

УДК: 616.831-001.3-036.8-091.8-092.9

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-4\(38\)-1293-1303](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-4(38)-1293-1303)

**Козлова Юлія Василівна** к.мед.н., доцент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, тел.: (067)487-50-50, <https://orcid.org/0000-0002-1364-1910>

**Козлов Сергій Володимирович** д.мед.н., професор кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, тел.: (097)4220636, <https://orcid.org/0000-0002-7619-4302>

**Маслак Ганна Сергіївна** д.біол.н., професор, завідувач кафедри біохімії та медичної хімії, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, тел.: (099)903-37-22, <https://orcid.org/0000-0003-3573-8606>

**Петроніна Ольга Володимирівна** к.біол.н., доцент кафедри біохімії та медичної хімії, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, тел.: (050)683-23-69, <https://orcid.org/0000-0002-9588-4755>

**Абраїмова Ольга Євгенівна** к.біол.н., старший викладач кафедри біохімії та медичної хімії, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, тел.: (095)555-61-99, <https://orcid.org/0000-0003-2805-7722>

## **ОЦІНКА ЕКСПРЕСІЇ ММР2 В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ В ДИНАМІЦІ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО ПЕРІОДУ ПІСЛЯ ВПЛИВУ УДАРНОЇ ПОВІТРЯНОЇ ХВИЛІ**

**Анотація.** Відомо, що матричні металопротеїнази є цинкзалежними ендопептидазами з широким колом функцій як в нормі так і при патологічних станах. Матричні металопротеїнази, головним чином, беруть участь у деградації білків позаклітинного матриксу. Також, доведено, що матричні металопротеїнази відіграють важливу роль у фізіологічному розвитку, зокрема ангіогенезі та нейрогенезі, та значно активуються при оксидативному стресі. На сьогодні окремої уваги привертає вибухо-індукована травма головного мозку, особливо легкого ступеня, за умов якої експресія матричних металопротеїназ та глутатіонпероксидази є мало дослідженими. Метою даного

дослідження стало дослідження відмінностей ступеню експресії у різних відділах головного мозку щурів після впливу ударної повітряної хвилі та встановлення взаємозв'язків з показниками оксидативного стресу. Дослідження проведено на 49 статевозрілих самцях щурів лінії Вістар, масою 220-270 г, віком 6-7 місяців із дотриманням сучасних вимог біоетики. Відібрані тварини були розділені випадковим чином на 2 групи: I - експериментальна група (n=28), тварин якої піддавали впливу ударної повітряної хвилі з надлишковим тиском  $26 \pm 36$  кПа, та II - контрольна група (n=21). Імуногістологічне та біохімічне дослідження проводили за стандартними методиками. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M) та стандартних відхилень (SD), проводили порівняльний аналіз з визначенням U-критерію Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнту кореляції Пірсона (r). Показники інтенсивності цитоплазматичного забарвлення та відносної площі експресії MMP2 підлягали статистичному опрацюванню в програмах Image J. Отримані результати вважалися статистично достовірними при  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ . Виявлений зв'язок між активністю глутатіон-пероксидази та інтенсивністю забарвлення маркером MMP2, відносною площею експресії MMP2 в корі головного мозку може свідчити про те, що в клітинах кори головного мозку з найбільшою інтенсивністю розвивався оксидативний стрес та вони були найбільш вразливі до дії повітряної ударної хвилі у порівнянні з клітинами гіпокампу.

**Ключові слова:** MMP2, кора, гіпокамп, ударна хвиля, щур, вибухова травма.

**Kozlova Yuliia Vasylivna** PhD, Associate Professor of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology Department, Dnipro State Medical University, 9, Vernadsky St., Dnipro, tel.: (067)487-50-50, <https://orcid.org/0000-0002-1364-1910>

**Kozlov Serhii Volodymyrovych** Dr.Sci (Med.), Professor, Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology Department, Dnipro State Medical University, 9, Vernadsky St., Dnipro, tel.: (097)422-06-36, <https://orcid.org/0000-0002-7619-4302>

**Maslak Hanna Sergiivna** Dr.Sci (Biol.), Professor, Head of the Biochemistry and Medical Chemistry Department, Dnipro State Medical University, 9, Vernadsky St., Dnipro, tel.: (099)903-37-22, <https://orcid.org/0000-0003-3573-8606>

