

УДК:616-092[001].-612.8:6

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1\(35\)-946-956](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1(35)-946-956)

Козлова Юлія Василівна кандидат медичних наук, доцент, 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>.

Бондаренко Микола Олександрович викладач кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, тел.: (099)107-73-70, <https://orcid.org/0000-0003-4601-4099>.

Сутирін Дмитро Олегович студент III курсу Медичного факультету, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, тел.: (095)063-35-83, <https://orcid.org/0009-0009-1058-5237>.

СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ У ПОВЕДІНЦІ ЩУРІВ У РАНЬОМУ ПЕРІОДІ ЛЕГКОЇ ВИБУХО-ІНДУКОВАНОЇ ТРАВМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Анотація. Вибухо-індукована травма головного мозку набуває все більшої розповсюженості через велику кількість військових конфліктів, що викликає велике занепокоєння як у військових, так і у цивільного населення. Сучасні наукові дані, що стосуються залежних від статі патофізіологічних досліджень дуже суперечливі і різноспрямовані. Метою даного дослідження стало з'ясування особливості поведінки щурів різної статі у ранньому періоді легкої вибухо-індукованої травми головного мозку легкого ступеня. Дослідження проведено на 36 статевозрілих самицях щурів лінії Вістар, масою 220-270 г, віком 6-7 місяців. Відібрані щуриці були розділені випадковим чином на три групи: I - експериментальна група (n=6), тварин якої наркотизували галотаном (Halothan Hoechst AG, Germany), фіксували та моделювали вибухо-індуковану травму шляхом генерації бароакустичної хвилі з надлишковим тиском 26 ± 36 кПа, II - контрольна група (n=6), тварини якої піддавались тільки інгаляційному наркозу галотаном і фіксації та III - інтактна група (n=6). Поведінкову активність досліджували на 21 та 28 добу після відтворення травми за допомогою тесту "Відкрите поле". За кожною твариною спостерігали 3 хвилини і підраховували кількість пересічених квадратів – горизонтальна рухова активність, вертикальних стійок – вертикальна рухова активність, число обстежених норок, кількість



грумінгів повних та неповних, а також кількість актів і болюсів дефекації. Наше дослідження показало наявність статевих відмінностей у поведінці щурів у ранньому періоді легкої вибухо-індукованої травми головного мозку. Самиці експериментальної групи не мали значних відмінностей у порівнянні з контрольною та інтактною групами. В той час, як самці демонстрували тривожність і підвищену емоційність. Аналіз порівняння показників поведінки у тесті «Відкрите поле» між самицями та самцями експериментальної групи показав підвищення рухливості в горизонтальній і вертикальній площині, що свідчить про більшу тривожність у самиць, а також збільшення кількості норок, що свідчить про більшу тривожність і страх у самиць з ВІТГМ. Проте, у самців спостерігали підвищення емоційної реакції у ранньому посттравматичному періоді.

Ключові слова: вибухова травма, головний мозок, стать, щур, відкрите поле, поведінка.

Kozlova Yuliia Vasylivna PhD, Assistant 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>.

Bondarenko Mykola Olexandrovich lecturer of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology Department, Dnipro State Medical University, 9, Vernadsky St., Dnipro, tel.: (099)107-73-70, <https://orcid.org/0000-0003-4601-4099>.

Sutyryn Dmitro Olegovich Student of the 3rd year of the Medicine Faculty, Dnipro State Medical University. 9, Vernadsky St., Dnipro, tel.: (095)063-35-83, <https://orcid.org/0009-0009-1058-5237>.

SEX DIFFERENCES IN THE BEHAVIOR OF RATS IN THE EARLY PERIOD OF MILD EXPLOSION-INDUCED BRAIN INJURY

Abstract. Blast-induced brain injury is becoming increasingly common due to the large number of military conflicts, which is a major concern for both the military and civilians. Modern scientific data on sex-dependent pathophysiological studies are very controversial and multidirectional. The aim of this study was to determine the behavioral characteristics of rats of different sexes in the early period of mild blast-induced traumatic brain injury. The study carried out on 36 sexually mature female Wistar rats weighing 220-270 g, aged 6-7 months. The selected rats were randomly divided into three groups: I - experimental group (n=6), animals were anesthetized with halothane (Halothan Hoechst AG, Germany), fixed and modeled



