;49:2376. DOI: 10.3791/2376.
 24. Bancroft J.D., Gamble M. Theory and Practice of Histological Techniques. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2008.
 25. Fischer A.H., Jacobson K.A., Rose J., Zeller R. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections // atr. 2018;172(11):e182847. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.2847.
 10. Carroll L.J., Cassidy J.D., Peloso P.M. et al. Prognosis for mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Center Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J. Rehabil Med.* 2004;43(43 Suppl):84-105. DOI: 10.1080/16501960410023859.
 11. Mayer A.R., Quinn D.K., Master C.L. The spectrum of mild traumatic brain injury: A review. *Neurology*. 2017;89(6):623-632. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004214.
 12. Sercy E., Orlando A., Carrick M. et al. Long-term mortality and causes of death among patients with mild traumatic brain injury: a 5-year multicenter study. *Brain Inj.* 2020;34(4):556-566. DOI: 10.1080/02699052.2020.1725981.
 13. Reagan-Shaw S., Nihal M., Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J.* 2008;22(3):659-661. DOI: 10.1096/fj.07-9574LSF.
 14. Scott G., Zetterberg H., Jolly. A. et al. Minocycline reduces chronic microglial activation after brain trauma but increases neurodegeneration. *Brain*. 2018;141(2), 459-471. DOI: 10.1093/brain/awx339.
 15. Andreollo N.A., Santos E.F., Araújo M.R., Lopes L.R. Rat's age versus human's age: what is the relationship? *Arq. Bras. Cir. Dig.* 2012;25(1):49-51. DOI: 10.1590/s0102-67202012000100011.
 16. Keenan K.P., Laroque P., Ballam G.C. et al. The effects of diet, ad libitum overfeeding, and moderate dietary restriction on the rodent bioassay: the uncontrolled variable in safety assessment. *Toxicol. Pathol.* 1996;24(6):757-768. DOI: 10.1177/019262339602400620.
 17. Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with humans. *Int. J. Prev. Med.* 2013; 4(6): 624-630.
 18. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. Washington (DC): National Academies Press, 2010.
 19. Kane M.J., Angoa-Pérez M., Briggs D.I. et al. A mouse model of human repetitive mild traumatic brain injury. *J. Neurosci Methods*. 2012;203(1):41-49. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2011.09.003.
 20. Xiong Y., Mahmood A., Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013;14(2):128-142. DOI: 10.1038/nrn3407.
 21. Deacon R.M.J., Rawlins J.N.P. T-maze alternation in the rodent. *Nat. Protoc.* 2006;1(1):7-12. DOI: 10.1038/nprot.2006.2.
 22. d'Isa R., Comi G., Leocani L. Apparatus design and behavioural testing protocol for the evaluation of spatial working memory in mice through the spontaneous alternation Tmaze. *Sci. Rep.* 2021;11(1):21177. DOI: 10.1038/s41598-021-00402-7.
 23. Luong T.N., Carlisle H.J., Southwell A., Patterson P.H. Assessment of motor balance and coordination in mice using the balance beam. *J. Vis. Exp.* 2011;49:2376. DOI: 10.3791/2376.
 24. Bancroft J.D., Gamble M. Theory and Practice of Histological Techniques. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2008.
 25. Fischer A.H., Jacobson K.A., Rose J., Zeller R. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections.

- CSH Protoc. 2008;3(5):pdb.prot4986. DOI: 10.1101/pdb.prot4986.
26. Kharatishvili I., Pitkänen A. Association of the severity of cortical damage with spontaneous seizures and neuronal hyperexcitability after traumatic brain injury // *Epilepsy Res.* 2010;90(1-2):47-59. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2010.03.007.
 27. Browne K.D., Chen X.H., Meaney D.F., Smith D.H. Mild traumatic brain injury and diffuse axonal injury in swine // *J. Neurotrauma.* 2011;28(9):1747-1755. DOI: 10.1089/neu.2011.1913.
 28. Osier N.D., Dixon C.E. The controlled cortical impact model: applications, considerations for researchers, and future directions // *Front. Neurol.* 2016;7:134. DOI: 10.3389/fneur.2016.00134.
 29. Plane J.M., Shen Y., Pleasure D.E., Deng W. Prospects for minocycline neuroprotection // *Arch. Neurol.* 2010;67(12):1442-1448. DOI: 10.1001/archneurol.2010.191.
 30. Bye N., Habgood M.D., Callaway J.K. et al. Transient neuroprotection by minocycline following traumatic brain injury is associated with attenuated microglial activation but no changes in cell apoptosis or neutrophil infiltration // *Exp. Neurol.* 2007;204(1):220-233. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.10.013.
 31. Wells J.E., Hurlbert R.J., Fehlings M.G., Yong V.W. Neuroprotection by minocycline facilitates significant recovery from spinal cord injury in mice // *Brain.* 2003;126(Pt 7):1628-1637. DOI: 10.1093/brain/awg178.
 32. Milman A., Rosenberg A., Weizman R., Pick C.G. Mild traumatic brain injury induces persistent cognitive deficits and behavioral disturbances in mice // *J. Neurotrauma.* 2005;22(9):1003-1010. DOI: 10.1089/neu.2005.22.1003.
 33. Sanchez Mejia R.O., Ona V.O., Li M., Friedlander R.M. Minocycline reduces traumatic brain injury-induced caspase-1 activation, tissue damage, and neurological dysfunction // *Neurosurgery.* 2001;48(6):1393-1399; discussion 1399-401. DOI: 10.1097/00006123-200106000-00051.
 34. Loane D.J., Kumar A. Microglia in the TBI brain: The good, the bad, and the dysregulated // *Exp. Neurol.* 2016;275(Pt 3):316-327. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.08.018.
 35. Celorrio M., Shumilov K., Payne C. et al. Acute minocycline administration reduces brain injury and improves long-term functional outcomes after delayed hypoxemia following traumatic brain injury // *Acta Neuropathol. Commun.* 2022;10(1):10. DOI: 10.1186/s40478-022-01310-1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абариботе Физибэ Амброуз – бакалавр, младший научный сотрудник, Университет дельты Нигера, факультет базовой медицины, кафедра анатомии человека, штат Байэlsa, о-в Вилберфорс, Нигерия. ORCID: 0009-0002-4889-7817.