**Netronina Olha Volodymyrivna** PhD, Associate Professor of the Biochemistry and Medical Chemistry Department, Dnipro State Medical University, 9, Vernadsky St., Dnipro, tel.: (050)683-23-69, <https://orcid.org/0000-0002-9588-4755>

**Abraimova Olha Yevhenivna** PhD, Senior Lecturer of the Biochemistry and Medical Chemistry Department, Dnipro State Medical University, 9, Vernadsky St., Dnipro, tel.: (095)555-619-9, <https://orcid.org/0000-0003-2805-7722>

## ASSESSMENT OF MMP2 EXPRESSION IN RAT BRAIN STRUCTURES IN THE DYNAMICS OF POST-TRAUMATIC PERIOD AFTER EXPOSURE TO AIR SHOCK WAVE

**Abstract.** Matrix metalloproteinases are known to be zinc-dependent endopeptidases with a wide range of functions both in normal and pathological conditions. Matrix metalloproteinases are mainly involved in the degradation of extracellular matrix proteins. It has also been shown that matrix metalloproteinases play an important role in physiological development, in particular angiogenesis and neurogenesis, and are significantly activated by oxidative stress. Today, explosion-induced brain injury, especially mild degree, in which the expression of matrix metalloproteinases and glutathione peroxidase is poorly understood and attracts special attention. The purpose of this study was to investigate differences in the degree of expression in different parts of the rats brain after exposure to a shock air wave and to establish relationships with oxidative stress indicators. The study was carried out on 49 sexually mature male Wistar rats weighing 220-270 g, aged 6-7 months, in compliance with modern bioethical requirements. The selected animals were randomly divided into 2 groups: I - the experimental group (n=28), whose animals were exposed to a shock air wave with an overpressure of  $26\pm 36$  kPa, and II - the control group (n=21). Immunohistological and biochemical studies were performed according to standard methods. Statistical processing of the results was performed using the software STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., serial number AGAR909E415822FA). Mathematical processing included the calculation of arithmetic means (M) and standard deviations (SD), and comparative analysis with the determination of the Mann-Whitney U test was performed. Correlation analysis was performed using Pearson's correlation coefficient (r). The intensity of cytoplasmic staining and the relative area of MMP2 expression were statistically analyzed using Image J. The results were considered statistically significant at  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ . The observed relationship between glutathione peroxidase activity and the intensity of staining with the MMP2 marker, and the relative area of MMP2 expression in the cerebral cortex may indicate that cortical cells developed oxidative stress with the highest intensity and were most vulnerable to the effects of airborne shock waves compared to hippocampal cells.

**Keywords:** MMP2, cortex, hippocampus, shock wave, rat, blast injury.

**Постановка проблеми.** Відомо, що матричні металопротеїнази (ММР) є цинкзалежними ендопептидазами з широким колом функцій як в нормі так і при патологічних станах. ММР, головним чином, беруть участь у деградації

білків позаклітинного матриксу [1, 2]. Також, доведено, що MMP відіграють важливу роль у фізіологічному розвитку, зокрема ангиогенезі та нейрогенезі, та значно активуються при оксидативному стресі [3, 4]. Останнім часом все більше приділяється уваги експериментальним дослідженням щодо ролі MMP після травматичних уражень головного мозку, бо вважається, що матричні металопротеїнази, зокрема MMP 2 та 9 призводять до порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), що супроводжується крововиливами, нейрозапаленням та загибеллю клітин. MMP вивільнюються різними типами клітин головного мозку, в тому числі нейронами, астроцитами, ендотеліальними клітинами. Будь-яка травма головного мозку може бути безпосередньо тригером експресії MMP або активує її через низку посередників-медіаторів, зокрема, активні форми кисню. MMP беруть участь в активації запальної реакції, що сприяє вивільненню запальних цитокінів IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$ . Після активації MMP руйнують білки ГЕБ, що призводять до деградації ГЕБ збільшення його проникності [5]. Таким чином MMP викликають клітинний та вазогенний набряк після травми головного мозку.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** У воєнних конфліктах, що поширені по усьому світі, використовується велика кількість та різноманітність вибухівки, в результаті чого вибухо-індуковані травми є поширеними серед військових та цивільних [6]. Особливо уваги привертає вибухо-індукована травма головного мозку, особливо легкого ступеня, адже не має яскравого перебігу в гострому періоді, проте призводить до необоротних змін у віддаленому періоді [7, 8, 9, 10, 11]. Це, в свою чергу, призводить до зниження працездатності та соціалізації постраждалих від вибуху людей [12]. Для покращення діагностики та лікування таких пацієнтів вкрай необхідними є дослідження патогенезу травм у різні періоди після дії повітряної ударної хвилі. В тому числі з встановленням морфологічних (MMP) та біохімічних маркерів (глутатіонпероксидаза), що є мало дослідженими.