blast-induced injury by generating a baroacoustic wave with an overpressure of 26 ± 36 kPa, II - sham group (n=6), animals were subjected only to inhalation anesthesia with halothane and fixation, and III - intact group (n=6). Behavioral activity was studied on days 21 and 28 after the injury using the Open Field test. Each animal was observed for 3 minutes and the number of crossed squares (horizontal locomotor activity), vertical posts (vertical locomotor activity), the number of burrows examined, the number of complete and incomplete groomings, and the number of defecation acts and boluses were counted. Our study showed the presence of sex differences in the behavior of rats in the early period of mild blast-induced traumatic brain injury. Females of the experimental group did not have significant differences compared to the sham and intact groups. While males showed anxiety and increased emotionality. The analysis of the comparison of behavioral indicators in the Open Field test between females and males of the experimental group showed an increase in mobility in the horizontal and vertical planes, which indicates greater anxiety in females, as well as an increase in the number of burrows, which indicates greater anxiety and fear in females with TBI. However, males showed an increase in emotional response in the early posttraumatic period.

Keywords: blast injury, brain, sex, rat, open field, behavior.

Постановка проблеми. На сьогоднішній день в Україні зросла кількість вибухо-індукованих травм головного мозку (ВІТГМ), що пов'язано з високою бойовою активністю через повномасштабне вторгнення російських військ. Відомо, що навіть легка ВІТГМ має різні симптоми протягом усього посттравматичного періоду [1]. У гострому і ранньому періоді спостерігаються когнітивно-поведінкові зміни у вигляді порушення пам'яті, емоційної складової, розвиток тривожності [2, 3]. Надалі, особливо при відсутності патогенетичного лікування, ці зміни прогресують. Це пов'язано з тим, що ВІТГМ є дифузним пошкодженням в результаті дії вибухової хвилі, а надалі запускається каскад патобіохімічних процесів, що призводять до вторинної альтерації з порушенням метаболізму клітин головного мозку [3]. Досліджено, що запускається оксидативний стрес, а нейрони - особливо чутливі до нього через морфологічні і фізіологічні особливості [3, 4]. Надалі, порушення метаболізму призводить до нейродегенеративних змін головного мозку, що, в свою чергу, призводить до погіршення когнітивних і поведінкових функцій головного мозку, зниження працездатності та до значного зниження якості життя [5, 6]. Проте, вважаючи велику кількість досліджень ВІТГМ, проблемою є те, що більшість з них проводяться на особинах чоловічої статі. В той час як у наше сьогодні ми спостерігаємо залучення великої кількості жінок до військових подій, що вимагає проведення додаткових досліджень залежних від статі особливостей перебігу ВІТГМ. Тим паче, що попередні дослідження вказують на певні відмінності, що залежать від статі, у перебігу черепно-мозкових травм головного мозку різного генезу [7].



Аналіз останніх досліджень і публікацій. Вибухо-індукована травма головного мозку набуває все більшої розповсюдженості через велику кількість військових конфліктів, що викликає велике занепокоєння як у військових, так і у цивільного населення [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Сучасні наукові дані, що стосуються залежних від статі патофізіологічних досліджень дуже суперечливі і різноспрямовані [15]. Це пов'язано з невеликою кількістю досліджень, які є різноспрямованими (у різні посттравматичні періоди, оцінка різних функціональних показників головного мозку, відрізняються за віком, видом експериментальних тварин, особливостями експериментального моделювання ВІТГМ) [17]. Тож, при активному обговоренні вказаної проблеми, не достатньо дослідженими є особливості когнітивно-поведінкових змін, що залежать від статі у різні періоди після ВІТГМ.

Мета статті - з'ясувати особливості поведінки щурів різної статі у ранньому періоді легкої вибухо-індукованої травми головного мозку легкого ступеня.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 36 статевозрілих щурах 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 за статевою ознакою: 1- самці, 2 - самиці. Тварини кожної з цих груп також рандомно поділені на: I - експериментальна група (1 - n=6, 2 n=6), тварин якої наркотизували галотаном (Halothan Hoechst AG, Germany), фіксували та моделювали вибухо-індуковану травму шляхом генерації бароакустичної хвилі з надлишковим тиском 26 ± 36 кПа на власноруч виготовленому пристрої [18]. Щуриць, після наркотизації, фіксували в горизонтальному положенні на животі головним кінцем до дульного зрізу пристрою на відстані до 5 см. II - контрольна група (1 - n=6, 2 n=6), тварини якої піддавались тільки інгаляційному наркозу галотаном і фіксації в горизонтальному положенні. III - інтактна група (1 - n=6, 2 n=6). II та III групи створені для відмежування дії додаткових патогенних факторів (наркоз, фіксування). Надлишковий тиск вимірювали за допомогою електронного манометра ВІТ02В-10В ("AEP transducers", Italy).