Нвагор Фейсфул Крис – бакалавр, младший научный сотрудник, Университет дельты Нигера, факультет базовой медицины, кафедра анатомии человека, штат Байэlsa, о-в Вилберфорс, Нигерия. ORCID: 0009-0009-9368-108X.

- CSH Protoc. 2008;3(5):pdb.prot4986. DOI: 10.1101/pdb.prot4986.
26. Kharatishvili I., Pitkänen A. Association of the severity of cortical damage with spontaneous seizures and neuronal hyperexcitability after traumatic brain injury. *Epilepsy Res.* 2010;90(1-2):47-59. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2010.03.007.
 27. Browne K.D., Chen X.H., Meaney D.F., Smith D.H. Mild traumatic brain injury and diffuse axonal injury in swine. *J. Neurotrauma.* 2011;28(9):1747-1755. DOI: 10.1089/neu.2011.1913.
 28. Osier N.D., Dixon C.E. The controlled cortical impact model: applications, considerations for researchers, and future directions. *Front. Neurol.* 2016;7:134. DOI: 10.3389/fneur.2016.00134.
 29. Plane J.M., Shen Y., Pleasure D.E., Deng W. Prospects for minocycline neuroprotection. *Arch. Neurol.* 2010;67(12):1442-1448. DOI: 10.1001/archneurol.2010.191.
 30. Bye N., Habgood M.D., Callaway J.K. et al. Transient neuroprotection by minocycline following traumatic brain injury is associated with attenuated microglial activation but no changes in cell apoptosis or neutrophil infiltration. *Exp. Neurol.* 2007;204(1):220-233. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.10.013.
 31. Wells J.E., Hurlbert R.J., Fehlings M.G., Yong V.W. Neuroprotection by minocycline facilitates significant recovery from spinal cord injury in mice. *Brain.* 2003;126(Pt 7):1628-1637. DOI: 10.1093/brain/awg178.
 32. Milman A., Rosenberg A., Weizman R., Pick C.G. Mild traumatic brain injury induces persistent cognitive deficits and behavioral disturbances in mice. *J. Neurotrauma.* 2005;22(9):1003-1010. DOI: 10.1089/neu.2005.22.1003.
 33. Sanchez Mejia R.O., Ona V.O., Li M., Friedlander R.M. Minocycline reduces traumatic brain injury-induced caspase-1 activation, tissue damage, and neurological dysfunction. *Neurosurgery.* 2001;48(6):1393-1399; discussion 1399-401. DOI: 10.1097/00006123-200106000-00051.
 34. Loane D.J., Kumar A. Microglia in the TBI brain: The good, the bad, and the dysregulated. *Exp. Neurol.* 2016;275(Pt 3):316-327. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.08.018.
 35. Celorrio M., Shumilov K., Payne C. et al. Acute minocycline administration reduces brain injury and improves long-term functional outcomes after delayed hypoxemia following traumatic brain injury. *Acta Neuropathol. Commun.* 2022;10(1):10. DOI: 10.1186/s40478-022-01310-1.

ABOUT THE AUTHORS

Fiezibe Ambrose Abaribote – Bachelor of Science, Research Assistant, Niger Delta University, Department of Human Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences, Bayelsa State, Wilberforce Island, Nigeria. ORCID: 0009-0002-4889-7817.

Faithful Chris Nwagor – Bachelor of Science, Research Assistant, Niger Delta University, Department of Human Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences, Bayelsa State, Wilberforce Island, Nigeria. ORCID: 0009-0009-9368-108X.

Онъеке Грэйс Ойома – бакалавр, младший научный сотрудник, Университет дельты Нигера, факультет базовой медицины, кафедра анатомии человека, штат Байэlsa, о-в Вилберфорс, Нигерия. ORCID: 0009-0009-7212-3695.

Ойинбо Чарльз Айдемайз – PhD, доцент, Университет дельты Нигера, факультет базовой медицины, кафедра анатомии человека, штат Байэlsa, о-в Вилберфорс, Нигерия. ORCID: 0000-0001-7911-1392.

Grace Ojoma Onyeke – Bachelor of Science, Research Assistant, Niger Delta University, Department of Human Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences, Bayelsa State, Wilberforce Island, Nigeria. ORCID: 0009-0009-7212-3695.

Charles Aidemise Oyinbo – PhD, Associate Professor, Niger Delta University, Department of Human Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences, Bayelsa State, Wilberforce Island, Nigeria. ORCID: 0000-0001-7911-1392.