**Мета статті** - дослідити відмінності ступеню експресії у різних відділах головного мозку щурів після впливу ударної повітряної хвилі та установити взаємозв'язки з показниками оксидативного стресу.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено на 49 статевозрілих самцях щурів лінії Вістар, масою 220-270 г, віком 6-7 місяців. Тварини утримувались у стандартних умовах та на стандартному раціоні віварію ДДМУ, усі дослідження проведено відповідно до сучасних міжнародних вимог і норм гуманного відношення до тварин (Конвенція Ради Європи від 18.03.1986 р. (Страсбург); Гельсінська декларація 1975 р., переглянута і доповнена у 2000 р., Закон України від 21.02.2006 р. №3447-IV), що засвідчено витягом з протоколу засідання комісії з питань біомедичної етики ДДМУ № 3 від 2.11.2021.

Відібрані тварини були розділені випадковим чином на 2 групи: I - експериментальна група (n=28), тварин якої наркотизували галотаном

(Halothan Hoechst AG, Germany), фіксували та піддавали впливу ударної повітряної хвилі з надлишковим тиском  $26\pm 36$  кПа на власноруч виготовленому пристрої [13]. Щурів, після наркотизації, фіксували в горизонтальному положенні на животі головним кінцем до дульного зрізу пристрою на відстані до 5 см. II - контрольна група ( $n=21$ ), тварини якої піддавались тільки інгаляційному наркозу галотаном і фіксації в горизонтальному положенні. Надлишковий тиск вимірювали за допомогою електронного манометра ВІТ02В-10В (“AEP transducers”, Italy).

Імуногістологічне дослідження проводили за стандартною методикою [14]. В якості первинних використовувалися антитіла до матриксної металопротеїнази-2, MMP2 (клон 6E3F8, 1:1000, Abcam, Сполучене Королівство). Інтенсивність цитоплазматичного забарвлення маркером MMP2 в структурах головного мозку розраховувалась у балах яскравості коричневого кольору хромогена DAB програмою обробки цифрових зображень Image J із застосуванням плагіну Colour Deconvolution з подальшим формуванням гістограм (графік вимірювання яскравості зображення, на якому частота кожного відтінка представлена у вигляді певних значень лінійної діаграми), де білий колір відповідав 255 балів (максимальне значення), а чорний колір – 0 балів. Менший бал яскравості коричневого кольору корелював зі збільшеним рівнем інтенсивності MMP2.

В окремо взятих полях зору гістопрепаратів мозку (з найбільшою концентрацією клітин з експресією маркера) нами розраховувалась відносна площа забарвлення маркером MMP2 з використанням програмних модулів Color Threshold, Analyze/ Set Measurements/Measure. Рівень експресії MMP2 оцінювали у відсотках площі до площі поля зору при збільшенні  $\times 400$ . Площа експресії представляла собою відсоткове співвідношення числа пікселів цифрового зображення зон експресії до загальної кількості пікселів у зображенні.

Активність глутатіонпероксидази (Glutathione peroxidase (GPx) (EC 1.11.1.9) визначали у розчині гемолізату еритроцитів щурів за стандартною методикою [15, 16]

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M) та стандартних відхилень (SD). Для визначення ступеню та характеру зв'язку між параметрами дослідження було використано порівняльний аналіз (U-критерій Манна-Уїтні). Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнту кореляції Пірсона (r). Показники інтенсивності цитоплазматичного забарвлення та відносної площі експресії MMP2 підлягали статистичному опрацюванню в програмах Image J. Отримані результати вважалися статистично достовірними при  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ .

**Виклад основного матеріалу.** Активація процесів протеолізу неможлива без участі матричних металопротеїназ, зокрема, MMP2, що експресується в цитоплазмі клітин кори головного мозку та гіпокампу. В свою чергу, вільні радикали, зокрема пероксинітрит, які є факторами вторинної альтерації при вибухо-індукованих травмах головного мозку, можуть безпосередньо активувати латентну матричну металопротеїназу (MMP)-2 у клітинах гладких м'язів судин за допомогою S-глутатіолування [4, 17]. В представленому дослідженні ми встановили зміни MMP2 за наявного оксидативного стресу у щурів експериментальної групи.

Більшість експериментальних випадків демонстрували рівномірне забарвлення цитоплазми нейронів, але місцями на гістопрепаратах визначали вогнищеві реакції, особливо в місцях скупчення спеціалізованих нейронів, олігодендроцитів та астроцитів. Середні значення інтенсивності реакції MMP2 в корі головного мозку експериментальних груп коливалися від  $240,05 \pm 35,03$  (найсвітліший зразок) до  $217,66 \pm 11,31$  (найтемніший). Для клітин гіпокампу цифри коливалися від  $247,64 \pm 18,18$  (найсвітліший зразок) до  $199,58 \pm 26,97$  (найтемніший) відповідно (табл. 1). Для порівняння, показники контрольних взірців кори головного мозку становили  $252,11 \pm 8,49$ , а гіпокампу –  $254,75 \pm 3,39$ , що може свідчити про базовий рівень експресії MMP2.

Таблиця 1

**Оцінка інтенсивності забарвлення маркером MMP2 в корі головного мозку та гіпокампі щурів після впливу повітряної ударної хвилі**

Група	Кора головного мозку M $\pm$ SD, ум.од.	Гіпокамп M $\pm$ SD, ум.од.
Контрольна	252,11 $\pm$ 8,49	254,75 $\pm$ 3,39
Експериментальна, 1 доба	240,05 $\pm$ 35,03	247,64 $\pm$ 18,18
Експериментальна, 7 доба	222,03 $\pm$ 18,82*	199,58 $\pm$ 26,97*
Експериментальна, 14 доба	237,46 $\pm$ 24,56*	241,32 $\pm$ 20,17*
Експериментальна, 21 доба	217,66 $\pm$ 11,31*	223,03 $\pm$ 14,81*

\* відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контрольною групою відповідної структури головного мозку.

Розподіл значень експресії MMP2 за термінами дослідження, представлений в таблиці, демонструє, що рівні інтенсивності експресії MMP2 кори головного мозку були відмінними, ніж гіпокампу, незалежно від термінів дослідження, що може свідчити про різну тяжкість ураження структур головного мозку після впливу повітряної ударної хвилі.

Відносна площа експресії MMP2 в корі головного мозку та гіпокампі, яка представляла собою відсоткове співвідношення числа пікселів цифрового зображення зон експресії до загальної кількості пікселів у зображенні, представлена в наступній таблиці 2.

Таблиця 2

**Оцінка відносної площі експресії MMP2 в корі головного мозку та гіпокампі щурів після впливу повітряної ударної хвилі**

Група	Кора головного мозку M±SD, %.	Гіпокамп M±SD, %.
Контрольна	0,11±0,002	0,10±0,001
Експериментальна, 1 доба	4,48±0,03*	4,23±0,08*
Експериментальна, 7 доба	3,63±0,02*	1,31±0,07*
Експериментальна, 14 доба	3,03±0,06*	6,53±0,17*
Експериментальна, 21 доба	7,21±0,31*	7,73±0,41*

\* відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контрольною групою відповідної структури головного мозку.

Аналіз отриманих результатів щодо відносної площі експресії в динаміці посттравматичного періоду показав, що в експериментальних групах площа експресії як в корі головного мозку так і в гіпокампі суттєво перевищує показники контрольних груп. В корі головного мозку в пізньому посттравматичному періоді зафіксовані найбільші показники ділянок експресії, найменші – на 7 та 14 добу. Аналогічні тенденції спостерігалися і в гіпокампі.