Поведінкову активність досліджували за допомогою тесту "Відкрите поле", для проведення якого використовували стандартну установку – велика прямокутна камера (100x100 см) зі стінками заввишки 40 см. Підлога була поділена на 25 (5x5см) рівних квадратів. На перетині ліній кожного квадрату було розміщено отвір діаметром 1см. Дослідження поведінки проводили у ранній період ВІТГМ на 21 та 28 добу після відтворення модельного стану. За



кожною твариною спостерігали 3 хвилини і підраховували кількість пересічених квадратів – горизонтальна рухова активність (ГРА), вертикальних стійок – вертикальна рухова активність (ВРА), число обстежених норок, кількість грумінгів повних та неповних, а також кількість актів і болюсів дефекації [19].

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). Отримані результати вважалися статистично достовірними при $p < 0.01$, $p < 0.05$.

Виклад основного матеріалу.

Щоб перевірити чи існують статеві відмінності між самицями і самцями у ранньому періоді (21 та 28 доба посттравматичного періоду) легкої ВІТГМ, ми провели дослідження у тесті «Відкрите поле» у трьох групах (експериментальна, контрольна та інтактна) самиць і трьох групах (експериментальна, контрольна та інтактна) самців та порівняли отримані результати.

Аналіз поведінки самиць (табл. 1) не показав суттєвих змін при порівнянні експериментальної групи з контрольною та інтактною. Хоча тварини контрольної групи демонстрували зміни в горизонтальній та вертикальній активності. Таку поведінку на 21-шу та 28-му добу неможна пов'язати з дією галотану, проте, ми вважаємо, що контрольним щурам знадобилось більше часу для адаптації до «Відкритого поля».

Таблиця 1

Поведінка самиць у ранньому періоді легкої вибухо-індукованої травми

Показники поведінки	21 доба (M±SD)			28 доба (M±SD)		
	I група	II група	III група	I група	II група	III група
ГРА (кількість)	10,2±1,6	8,8±0,7**	10.2±0,7	10.2±1.6*	19.5±1*	5.7±0.5
ВРА (кількість)	2.8±0.7**	0.7±1.5**	1.2±0.4	1.5±0.5*	3±0.6**	0.6±0.5
Норки (кількість)	3.5±1.8	2.3±0.5	2.7±0.7	3±1.2	7.5±1*	2±0.6
Повний грумінг (кількість)	7±2	2.3±1.1*	5±1.5	1.7±0.5*	2.3±0.5*	8±1
Неповний грумінг (кількість)	1.2±1**	0	0.8±0.3	0	1±1	0
Акти дефекацій (кількість)	0	0	0	0	0	0
Болюси дефекацій (кількість)	0	0	0	0	0	0

Примітка: *- $p < 0.01$, ** $p < 0.05$.



В той час як самиці експериментальної групи демонстрували підвищені адаптивні реакції, адже, враховуючи однаковий з контрольними тваринами вплив галотану, вони швидше відновили поведінку.

В цей же час самці демонстрували більшу горизонтальну і вертикальну рухову активність (табл. 2) і пригнічення норкового рефлексу, а також підвищення емоційності. Такі зміни свідчать про збереження тривожності у самців експериментальної групи у порівнянні з контрольними та інтактними щурами.

Таблиця 2

Поведінка самців у ранньому періоді легкої вибухо-індукованої травми

Показники поведінки	21 доба (M±SD)			28 доба (M±SD)		
	I група	II група	III група	I група	II група	III група
ГРА (кількість)	8.2±1*	6.6±0.5	6.9±0.9	6.7±1.4	3.7±0.7	3.4±0.5
ВРА (кількість)	0.8±0.8*	2.6±0.8	2.4±1	1.3±0.5*	2.9±0.8	2.7±0.7
Норки (кількість)	1.2±0.8	8.4±0.8	8.6±1.1	1.5±0.8	7±0.8	7.6±0.5
Повний грумінг (кількість)	1.8±1	1.3±0.7	1.7±1	1±0.4	1±0.4	2±0.4
Неповний грумінг (кількість)	1.2±1**	0	0.8±0.3	0	1±0.4	0
Акти дефекацій (кількість)	0.7±0.3	0.7±0.3	0.9±0.5	0.8±0.4	0.6±0.4	0.4±0.4
Болюси дефекацій (кількість)	1.2±0.3	0.9±0.3	0.9±0.3	1.7±0.7	0.9±0.8	0.6±0.7

Примітка: *- $p < 0.01$, ** $p < 0.05$.