В динаміці розвитку травми після впливу ударної повітряної хвилі відбулося поступове, але значиме збільшення активності глутатіонпероксидази у щурів експериментальної групи. В 1-шу добу цей активність підвищилась на 28% ( $p < 0,01$ ), у 3-тю добу на 39% ( $p < 0,01$ ), у 7-му добу на 46% ( $p < 0,01$ ), у 14-ту добу значення активності глутатіонпероксидази еритроцитів експериментальних щурів мали тенденцію до підвищення на 4% ( $p < 0,05$ ) порівняно з Контр.

Проведений нами кореляційний аналіз взаємозв'язків активності глутатіонпероксидази та інтенсивності забарвлення маркером MMP2 в корі головного мозку та гіпокампі щурів виявив сильні негативні достовірні зв'язки, а саме коефіцієнт кореляції Пірсона ( $r$ ), між активністю глутатіонпероксидази та інтенсивністю забарвлення маркером MMP2 в корі головного мозку, дорівнював  $r = -0,86$ , в гіпокампі  $r = -0,88$ . Кореляційний аналіз взаємозв'язків активності глутатіон-пероксидази та відносної площі експресії MMP2 в корі головного мозку та гіпокампі щурів виявив середнього ступеня позитивний зв'язок між активністю глутатіон-пероксидази та відотною площею експресії MMP2 в корі головного мозку ( $r = 0,61$ ), в гіпокампі  $r = -0,25$ .

**Висновки з даного дослідження.** Таким чином виявлений зв'язок між активністю глутатіон-пероксидази та інтенсивністю забарвлення маркером MMP2, відотною площею експресії MMP2 в корі головного мозку може свідчити про те, що в клітинах кори головного мозку з найбільшою

інтенсивністю розвивався оксидативний стрес та вони були найбільш вразливі до дії повітряної ударної хвилі у порівнянні з клітинами гіпокампу.

**Перспективи подальших досліджень.** Надалі перспективним є дослідження різних маркерів, зокрема CD68, пошкодження у шурів з травмою головного мозку після впливу ударної повітряної хвилі.

**Література:**

1. Bassiouni W, Ali MAM, Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease / W. Bassiouni, A. MAM, R. Schulz // FEBS J. - 2021. - V. 288, № 24. - P.7162-7182. doi: 10.1111/febs.15701.
2. Anti-inflammatory effects of dietary polyphenols through inhibitory activity against metalloproteinases / T. Suzuki, T. Ohishi, H. Tanabe [et al.] // Molecules. - 2023. - V. 28, № 14. - P. 5426. doi: 10.3390/molecules28145426.
3. SRSF10 inhibits biogenesis of circ-ATXN1 to regulate glioma angiogenesis via miR-526b-3p/MMP2 pathway / X. Liu, S. Shen, L. Zhu [et al.] // J Exp Clin Cancer Res. - 2020. - V. 39, № 1. - P. 121. doi: 10.1186/s13046-020-01625-8.
4. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 activation by oxidative stress decreases aortic calponin-1 levels during hypertrophic remodeling in early hypertension / M.M. Blascke de Mello, J.M. Parente, R. Schulz [et al.] // Vascul Pharmacol. - 2019. - V. 116. - P. 36-44. doi: 10.1016/j.vph.2018.10.002.
5. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of traumatic brain injury / P.M. Abdul-Muneer, B.J. Pfister, J. Haorah [et al.] // Mol Neurobiol. - 2016. - V. 53, № 9. - P. 6106-6123. doi: 10.1007/s12035-015-9520-8.
6. Military TBI-What civilian primary care providers should know / M.A. Lindberg, S.S. Sloley, B.J. Ivins [et al.] // J Family Med Prim Care. - 2021. - V. 10, № 12. - P. 4391-4397. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_98\_21.
7. Low-intensity blast induces acute glutamatergic hyperexcitability in mouse hippocampus leading to long-term learning deficits and altered expression of proteins involved in synaptic plasticity and serine protease inhibitors / S. Chen, H.R. Siedhoff, H. Zhang [et al.] // Neurobiol Dis. - 2022. - V. 165. - P. 105634. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105634.
8. State of spatial memory and antioxidant system activity of rats in the dynamics of development of Blast-induced traumatic brain injury / Yu. V. Kozlova, H. S. Maslak, O. E. Abraimova, V. V. Koldunov, O. E. Khudyakov. Medicni perspektivi. 2022. T. 27, 22(3). P. 27–32. doi:10.26641/2307-0404.2022.3.265769.
9. Upregulation of multiple toll-like receptors in ferret brain after blast exposure: Potential targets for treatment / M. Govindarajulu, M.Y. Patel, D.M. Wilder [et al.] // Neurosci Lett. - 2023. - V. 810:137364. doi: 10.1016/j.neulet.2023.137364.
10. Acrolein-mediated alpha-synuclein pathology involvement in the early post-injury pathogenesis of mild blast-induced Parkinsonian neurodegeneration / G. Acosta, N. Race, S. Herr [et al.] // Mol Cell Neurosci. - 2019. - V. 98. - P. 140-154. doi: 10.1016/j.mcn.2019.06.004.
11. Third-party prosocial behavior in adult female rats is impaired after perinatal fluoxetine exposure / I. Heinla, R. Heijkoop, D.J. Houwing [et al.] // Physiol Behav. - 2020. - V. 222. - P. 112899. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.112899.
12. Al Yacoub O.N. Recovery from traumatic brain injury (TBI) is Nociceptin/Orphanin FQ peptide (NOP) receptor genotype-, sex-, and injury severity-dependent / O.N. Al Yacoub, H.O. Awwad, K.M. Standifer // J Pharmacol Exp Ther. - 2023. - P. 001664. doi: 10.1124/jpet.123.001664.
13. Пристрій для дослідження дії на організм ударної хвилі вибуху. – Патент на корисну модель. Патент № 146858 U. Бюл. № 12, 24.03.2021. - Козлова ЮВ, Абдул-Огли ЛВ, Кошарний АВ, Китова ІВ, Корзаченко МА.



14. Jackson P. Immunohistochemical techniques (Seventh Edition)/ P. Jackson, D. Blythe // Churchill Livingstone. - 2013. - P. 381-426, ISBN 9780702042263.
15. Hemolysis interference studies: freeze method should be used in the preparation of hemolyzed samples / G. Gidske, U.O. Solvik, S. Sandberg [et al.] // Clin Chem Lab Med. - 2018. - V. 56, (9):P. 220–222. DOI: 10.1515/cclm-2018-0193.
16. Gueroui M. Evaluation of some biochemical parameters and brain oxidative stress in experimental rats exposed chronically to silver nitrate and the protective role of vitamin e and selenium / M. Gueroui, Z. Kechrid // Toxicological Research - 2016. - V. 32. - P. 301–309. <https://doi.org/10.5487/TR.2016.32.4.301>.
17. Induction of oxidative and nitrosative damage leads to cerebrovascular inflammation in an animal model of mild traumatic brain injury induced by primary blast / P.M. Abdul-Muneer, H. Schuetz, F. Wang [et al.] // Free Radic Biol Med. - 2013. - V. 60. P. 282–291.

### **References:**

1. Bassiouni W., Ali MAM, Schulz R. (2021). Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. FEBS J., 288(24):7162-7182. doi: 10.1111/febs.15701.
2. Suzuki T., Ohishi T., Tanabe H., Miyoshi N., Nakamura Y. (2023). Anti-inflammatory effects of dietary polyphenols through inhibitory activity against metalloproteinases. Molecules, 28(14):5426. doi: 10.3390/molecules28145426.
3. Liu X., Shen S., Zhu L., Su R., Zheng J., Ruan X., Shao L., Wang D., Yang C., Liu Y. (2020). SRSF10 inhibits biogenesis of circ-ATXN1 to regulate glioma angiogenesis via miR-526b-3p/MMP2 pathway. J Exp Clin Cancer Res., 29;39(1):121. doi: 10.1186/s13046-020-01625-8.
4. Blascke de Mello M.M., Parente J.M., Schulz R., Castro M.M. (2019). Matrix metalloproteinase (MMP)-2 activation by oxidative stress decreases aortic calponin-1 levels during hypertrophic remodeling in early hypertension. Vascul Pharmacol., 116:36-44. doi: 10.1016/j.vph.2018.10.002.
5. Abdul-Muneer P.M., Pfister B.J., Haorah J., Chandra N. (2016). Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of traumatic brain injury. Mol Neurobiol. 53(9):6106-6123. doi: 10.1007/s12035-015-9520-8.
6. Lindberg M.A., Sloley S.S., Ivins B.J., Marion D.W., Moy Martin E.M. (2021). Military TBI-What civilian primary care providers should know. J Family Med Prim Care, 10(12):4391-4397. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_98\_21.
7. Chen S., Siedhoff H.R., Zhang H., Liu P., Balderrama A., Li R., Johnson C., Greenlief C.M., Koopmans B., Hoffman T., DePalma R.G., Li D.P., Cui J., Gu Z. (2022). Low-intensity blast induces acute glutamatergic hyperexcitability in mouse hippocampus leading to long-term learning deficits and altered expression of proteins involved in synaptic plasticity and serine protease inhibitors. Neurobiol Dis., 165:105634. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105634.