Порівняння показників поведінки у тесті «Відкрите поле» у 21-шу та 28-му добу дослідження між самицями і самцями показав, що самиці як експериментальної, так і контрольної та інтактною груп поводитись більш активно.

Про це свідчить збільшення ВРА, ГРА, кількість обстежених норок, кількість грумінгів. Проте, у самців спостерігали підвищену емоційність, про що свідчили кількість актів і болюсів дефекацій.

Для встановлення статевих відмінностей у поведінці, порівняли показники між самицями та самцями експериментальних груп (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняння показників поведінки у тесті «Відкрите поле» між самицями та самцями експериментальної групи

Доба/Показники	ГРА	ВРА	Норки	Повний грумінг	Неповний грумінг	Акти дефекацій	Болюси дефекацій
21 доба	↑20%	↑71%	↑66%	↑74%	=	↓100%	↓100%
28 доба	↑34%	↑13%	↑50%	↑41%	=	↓100%	↓100%

Примітка: відмінність у % при порівнянні показників самиць із показниками поведінки самців.



Аналіз порівняння показників поведінки у тесті «Відкрите поле» між самицями та самцями експериментальної групи показав підвищення рухливості в горизонтальній і вертикальній площині, що свідчить про більшу тривожність у самиць, а також збільшення кількості норок, що свідчить про більшу тривожність і страх у самиць з ВІТГМ. Проте, у самців спостерігали підвищення емоційної реакції у ранньому посттравматичному періоді.

З літературних джерел відомо, що жінки з ЧМТ більше скаржаться на тривогу, головний біль, дратівливість, що збігається з нашими результатами. Проте, як вважають клініцисти, ці скарги є поширеними завдяки тому, що жінки більш прискіпливі до свого здоров'я і вчасно, на відміну від чоловіків, звертаються до лікаря.

В однорідних за статтю групах дослідження було встановлено, що самиці щурів демонстрували підвищені адаптивні реакції, які ми пов'язуємо з особливостями, що залежать від статі, а саме статевих гормонів. Адже, наряду з клінічними даними, експериментально встановлено нейропротекторну функцію жіночих статевих гормонів [20]. Вважається, що стероїди, такі як прогестерон та їх метаболіти, захищають гліальні клітини та нейрони, запобігаючи набряку, некрозу, апоптозу та запаленню мозку [21, 22]. Однією з головних геномних дій прогестерону є посилення експресії BDNF (Brain-Derived Neurotropic Factor), білка з сімейства нейротрофінів. BDNF у свою чергу посилює нейрогенез, збільшує виживання шанс виживання пошкоджених нейронів, стимулює їх ріст і диференціацію, тим самим прискорюючи відновлення нейронів або допомагаючи їх заміщенню з подальшим формуванням синаптичних зв'язків. Така дія BDNF обумовлена приєднанням до тірозинкінази B, із подальшою активацією сигнального білку Ras, який запускає проліферативні сигнальні шляхи MAPK (ERK1/2), PI-3K/Akt.

Окрім впливу BDNF-опосередкованого впливу на MAPK (ERK1/2), PI-3K/Akt, прогестерон самостійно, негеномним механізмом позитивно впливає на активність проліферативних сигнальних шляхів. Крім власне проліферативних властивостей які проявляються після активації MAPK сигнального шляху, відбувається посилення експресії протиапоптотичних білків, наприклад Bcl-2. Що у свою чергу також збільшує виживання ушкоджених нейронів разом з BDNF [24, 25, 26].

Також відрізняється патоморфологічна картина. У самців ураження головного більш значне у порівнянні із самицями [26].

Підсумовуючи дані дослідження черепно-мозкових травм, можемо дійти висновку, що у самиць при вибухо-індукованій травмі має місце нейропротекторний ефект статевих гормонів.

Висновки з даного дослідження. Наше дослідження показало наявність статевих відмінностей у поведінці щурів у ранньому періоді легкої вибухо-



індукованої травми головного мозку. Самиці експериментальної групи не мали значних відмінностей у порівнянні з контрольною та інтактною групами. В той час, як самці демонстрували тривожність і підвищену емоційність. Аналіз порівняння показників поведінки у тесті «Відкрите поле» між самицями та самцями експериментальної групи показав підвищення рухливості в горизонтальній і вертикальній площині, що свідчить про більшу тривожність у самиць, а також збільшення кількості норок, що свідчить про більшу тривожність і страх у самиць з ВІТГМ. Проте, у самців спостерігали підвищення емоційної реакції у ранньому посттравматичному періоді.

Перспективи подальших досліджень. Надалі перспективним є дослідження патоморфологічних і гормональних змін та встановлення статевих відмінностей у щурів з вибухо-індукованою травмою головного мозку.

Література:

1. Improvement in cognitive dysfunction following blast induced traumatic brain injury by thymosin $\alpha 1$ in rats: Involvement of inhibition of tau phosphorylation at the Thr205 epitope / Q.X. Shi, B. Chen, C. Nie [et al.] // Brain Res. - 2020. - V. 1747. - 147038. doi: 10.1016/j.brainres.2020.147038.
2. Колдунов В.В. Поведінкові порушення у тесті «Відкрите поле» самиць у гострому періоді вибухо-індукованої травми головного мозку / В.В. Колдунов, К.С. Козлова, Г. А. Клопоцький // Перспективи та інновації науки. - 2023. - Т. 16, 34. - С. 865-876.
3. 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. Medicini perspektivi. 2022. Т. 27, 22(3). Р. 27–32. doi:10.26641/2307-0404.2022.3.265769.
4. Kozlova Yu.V. Changes of trace elements in cerebellum and their influence on the rats behavior in elevated plus maze in the acute period of mild blast-induced brain injury / Yu.V. Kozlova, S.V. Kozlov // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. - 2023. - V. 78. 127189. 1-6. doi:10.1016/j.jtemb.2023.127189.
5. 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.
6. 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.
7. Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats / P. Knight, R. Chellian, R. Wilson [et al.] // Pharmacol Biochem Behav. - 2021. - V. 204. - 173168. doi: 10.1016/j.pbb.2021.173168.
8. Sex differences in anxiety-like behaviors in rats / J.L. Scholl, A. Afzal, L.C. Fox [et al.] // Physiol Behav. - 2019. - V. 211. - 112670. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.112670.
9. Dissimilar anxiety-like behavior in prepubertal and young adult female rats on acute exposure to aluminium / T. Sengupta, S. Ghosh, T.A. Gaur, P. Nayak // Cent Nerv Syst Agents Med Chem. - 2021. - V. 21, N 3. - P. 187-194. doi: 10.2174/1871524922666211231095507.
10. 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. - 112899. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.112899.