8. Kozlova Yu.V., Maslak H.S., Abraimova O.E., Koldunov V.V., Khudyakov O.E. (2022). State of spatial memory and antioxidant system activity of rats in the dynamics of development of Blast-induced traumatic brain injury. Medicni perspektivi., 27,22(3):27–32. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265769>
9. Govindarajulu M., Patel M.Y., Wilder D.M., Krishnan J., LaValle C., Pandya J.D., Shear D.A., Hefeneider S.H., Long J.B., Arun P. (2023). Upregulation of multiple toll-like receptors in ferret brain after blast exposure: Potential targets for treatment. Neurosci Lett. 27;810:137364. doi: 10.1016/j.neulet.2023.137364.
10. Acosta G., Race N., Herr S., Fernandez J., Tang J., Rogers E., Shi R. (2019). Acrolein-mediated alpha-synuclein pathology involvement in the early post-injury pathogenesis of mild blast-induced Parkinsonian neurodegeneration. Mol Cell Neurosci., 98:140-154. doi: 10.1016/j.mcn.2019.06.004.

11. Heinla I., Heijkoop R., Houwing D.J., Olivier J.D.A., Snoeren E.M.S. (2020). Third-party prosocial behavior in adult female rats is impaired after perinatal fluoxetine exposure. *Physiol Behav.* 222:112899. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.112899.
12. Al Yacoub O.N., Awwad H.O., & Standifer K.M. (2023). Recovery from traumatic brain injury (TBI) is Nociceptin/Orphanin FQ peptide (NOP) receptor genotype-, sex-, and injury severity-dependent. *J Pharmacol Exp Ther.*, 001664. doi: 10.1124/jpet.123.001664.
13. Yu. V. Kozlova, Device for studying the effect of the shock wave of an explosion on the body, Utility model patent № 146858 U, bul. № 12, 24.03.2021.
14. Jackson P., Blythe D. (2013). *Immunohistochemical techniques*, Editor(s): S. K. Suvarna, Ch. Layton, J. D. Bancroft, Bancroft's theory and practice of histological techniques (Seventh Edition), Churchill Livingstone, 381-426, ISBN 9780702042263.
15. Gidske G., Solvik U.O, Sandberg S., Kristensen G.B.B. (2018). Hemolysis interference studies: freeze method should be used in the preparation of hemolyzed samples. *Clin Chem Lab Med.* Aug 28;56(9):e220-e222. doi: 10.1515/ccm-2018-0193.
16. Gueroui M., Kechrid Z. (2016). Evaluation of some biochemical parameters and brain oxidative stress in experimental rats exposed chronically to Silver Nitrate and the protective role of vitamin E and Selenium. *Toxicol Res.*, 32(4):301-309. doi: 10.5487/TR.2016.32.4.301.
17. Abdul-Muneer P.M., Schuetz H., Wang F., Skotak M., Jones J., Gorantla S., Zimmerman M.C., Chandra N., Haorah J. (2013). Induction of oxidative and nitrosative damage leads to cerebrovascular inflammation in an animal model of mild traumatic brain injury induced by primary blast. *Free Radic Biol Med.*, 60:282-91. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.029.