11. Novelty-induced locomotor behavior predicts heroin addiction vulnerability in male, but not female, rats / B.N. Kuhn, N. Cannella, A.D. Crow [et al.] // *Psychopharmacology*. - 2022. - V. 239, N 11. - P. 3605-3620. doi: 10.1007/s00213-022-06235-0.
12. Pires G.N. Effects of sleep restriction during pregnancy on postpartum maternal behavior in female rats / G.N. Pires, S. Tufik, M.L. Andersen // *Behav Processes*. - 2020. V. 179. - 104200. doi: 10.1016/j.beproc.2020.104200.
13. Giacometti L.L. Sex and estrous-phase dependent alterations in depression-like behavior following mild traumatic brain injury in adolescent rats / L.L. Giacometti, J.W. Huh, R. Raghupathi // *J Neurosci Res*. - 2022. - V. 100, N 2. - P. 490-505. doi: 10.1002/jnr.24989.
14. 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. - 001664. doi: 10.1124/jpet.123.001664.
15. Haynes N. Literature review of sex differences in mTBI / N. Haynes, T. Goodwin // *Mil Med*. - 2023. - V. 188, N 5-6. - P. e978-e984. doi: 10.1093/milmed/usab472.
16. Kawa L. Sex-specific differences in rodents following a single primary blast exposure: focus on the monoamine and galanin systems / L. Kawa, U.P. Arborelius, T. Hökfelt, M. Risling // *Front Neurol*. - 2020. - V. 11. - 540144. doi: 10.3389/fneur.2020.540144.
17. Limbic responses following shock wave exposure in male and female mice / E.H. McNamara, L.B. Tucker, J. Liu [et al.] *Front Behav Neurosci*. - 2022. - V. 16. - 863195. doi: 10.3389/fnbeh.2022.863195.
18. Спосіб моделювання порушень кровообігу органів кровообігу органів репродуктивної системи. – Патент на корисну модель. Патент № 127287 У. Бюл. № 14, 25.07.2018. – Кошарний В.В., Каграманян А.К., Стусь В.П., Абдул-Огли Л.В., Козлов С.В., Козлова Ю.В., Дуденко В. Г., Вовк О.Ю., Черно В.С.
19. Bureš J. Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior / J. Bureš, O. Burešová, J.P. Huston // Elsevier sci publ. Amsterdam-New Yourk. - 1983. - p. 399.
20. Caplan H.W. Do microglia play a role in sex differences in TBI? / H.W. Caplan, C.S. Cox, S.S. Bedi // *J Neurosci Res*. - 2017. - V. 95, N 1-2. - P. 509-517. doi: 10.1002/jnr.23854.
21. Sex differences in traumatic brain injury: a multi-dimensional exploration in genes, hormones, cells, individuals, and society / C. Ma, X. Wu, X. Shen [et al.] // *Chin Neurosurg J*. - 2019. - V. 5. - P. 24. doi: 10.1186/s41016-019-0173-8.
22. Progesterone-mediated neuroprotection in central nervous system disorders / T.B. Bassani, C.S. Bartolomeo, R.B. Oliveira, R.P. Ureshino // *Neuroendocrinology*. - 2023. - V.113, N1. - P. 14-35. doi: 10.1159/000525677.
23. Singh M. Progesterone and neuroprotection / M. Singh, C. Su // *Horm Behav*. - 2013. - V. 63, N 2. - P. 284-90. doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.06.003.
24. Progesterone increases brain-derived neurotrophic factor expression and protects against glutamate toxicity in a mitogen-activated protein kinase- and phosphoinositide-3 kinase-dependent manner in cerebral cortical explants / P. Kaur, P.K. Jodhka, W.A. Underwood [et al.] // *J Neurosci Res*. V. 85, N 11. - P. 2441-2449. doi: 10.1002/jnr.21370.
25. Yoshii A. BDNF induces transport of PSD-95 to dendrites through PI3K-AKT signaling after NMDA receptor activation / A. Yoshii, M. Constantine-Paton // *Nature neuroscience*. - 2007. - V.10. - P. 702-711. doi: 10.1038/nn1903.
26. Sex hormones modulate pathogenic processes in experimental traumatic brain injury / C. Götz, F.P. Kirchhoff, J. Westerhorstmann [et al.] // *J Neurochem*. - 2019. - V. 150, N 2. - 173-187. doi: 10.1111/jnc.14678.



References:

1. Shi Q.X., Chen B., Nie C., Zhao Z.P., Zhang J.H., Si S.Y., Cui S.J., Gu J.W. (2020). Improvement in cognitive dysfunction following blast induced traumatic brain injury by thymosin $\alpha 1$ in rats: Involvement of inhibition of tau phosphorylation at the Thr205 epitope. *Brain Res.*, 1747:147038. doi: 10.1016/j.brainres.2020.147038.
2. Koldunov V.V., Kozlova K.S., Klopotskyi H.A. (2023). Behavioral disorders in the Open Field test of female rats in the acute period of blast-induced traumatic brain injury. *Prospects and innovations of science.*, 16(34):865-876.
3. 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. *Medicini perspektivi.*, 27,22(3):27–32. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265769>
4. Kozlova Yu.V., Kozlov S.V. (2023). Changes of trace elements in cerebellum and their influence on the rats behavior in elevated plus maze in the acute period of mild blast-induced brain injury. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 78,127189:1-6. doi:10.1016/j.jtemb.2023.127189.
5. 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.
6. 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.
7. Knight P., Chellian R., Wilson R., Behnood-Rod A., Panunzio S., Bruijnzeel A.W. (2021). Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav.*, 204:173168. doi: 10.1016/j.pbb.2021.173168.
8. Scholl J.L., Afzal A., Fox L.C., Watt M.J., Forster G.L. (2019). Sex differences in anxiety-like behaviors in rats. *Physiol Behav.*, 211:112670. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.112670.
9. Sengupta T., Ghosh S., Gaur T.A., Nayak P. (2021). Dissimilar anxiety-like behavior in prepubertal and young adult female rats on acute exposure to aluminium. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.*, 21(3):187-194. doi: 10.2174/1871524922666211231095507.
10. 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.
11. Kuhn B.N., Cannella N., Crow A.D., Roberts A.T., Lunerti V., Allen C., Nall R.W., Hardiman G., Woods L.C.S., Chung D., Ciccocioppo R., & Kalivas P.W. (2022). Novelty-induced locomotor behavior predicts heroin addiction vulnerability in male, but not female, rats. *Psychopharmacology (Berl.)*, 239(11):3605-3620. doi: 10.1007/s00213-022-06235-0.
12. Pires G.N., Tufik S., & Andersen M.L. (2020). Effects of sleep restriction during pregnancy on postpartum maternal behavior in female rats. *Behav Processes.*, 179:104200. doi: 10.1016/j.beproc.2020.104200.
13. Giacometti L.L., Huh J.W., & Raghupathi R. (2022). Sex and estrous-phase dependent alterations in depression-like behavior following mild traumatic brain injury in adolescent rats. *J Neurosci Res.*, 100(2):490-505. doi: 10.1002/jnr.24989.
14. 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.



15. Haynes N., Goodwin T. (2023). Literature review of sex differences in mTBI. *Mil Med.*, 188(5-6):e978-e984. doi: 10.1093/milmed/usab472.
16. Kawa L., Arborelius U.P., Hökfelt T., Risling M. (2020). Sex-specific differences in rodents following a single primary blast exposure: focus on the monoamine and galanin systems. *Front Neurol.*, 11:540144. doi: 10.3389/fneur.2020.540144.
17. McNamara E.H., Tucker L.B., Liu J., Fu A.H., Kim Y., Vu P.A., McCabe J.T. (2022). Limbic responses following shock wave exposure in male and female mice. *Front Behav Neurosci.*, 16:863195. doi: 10.3389/fnbeh.2022.863195.
18. 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.
19. Bureš J., Burešová O., Huston J.P. (1983). Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior. Elsevier sci publ. Amsterdam-New Yourk., p. 399.
20. Caplan H.W., Cox C.S., Bedi S.S. (2017). Do microglia play a role in sex differences in TBI? *J Neurosci Res.*, 95(1-2):509-517. doi: 10.1002/jnr.23854.
21. Ma C., Wu X., Shen X., Yang Y., Chen Z., Sun X., Wang Z. (2019). Sex differences in traumatic brain injury: a multi-dimensional exploration in genes, hormones, cells, individuals, and society. *Chin Neurosurg J.*, 4;5:24. doi: 10.1186/s41016-019-0173-8.
22. Bassani T.B., Bartolomeo C.S., Oliveira R.B., Ureshino R.P. (2023). Progesterone-Mediated Neuroprotection in central nervous system disorders. *Neuroendocrinology*, 113(1):14-35. doi: 10.1159/000525677.
23. Singh M. Su C. (2013). Progesterone and neuroprotection. *Horm Behav.* 63(2):284-90. doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.06.003.
24. Kaur P., Jodhka P.K., Underwood W.A., Bowles C.A., de Fiebre N.C., de Fiebre C.M., Singh M. (2007). Progesterone increases brain-derived neurotrophic factor expression and protects against glutamate toxicity in a mitogen-activated protein kinase- and phosphoinositide-3 kinase-dependent manner in cerebral cortical explants. *J Neurosci Res.*, 15;85(11):2441-9. doi: 10.1002/jnr.21370.
25. Yoshii A., Constantine-Paton M. (2007). BDNF induces transport of PSD-95 to dendrites through PI3K-AKT signaling after NMDA receptor activation. *Nature neuroscience.* 10. 702-11. 10.1038/nn1903.
26. Gölz C., Kirchhoff F.P., Westerhorstmann J., Schmidt M., Hirnet T., Rune G.M., Bender R.A., Schäfer M.K.E. (2019). Sex hormones modulate pathogenic processes in experimental traumatic brain injury. *J Neurochem.*, 150(2):173-187. doi: 10.1111/jnc.14678.

